

# 西格列汀调节 Hippo/YAP 信号通路 对脑出血大鼠脑组织损伤的影响

张雪梅 郭合旭 袁雄

**【摘要】 目的** 探究西格列汀(Sitagliptin, XGLT)调节蛋白激酶 Hpo(Protein kinases, Hippo)/Yes 相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)对脑出血(Intracerebral hemorrhage, ICH)大鼠脑组织损伤的影响。**方法** 采用胶原酶Ⅶ脑部注射构建 ICH 模型,将构建成功的 ICH 大鼠随机分为 ICH 组、L-XGLT 组(灌胃 20 mg/kg XGLT)、H-XGLT 组(灌胃 50 mg/kg XGLT)、XMU 组(灌胃 50 mg/kg XGLT + 腹腔注射 0.7 mg/kg Hippo-YAP 激动剂 XMU-MP-1)、ICH 组、Sham 组(只作切口,不注射胶原酶Ⅶ)灌胃等量的生理盐水,每组各 6 只;对各组大鼠进行神经功能缺损评分、血脑屏障通透性检测;醋酸铀和枸橼酸铅染色观察各组大鼠血脑屏障结构;蛋白免疫印迹(Western blot, WB)检测 Hippo, YAP, p-YAP(YAP 的磷酸化蛋白)蛋白的表达水平;免疫荧光检测 YAP 核易位;酶联免疫吸附测定(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测白细胞介素(Interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、IL-1 $\beta$ 的水平。**结果** 与 Sham 组比较,ICH 组有明显水肿现象,血管内皮薄厚不均,细胞不紧密连接,且神经功能缺损评分、溴化乙锭(Ethidium bromide, EB)渗透率、Hippo, YAP 蛋白表达及 L-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  水平升高, p-YAP 蛋白表达水平降低( $P < 0.05$ );与 ICH 组比较, L-XGLT 组、H-XGLT 组脑组织损伤改善、神经功能缺损评分、EB 渗透率、Hippo, YAP 蛋白表达及 L-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  水平降低, p-YAP 蛋白表达水平升高( $P < 0.05$ ),而 XMU 组逆转上述表现。**结论** XGLT 可能抑制 Hippo/YAP 信号通路来对 ICH 大鼠脑组织损伤产生影响。

**【关键词】** 西格列汀 蛋白激酶 Hpo/Yes 相关蛋白信号通路 脑出血 脑组织 损伤

**【中图分类号】** R743.34 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2025)01-0046-06

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1007-0478.2025.01.008

脑出血(ICH)是一种脑组织或脑室内的出血,其出血原因主要有脑肿瘤、脑外伤、动脉瘤和动静脉畸形等。ICH 每年影响超过 100 万人,其病死率和发病率较高,患者 1 个月和 1 年的病死率分别约为 40 和 50%。此外,80%的幸存者是达不到病前的身体状态。在过去的几十年间 ICH 的发病率和病死率没有明显降低<sup>[2]</sup>,因此研究 ICH 内在作用机制,寻找有效药物降低 ICH 的发病率和病死率很有必要。西格列汀(XGLT)公认为是二肽基肽酶 4 的抑制剂,对糖尿病的治疗有很好效果。据报道,XGLT 处理能够降低动脉粥样硬化雄兔的血脂水平,缓解动脉粥样硬化的发展<sup>[3]</sup>。此外,XGLT 降低或减少肝细胞或原代小鼠肝细胞中 TNF- $\alpha$  或 LPS 诱导的细胞活性氧水平、细胞凋亡进而保护肝组织<sup>[4]</sup>。以往研究表明,XGLT 可保护大脑免受急性出血损

