

Hippo 信号通路在糖尿病视网膜病变中的研究进展

滕凤舞, 李亚娣, 许鑫悦, 薛黎萍

云南大学附属医院 云南省第二人民医院 云南省眼科医院儿童眼科, 云南 昆明 650021

摘要: 糖尿病视网膜病变对糖尿病患者的生活质量产生严重影响。临床上主要采用抗血管内皮生长因子、激光或外科治疗手段,其治疗效果有局限性。亟需更新更有效的预防和治疗方法。Hippo 信号通路是一条复杂的激酶链,其包括一系列的激酶和转录因子,参与调控细胞增殖、分化和凋亡等过程。现已证明人眼视网膜中存在典型的 Hippo 信号通路,其主要影响因子 YAP/TEA 调控视网膜内皮及血管新生过程。本文通过综述 Hippo 信号通路的组成、调节机制、在糖尿病视网膜病变与其他信号通路和危险因素相互关系及相关药物治疗,以期对糖尿病视网膜病变的防治提供更广阔的思路。

关键词: 糖尿病视网膜病变; Hippo 信号通路; Yes 相关蛋白; 糖代谢; 氧化应激; 血管新生; 二甲双胍; 维替泊芬; 炎症反应
中图分类号: R587.2 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2023)09-1407-05

Research progress of Hippo signaling pathway in diabetic retinopathy

TENG Fengwu, LI Yadi, XU Xinyue, XUE Liping

Children's Eye Department, Affiliated Hospital of Yunnan University, Yunnan Provincial Eye Hospital,
the Second People's Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan 650021, China

Corresponding author: XUE Liping, E-mail: Xueliping001@163.com

Abstract: Diabetic retinopathy has a serious impact on the quality of life of diabetes patients. In clinic, anti-vascular endothelial growth factor, laser or surgical treatment are mainly used, which has limited therapeutic effect, so it is urgent to update more effective prevention and treatment methods. The Hippo signaling pathway is a complex kinase chain that includes a series of kinases and transcription factors involved in regulating processes such as cell proliferation, differentiation, and apoptosis. It has been proved that there is a typical Hippo signaling pathway in the human retina, and its main influencing factor YAP/TEA regulates the process of retinal endothelium and angiogenesis. This article reviews the composition and regulatory mechanism of Hippo signaling pathway, the relationship between Hippo signaling pathway and other signaling pathways and risk factors in diabetic retinopathy, and related drug treatment, in order to provide a broader idea for the prevention and treatment of diabetic retinopathy.

Keywords: Diabetic retinopathy; Hippo signaling pathway; Yes related protein; Sugar metabolism; Oxidative stress; Angiogenesis; Metformin; Verteporfin; Inflammation

Fund program: Yunnan Province Youth Academic and Technical Leaders Reserve Talent Project (202005AC160021); Science and Technology Plan Project of Yunnan Provincial Department of Science and Technology; Kunming Medical University Application Foundation Joint Special Fund Project (202101AY070001-287)

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病最常见的微血管并发症,也是西方国家工作年龄人口中视力损伤的主要原因^[1]。研究表明,四分之三的糖尿病患者在疾病的前20年内发生DR。现已证明Hippo通路参与调控细胞增殖、分化和凋亡。研究表明,Hippo信号通路在眼部表达并与DR有关^[2]。除经典的Wnt信号传导途径外,Hippo信号通路也参与DR的发生发展,且与血管内皮新生以及血管生成有关^[3]。本文综述了近年来有关Hippo信号通路与DR发生发展

相关的最新进展,为DR治疗的进一步研究提供参考。

1 Hippo 信号通路概述

1995年,Hippo信号通路首次在果蝇细胞中被发现,随后的研究证实Hippo通路在哺乳动物中高度保守:MST1/2(果蝇Hpo直向同源物)、Sav1/Lats1/2(果蝇Wts直向同源物)和Mob1(果蝇MOBKL1A和MOBKL1B,Mas直向同源物)形成磷酸化和抑制YAP/TAZ(果蝇Yki的激酶级联反应直系同源

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.09.027

基金项目: 云南省中青年学术和技术带头人后备人才项目(202005AC160021); 云南省科技厅科技计划项目—昆明医科大学应用基础联合专项基金项目(202101AY070001-287)

