

·综述·

Hippo 信号通路在缺血性脑卒中的作用及相关研究进展

潘蕊¹, 张铭²

(1. 河南中医药大学康复医学院, 河南 郑州 450046; 2. 河南中医药大学第一附属医院康复科, 河南 郑州 450000)

摘要:缺血性脑卒中(IS)是一种常见的中枢神经系统疾病。Hippo 信号通路可通过参与脑损伤相关的神经再生、细胞凋亡、炎症反应、氧化应激等多种病理生理过程影响 IS 的发生发展及预后。本文就 Hippo 信号通路在 IS 中的作用机制及通路间互作进行系统性总结, 以期为今后临床上治疗 IS 提供更多的选择及思路。

关键词: Hippo 信号通路; 缺血性脑卒中; 神经保护; 炎症反应; 氧化应激

中图分类号: R74 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2024)06-0976-07

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).20241021.004

The Role of Hippo Signaling Pathway in Ischemic Stroke and Related Research Progress

PAN Rui¹, ZHANG Ming²

(1. School of Rehabilitation, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

Correspondence to: ZHANG Ming; E-mail: zhm7919@sina.com

Abstract: Ischemic stroke (IS) is a common disease of the central nervous system. Hippo signaling pathway can affect the occurrence, development and prognosis of IS by participating in various pathophysiological processes related to brain injury, such as nerve regeneration, apoptosis, inflammation and oxidative stress. In this paper, the mechanism of action of Hippo signaling pathway in IS and the interaction between pathways are systematically summarized, in order to provide more options and ideas for the future clinical treatment of IS.

Key words: Hippo signaling pathway; ischemic stroke; neuroprotection; inflammatory response; oxidative stress

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2024, 45(6): 976-982]

缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)是指由于脑局部供血中断导致脑组织缺血缺氧,进而引发神经功能受损甚至死亡的一种中枢神经系统疾病^[1-2]。目前,组织型纤溶酶原激活剂(tissue-type plasminogen activator, tPA)是FDA唯一获批用于治疗急性IS的血栓溶解药物^[3],但其存在治疗窗较窄以及并发脑缺血/再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤等问题^[4],因而溶栓治疗受到限制。IS的发病

机制十分复杂,涉及到炎症反应、氧化应激、细胞凋亡、铁死亡等病理生理过程。近几年,研究发现, Hippo 信号通路可以通过减轻氧化应激,抑制细胞凋亡,促进神经再生等过程介导 IS 的发生发展。因此,深入研究 Hippo 信号通路在调控 IS 的不同机制中的作用,寻找发挥神经保护的潜在靶点,有望为 IS 的临床治疗提供新视角。

Hippo 信号通路也称为 Salvador/Warts/Hippo

收稿日期: 2024-06-01

录用日期: 2024-09-22

基金项目: 河南省中医药科学研究专项(20-21ZY1017); 河南省中医药传承与创新人才工程(仲景工程)-拔尖人才(CZ0325-14); 河南省中医学“双一流”创建科学研究专项(HSRP-DFCTCM-2023-3-11)

作者简介: 潘蕊, 第一作者, 研究方向: 脑卒中常见功能障碍的中西医结合研究, E-mail: 1551132664@qq.com; 张铭, 通信作者, 副主任医师, 研究方向: 脑卒中常见功能障碍的中西医结合研究, E-mail: zhm7919@sina.com

(SWH)通路,最初是在果蝇组织生长筛选中发现的,其主要功能是限制组织再生并调节细胞增殖、分化和迁移^[5]。迄今为止,Hippo信号通路不仅被证明在治疗癌症中起重要作用,在中枢神经系统常见的疾病中,如IS、帕金森病、阿尔茨海默病的发生发展中同样发挥关键作用^[6]。据报道,急性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)发生后,Hippo信号通路通过调节其下游效应分子的表达,能够减轻大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)大鼠的神经功能缺损、炎症反应并减少脑梗死面积^[7]。由此可见,Hippo信号通路作为一种关键的调控网络,在IS的发生发展中扮演了关键角色。笔者将详细介绍Hippo信号通路并阐明其在调控IS不同机制中的作用,探讨Hippo信号通路与其他神经信号通路的交叉作用。

