

徐纪伟,孙丹华,陈旭东,等. MST1/2 抑制剂促进大鼠脊髓损伤修复的实验研究 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(7): 942-948.

Xu JW, Sun DH, Chen XD, et al. MST1/2 inhibitor for spinal cord injury repair in rats [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(7): 942-948.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2022.07.009

MST1/2 抑制剂促进大鼠脊髓损伤修复的实验研究

徐纪伟¹, 孙丹华^{1*}, 陈旭东¹, 王宁¹, 孙壕烨²

(1. 漯河医学高等专科学校基础医学部, 河南 漯河 462000; 2. 漯河医学高等专科学校第三附属医院, 河南 漯河 462000)

【摘要】 目的 探讨 MST1/2 抑制剂对大鼠脊髓损伤后 Yes 相关蛋白 YAP、神经生长相关蛋白 43、神经胶质纤维蛋白 GFAP、细胞凋亡因子 Caspase3 表达及运动功能恢复的影响。**方法** 选取 105 只体重 180 ~ 200 g 成年雌性 SD 大鼠, 对 35 只仅做椎板切除手术且不注射药物为假手术组, 对 70 只大鼠建立脊髓顿挫损伤模型, 分为生理盐水组、MST1/2 抑制剂组, 腹腔注射生理盐水、1 mg/kg XMU-MP-1。在手术后第 1、3、7、14、21、28 天, 进行斜板实验及 BBB 运动功能评分, 然后处死大鼠收集脊髓损伤区周围组织, 进行免疫荧光染色和免疫印迹检测, 观察各组大鼠脊髓组织中 YAP、GAP43、Caspase3、GFAP 表达变化情况。**结果** 斜板实验与 BBB 运动功能评分结果显示, 从术后第 7 天起, MST1/2 抑制剂组评分明显高于生理盐水组, 一直持续到术后第 28 天, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。免疫印迹结果显示, 术后第 14 天 MST1/2 抑制剂组的 YAP 表达明显高于生理盐水组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 术后第 14 天 MST1/2 抑制剂组 GFAP、Caspase3 表达明显低于生理盐水组, 同时发现 GAP43 出现表达, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。荧光染色显示, MST1/2 抑制剂组较少炎症细胞浸润、形成神经组织结构框架, 生理盐水组明显炎症细胞浸润、形成大量神经胶质瘢痕。免疫荧光染色结果显示, 假手术组 YAP 在神经细胞中出现表达, 生理盐水组和 MST1/2 抑制剂组 YAP 在神经胶质细胞出现表达, 且 MST1/2 抑制剂组 YAP、GAP43 阳性细胞数量明显高于其他两组, MST1/2 抑制剂组成熟肥大的星形胶质细胞数量明显少于生理盐水组; 免疫荧光双标结果显示, YAP 与 GFAP 出现共同表达。**结论** 脊髓损伤后大剂量应用 MST1/2 抑制剂能明显促进 YAP 表达, 减轻炎症损伤反应, 抑制神经细胞凋亡, 改善脊髓损伤区微环境, 促进星形胶质细胞形成原始神经组织结构框架, 有利于神经突起再生修复, 促进运动功能恢复。

【关键词】 MST1/2 抑制剂; 脊髓损伤; Yes 相关蛋白

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2022) 07-0942-07

MST1/2 inhibitor for spinal cord injury repair in rats

XU Jiwei¹, SUN Danhua^{1*}, CHEN Xudong¹, WANG Ning¹, SUN Haoye²

(1. Faculty of Basic Medicine, Luohe Medical College, Luohe 462000, China. 2. Luohe Medical College Third Affiliated Hospital, Luohe 462000)

Corresponding author: SUN Danhua. E-mail: danhua6699@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of an MST1/2 kinase inhibitor on expression of YAP, GAP43, Caspase 3, and GFAP in rats with acute spinal cord contusion (SCC). **Methods** A total of 105 adult female SD rats

【基金项目】 河南省高等学校青年骨干教师培养计划项目 (2017GGJS285), 河南省科技厅科技攻关项目 (182102310083), 河南漯河医学高等专科学校创新创业发展能力提升工程项目 (2019LYZKYD008)。

Funded by Henan Provincial Key Young Teachers Training Program (2017GGJS285), Science and Technology Project of Henan Science and Technology Department (182102310083), Innovation and Entrepreneurship Development Ability Improvement Project of Henan Luohe Medical College (2019LYZKYD008).