通信作者: 薛黎萍, E-mail: Xueliping001@163.com

出版日期: 2023-09-20

物)。YAP/TAZ与TEAD1-4(果蝇Sd直系同源物)一起介导Hippo通路在哺乳动物中调控细胞凋亡、分化和增殖等功能^[4]。

MST1/2是STE20家族蛋白激酶,可以磷酸化Sav1、Lats1/2和Mob1^[5],MST1/2在疏水基序处直接磷酸化并激活Lats1/2,被激活的Lats1/2直接与YAP/TAZ相互作用并使其磷酸化^[6-7],磷酸后的YAP/TAZ通过与细胞内相关因子特异的相互作用被隔离在细胞质中,从而抑制靶基因转录^[7]。相反,当上游Lats1/2酶失活时,YAP/TAZ将被低磷酸化并转运到细胞核中以发挥其对基因表达的作用^[6]。

2 Hippo 信号通路的调节方式

Hippo信号途径受多种上游途径的交互调控,其调控方式主要有:

2.1 细胞极性

2.1.1 顶端-基底极性 包括Mer、Ex和Kibra在极化上皮细胞的顶端区域共定位^[9]、Crb-Ex复合体调节Hippo途径激酶和Yki的活性^[10]、Parapical复合体通过Hippo通路诱导细胞过度增殖、 α -连环蛋白通过对YAP活性的抑制调控自身的肿瘤抑制功能^[11]。

2.1.2 平面细胞极性 目前虽然已证实Ft/Ds和Fzi/Fmi参与Hippo通路中的平面细胞极性系统,但具体作用机制仍不明确,有待深入探究。

2.2 机械转导 肌动蛋白丝是细胞增殖的重要调节剂,肌动蛋白细胞骨架响应不同机械信号的重排与YAP/TAZ活性的变化有关^[12]。肌动蛋白细胞骨架,微管可以调节YAP/TAZ磷酸化^[12],表明Hippo通路可能受不同类型的细胞骨架调节。

2.3 G蛋白偶联受体(GPCR)信号传导 大量生长因子通过激活膜受体和细胞内信号通路来调节细胞增殖。有研究推测,YAP/TAZ癌蛋白受生长因子调节。Yu等^[13]研究表明,YAP/TAZ受多种GPCR及其同源配体的强烈调控,确立了GPCR在YAP/TAZ调控中的功能,结果表明,肾上腺素、多巴胺受体激动剂等均能引起YAP/TAZ的磷酸化反应。

2.4 接触抑制 接触抑制缺乏限制是肿瘤细胞的共同特征。Hippo通路被证明可以调节接触抑制。分离的哺乳动物细胞通常具有较高的YAP活性,而高密度培养的细胞具有较低的YAP活性^[14]。在体外,通过Hippo通路的细胞间接触抑制YAP和TAZ,并且DNA结合转录因子TEAD以NF2/Merlin依赖的方式被高细胞密度下调^[15]。

3 Hippo 信号通路 与 DR 的关系

3.1 DR发病机制及高危因素 糖尿病患者血糖增高后,在长期高血糖的影响下视网膜的功能和结构受损,基底膜增厚、血管渗漏、退行性细胞凋亡、微动脉瘤、炎症、新生血管和牵引性视网膜脱离是DR的组织学发展特征^[16]。糖尿病是一种渐进性疾病,故DR的变化也是进行性发展的,主要原因是视网膜细胞长期处于生化和代谢异常之间,发生复杂的相互作用导致视网膜的功能和结构损伤^[17]。在过去的20多年,大量的

研究工作涉及各种机制,包括多元醇途径^[18]、蛋白激酶C途径^[19]、高级糖化终产物途径^[20]、血流中的血流动力学变化和肾素-血管紧张素系统(RAS)途径^[21]、丝裂原激活蛋白激酶途径^[22]、血管生成途径^[23]以及氧化损伤^[24]有关的途径。虽然DR的确切发病机制仍不完全清楚,但高血糖影响下的氧化应激、炎症、缺氧和血管新生相关过程被认为是导致DR发展的原因^[25]。

3.2 Hippo 在 DR 中的作用机制

3.2.1 Hippo 信号通路 与糖代谢的联系 20年前在美、日、英三国进行的三项标志性试验证明,强化血糖控制可以预防或延迟76%的1型糖尿病患者DR的发展或进展^[26-28]。这证明控制血糖对预防或延缓DR至关重要。研究表明,YAP/TAZ途径参与并且调控葡萄糖在体内的代谢,其活性与葡萄糖摄入量呈正相关。Enzo等^[29]研究发现,Hippo对葡萄糖代谢的调节是通过YAP/TAZ根据葡萄糖水平调节细胞生长并提供能量。同时,有研究显示,YAP在特异性结合调控糖异生的靶点后可将底物从糖异生过程逆转,使其从耗能过程转向合成能量过程,该过程主要通过调控过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α 来实现^[30]。