1 Hippo信号通路的结构与功能

Hippo信号通路是一种在进化过程中高度保守的信号转导通路,在细胞增殖、分化、发育以及凋亡等生物过程中发挥重要作用^[8]。该通路的主要核心成分包括哺乳动物STE20样蛋白激酶1/2(mammalian sterile 20-like protein kinase 1/2, MST1/2)、大肿瘤抑制同源物1/2(large tumor suppressor homolog 1/2, LATS1/2)、下游效应因子Yes相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)和具有PDZ结合基序的转录共激活因子(WWTR1,也称为TAZ)以及衔接蛋白萨尔瓦多蛋白同源物1(Salvador homologue 1, SAV1)和MOB蛋白1(MOB kinase activator 1, MOB1)等组成^[9-10]。

Hippo信号通路的核心部分由上游的激酶级联转录和下游的效应因子组成。其中,MST1/2激酶作为该通路上游蛋白,能够在SAV1和神经纤维蛋白2(neurofibromin 2, Nf2)等支架蛋白的促进下,磷酸化并激活LATS1/2激酶和调控蛋白MOB1,活化的LATS1/2能够介导YAP/TAZ的磷酸化,抑制其进入细胞核,完成Hippo信号通路的激活^[11]。相反,该通路受到抑制时,未磷酸化的YAP/TAZ则会易位进入细胞核,并与核内转录增强因子(TEA Domain family member1-4, TEAD1-4)结合形成复合物YAP/TAZ-TEAD。它能够调节靶基因的表达,如结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast

growth factor 1, FGF1)和神经肽-1(neuropilin-1, NRP1)等,进而促进细胞生长和增殖,并抑制凋亡基因的表达等^[12-13]。含有WW和C2结构域的蛋白家族(WWCs蛋白家族)是一种重要的信号转导蛋白,通过与Hippo通路的核心激酶相互作用,调节这些激酶的活性,从而影响通路的状态。已有研究发现^[10],WWCs蛋白直接与LATS1/2和SAV1相互作用,而SAV1又可MST1/2磷酸化并激活LATS1/2,调节Hippo信号的转导^[14]。此外,另有研究发现^[15],LATS1/2激酶的活性在缺失Nf2和WWCs蛋白的细胞和组织中显著降低,而MST1/2的激酶活性则不受影响,证明了Nf2和WWCs蛋白能够直接磷酸化LATS1/2。

哺乳动物中枢神经系统中Hippo信号通路的激活和失活过程见图1。

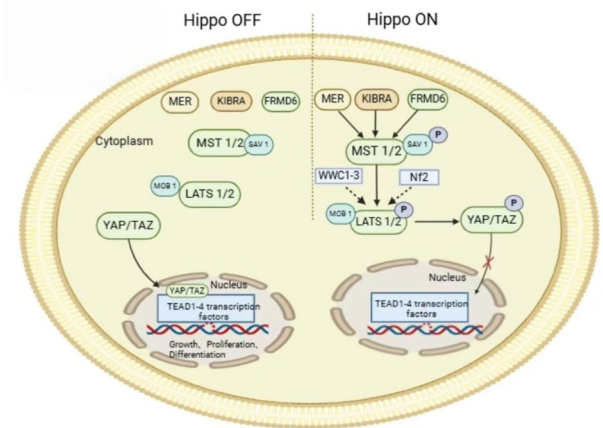


图1 哺乳动物中枢神经系统中的Hippo通路两种状态
Fig. 1 Two states of Hippo pathway in mammalian central nervous system

最新研究发现^[16-17],Hippo信号通路与心血管疾病密切相关,该信号通路的激活能够介导炎症和纤维化的发生,抑制心肌细胞再生。相反,抑制Hippo信号通路,能够促进YAP的核易位,进而减少心肌纤维化,改善心脏功能^[18]。除此之外,Hippo信号通路与神经退行性疾病的发生发展密切相关,例如抑制MST1能够减轻肌萎缩侧索硬化症小鼠的神经元毒性并降低死亡率^[19];磷酸化的MST1在亨廷顿病(Huntington's disease, HD)患者的大脑皮层中显著增加。同时,HD患者大脑皮层中的YAP核定位均降低^[20]。另有研究发现,敲除小胶质细胞中的MST1可防止急性I/R诱导的神经炎症和脑损伤^[21]。由此可见,Hippo信号通路在治疗IS中具有