【作者简介】 徐纪伟 (1984—), 男, 副教授, 研究方向: 脊髓损伤与修复研究。E-mail: xjwabc@163.com

【通信作者】 孙丹华 (1983—), 女, 副教授, 研究方向: 脊髓损伤与修复研究。E-mail: danhua6699@126.com

weighing 180 ~ 200 g were used, of which 35 rats were subjected to a laminectomy and no drug injection as the sham operation group, whereas 70 rats were subjected to spinal cord contusion and divided into normal saline and MST1/2 inhibitor groups injected with normal saline or 1 mg/kg XMU-MP-1, respectively. Western Blot and immunofluorescence were used to observe YAP, GAP43, Caspase3 and GFAP expression. BBB and inclined plane tests were used to observe motor functions in rats. **Results** The inclined plane test and BBB scoring showed the scores of the MST1/2 inhibitor group were significantly better than those of normal saline group from day 7 to 28 ($P < 0.05$). Western Blot showed that YAP expression in the MST1/2 inhibitor group was significantly higher than that the normal saline group from day 14. GFAP and Caspase3 expression in the MST1/2 inhibitor group was significantly lower than that in the normal saline group from day 14. GAP43 expression was also observed in the MST1/2 inhibitor group from day 14. These differences were statistically significant ($P < 0.05$). Immunofluorescence showed that the MST1/2 inhibitor group had less infiltration of inflammatory cells and formed a structural framework of nerve tissue, whereas the normal saline group had obvious infiltration of inflammatory cells and formed a large number of glial scars. Immunofluorescence also showed that YAP was expressed in nerve cells in the Sham operation group. Moreover, the number of YAP and GAP43-positive cells in the MST1/2 inhibitor group was significantly higher than that in the other two groups, and the number of mature and hypertrophic astrocyte cells in the MST1/2 inhibitor group was significantly lower than that in the normal saline group; double immunofluorescent staining showed that YAP and GFAP were co-expressed. **Conclusions** A high dose of the MST1/2 inhibitor decreased YAP expression, activated reactive astrocytes, reduced the inflammatory injury response, inhibited apoptosis of nerve cells, improved the microenvironment of the injured area, and promoted neurite regeneration and function recovery.

【**Keywords**】 MST1/2 inhibitor; spinal cord injury; YAP

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

脊髓损伤会引起损伤段以下感觉、运动和括约肌功能丧失,使患者出现截瘫、尿便功能障碍等症状,是致残率极高的中枢神经系统创伤,但目前尚无有效治疗脊髓损伤的方法。Hippo 信号通路是哺乳动物发育过程中调控细胞生长、胞间信息连接,细胞蛋白骨架形成、细胞运动机制及激素调节的重要通路,其中 MST1/2 是 Hippo 信号通路中的核心激酶,Yes 相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)是 Hippo 信号通路的下游分子,正常机体内 Hippo 通路主要通过抑制 YAP 的转录活性来调控细胞增殖分化与调亡^[1-2]。本实验通过在脊髓损伤后给予 MST1/2 抑制剂(XMU-MP-1),观察脊髓内 YAP、GAP43、GFAP、Caspase3 表达变化及评估运动功能的恢复情况,探讨其对神经突起再生及胶质瘢痕的作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

选取 105 只 SPF 级雌性 SD 大鼠,4 周龄,体重 180 ~ 200 g,由河南省实验动物中心提供【SCXK(豫)2017-0001】。实验动物饲养于河南省实验动物中心【SYXK(豫)2018-0007】,动物饲养条件:每只大鼠给予 12 h/12 h 光照/黑暗循环,自由获取水

和标准饮食,(20 ± 2)℃和($60\% \pm 5\%$)湿度环境下饲养。该实验经漯河医学高等专科学校医学伦理委员会批准(LYZLLSC2019032602),并遵循实验动物的 3R 原则。

1.1.2 主要试剂与仪器

MST1/2 抑制剂 XMU-MP-1 (Apexbio, A8735); YAP 抗体 (Santa Cruz, sc7568)、GFAP 抗体 (Santa Cruz, sc33673); GAP43 抗体 (武汉博士德生物技术公司, ba0878); Caspase3 抗体 (Bioss, bsm33199M); MAP2 抗体 (Abnova, MAB11155); FITC 标记荧光二抗 (Bioss, AG09011170); TRITC 标记 (北京中杉金桥生物技术公司, 106374)。

荧光显微镜 (尼康, TS-100F, 日本), 全自动凝胶成像系统 (VilberINFINITY3000, 法国)。

1.2 方法

1.2.1 实验分组及方法

105 只大鼠按每组 35 只随机分成假手术组、生理盐水组、MST1/2 抑制剂组,腹腔注射戊巴妥钠 (30 mg/kg) 麻醉大鼠,呈俯卧位固定于手术台,沿背部正中线剪开皮肤,钝性分离肌肉,去除 T9/10 水平椎板,暴露硬脊膜,对 MST1/2 抑制剂组和生理盐水组动物用 10 g 冲击棒自 30 mm 高处自由坠落打击脊髓节段,制备脊髓钝挫伤模型,对假手术组动