伤,并保留神经功能,也可使创伤后的海马神经正常化,并改善创伤性脑损伤小鼠的神经、认知功能障碍<sup>[5-6]</sup>。蛋白激酶 Hpo(Hippo)通路是一种高度保守的信号级联反应,可在发育过程中控制器官大小。Hippo 通路的主要信号输出是通过转录共调节因子 Yes 相关蛋白(YAP),它与 TEA 结构域家族成员 1 (TEA domain family member 1, TEAD1)等转录因子协调,以调节许多靶基因的表达<sup>[7]</sup>。Hippo 通路的功能取决于 YAP/TAZ 从细胞质到细胞核的易位。在生理条件下 Hippo 通路未被激活,因此 YAP/TAZ 复合物保持未磷酸化并易位到细胞核中。有研究表明,Hippo/YAP 通路调控神经管到大脑皮层、小脑和心室系统的整个发育过程<sup>[8]</sup>。抑制 Hippo/YAP,促进肺部炎症消退,有效减少心肌细胞和动物心肌组织的损伤,促进心肌梗死后的心脏复苏<sup>[9-11]</sup>。但是 Hippo/YAP 在 ICH 中的研究较少,本研究以 ICH 大鼠为模型,探究 XGLT 对 Hippo/YAP 的调控作用以及对 ICH 模型大鼠脑组织损伤的影响。

基金项目:秦皇岛市科学技术研究与发展计划任务书(编号为 202301A021)

作者单位:066000 秦皇岛市中医医院病理科(张雪梅),脑外科(郭合旭 袁雄)

## 1 材料与方法

### 1.1 动物

SD 大鼠[许可证号为使用许可 SYXK(沪)2024-0006,上海属源生物科技有限公司],购买的大鼠在实验室适应性喂养后进行试验;实验在康泰医学检验服务河北有限公司进行,经康泰医学检验服务河北有限公司动物实验中心动物委员会审批。

### 1.2 试剂与仪器

XGLD(捷诺达药业);XMU-MP-1(Hippo-YAP 激动剂)、甲酰胺、三氯乙酸、胶原酶Ⅶ,Spurr 树脂试剂盒[物质数字识别号码(Cheical abstracts service,CAS)号为 2061980-01-4、75-12-7、76-03-9、C0773,货号为 EM0300,MCE 公司];柠檬酸铅、醋酸双氧铀(CAS 号为 512-26-5、6159-44-0,ChemicalBook 公司);Hippo,YAP,Yes 相关蛋白的磷酸化形式(Phospho-Yes-associated protein,p-YAP)、山羊抗鼠 IgG H&L、山羊抗兔 IgG H&L、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase,GAPDH)(货号为 8579、14074、13008、91196、35401、2118,Cell signaling technology 公司);IL-6,TNF- $\alpha$ ,IL-1 $\beta$  ELISA 检测试剂盒(货号为 ml102828、ml002859、ml037361,上海酶联公司);垂直凝胶电泳仪、多功能酶标仪(型号为 PowerEase™,Varioskan LUX,Thermo Fisher 公司);透射电镜(型号为 JEM1230,JEOL 公司);荧光倒置显微镜、超薄切片机(型号为 DM IL LED,EM KMR3,Leica 公司)。

### 1.3 方法

#### 1.3.1 造模与分组

适应性喂养的 SD 大鼠,麻醉固定手术台上,头皮中线位置做一切口,钻一毛刺孔,采用微量注射泵注射 2.5  $\mu$ L 的胶原酶Ⅶ<sup>[12]</sup>,缝合切口并消毒,当 Berderson 评分<sup>[13]</sup>在 1 级以上认为造模成功。

将造模成功的模型组大鼠随机分为 ICH 组、L-XGLT 组、H-XGLT 组、XMU 组,每组均为 6 只。L-XGLT 组、H-XGLT 组每天以 20 mg/kg 和 50 mg/kg 灌胃模型组大鼠<sup>[14-15]</sup>;XMU 组在灌胃 50 mg/kg XGLT 的基础上腹腔注射 0.7 mg/kg XMU-MP-1<sup>[16]</sup>,连续注射 3 d。另取大鼠只做切口,不注射胶原酶Ⅶ为 Sham 组,Sham 组和 ICH 组灌胃和腹腔注射等量的生理盐水。

#### 1.3.2 各组大鼠神经功能缺损评分

各组大鼠在给药前和末次给药后进行 Longa 评分,无神经损伤记为 0 分;不能完全伸展前肢记为 1 分;一侧瘫痪且有追尾现象记为 2 分;不能站立和打滚记为 3 分;存在意识障碍,无法自主活动记为 4 分;记录各组评分。