促进神经元再生、分化以及减轻炎症反应等多重作用,具体如图2所示。

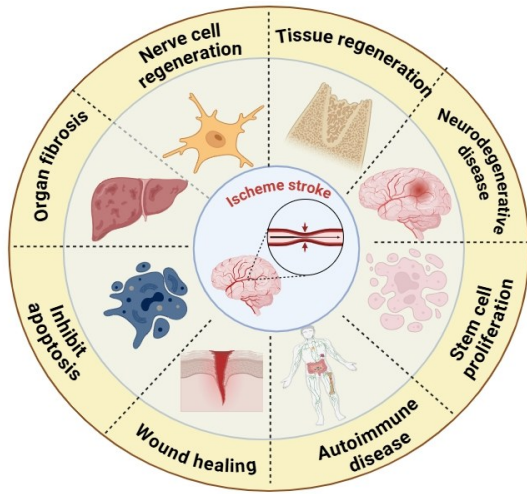


图2 Hippo通路在治疗IS中的功能多样性
Fig. 2 Hippo pathway for the treatment of diverse functions in IS

2 Hippo信号通路在IS发生发展中的作用

2.1 神经保护和再生

大脑能量消耗占人体总能量的20%–25%,而线粒体则是细胞内的能量生产中心,在维持神经元功能和存活中扮演着重要角色。脑缺血后,线粒体会发生多种功能障碍,包括ATP生成减少、氧化应激增加、膜电位丧失、线粒体自噬和裂变等。研究发现^[22],上调MST 1可引起动力相关蛋白1(dynamin-related protein1, Drp1)从细胞质迁移到线粒体表面,从而激活线粒体裂变,而过度的线粒体裂变则会导致膜电位丧失、活性氧(reactive oxygen species, ROS)过量产生,从而加重细胞死亡和炎症反应。另有研究^[23–24]发现,YAP和TAZ能够调控神经干细胞增殖以及分化为神经元或其他类型的神经细胞,促进脑部受损区域的神经细胞再生,这种机制有助于受损神经网络的重建。一项动物实验发现^[20],在阿尔兹海默病小鼠体内, β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)的沉积会促进MST 1表达上调,继而磷酸化叉头框蛋白O3a(forkhead box protein O3a, FOXO3a),激活细胞凋亡途径,导致神经元死亡。综上所述,Hippo信号通路的关键蛋白与神经再生存在密切关系,深入研究相关靶点

将有助于改善IS后神经功能恢复。

2.2 炎症反应

IS会引起大量炎性介质的释放和免疫细胞的浸润,进而通过一系列炎症级联反应,导致神经元的损伤。其中,促炎因子主要包括白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等,抗炎因子主要有白介素-4(interleukin-4, IL-4)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)等。研究发现^[25],电针干预可通过上调MCAO大鼠脑组织中YAP的表达,抑制Hippo信号通路的激活,从而降低了IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎因子的表达水平,减轻了脑缺血后的神经炎症。小胶质细胞是中枢神经系统中常驻的免疫细胞,可分为促炎M1型和抗炎M2型,其活化和表型转化不仅参与炎症反应,同时也发挥着支持和调节神经元功能的重要作用。研究发现^[26],下调MST 1可抑制小胶质细胞的激活,进而减轻了I/R引起的神经元损伤。Chen等^[27]在MCAO大鼠中发现,电针可通过下调Hippo信号通路抑制小胶质细胞向M1极化,进而发挥抗炎作用并减轻缺血性脑损伤。星形胶质细胞是中枢神经系统中丰富的胶质细胞,在神经炎症中起着关键作用。此外,Huang等^[28]通过建立氧-葡萄糖剥夺/再灌注(oxygen glucose deprivation, OGD/R)模型发现,促进星形胶质细胞YAP的核易位可以提高细胞活力,并减少IL-6等炎症因子的释放。由此可见,通过调节MST 1/2及YAP等关键蛋白的表达,有助于减轻神经炎症反应,保护受损的神经组织。