物仅咬除椎板暴露脊髓^[3-4]。逐层缝合肌肉和皮肤切口,然后每天 3 次按摩膀胱,助排尿直到膀胱恢复功能。各组于术后 1 h 按照 2×10^4 U/kg 体重腹腔注射青霉素,每天注射两次,连续注射 3 d。MST1/2 抑制剂组 XMU-MP-1 溶解在 DMSO 中按照 1 mg/kg 腹腔注射,生理盐水组注射等量生理盐水,每天注射 1 次,连续注射 3 d。假手术组不作其他处理。

1.2.2 观测指标

(1) 运动功能评价

手术后第 1、3、7、14、21、28 天,取大鼠进行斜板实验、BBB 运动功能评分,评价大鼠肢体运动功能恢复情况^[5-6]。

(2) 免疫荧光染色观察

术后 6 个时间点每组取 5 只大鼠,腹腔注射戊巴妥钠 (30 mg/kg) 麻醉大鼠,从主动脉快速注入 250 mL 生理盐水,再注入 250 mL 4% 多聚甲醛,收集损伤部位脊髓组织,进行石蜡切片。切片分别加入 YAP 抗体、GAP43 抗体、GFAP 抗体、Caspase3 抗体、MAP2 抗体,放置 4℃ 冰箱过夜,0.01 mol/L PBS 漂洗 3 次,每次 10 min,加入 FITC 或 TRITC 标记荧光二抗,放置 4℃ 冰箱孵育 12 h,0.01 mol/L PBS 漂洗 3 次,每次 10 min,甘油封片,荧光显微镜下观察计数。

(3) Western Blot 检测

手术后第 14 天,各组取 5 只大鼠,收集损伤区上下各 0.5 cm 脊髓组织,加入裂解液匀浆,12 000 r/min 离心 15 min,取上清液备用,采用聚丙烯酰胺凝胶不连续缓冲系统进行电泳,然后将蛋白转移到 PVDF 膜上,放置 50 g/L 脱脂奶粉 TBST 液封闭 2 h,漂洗 3 次,每次 5 min。分别滴加 YAP 抗体、GAP43 抗体、GFAP 抗体、Caspase3 抗体,放置 4℃ 冰箱过夜;甩掉抗体,0.01 mol/L PBS 漂洗 3 次,每次 5 min,滴加生物素化二抗,室温 20℃ 放置 2 h,0.01 mol/L PBS 漂洗 3 次,每次 5 min;滴加 ABC 试剂显色,观察结果,重复 3 次。测定目的蛋白的相对表达量 (相对表达量 = $A_{\text{目的蛋白}} / A_{\beta\text{-actin}} \times 100\%$)。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析。数据以平均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用单因素方差分析,两两比较应采用 SNK 检测,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 运动功能评价

斜板实验与 BBB 运动功能评分结果显示,从术后第 7 天起,MST1/2 抑制剂组评分明显高于生理盐水组 ($P < 0.05$),一直持续到术后第 28 天,具有显著性差异 (图 1,图 2)。

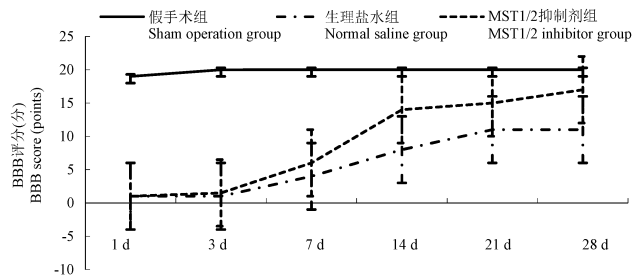


图 1 术后各组 BBB 评分结果比较

Figure 1 Comparison of experimental results of BBB test in each group after operation

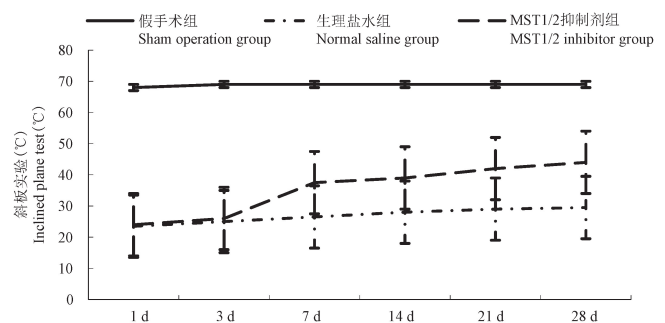


图 2 术后各组斜板实验结果比较

Figure 2 Comparison of experimental results of inclined plane test in each group after operation