而在胰腺 β 细胞分化以及存活过程中,Hippo信号通路也起到了一定的作用。Rosado-Olivieri等^[31]发现Yap与胰腺内分泌祖细胞的分化以及干细胞来源的产胰岛素 β 细胞的产生有关,当Yap信号下调时,上述两种细胞增多,从而使胰岛素的分泌增加。相反,如果YAP、MST1和LATS2持续维持在高水平含量则会导致 β 细胞的凋亡从而致使产胰岛素 β 细胞分化异常、胰岛素分泌减少。总之,Hippo通路的激活参与维持 β 细胞的正常分化以及胰岛素的分泌。

3.2.2 Hippo 信号通路 与氧化应激通路 视网膜受氧化应激的影响很大,其摄氧量和葡萄糖氧化量较高。高血糖水平诱导细胞内活性氧(ROS)直接通过葡萄糖代谢和自身氧化或间接通过形成高级糖化终产物与其受体结合,产生氧化应激导致线粒体功能紊乱和视网膜凋亡^[32]。研究表明,Hippo上游信号MST1/2可以通过感知过多的ROS调节关键的抗氧化转录因子Nrf2的稳定性,维持细胞的氧化还原平衡,防止吞噬细胞的衰老和死亡^[33]。同时,MST1已被证明是由c-Abl依赖的酪氨酸磷酸化,并促进FOXO的作用。这些结果表明,c-Abl-MST-FOXO信号级联是细胞氧化应激过程中的一个重要途径。YAP本身并不完全算影响细胞的氧化还原状态的上游调控因子,其自身的表达和活性也可以被促氧化条件所抑制。此外,在肝细胞中,YAP的激活通过诱导再生和抗氧化基因保护细胞免受缺血再灌注损伤,同时减少氧化应激、坏死、细胞凋亡和先天性炎症反应^[34],而在NF2突变体细胞中,YAP/TAZ的消耗会抑制糖酵解,增加线粒体呼吸和ROS的积累,导致氧化应激和细胞死亡^[35]。

3.2.3 HIPPO 信号通路 与血管新生 血管化是组织发育过程中的一个重要过程,它由血管内皮生长因子(VEGF)A准确介导。YAP和TAZ是视网膜血管发育的关键因素^[36]。在血管生成过程中,VEGF-VEGFR2信号轴需要YAP/TAZ活性来介

导血管生成。VEGF 刺激后 YAP/TAZ 的激活涉及激活 Src 家族激酶和内皮细胞中的连续细胞骨架重塑^[37]。小鼠出生后早期,血管中 YAP/TAZ 的靶向丢失导致视网膜血管密度和血管增生显著降低^[37]。此外,YAP/TAZ 抑制内皮细胞中的 Notch 和 BMP 信号传导事件,参与内皮细胞的连接重塑^[36]。在 DR 的发展进程中,高血糖会导致视网膜组织缺氧,从而导致产生 VEGF。Hao 等^[38]在链脉佐菌素诱导 DR 大鼠实验中证明 Hippo 信号通路参与了大鼠糖尿病视网膜 α 病变的形成。

Du 等^[39]通过细胞实验提示 DR 新生血管的形成可能在 Hippo 信号通路中通过 YAP 下调 VEGFR2 后被抑制。此后,Pulkkinen 等^[40]通过 C57/B16 小鼠和猪心肌缺血模型,发现 VEGF 基因转移后 BMP 受调控,并通过 Hippo 信号传导区 TAZ 调节 VEGFR2 的表达来调节 VEGF 信号传导介导发育性血管生成。而 Xing 等^[41]证明在 RF/6A 细胞高糖模型中 VEGF 表达降低,其原因是受到 YAP 调控,从而保护损伤的 RF/6A 细胞。其结论在 Song 等^[42]的研究中也得到证实。因此,Hippo 信号通路作为上游信号影响多种调节通路参与眼部甚至全身的血管新生。