2.3 细胞凋亡

细胞凋亡是一种常见的程序性细胞死亡方式,通常由缺血缺氧、能量代谢不足及兴奋性毒性等因素引起。B淋巴细胞瘤-2(bell lymphoma-2, Bcl-2)是一种重要的抗凋亡的蛋白,可通过抗氧化、抑制凋亡蛋白酶等发挥作用。相反地,Bcl-2关联X蛋白(Bcl-2 associated X, Bax)是BCL-2家族中的促凋亡蛋白,其可引起线粒体膜通透性的增加,释放细胞内的细胞色素C等凋亡因子,导致细胞凋亡^[29]。MST 1/2作为Hippo信号通路的上游激酶,在调控细胞凋亡过程中发挥重要作用。Shang等^[30]人发现,MST 1的过表达能够降低Bcl-2/Bax的水平,增加小鼠海马内的神经细胞凋亡,而敲除MST 1后,则抑制了神经元凋亡,提高了模型小鼠的空

间记忆能力。据报道^[31],YAP作为Hippo信号通路的主要效应因子,可通过调节葡萄糖摄取、增强自噬通量以及和TEAD转录因子结合等方式,抑制细胞凋亡,减少神经元死亡^[32]。嘌呤能受体P2Y(purinergic receptor P2Y, G protein-coupled 2, P2RY2)是神经系统中一种重要的基因,主要在调节神经元兴奋性、细胞凋亡等方面发挥关键作用。Xue等^[33]人发现,P2RY2在脑I/R损伤后表达上调,而其过表达可通过降低YAP的磷酸化水平,促进YAP核易位,从而抑制了缺血后的神经细胞凋亡。由此可见,通过调节Hippo信号通路相关因子的表达,可促进IS后受损细胞的凋亡和清除,还能为新生神经元的生长和神经网络的重建提供条件。

2.4 氧化应激

氧化应激是ROS及其他自由基的产生超过了机体抗氧化防御能力,从而导致细胞和组织损伤的状态。IS后,ROS的过度产生会破坏血脑屏障的完整性,进而导致大量的有害物质以及炎症介质等进入脑组织,加重脑缺血缺氧性损伤^[34]。Gong等^[35]在MCAO大鼠中发现,激活YAP能够防止I/R损伤后血脑屏障破坏,并发挥改善神经功能、减少脑梗死面积和抑制神经元凋亡的作用。另一些研究发现^[36],通过YAP抑制剂降低YAP的核表达,可降低血脑屏障的通透性,进而减轻脑I/R损伤。43 ku Tar DNA结合蛋白(recombinant Tar DNA binding protein 43 ku, TDP43)是一种多功能蛋白,其中CTFs35是该蛋白的主要表现形式。一项细胞实验中发现^[37],TDP43-CTFs35在MCAO小鼠脑组织内皮细胞中的表达水平显著升高,而其过表达可激活Hippo信号通路,降低紧密连接蛋白的表达水平,进而破坏血脑屏障的完整性。由此可见,Hippo信号通路的关键蛋白在调节氧化应激中发挥重要作用,这种机制不仅为IS的治疗提供了新的方向,也为其他相关疾病的研究和治疗提供了理论基础。

2.5 铁死亡

铁死亡作为一种独特的细胞死亡形式,其主要表现为脂质过氧化物的积累和抗氧化防御机制的失效。谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)是一种抗氧化酶,被认为是抑制铁死亡的关键靶点之一。长链脂肪酸-辅酶A连接酶4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)作为ACSL家族的一员,可催化脂肪酸的分解,参与脂质过氧化反应,从而介导铁死亡的发

生^[38]。据报道^[39],铁螯合还原酶1(ferric chelate reductase 1, FRRS1)作为将Fe³⁺还原为Fe²⁺的关键酶,其过表达可通过抑制Hippo信号通路的激活,进而上调GPX4的转录翻译及下调ACSL4的水平,改善了铁死亡引起的细胞损伤。然而,抑制Hippo信号通路对铁死亡会有相反的作用。Zhou等^[40]通过建立MCAO大鼠模型发现,Hippo信号通路的YAP与铁死亡相关的溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)呈正相关关系,通过激活Hippo信号通路能够抑制海马神经元铁死亡,从而减轻I/R损伤。综上所述,Hippo信号通路在铁死亡的调控中起着关键作用,这不仅为探讨铁死亡的机制提供了新的视角,也为相关疾病的治疗提供了潜在的靶点和新思路。