2.2 损伤区荧光染色观察

荧光染色显示,MST1/2 抑制剂组较少炎症细胞浸润、形成神经组织结构框架,生理盐水组明显炎症细胞浸润、形成大量神经胶质瘢痕 (见图 3)。

2.3 免疫荧光染色观察

免疫荧光染色显示,假手术组 YAP 在神经细胞中出现表达,生理盐水组和 MST1/2 抑制剂组 YAP 在神经胶质细胞出现表达,且 MST1/2 抑制剂组 YAP 阳性细胞数量明显高于其他两组 ($P < 0.05$),见表 1;MST1/2 抑制剂组 GFAP 阳性细胞数量明显低于生理盐水组,且 MST1/2 抑制剂组成熟肥大的星形胶质细胞数量明显少于生理盐水组 ($P < 0.05$),见表 2;MST1/2 抑制剂组 GAP43 阳性细胞数量明显高于生理盐水组 ($P < 0.05$) (见图 4)。

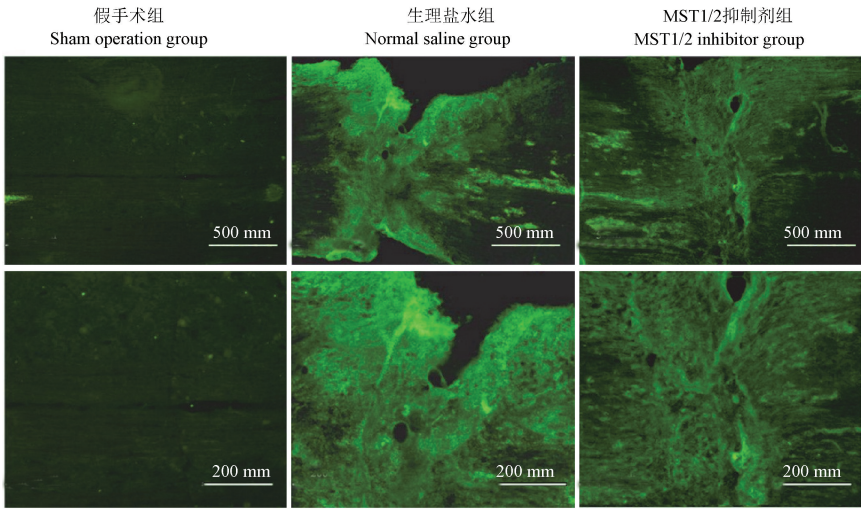


图 3 术后 14 d 各组脊髓组织 MAP2 免疫荧光染色观察

Figure 3 Immunofluorescence staining observation of each group after SCC at 14 days

表 1 各组术后各时间点免疫荧光染色检测 YAP 阳性细胞数量($n=35$, 个)

Table 1 Number of YAP in 3 groups at each time point after SCC by immunofluorescence staining($n=35$, number)

分组 Groups	D1	D3	D7	D14	D21	D28
假手术组 Sham operation group	2.0 ± 0.5	2.0 ± 0.5	2.5 ± 0.5	2.5 ± 0.5	2.0 ± 0.5	2.0 ± 0.5
生理盐水组 Normal saline group	4.5 ± 0.5	5.5 ± 0.5	9.5 ± 0.5	15.5 ± 0.5	14.5 ± 0.5	14.0 ± 0.5
MST1/2 抑制剂组 MST1/2 inhibitor group	$6.5 \pm 0.5^{\#}$	$10.0 \pm 0.5^{\#}$	$18.0 \pm 0.5^{\#}$	$30.0 \pm 0.5^{\#}$	$27.0 \pm 0.5^{\#}$	$28.5 \pm 0.5^{\#}$

注:与生理盐水组比较, $^{\#}P < 0.05$ 。(下表同)

Note. Compared with the normal saline group, $^{\#}P < 0.05$. (The same in the following tables)