#### 1.3.3 各组大鼠血脑屏障通透性检测

取右脑组织称量后浸泡在三氯乙酸中过夜,放入 50%甲酰胺溶液(5 mL)孵育 24 h,离心取上清,在 632 nm 处测定吸光度;EB 渗出率 = EB 水平( $\mu$ g/mL)×甲酰胺体积(mL)/湿重(g),EB 渗出率代表血脑屏障通透性。

#### 1.3.4 观察各组大鼠血脑屏障结构

血肿周围组织一部分用于血脑屏障结构观察,戊二醛浸泡、固定、脱水、包埋、切片,并用醋酸铀和枸橼酸铅染色,在透射电镜下观察其超微结构。

#### 1.3.5 WB 检测通路相关蛋白表达水平

血肿周围组织一部分用于 WB 检测的组织,组织破碎提取蛋白,聚氰基丙烯酸正丁酯(Butyl cyanoacrylate,BCA)蛋白水平测定,电泳、转印、封闭、磷酸盐缓冲溶液(Phosphate buffered saline,PBS)漂洗;一抗 Hippo(1:1000),YAP(1:1000),p-YAP(1:500),GAPDH(1:5000),4℃过夜孵育,PBS 漂洗,然后二抗抗体(1:5000)孵育 1 h,化学发光显影仪增强型化学发光(Enhanced chemiluminescence,ECL)显色。

#### 1.3.6 免疫荧光检测 YAP 核易位

取 ICH 组和 H-XGLT 组血肿周围组织用于免疫荧光检测,固定脑组织制成石蜡切片,将切片置于 0.3%曲拉通 X-100(Triton X-100)中孵育 20 min,PBS 漂洗,5%山羊血清封闭,一抗 YAP(1:250)孵育,荧光二抗在室温下孵育 1 h(后续步骤均避光),4,6-二氨基-2-苯基吲哚(4,6-Diamino-2-phenyl indole,DAPI)复染核,荧光显微镜拍照,观察 YAP 的核易位现象。

#### 1.3.7 ELISA 检测相关炎症因子水平

血肿周围组织一部分用于 ELISA 检测的样本,组织打成匀浆,离心取上清;按照 IL-6,TNF- $\alpha$ ,IL-1 $\beta$  ELISA 检测试剂盒步骤进行检测。

#### 1.3.8 统计学处理

采用 SPSS 26.00,数据以平均值±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组比较用单因素方差分析,组间两两比较用 SNK- $q$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 XGLT 对各组大鼠神经功能缺损评分的影响

给药前与 Sham 组比较,其余各组神经功能缺损评分均升高( $P<0.05$ );给药后与 Sham 组比较,ICH 组的评分升高( $P<0.05$ );与 ICH 组比较,L-XGLT 组、H-XGLT 组的评分依次降低( $P<0.05$ );与 H-XGLT 组比较,XMU 组评分升高( $P<0.05$ )(表 1)。

表 1 各组大鼠给药前后神经功能缺损评分变化  
( $\bar{x} \pm s, n = 6, \text{分}$ )

组别	给药前 Longa 评分	末次给药后 Longa 评分
Sham 组	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
ICH 组	2.64 ± 0.22*	2.61 ± 0.34*
L-XGLT 组	2.62 ± 0.24*	1.89 ± 0.17△
H-XGLT 组	2.65 ± 0.31*	1.12 ± 0.11△#
XMU 组	2.62 ± 0.23*	2.23 ± 0.21▲

注:与 Sham 组比较,\*  $P<0.05$ ;与 ICH 组比较,△  $P<0.05$ ;与 L-XGLT 组比较,#  $P<0.05$ ;与 H-XGLT 组比较,▲  $P<0.05$

2.2 XGLT 对各组大鼠血脑屏障通透性的影响

与 Sham 组比较,ICH 组的 EB 渗透率升高( $P<0.05$ );与 ICH 组比较,L-XGLT 组、H-XGLT 组的 EB 渗透率依次降低( $P<0.05$ );与 H-XGLT 组比较,XMU 组 EB 渗透率升高( $P<0.05$ )(表 2)。

表 2 各组大鼠血脑屏障通透性的变化  
( $\bar{x} \pm s, n = 6, \mu\text{g/g}$ )