3 Hippo信号通路与其他信号通路的交叉作用

3.1 Hippo信号通路与NF- κ B信号通路

核因子kappa B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)信号通路在调节炎症反应中具有重要作用,通过炎症级联反应引起TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等炎症因子的大量产生,促进白细胞粘附和迁移,而过度的炎症反应导致神经元损伤和细胞凋亡,加剧机体的损伤^[41-42]。研究发现^[43],在蛛网膜下腔出血小鼠模型中,抑制MST1的表达能够激活NF- κ B-基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)信号通路进而改善小鼠的神经功能缺损、减少血脑屏障破坏及减轻神经炎症^[44]。已有报道,核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)作为调节细胞抗氧化防御和炎症反应的重要转录因子,是TAZ的下游靶点。Huang等^[45]人研究发现,TAZ通过与TEAD相互作用启动Nrf2的转录,并诱导Nrf2的核转位,增强抗氧化能力,同时减少细胞内ROS,从而减轻氧化应激反应,减少小胶质细胞凋亡,并抑制NF- κ B信号通路激活。

3.2 Hippo信号通路与PI3K/AKT信号通路

磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide-3 kinase, PI3K)/蛋白激酶B(perine-threonine kinase, AKT)信号通路是机体内研究最广泛的信号通路之一,其在I/R损伤中起关键调节作用^[46]。Gong等^[47]人发现,胰岛素样生长因子-1(insulin like growth

factor-1, IGF-1) 可通过 PI3K/AKT 信号通路上调 YAP/TAZ, 改善 I/R 损伤小鼠的神经功能缺损、减少神经元凋亡。越来越多的研究表明, Hippo 信号通路与 PI3K/AKT 信号通路互作在治疗癌症中具有关键作用。Thompson^[48]发现, PI3K/AKT 信号通路的激活可以抑制激酶 MST 1 的活性及其下游因子的转录, 从而促进细胞增殖。另一项研究同样发现^[49], PI3K/AKT 信号通路的抑制剂不仅能够抑制 AKT 的磷酸化, 还可降低 YAP 的表达, 进而抑制癌细胞的迁移和侵袭。这些结果表明, PI3K/AKT 信号通路的激活可以阻断 Hippo 信号通路, 导致细胞增殖。

3.3 Hippo 信号通路与 Wnt/ β -catenin 信号通路

Wnt/ β -连环蛋白信号通路(Wnt/ β -catenin signaling pathway, Wnt/ β -catenin) 一个重要的细胞信号转导通路, 在胚胎诱导、器官发育、细胞增殖、分化凋亡、组织稳态和干细胞维持等方面都发挥了重要的调节作用。其中, β -catenin 是 Wnt 信号通路中的关键分子, 调控着下游基因的表达, 调节细胞增殖和分化^[50]。据报道^[51], 在 Wnt 信号通路中, YAP 和 TAZ 可以抑制 β -catenin 的降解, 增强其转录活性从而促进细胞增殖和存活。Sahu 等^[52]在阿尔兹海默病大鼠模型中发现, 通过下调 MST 1/2 的表达, 抑制 Hippo 信号通路, 能够减少 A β 沉积、神

经炎症及减轻氧化应激, 同时增强了大鼠的 Wnt/ β -Catenin 信号传导。值得注意的是, YAP 作为 Hippo 信号通路的下游因子不仅能与 TEAD 结合, 它还同样调节着 Wnt 信号通路的转导。例如, 在神经干细胞中, 与 TEAD 相比, YAP- β -catenin 的结合能够激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 这种结合方式更有利于神经元的分化和再生^[53]。