3.2.4 Hippo 信号通路与 RAS

RAS 是一种全身血压的主要调节系统,在各种器官的病理性血管生成和炎症中发挥着独特的作用,例如糖尿病中微血管生成^[43]。血管紧张素 III-1 受体(AT1R)是 GPCRs 家族成员之一,在 RAS 中起着关键作用。血管紧张素 II (Ang II)能与 AT1R 结合,并激活不同的细胞内信号传导通路。最近研究发现,Hippo 通路的激活或失活可以在上游 GPCRs 因子的作用下,通过 LATS 及其底物 YAP 来实现;而在此过程中 Ang II 高亲和力结合 AT1R 后可以通过降低 LATS 激酶的活性使 Hippo 途径失活^[3]。Xu 等^[44]通过对高血压小鼠注入 Ang II,发现 Ang II 可激活内皮 YAP/TAZ 通路,并在血管炎症和内皮功能障碍中起到重要作用,从而可以合理推测在 DR 时 Ang II 可能通过 Hippo 通路参与微血管形成及炎症反应。

3.2.5 Hippo 信号通路与炎症反应

DR 的许多临床特征是晚期事件,反映了视网膜的功能和结构长期受损。事实上,视网膜微血管病变在病理上是一个早期事件,主要由低级别的、持续的白细胞激活诱发,导致反复发作的毛细血管闭塞和渐进的、萎缩性视网膜缺血^[45]。后期 DR 明显的临床症状是视网膜缺血后并发新生血管的结果。已有研究表明,在高脂饮食喂养小鼠的视网膜病变似乎与黏附分子表达增加有关^[46],而 Hippo 信号通路被证明 Circ_0000615 通过 miR-646/YAP1 轴促进高糖诱导的人视网膜色素上皮细胞功能障碍^[47],而视网膜中 SHP2 沉默后调节 YAP1 活性从而抑制炎症反应减轻 DR。

总之,在 DR 中炎症反应并非一个独立于其他通路的独立影响事件,上文所提到的氧化应激、VEGF、高血糖、RAS 等都是已被证明的促炎因素^[45,48],故可推测,在 DR 的发生发展中是否真正存在独立的炎症通路,亦或是炎症只是在 DR 进程中一个促进血管新生的病理过程?目前仍不明了,而 Hippo 通路中的相关促炎成分是否可通过抑制剂靶向抑制,尚待进一步

研究。

4 针对 Hippo 通路的治疗手段

由于 YAP 和 TAZ 的结构具有高度灵活性,故缺乏直接针对 YAP 或 TAZ 的抑制剂。但针对不同的蛋白稳定区域有不同的抑制剂,下文将分别介绍靶向 Hippo 通路的上游成分和直接抑制 YAP/TAZ-转录增强缔合域(TEAD)信号交互作用的常见的几种药物。

4.1 靶向 Hippo 通路的上游成分

4.1.1 HMG-CoA 还原酶抑制剂 即他汀类药物。

辛伐他汀已被证明抑制胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭,促进细胞凋亡。辛伐他汀可抑制胃癌细胞中 β -连环蛋白的表达和 YAP 的活性以及 YAP 和 β -连环蛋白的下游靶点^[49]。他汀类药物已被证明通过其抗炎作用能延缓高脂血症合并糖尿病患者的 DR 的发生发展^[50],目前已作为糖尿病患者常用的降脂药物。但其具体的抗炎途径与 Hippo 通路的联系仍待证明。

4.1.2 二甲双胍

作为全球 2 型糖尿病的一线药物,也是唯一推荐给糖尿病前期患者使用的药物。AMP 活化蛋白激酶(AMPK)的激活剂二甲双胍作为一种潜在的抗癌药物,被证明降低包括膀胱癌在内的癌症风险和死亡率^[51]。AMPK 诱导的 YAP 磷酸化可以抑制 YAP 介导的致癌作用^[52]。已有研究证明,二甲双胍通过膀胱癌细胞中的 AMPK α /Yap1/TEAD4/CCNE1/2 轴抑制细胞增殖。炎症反应作为促进 DR 发展的重要因素之一,目前还没有研究证明 YAP 是否参与 AMPK 介导二甲双胍的抗炎作用,具有进一步研究价值。

4.1.3 GPCR-G-蛋白-细胞骨架轴抑制剂

GPCR-G-蛋白-细胞骨架轴可以调节 LATS1/2 的磷酸化状态,从而调节 YAP/TAZ 的活性。YAP/TAZ 与 G12/13、Gi/o、Gq/11 或 Gs 偶联的 GPCR 配体通过肌动蛋白动力学、Rho GTP 酶及其下游效应器 ROCK 进行调节^[53]。最近的报道证实了 G12/13-ROCK 信号促进卵巢癌和宫颈癌的侵袭。因此,ROCK 抑制剂,如 ripasudil 和 Y27632,可能会抑制 YAP/TAZ 活性^[54]。作为较新发现的抑制剂,在 DR 中暂无相关研究,具有进一步研究意义。