组别	EB 渗透率
Sham 组	8.32 ± 0.09
ICH 组	37.46 ± 3.28*
L-XGLT 组	23.71 ± 2.12△
H-XGLT 组	15.29 ± 1.45△#
XMU 组	27.44 ± 2.61▲

注:与 Sham 组比较,\*  $P<0.05$ ;与 ICH 组比较,△  $P<0.05$ ;与 L-XGLT 组比较,#  $P<0.05$ ;与 H-XGLT 组比较,▲  $P<0.05$

2.3 XGLT 对各组大鼠血脑屏障结构的影响

Sham 组血管内皮薄厚均匀,结构完整,细胞连

接紧密,无水肿现象;ICH 组有明显水肿现象,血管内皮薄厚不均,细胞不紧密连接;L-XGLT 组、H-XGLT 组水肿现象得到改善,血管内皮相对均匀,细胞相对连接紧密;XMU 组相比于 H-XGLT 组水肿等现象加重(图 1)。

2.4 XGLT 对各组大鼠脑组织中相关通路蛋白相对表达水平的影响

与 Sham 组比较,ICH 组 Hippo, YAP 蛋白相对表达水平升高,p-YAP 蛋白相对表达水平降低( $P<0.05$ );与 ICH 组比较,L-XGLT 组、H-XGLT 组 Hippo, YAP 蛋白相对表达水平依次降低,p-YAP 蛋白相对表达水平升高( $P<0.05$ );与 H-XGLT 组比较, XMU 组 Hippo, YAP 蛋白相对表达水平升高,p-YAP 蛋白相对表达水平降低( $P<0.05$ )(表 3、图 2)。

表 3 各组大鼠脑组织中相关通路蛋白  
相对表达水平的变化( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组别	Hippo	YAP	p-YAP
Sham 组	0.72 ± 0.06	0.48 ± 0.03	1.33 ± 0.11
ICH 组	2.48 ± 0.23*	1.77 ± 0.15*	0.39 ± 0.03*
L-XGLT 组	1.67 ± 0.15△	1.19 ± 0.10△	0.61 ± 0.05*
H-XGLT 组	0.92 ± 0.07△#	0.63 ± 0.06△#	0.88 ± 0.09△#
XMU 组	1.94 ± 0.17▲	1.24 ± 0.13▲	0.49 ± 0.13▲

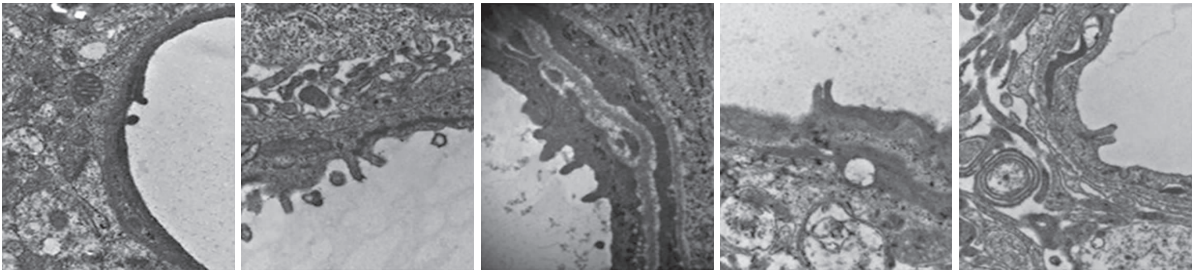
注:与 Sham 组比较,\*  $P<0.05$ ;与 ICH 组比较,△  $P<0.05$ ;与 L-XGLT 组比较,#  $P<0.05$ ;与 H-XGLT 组比较,▲  $P<0.05$

2.5 XGLT 对 YAP 核易位的影响

与 ICH 组比较,H-XGLT 组 YAP 发生明显的核易位现象(图 3)。

2.6 XGLT 对大鼠脑组织中相关炎症因子表达水平的影响

与 Sham 组比较,ICH 组 IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  水平升高( $P<0.05$ );与 ICH 组比较,L-XGLT 组、H-XGLT 组 IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  水平依次降低( $P<0.05$ );与 H-XGLT 组比较, XMU 组 IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  水平升高( $P<0.05$ )(表 4)。