4 小结与展望

首先, Hippo 信号通路在调控 IS 的氧化应激、神经保护及再生、炎症反应、细胞凋亡和铁死亡等方面起关键作用, 但其具体的分子机制尚未完全阐明。此外, Hippo 信号通路与 NF- κ B、PI3K/AKT 和 Wnt/ β -catenin 等信号通路存在交叉作用, 共同参与调控 IS 的相关机制。基于对 Hippo 信号通路的深入理解, 有望开发出靶向该通路的药物, 以干预上述潜在机制, 调节相关因子活性或增强其保护作用。综上所述, 尽管当前 Hippo 信号通路在 IS 治疗中面临诸多挑战, 但其作为潜在治疗靶点的前景广阔。未来研究应进一步揭示 Hippo 信号通路在 IS 的具体机制, 明确各关键因子的功能及其相互作用并不断深化机制研究和药物开发, 未来有望为临床治疗 IS 提供新的治疗思路和理论基础。

参考文献

- [1] Xie H, Gao M, Lin Y, et al. An emergency nursing and monitoring procedure on cognitive impairment and neurological function recovery in patients with acute cerebral infarction[J]. *Neuro Rehabilitation*, 2022, 51(1): 161-170.
- [2] Feske SK. Ischemic stroke[J]. *Am J Med*, 2021, 134(12): 1457-1464.
- [3] Tanaka K, Reeves MJ. Mobile stroke units and pursuit of intravenous tissue-type plasminogen activator treatment in the golden hour[J]. *Stroke*, 2023, 54(2): 426-429.
- [4] Orellana-Urzúa S, Rojas I, Libano L, et al. Pathophysiology of ischemic stroke: role of oxidative stress[J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(34): 4246-4260.
- [5] Chen M, Liu Y, Zuo M, et al. NEDD8 enhances Hippo signaling by mediating YAP1 neddylation[J]. *J Biol Chem*, 2024: 107512.
- [6] Wei X, Huang G, Liu J, et al. An update on the role of Hippo signaling pathway in ischemia-associated central nervous system diseases[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 162: 114619.
- [7] Wang Q, Xu S, Wang B, et al. Chemokine receptor 7 mediates miRNA-182 to regulate cerebral ischemia/reperfusion injury in rats[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(2): 712-726.
- [8] Zhong Z, Meng Z, Yu FX. Reconstructing the Hippo signaling network[J]. *Sci Bull (Beijing)*, 2023, 68(20): 2307-2310.
- [9] Ando T, Okamoto K, Ueda Y, et al. YAP/TAZ interacts with RBM39 to confer resistance against indisulam[J]. *Oncogenesis*, 2024, 13(1): 25.
- [10] Xie J, Wang Y, Ai D, et al. The role of the Hippo pathway in heart disease[J]. *Febs J*, 2022, 289(19): 5819-5833.
- [11] Quadros-Mennella PS, Lucin KM, White RE. What can the common fruit fly teach us about stroke? lessons learned from the hypoxic tolerant *Drosophila melanogaster*[J]. *Front Cell Neurosci*, 2024, 18: 1347980.