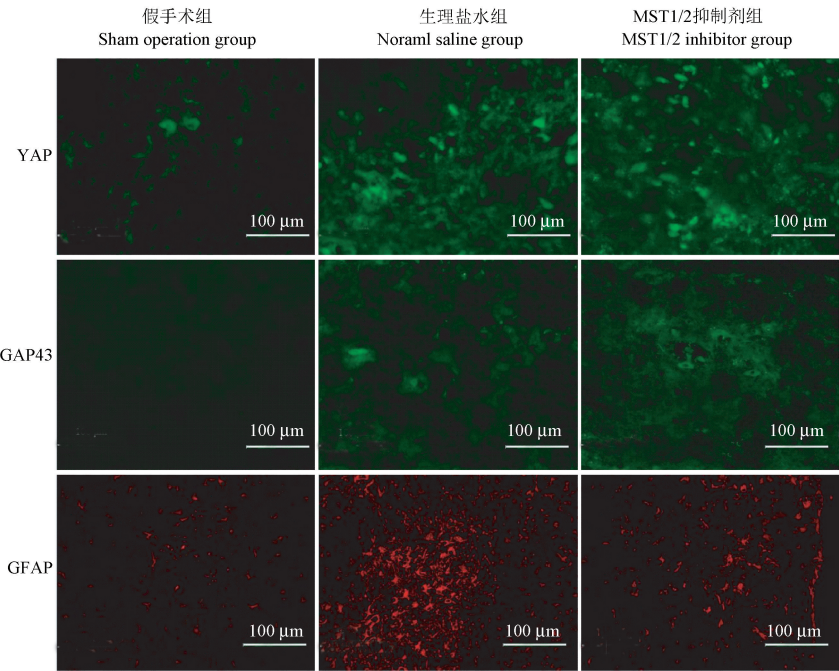


图 4 术后 14 d 各组 YAP、GAP43、GFAP 免疫荧光染色观察

Figure 4 Immunofluorescence staining observation YAP、GAP43、GFAP of each group after SCC at 14 d

表 2 各组术后各时间点免疫荧光染色检测 GFAP 阳性细胞数量($n=35$, 个)Table 2 Number of GFAP in 3 groups at each time point after SCC by immunofluorescence staining($n=35$, number)

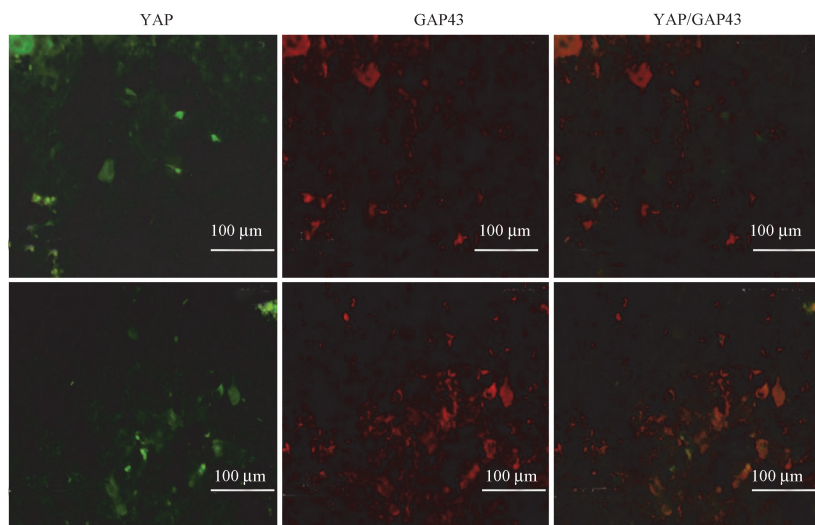
分组 Groups	D1	D3	D7	D14	D21	D28
假手术组 Sham operation group	5.0 ± 0.5	6.5 ± 0.5	6.0 ± 0.5	5.0 ± 0.5	4.5 ± 0.5	5.0 ± 0.5
生理盐水组 Normal saline group	20.5 ± 0.5	36.5 ± 0.5	45.5 ± 0.5	58.0 ± 0.5	53.0 ± 0.5	54.0 ± 0.5
MST1/2 抑制剂组 MST1/2 inhibitor group	15.0 ± 0.5	$20.0 \pm 0.5^{\#}$	$25.0 \pm 0.5^{\#}$	$32.0 \pm 0.5^{\#}$	$29.5 \pm 0.5^{\#}$	$27.5 \pm 0.5^{\#}$

2.4 免疫荧光双标观察

脊髓损伤后 14 d, YAP 与 GFAP 在星形胶质细胞共同表达, YAP 与 GAP43 未共表达(见图 5)。

2.5 Western Blot 检测

免疫印记结果显示, 术后第 14 天 MST1/2 抑制剂组的 YAP、GAP43 表达明显高于生理盐水组($P < 0.05$), 术后第 14 天 GFAP、Caspase3 表达明显低于生理盐水组($P < 0.05$)(见图 6)。



注: YAP; 细胞质内呈绿色; GAP43、GFAP; 细胞质内呈红色。

图 5 术后 14 d 免疫荧光双标染色观察

Note. YAP. Green in cytoplasm. GAP43, GFAP. Red in cytoplasm.