Sham组 ICH组 L-XGLT组 H-XGLT组 XMU组

图 1 各组大鼠血脑屏障结构的变化( $\times 10000$  倍)



图2 各组大鼠脑组织中相关通路蛋白表达水平的变化

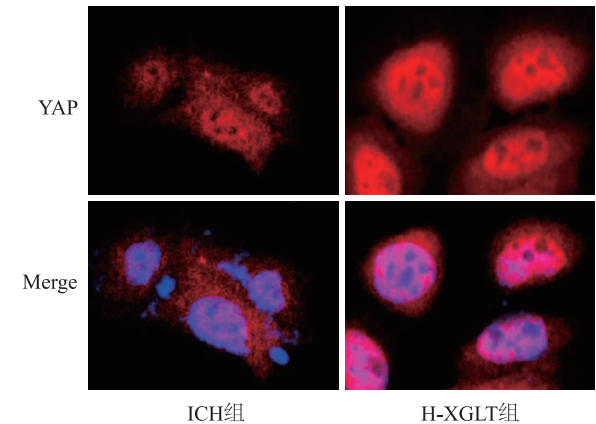


图3 XGLT对YAP核易位的影响(×100倍)

表4 各组大鼠脑组织中 IL-6、IFN-α、IL-1β 的水平  
( $\bar{x} \pm s, n = 6, \text{pg/mL}$ )

组别	IL-1β	TNF-α	IL-6
Sham 组	47.69 ± 3.84	129.55 ± 11.46	85.73 ± 7.52
ICH 组	134.55 ± 11.08 *	375.92 ± 31.22 *	257.83 ± 21.54 *
L-XGLT 组	98.36 ± 8.25 △	264.73 ± 21.76 △	186.47 ± 12.54 △
H-XGLT 组	56.27 ± 5.41 △ #	157.84 ± 12.65 △ #	126.81 ± 10.92 △ #
XMU 组	113.52 ± 8.67 ▲	247.91 ± 22.66 ▲	211.78 ± 17.56 ▲

注:与 Sham 组比较比较, \*  $P < 0.05$ ; 与 ICH 组比较, △  $P < 0.05$ ; 与 L-XGLT 组比较, #  $P < 0.05$ ; 与 H-XGLT 组比较, ▲  $P < 0.05$

3 讨论

ICH 是脑组织中的血管破裂,由于突然兴奋、过度运动和脑力劳动而引起的脑部出血<sup>[17]</sup>。其临床发病率较高,世界卫生组织的统计数据发现约 40.4% 的患者在 ICH 后的第 1 个月死亡,更多的幸存者在临床复苏成功后出现不可逆转的残疾<sup>[18]</sup>。ICH 的病理生物学复杂,人们普遍认为水肿的急性形成会导致组织破坏和移位,实质上会引发一系列的继发损伤。早期脑出血时容易导致颅内压升高、血脑屏障紊乱、脑水肿、脑灌注减少和早期缺血性脑损伤,随后出现神经元死亡<sup>[19]</sup>,而免疫反应使炎症细胞侵袭和蓄积再次对脑损伤造成伤害<sup>[20]</sup>。近年来,在破译病因、了解病理以及改

善治疗和预防等方面取得了巨大进展,然而临床治疗效果仍不理想,依然存在许多挑战,需继续寻找一种针对病理损伤、改变 ICH 组织损伤的药物。本研究构建的 ICH 大鼠模型,相比于假手术组,神经功能缺损评分和血脑屏障通透性显著升高,ICH 组水肿现象明显,血管内皮薄厚不均,细胞不紧密连接,表明模型构建成功。