4.2 抑制 YAP/TAZ-TEAD 信号交互

YAP 和 TAZ 由一个 N 端 TEAD 结合域组成,它包裹着定义 TEAD 蛋白的球状结构,在三个不同的界面上相互作用^[55]。研究证明,阻断 YAP/TAZ-TEAD 复合物的形成可能是一种潜在的抗癌疗法。通过使用 YAP-TEAD 荧光素酶报告基因分析发现了第一个有效抑制这种相互作用的化合物——维替泊芬,其曾运用于治疗年龄相关性黄斑变性疾病,作为 YAP-TEAD 转录的抑制剂,已在肝细胞癌小鼠模型中证明可选择性抑制肿瘤生长^[56]。然而,维替泊芬在靶向 YAP-TEAD 驱动的癌症中的临床潜力是有限的^[57],因为已经报道了脱靶效应,且在治疗年龄相关性黄斑变性等疾病中药物反应较明显,现已退出年龄相关性黄斑变性的一线用药。但近年来研究表明,破坏 YAP-TEAD 相互作用的变构抑制剂,具有抑制肿瘤生长的潜力^[57],在防治 DR 研究具有重要的研究意义,但变构抑制剂的眼毒性和药效至

今尚无进一步的研究。

5 总结与展望

随着对 Hippo 信号通路研究的深入, Hippo 信号通路已证明与 DR 有着密切关系。然而, 抗 VEGF 治疗仅在 DR 晚期有效, 需要定期玻璃体内注射, 且并非所有患者都能达到最佳反应。全球糖尿病发病率的上升, 需要防止从 DR 早期阶段的进展, 抗 VEGF 治疗无效的患者以及抗 VEGF 不适合的缺血性视网膜病变患者, 均需要开发针对这种疾病的新治疗方法, 但 Hippo 信号通路作用机制较为复杂且在 DR 中的研究尚处于初期, 并且在 DR 中具体的作用机制及上下游信号传导网络尚不明确。目前, 临床上最常用的 DR 非手术处理方案是针对 VEGF 疗法。然而, 抗 VEGF 疗法在临床运用中易产生耐药性(原发性或获得性耐药), 且疗效具有个体差异。已证实多种药物通过不同形式均可抑制 YAP 或 TAZ 的表达, 随着对 Hippo 信号通路研究深入, 以期寻找治疗该病的相关靶点, 为 Hippo 信号通路在 DR 的诊治研究中提供新思路。