Figure 5 Immunofluorescence double staining observation of each group after SCC at 14 days

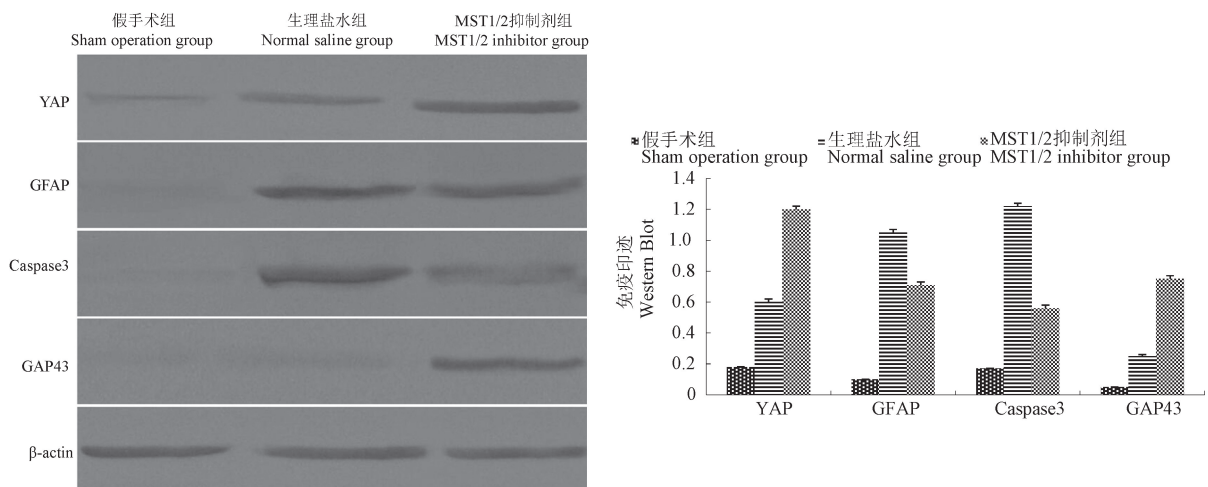


图 6 Western Blot 检测术后 14 d 各组 YAP、GAP43、GFAP、Caspase3 蛋白表达

Figure 6 YAP, GAP43, GFAP, Caspase3 expression by Western Blot in each group at 14 d

3 讨论

脊髓损伤会引起损伤段以下感觉、运动和括约肌功能丧失,使患者出现截瘫、尿便功能障碍等症状,是致残率极高的中枢神经系统创伤,但目前尚无有效治疗脊髓损伤的方法。神经系统损伤受损后,星形胶质细胞会处于一种“激活”的状态,其形态、数量及生物学功能发生改变,由良性“静息星形胶质细胞”转变为“反应性星形胶质细胞”,但是反应性星形胶质细胞是善或恶曾经一直没有被确定。2012 年, Liddelow 等^[7]发现两种不同类型的反应性星形胶质细胞 A1 和 A2,炎症如细菌脂多糖能诱导星形胶质细胞变成有害的一型细胞 A1,而缺氧则可以诱导出二型 A2。在神经损伤早中期,星形胶质细胞主要是 A2 型,可以在缺血组织附近产生支持神经元生长的营养物质,构筑原始神经组织结构框架,引导神经细胞突起再生修复,清除组织碎片和坏死细胞^[8],防止微生物感染的传播和炎症反应,它们还刺激血管重塑^[9],以增强对神经组织的营养和代谢支持。在神经损伤晚期,星形胶质细胞进入完全成熟的 A1 状态,分泌大量蛋白聚糖、一氧化氮等有害因子,胶质细胞过度增生肥大形成化学性胶质屏障,影响神经突起再生、延长和融合^[10-11]。

Hippo 信号通路由上游调控因子、丝氨酸/苏氨酸激酶核心组分和下游效应分子三部分组成,其中 MST1/2、Lats1/2 激酶及其下游的 YAP/TAZ 转录激活因子是该通路的核心成分,主要负责调控细胞生长分化、胞间信息传递、细胞骨架形成、细胞凋亡及激素分泌等过程,是维持器官组织形态结构和功能的重要调控机制^[12]。正常机体内 Hippo 通路主要通过抑制 YAP 转录活性来调控细胞增殖分化与细胞凋亡,具体机制是通过 MST 和 LATS 一系列激酶的磷酸化反应,使 YAP/TAZ 转录激活因子与细胞质 14-3-3 蛋白结合从而失去活性,泛素化降解磷酸化 YAP,同时伴随着细胞分化凋亡^[13-14]。

我们的结果显示,在正常脊髓中 YAP 主要出现在神经细胞胞浆中,在脊髓损伤后 YAP 在神经胶质细胞主要出现在胞浆和细胞核中;脊髓损伤后采用 MST1/2 激酶抑制剂,发现术后第 14 天 YAP 表达水平明显高于生理盐水组,而此时 Caspase3、GFAP 表达水平明显低于生理盐水组,且同时在术后第 14 天还发现神经细胞 GAP43 出现表达。我们分析这是由于 XMU-MP-1 通过抑制 Hippo 通路