XGLT 是一种高选择性的二肽基肽酶-4 (Dipeptidyl peptidase 4, DPP-4) 抑制剂,通过抑制 DPP-4 的活性和延长胰高血糖素样肽-1 (Glucagon-like peptide-1, GLP-1) 和胃抑制多肽 (Gastric inhibitory polypeptide, GIP) 的生物活性来治疗糖尿病<sup>[21]</sup>。XGLT 对降低糖化血红蛋白 (Glycosylated hemoglobin, HbA1c)、空腹血糖和餐后血糖水平的良好作用已被广泛报道<sup>[22]</sup>。XGLT 被证明具有抗氧化、抗炎、抗纤维化和抗凋亡作用。Ali 等<sup>[23]</sup> 表明, XGLT 通过较少胶原沉积和半胱天冬酶-3 的表达来减轻肺和睾丸组织的纤维化和凋亡,改善白消安诱导的大鼠肺和睾丸损伤。Yang 等<sup>[24]</sup> 表明, XGLT 显著减轻心肌缺血/再灌注 (Heart ischemia/reperfusion, H/R) 诱导线粒体自噬和心肌损伤,当敲除 SIRT3 时逆转 XGLT 对 H/R 损伤的改善和线粒体自噬的减轻。有研究指出, XGLT 可改善肾功能和组织病理学,抑制炎症、氧化应激、肾小管间质转化和纤维化,在许多糖尿病肾病大鼠模型中保护肾功能作用明显<sup>[25-26]</sup>。以往研究表明, XGLT 降低 DPP4 活性,可保护大脑免受急性出血损伤,并保留神经功能,并且还能抑制星形胶质细胞激活,使创伤后的海马神经正常化,有助于维持海马齿状回正常的电生理,并改善创伤性脑损伤小鼠的神经、认知功能障碍<sup>[5-6]</sup>。XGLT 对于改善心肌、糖尿病肾病、肺、睾丸损伤以及神经、认知功能和急性 ICH 损伤均有报道,但对 ICH 造成的脑损伤研究较少。本研究表明, XGLT 处理后有效降低 ICH 大鼠模型中神经功能缺损评分、EB 渗透率以及 IL-1β, IL-6, TNF-α 水平,水肿现象得到改善,血管内皮相对均匀,细胞相对连接紧密。这表明 XGLT 能有效改善 ICH 大鼠脑组织损伤。

Hippo 通路是一种高度保守的信号通路,调节多种细胞过程包括在细胞存活、器官大小控制和组织稳态中起着关键作用<sup>[7]</sup>。Hippo 通路由哺乳动物不育 20 样 1STE20 样激酶 1 (Mammalian STE20-like kinase 1, Mst1) 和大肿瘤抑制因子同源物

(Large tumor suppressor, homolog 1, Lats)以及下游转录共调节因子 Yes 相关蛋白(YAP)组成的激酶级联反应组成<sup>[27]</sup>。YAP 是其 Hippo 通路的主要下游介质,与其转录因子 TEA 结构域家族成员 1 (TEAD1)相互作用并调节许多基因的表达<sup>[28]</sup>。Hippo 通路在生物体内可被激活也可被抑制,激活或被抑制引发两种调控机制。Hong 等<sup>[10]</sup>表明,抑制 Hippo/YAP 通路能减少 NLRP3 炎症小体介导的焦亡,有效减轻心肌细胞和动物心肌组织的损伤。Zhao 等<sup>[29]</sup>表明,抑制 YAP 通路能减少内皮细胞凋亡、内皮间充质转化和减轻炎症反应,对内皮损伤相关疾病具有很好的治疗作用。Hu 等<sup>[11]</sup>表明,抑制 Hippo 通路,可促进 YAP 的核积累,导致 YAP 核易位,激活下游效应子,从而促进缺血条件下心肌细胞周期循环,减少梗死面积,促进心肌梗死后的心脏复苏。Chen 等<sup>[30]</sup>表明,将骨髓间充质干细胞(Bone marrow mesenchymal stem cells, BM-MSCs)移植到小鼠的大脑中可以通过调节 MST1 和 YAP 来减轻 ICH 介导的损伤并保护星形胶质细胞免于凋亡。这进一步证明,敲低 MST1 触发了 YAP 核易位,星形胶质细胞经历星形胶质细胞-间充质表型转换,并在 BM-MSC 移植后通过 Hippo 信号通路增殖。Hippo/YAP 通路在 ICH 中研究较少,其调控机制还不明确。本研究结果表明,在 ICH 大鼠模型中 Hippo, YAP 高表达,当 XGLT 处理后 Hippo, YAP 的表达水平降低, p-YAP 表达水平升高,并且 YAP 核易位现象明显,且改善脑组织损伤。施加 Hippo/YAP 激活剂,逆转上述现象。由此可见,在 ICH 模型中 XGLT 能通过抑制 Hippo/YAP 通路来有效改善 ICH 大鼠脑组织损伤。