- [12] Wang S, Zhou L, Ling L, et al. The crosstalk between Hippo-YAP pathway and innate immunity [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 323.
- [13] Tang W, Li M, Yangzhong X, et al. Hippo signaling pathway and respiratory diseases [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 213.
- [14] Qi S, Zhu Y, Liu X, et al. WWC proteins mediate LATS1/2 activation by Hippo kinases and imply a tumor suppression strategy[J]. *Mol Cell*, 2022, 82(10): 1850-1864.e1857.
- [15] Qi S, Zhong Z, Zhu Y, et al. Two Hippo signaling modules orchestrate liver size and tumorigenesis[J]. *Embo J*, 2023, 42(22): e115749.
- [16] Shakked A, Petrover Z, Aharonov A, et al. Redifferentiated cardiomyocytes retain residual dedifferentiation signatures and are protected against ischemic injury[J]. *Nat Cardiovasc Res*, 2023, 2(4): 383-398.
- [17] Mia MM, Singh MK. New insights into Hippo/YAP signaling in fibrotic diseases[J]. *Cells*, 2022, 11(13): 2065.
- [18] Leng J, Wang C, Liang Z, et al. An updated review of YAP: a promising therapeutic target against cardiac aging?[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 254(Pt 1): 127670.
- [19] Lee JK, Shin JH, Hwang SG, et al. MST1 functions as a key modulator of neurodegeneration in a mouse model of ALS[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(29): 12066-12071.
- [20] Sahu MR, Mondal AC. The emerging role of Hippo signaling in neurodegeneration [J]. *J Neurosci Res*, 2020, 98(5): 796-814.
- [21] Bruno L, Karagil S, Mahmood A, et al. Mechanosensing and the Hippo pathway in microglia: a potential link to Alzheimer's disease pathogenesis?[J]. *Cells*, 2021, 10(11):3144.
- [22] Tian H, Wang K, Jin M, et al. Proinflammation effect of Mst1 promotes BV-2 cell death via augmenting Drp1-mediated mitochondrial fragmentation and activating the JNK pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(2): 1504-1514.
- [23] Nie X, Zhou Z, Chen Y, et al. VEPH1 suppresses the progression of gastric cancer by regulating the Hippo-YAP signalling pathway [J]. *Dig Liver Dis*, 2024, 56(1): 187-197.
- [24] Luo J, Feng Y, Hong Z, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation promotes neural stem cell proliferation after ischemic stroke [J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(8): 1772-1780.
- [25] Chen SJ, Zhang AQ, Dai QX, et al. Effect of Yes-associated protein in regulation of electroacupuncture pretreatment on cerebral ischemia reperfusion injury rats[J]. *Chin Acupunct & Moxibust*, 2021, 41(6): 651-656.
- [26] Zhao S, Yin J, Zhou L, et al. Hippo/MST1 signaling mediates microglial activation following acute cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 55: 236-248.
- [27] Chen S, Wang L, Yuan Y, et al. Electroacupuncture regulates microglia polarization via lncRNA-mediated hippo pathway after ischemic stroke[J]. *Biotechnol Genet Eng Rev*, 2023: 1-17.
- [28] Huang L, Li S, Dai Q, et al. Astrocytic Yes-associated protein attenuates cerebral ischemia-induced brain injury by regulating signal transducer and activator of transcription 3 signaling[J]. *Exp Neurol*, 2020, 333: 113431.
- [29] Spitz AZ, Gavathiotis E. Physiological and pharmacological modulation of BAX[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2022, 43(3): 206-220.
- [30] Shang Y, Yan Y, Chen B, et al. Over-expressed MST1 impaired spatial memory via disturbing neural oscillation patterns in mice [J]. *Genes Brain Behav*, 2020, 19(6): e12678.
- [31] Luo J, Deng L, Zou H, et al. New insights into the ambivalent role of YAP/TAZ in human cancers [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 130.
- [32] Zhang X, Abdelrahman A, Vollmar B, et al. The ambivalent function of YAP in apoptosis and cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): 3770.
- [33] Xue LX, Chen SF, Xue SX, et al. P2RY2 alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting YAP phosphorylation and reducing mitochondrial fission [J]. *Neuroscience*, 2022, 480: 155-166.
- [34] Chen H, He Y, Chen S, et al. Therapeutic targets of oxidative/nitrosative stress and neuroinflammation in ischemic stroke: applications for natural product efficacy with omics and systemic biology [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 158: 104877.
- [35] Gong P, Zhang Z, Zou C, et al. Hippo/YAP signaling pathway mitigates blood-brain barrier disruption after cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *Behav Brain Res*, 2019, 356: 8-17.
- [36] Gong S, Ma H, Zheng F, et al. Inhibiting YAP in endothelial cells from entering the nucleus attenuates blood-brain barrier damage during ischemia-reperfusion injury [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 777680.
- [37] Xu X, Zhang C, Jiang J, et al. Effect of TDP43-CTFs35 on brain endothelial cell functions in cerebral ischemic injury [J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(7): 4593-4611.
- [38] Ye T, Zhang N, Zhang A, et al. The influence of ferroptosis on the in vitro OGD/R model in rat microglia[J]. *Neurol Res*, 2024, 46(10):947-955.
- [39] Liang P, Xie W, Wang X, et al. Ischemia-inhibited ferric chelate reductase I improves ferroptosis-mediated intestinal