的 YAP 无法通过磷酸化被降解,大量 YAP 与 TAZ 结合从细胞质转入细胞核,通过与 tead1-4 转录因子相互作用,上调 miR-29a 调控 PTEN 蛋白,激活 PI3K 信号通路,促进神经生长蛋白 GAP43 大量表达^[15-16],此外通过 YAP 转录辅因子激活髓鞘鞘末端的极性蛋白 Crb3,促进髓鞘髓磷脂和非髓磷脂基因的转录,有利于髓鞘节间长度和厚度的发育^[17],从而促使神经细胞突起和髓鞘生长发育;脊髓损伤后采用 MST1/2 激酶抑制剂,可以导致 SOD1 活性降低,减少了丝裂原活化蛋白激酶 P38 和 Caspase3 的表达,抑制凋亡基因表达减少神经细胞凋亡^[18-19]。Baia 等^[20]研究发现大量活化 YAP 分子不仅可以促进神经细胞增殖,而且抑制神经细胞凋亡,诱导脑膜细胞表型的转换,有利于神经细胞增殖分化发生,这也证实了 YAP 对神经细胞的保护作用。我们的结果显示,在脊髓损伤后,当 YAP 分子在细胞核中表达时,说明星形胶质细胞处于幼稚活化状态;脊髓损伤后采用 MST1/2 激酶抑制剂,发现术后第 14 天 GFAP 表达水平明显低于生理盐水组。我们分析这是由于细胞核内 YAP/TAZ 可与 Smad1/5/8 结合,通过稳定 Smad1 信号,促进星形胶质细胞分化发育为 A2 型,构筑原始神经组织结构框架,引导神经细胞突起再生修复,延缓 A1 型星形胶质细胞肥大成熟,减少神经胶质酸性蛋白表达^[21-22],抑制胶质细胞之间相互重叠和致密的胶质瘢痕形成,抑制小胶质细胞活化,减少神经凋亡因子表达,重建神经系统血脑屏障、减轻神经组织炎症损伤,促使神经生长因子表达,改善脊髓损伤区域的内环境。Huang 等^[23]研究发现小鼠大脑敲除 YAP 后 p-Smad1/5/8 不稳定,易被泛素化降解,导致 BMP2/Smad1 信号不稳定,从而引起星形胶质细胞分化减少,Qu 等^[24]研究发现在蛛网膜下腔出血后通过敲除 MST1 基因抑制基质金属蛋白酶 9 和核因子 NF- κ B 激活,减少小胶质细胞的活化,减轻神经功能障碍、重建血脑屏障,这些研究进一步证实了推论。

综上所述,脊髓损伤后大剂量应用 MST1/2 抑制剂能明显促进 YAP 表达,减轻炎症损伤反应,抑制神经细胞凋亡,改善脊髓损伤区微环境,促进星形胶质细胞形成原始神经组织结构框架,有利于神经突起再生修复,促进运动功能恢复。

参 考 文 献(References)

- [1] 董锐. Yes 相关蛋白 1 在膀胱癌发展中的作用及其机制研究[D]. 武汉: 武汉大学; 2018.
Dong R. The study of role and mechanism of Yes-associated