综上所述, XGLT 可能通过抑制 Hippo/YAP 通路来有效改善 ICH 大鼠脑组织损伤。XGLT 的作用机制复杂,可能有其他通路参与,该研究目前只局限于 Hippo/YAP 这一种通路,后续将进一步探讨其他可能参与的通路。

## 参 考 文 献

- [1] Argye E. Correction to: spontaneous intracerebral hemorrhage: factors predicting long-term mortality after intensive care[J]. *Stroke*, 2022, 53(2): 74-80.
- [2] Al-Kawaz MN, Hanley DF, Ziai W. Advances in therapeutic approaches for spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(4): 1757-1767.
- [3] Sahib HH, Mohammad B, Hadi NR. Evaluation of anti-atherosclerotic effects of sitagliptin via modulation of the mTOR pathway in male rabbits[J]. *J Med Life*, 2023, 16(3): 451-457.
- [4] Wang X, Ke J, Zhu YJ, et al. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibitor sitagliptin alleviates liver inflammation of diabetic mice by acting as a ROS scavenger and inhibiting the NF $\kappa$ B pathway[J]. *Cell Death Discovery*, 2021, 7(1): 236.
- [5] Yip HK, Lee MS, Li YC, et al. Dipeptidyl peptidase-4 deficiency effectively protects the brain and neurological function in rodent after acute hemorrhagic stroke[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(16): 3116-3132.
- [6] Hung YW, Lu GL, Chen HH, et al. Gliptins normalize post-traumatic hippocampal neurogenesis and restore cognitive function after controlled cortical impact on sensorimotor cortex[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115270.
- [7] Wu ZM, Guan KL. Hippo signaling in embryogenesis and development[J]. *Trends Biochem Sci*, 2021, 46(1): 51-63.
- [8] Terry BK, Kim S. The role of Hippo-YAP/TAZ signaling in brain development[J]. *Dev Dyn*, 2022, 251(10): 1644-1665.
- [9] LaCanna R, Liccardo D, Zhang P, et al. Yap/Taz regulate alveolar regeneration and resolution of lung inflammation[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(5): 2107-2122.
- [10] Hong L, Zha YJ, Wang C, et al. Folic acid alleviates high glucose and fat-induced pyroptosis via inhibition of the hippo signal pathway on H9C2 cells[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 698698.
- [11] Hu ZC, Chen P, Wang LL, et al. FGF6 promotes cardiac repair after myocardial infarction by inhibiting the Hippo pathway[J]. *Cell Prolif*, 2022, 55(5): e13221.
- [12] 蔡昭皓, 张贵金, 王列, 等. 铁螯合剂对脑出血后继发性脑损伤大鼠记忆功能及海马神经骨架蛋白的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(16): 4034-4038.
- [13] 彭羽, 林赞, 侯晓林, 等. 亚低温治疗对脑出血模型大鼠动物行为学的影响及其机制[J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(9): 1359-1364.
- [14] 邓锦满, 胡润凯, 韩伟超, 等. 黄芪甲苷联合西格列汀对糖尿病大鼠糖脂代谢, 氧化应激及 TGF- $\beta$ 1/PI3 K/Akt 信号通路的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(18): 4522-4526.
- [15] DellaValle B, Brix GS, Brock B, et al. Oral administration of sitagliptin activates CREB and is neuroprotective in murine model of brain trauma[J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 450.
- [16] 黄天鹏, 郝家乐, 余艳, 等. Yes 激酶相关蛋白活化对急性肺损伤修复的影响及其机制[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2020, 25(3): 293-298.
- [17] Gross BA, Jankowitz BT, Friedlander RM. Cerebral intraparenchymal hemorrhage: a review[J]. *JAMA*, 2019, 321(13): 1295-1303.
- [18] Magid-Bernstein J, Girard R, Polster S, et al. Cerebral hemorrhage: pathophysiology, treatment, and future directions[J]. *Circ Res*, 2022, 130(8): 1204-1229.
- [19] Heinz R, Brandenburg S, Nieminen-Kelhä M, et al. Microglia as target for anti-inflammatory approaches to prevent secondary brain injury after subarachnoid hemorrhage (SAH)[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 36.
- [20] Schneider UC, Xu R, Vajkoczy P. Inflammatory events following subarachnoid hemorrhage (SAH)[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16(9): 1385-1395.

sive changes in white matter integrity are associated with stroke recovery[J]. Transl Stroke Res, 2020, 11 (6): 1264-1272.