- ischemia injury via Hippo signaling[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 132: 111900.
- [40] Zhou C, Li M, Chu Y, et al. Stellate ganglion block suppresses hippocampal ferroptosis to attenuate cerebral ischemia-reperfusion injury via the Hippo pathway[J]. *Metab Brain Dis*, 2023, 38(5): 1633-1642.
- [41] 高婵婵, 张海博, 魏海梁, 等. 基于肠-肝-脑轴探讨益木脑液灌肠对肝性脑病大鼠TLR4/NF- κ B/NLRP3通路的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(6): 2599-2604.
- Gao CC, Zhang HB, Wei HL, et al. Effect of enema with Yimunao Fluid on TLR4/NF- κ B/NLRP3 pathway in rats with hepatic encephalopathy based on enteric-hepato-brain axis [J]. *Chin J Tradit Chin Med*, 2023, 38(6): 2599-2604.
- [42] 张瑞波, 申开文, 袁强, 等. NF- κ B相关信号通路在肾缺血-再灌注损伤中作用的研究进展[J]. *器官移植*, 2022, 13(03): 349-355.
- Zhang RB, Shen KW, Yuan Q, et al. Research progress of NF- κ B signaling pathway in kidney ischemia-reperfusion injury[J]. *Organ Transpl*, 2022, 13(3): 349-355.
- [43] Qu J, Zhao H, Li Q, et al. MST1 suppression reduces early brain injury by inhibiting the NF- κ B/MMP-9 pathway after subarachnoid hemorrhage in mice [J]. *Behav Neurol*, 2018, 2018: 6470957.
- [44] Caire R, Dalix E, Chafchafi M, et al. YAP transcriptional activity dictates cell response to TNF in vitro [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 856247.
- [45] Huang JC, Yue ZP, Yu HF, et al. TAZ ameliorates the microglia-mediated inflammatory response via the Nrf2-ROS-NF- κ B pathway [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 28: 435-449.
- [46] Ruan C, Guo H, Gao J, et al. Neuroprotective effects of metformin on cerebral ischemia-reperfusion injury by regulating PI3K/Akt pathway [J]. *Brain Behav*, 2021, 11(10): e2335.
- [47] Gong P, Zou Y, Zhang W, et al. The neuroprotective effects of insulin-like growth factor 1 via the Hippo/YAP signaling pathway are mediated by the PI3K/AKT cascade following cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *Brain Res Bull*, 2021, 177: 373-387.
- [48] Thompson BJ. YAP/TAZ: Drivers of tumor growth, metastasis, and resistance to therapy [J]. *Bioessays*, 2020, 42(5): e1900162.
- [49] Takeda T, Yamamoto Y, Tsubaki M, et al. PI3K/Akt/YAP signaling promotes migration and invasion of DLD-1 colorectal cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2022, 23(4): 106.
- [50] 任庆新, 张卫兵, 黄建萍, 等. 原花青素下调 wnt/ β -catenin 通路拮抗神诱导的人肝细胞 L-02 增殖 [J]. *现代预防医学*, 2024, 51(8): 1486-1492; +1529.
- Ren QX, Zhang WB, Huang JP, et al. Effects of proanthocyanidins down-regulating wnt/ β -catenin signaling pathway to antagonize arsenic-induced proliferation of human hepatocyte L-02 [J]. *Modern Preventive Medicine*, 2024, 51(8): 1486-1492; +1529.
- [51] Mui CW, Chan WN, Chen B, et al. Targeting YAP1/TAZ in nonsmall-cell lung carcinoma: From molecular mechanisms to precision medicine [J]. *Int J Cancer*, 2023, 152(4): 558-571.
- [52] Sahu MR, Ahmad MH, Mondal AC. MST1 selective inhibitor Xmu-mp-1 ameliorates neuropathological changes in a rat model of sporadic Alzheimer's disease by modulating Hippo-Wnt signaling crosstalk [J]. *Apoptosis*, 2024; 29(9-10): 1824-1851.
- [53] Wei Y, Hui VLZ, Chen Y, et al. YAP/TAZ: Molecular pathway and disease therapy [J]. *MedComm (2020)*, 2023, 4(4): e340.

(编辑 孙慧兰)