- protein 1 in the development of bladder cancer [D]. Wuhan; Wuhan University; 2018.
- [2] 齐海霞, 柴艳芬. Hippo 信号通路相关分子与肿瘤发生的研究进展 [J]. 医学综述, 2020, 26(4): 683-689.
- Qi HX, Chai YF. Advances in study of hippo signaling pathway related molecules and tumor genesis [J]. Med Recapitul, 2020, 26(4): 683-689.
- [3] 魏延虎, 任淑婷, 张可妍, 等. 番茄红素通过上调 Beclin1-Atg 5 通路激活自噬发挥对脊髓损伤大鼠的神经保护作用 [J]. 延安大学学报(医学科学版), 2022, 20(2): 22-25.
- Wei YH, Ren ST, Zhang KY, et al. Neuroprotective effect of lycopene on spinal cord injury rats by upregulating Beclin1-Atg 5 pathway to activate autophagy [J]. J Yan'an Univ Med (Sci Ed), 2022, 20(2): 22-25.
- [4] 李沁轩, 王一枝, 徐艳, 等. 地塞米松联合雌激素干预脊髓钝挫伤大鼠白细胞介素 6、Caspase3 和 Bcl-2 的表达 [J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(17): 2680-2685.
- Li QX, Wang YZ, Xu Y, et al. Effects of dexamethasone combined with estrogen on the expression of interleukin-6, Caspase3 and Bcl-2 after spinal cord contusion in rats [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2020, 24(17): 2680-2685.
- [5] Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats [J]. J Neurotrauma, 1995, 12(1): 1-21.
- [6] 黄帅杰. 督脉电针联合跑台训练对脊髓损伤大鼠功能恢复的研究 [D]. 昆明: 云南师范大学; 2020.
- Huang SJ. Investigation on the functional recovery of spinal cord injury in rats by du meridian electroacupuncture combined with treadmill training [D]. Kunming; Yunnan Normal University; 2020.
- [7] Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia [J]. Nature, 2017, 541(7638): 481-487.
- [8] 党睿. Neuroligin-3 在星形胶质细胞中的功能研究 [D]. 南京: 东南大学; 2019.
- Dang R. The function of neuroligin-3 in astrocytes [D]. Nanjing; Southeast University; 2019.
- [9] 刘沫. 血清结合珠蛋白、神经元特异性烯醇化酶与急性脑梗死神经元损伤和预后的相关性研究 [D]. 长沙: 湖南师范大学; 2018.
- Liu M. The correlation between serum haptoglobin, neuron-specific enolase and the neuron injury and prognosis of acute cerebral infarction [D]. Changsha; Hunan Normal University; 2018.
- [10] 周静. ApoE 在小鼠脊髓损伤修复过程中的表达变化及其对星形胶质细胞的作用研究 [D]. 昆明: 昆明医科大学; 2017.
- Zhou J. Dynamic change about apolipoprotein E synthetic and the mechanism of ApoE on astrocytes after spinal cord injury [D]. Kunming; Kunming Medical University; 2017.
- [11] 李剑锋, 闫金玉, 夏润福, 等. 脊髓损伤胶质瘢痕形成及星形胶质细胞作用的研究与转化意义 [J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(37): 5609-5616.
- Li JF, Yan JY, Xia RF, et al. Glial scar formation and astrocyte role in spinal cord injury [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2016, 20(37): 5609-5616.
- [12] 廖光红. H3K4 甲基化酶 SET1A 甲基化修饰 YAP 的机制和生物学功能的研究 [D]. 上海: 华东师范大学; 2016.
- Liao GH. The function and mechanism of H3K4 methylase SET1A upregulate YAP [D]. Shanghai; East China Normal University; 2016.
- [13] 方昌. VGLL-4 在口腔鳞状细胞癌中的表达及与预后意义 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学; 2019.
- Fang C. Prognostic implication and significance of VGLL4 expression in OSCC [D]. Urumqi; Xinjiang Medical University; 2019.
- [14] 牛庆慧. HIPPO-YAP 通路及 miRNA-186 在胰腺癌中的表达及意义 [D]. 青岛: 青岛大学; 2017.
- Niu QH. Expression and significance of HIPPO-YAP pathway and miRNA-186 in pancreatic cancer [D]. Qingdao; Qingdao University; 2017.
- [15] 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.
- [16] 余常麟. Yes 相关蛋白对小鼠来源神经瘤母细胞神经轴突生长调控的研究 [D]. 苏州: 苏州大学; 2016.
- Yu CL. Research on YAP regulating the neurite axon of N2a cells [D]. Suzhou; Soochow University; 2016.
- [17] Fernando RN, Cotter L, Perrin-Tricaud C, et al. Optimal myelin elongation relies on YAP activation by axonal growth and inhibition by Crb3/Hippo pathway [J]. Nat Commun, 2016, 7: 12186.
- [18] 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 U S A, 2013, 110(29): 12066-12071.
- [19] 叶丽虹, 张伟英, 靳天志, 等. 乙型肝炎病毒 X 蛋白结合蛋白在肿瘤发生发展中的作用 [J]. 中国科学: 生命科学, 2019, 49(9): 1086-1099.
- Ye LH, Zhang WY, Jin TZ, et al. Roles of hepatitis B X-interacting protein in tumor development [J]. Sci Sin Vitae, 2019, 49(9): 1086-1099.
- [20] Baia GS, Caballero OL, Riggins GJ. The Hippo signaling pathway and translational opportunities for brain cancers [J]. CNS Oncol, 2012, 1(2): 113-115.
- [21] 包笑妹, 何晴, 王莹, 等. Hippo/YAP 信号通路在神经系统中的作用及机制研究进展 [J]. 遗传, 2017, 39(7): 630-641.
- Bao XM, He Q, Wang Y, et al. The roles and mechanisms of the Hippo/YAP signaling pathway in the nervous system [J]. Hereditas, 2017, 39(7): 630-641.
- [22] Zeng Q, Hong W. The emerging role of the hippo pathway in cell contact inhibition, organ size control, and cancer development in mammals [J]. Cancer Cell, 2008, 13(3): 188-192.
- [23] Huang Z, Sun D, Hu JX, et al. Neogenin promotes BMP2 activation of YAP and Smad1 and enhances astrocytic differentiation in developing mouse neocortex [J]. J Neurosci, 2016, 36(21): 5833-5849.
- [24] 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.