[16] 俞帅,姜倩梅,郭志良,等. 急性缺血性卒中取栓术后无效再通动态列线图模型的建立与验证[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55 (10): 1118-1127.

[17] An H,Zhao WB,Wang JG,et al. Contrast staining may be associated with intracerebral hemorrhage but not functional outcome in acute ischemic stroke patients treated with endovascular thrombectomy[J]. Aging Dis, 2019, 10(4): 784-792.

[18] de Oliveira EP,Fiebach JB,Vagal A,et al. Controversies in imaging of patients with acute ischemic stroke; AJR expert panel narrative review[J]. Am J Roentgenol, 2021, 217 (5): 1027-1037.

[19] Lai MC,Zhang XJ,Zhou DY,et al. Integrating serum proteomics and metabolomics to compare the common and distinct features between acute aggressive ischemic stroke (APIS) and acute non-aggressive ischemic stroke (ANPIS) [J]. J Proteomics, 2022, 261: 104581.

[20] Cheng Z, Geng XK, Rajah GB, et al. NIHSS consciousness score combined with ASPECTS is a favorable predictor of functional outcome post endovascular recanalization in stroke patients[J]. Aging Dis, 2021, 12(2): 415-424.

(2024-07-17 收稿)

(上接第 50 页)

[21] Zeng DK,Xiao Q,Li FQ,et al. Cardiovascular risk of sitagliptin in treating patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Biosci Rep, 2019, 39(7): BSR20190980.

[22] Kheloussi S,Johns A,Parente V,et al. Cost and clinical impact of a nonmedical DPP-4 inhibitor switch in patients with diabetes[J]. J Manag Care Spec Pharm, 2021, 27(7): 846-854.

[23] Ali EA, Tayel SG, Abbas MA. Sitagliptin ameliorates busulfan-induced pulmonary and testicular injury in rats through antioxidant, anti-inflammatory, antifibrotic, and antiapoptotic effects[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 9794.

[24] Yang M,Xi N, Gao M, et al. Sitagliptin mitigates hypoxia/reoxygenation(H/R)-induced injury in cardiomyocytes by mediating sirtuin 3 (SIRT3) and autophagy[J]. Bioengineered, 2022, 13(5): 13162-13173.

[25] Abd-Eldayem AM,Makram SM,Messiha BAS,et al. Cyclosporine-induced kidney damage was halted by sitagliptin and hesperidin via increasing Nrf2 and suppressing TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B, and Bax[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 7434.

[26] Mohamed RH,Sedky AA,Hamam GG,et al. Sitagliptin's renoprotective effect in a diabetic nephropathy model in rats; the potential role of PI3K/AKT pathway[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2022, 36(2): 324-337.

[27] Li FL,Guan KL. The two sides of Hippo pathway in cancer [J]. Semin Cancer Biol, 2022, 85: 33-42.

[28] Du XJ,Zhao WB,Nguyen MN,et al.  $\beta$ -Adrenoceptor activation affects galectin-3 as a biomarker and therapeutic target in heart disease[J]. Br J Pharmacol, 2019, 176(14): 2449-2464.

[29] Zhao H,Liu M,Liu H,et al. Naringin protects endothelial cells from apoptosis and inflammation by regulating the Hippo-YAP pathway published correction appears in Biosci Rep[J]. Biosci Rep, 2020, 40(3): 77-84.

[30] Chen X,Xu CX,Liang HB,et al. Bone marrow mesenchymal stem cells transplantation alleviates brain injury after intracerebral hemorrhage in mice through the Hippo signaling pathway[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(7): 6306-6323.

(2024-07-25 收稿)

欢迎征订      欢迎投稿      欢迎垂询广告业务