利益冲突 无

参考文献

- Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002[J]. Bull World Health Organ, 2004, 82(11): 844-851.
- 郑柳, 丁芝祥. Hippo/YAP 信号通路在眼部作用的研究进展[J]. 眼科新进展, 2019, 39(9): 897-900.
- Zheng L, Ding ZX. Roles of the Hippo/YAP signaling pathway in the eyes[J]. Recent Adv Ophthalmol, 2019, 39(9): 897-900.
- Wennmann DO, Vollenbröker B, Eckart AK, et al. The Hippo pathway is controlled by Angiotensin II signaling and its reactivation induces apoptosis in podocytes [J]. Cell Death Dis, 2014, 5(11): e1519.
- Yu FX, Guan KL. The Hippo pathway: regulators and regulations [J]. Genes Dev, 2013, 27(4): 355-371.
- Callus BA, Verhagen AM, Vaux DL. Association of mammalian sterile twenty kinases, Mst1 and Mst2, with hSalvador via C-terminal coiled-coil domains, leads to its stabilization and phosphorylation [J]. FEBS J, 2006, 273(18): 4264-4276.
- Dong JX, Feldmann G, Huang JB, et al. Elucidation of a universal size-control mechanism in *Drosophila* and mammals[J]. Cell, 2007, 130(6): 1120-1133.
- Zhao B, Wei XM, Li WQ, et al. Inactivation of YAP oncoprotein by the Hippo pathway is involved in cell contact inhibition and tissue growth control[J]. Genes Dev, 2007, 21(21): 2747-2761.
- Oh H, Irvine KD. *In vivo* regulation of Yorkie phosphorylation and localization[J]. Development, 2008, 135(6): 1081-1088.
- Yu JZ, Zheng YG, Dong JX, et al. Kibra functions as a tumor suppressor protein that regulates hippo signaling in conjunction with merlin and expanded[J]. Dev Cell, 2010, 18(2): 288-299.
- Robinson BS, Huang JA, Hong Y, et al. Crumbs regulates salvador/warts/hippo signaling in *Drosophila* via the FERM-domain protein expanded[J]. Curr Biol, 2010, 20(7): 582-590.
- Schlegelmilch K, Mohseni M, Kirak O, et al. Yap1 acts downstream of α -catenin to control epidermal proliferation[J]. Cell, 2011, 144(5): 782-795.
- Zhao B, Li L, Wang L, et al. Cell detachment activates the Hippo pathway via cytoskeleton reorganization to induce anoikis[J]. Genes Dev, 2012, 26(1): 54-68.
- Yu FX, Zhao B, Panupinthu N, et al. Regulation of the Hippo-YAP pathway by G-protein-coupled receptor signaling [J]. Cell, 2012, 150(4): 780-791.
- Misra JR, Irvine KD. The hippo signaling network and its biological functions[J]. Annu Rev Genet, 2018, 52: 65-87.
- Kim NG, Gumbiner BM. Cell contact and Nf2/Merlin-dependent regulation of TEAD palmitoylation and activity [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116(20): 9877-9882.
- Cai J, Boulton M. The pathogenesis of diabetic retinopathy: old concepts and new questions[J]. Eye, 2002, 16(3): 242-260.
- Kang QZ, Yang CX. Oxidative stress and diabetic retinopathy: molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications [J]. Redox Biol, 2020, 37: 101799.
- Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy[J]. Diabetes Care, 2012, 35(3): 556-564.
- Rodríguez ML, Pérez S, Mena-Mollá S, et al. Oxidative stress and microvascular alterations in diabetic retinopathy: future therapies [J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 4940825.
- Andersen N, Hjortdal J, Schielke K, et al. The Danish registry of diabetic retinopathy[J]. Clin Epidemiol, 2016, 8: 613-619.
- Hendrick AM, Gibson MV, Kulshreshtha A. Diabetic retinopathy [J]. Prim Care, 2015, 42(3): 451-464.
- Carelli V, La Morgia C, Valentino ML, et al. Retinal ganglion cell neurodegeneration in mitochondrial inherited disorders [J]. Biochim Biophys Acta, 2009, 1787(5): 518-528.
- Zeng HY. Microglial activation in human diabetic retinopathy [J]. Arch Ophthalmol, 2008, 126(2): 227.
- Hammes HP. Diabetic retinopathy: hyperglycaemia, oxidative stress and beyond[J]. Diabetologia, 2018, 61(1): 29-38.
- Lorenzi M, Feke GT, Cagliero E, et al. Retinal haemodynamics in individuals with well-controlled type 1 diabetes [J]. Diabetologia, 2008, 51(2): 361-364.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus[J]. N Engl J Med, 1993, 329(14): 977-986.
- Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus; a randomized prospective 6-year study [J]. Diabetes Res Clin Pract, 1995, 28(2): 103-117.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in

- patients with type 2 diabetes(UKPDS 33)[J]. Lancet, 1998, 352(9131): 837-853.
- [29] Enzo E, Santinon G, Pocater A, et al. Aerobic glycolysis tunes YAP/TAZ transcriptional activity[J]. EMBO J, 2015, 34(10): 1349-1370.
- [30] Hu YE, Shin DJ, Pan H, et al. YAP suppresses gluconeogenic gene expression through PGC1 α [J]. Hepatology, 2017, 66(6): 2029-2041.
- [31] Rosado-Olivieri EA, Anderson K, Kenty JH, et al. YAP inhibition enhances the differentiation of functional stem cell-derived insulin-producing β cells[J]. Nat Commun, 2019, 10: 1464.
- [32] Al-Kharashi AS. Role of oxidative stress, inflammation, hypoxia and angiogenesis in the development of diabetic retinopathy[J]. Saudi J Ophthalmol, 2018, 32(4): 318-323.
- [33] Chen LF. Non-canonical Hippo signaling regulates immune responses [M]//Advances in Immunology. Amsterdam: Elsevier, 2019: 87-119.
- [34] Liu Y, Lu TF, Zhang C, et al. Activation of YAP attenuates hepatic damage and fibrosis in liver ischemia-reperfusion injury[J]. J Hepatol, 2019, 71(4): 719-730.
- [35] Matsuda T, Zhai PY, Sciarretta S, et al. NF2 activates hippo signaling and promotes ischemia/reperfusion injury in heart [J]. Circ Res, 2016, 119(5): 596-606.
- [36] Neto F, Klaus-Bergmann A, Ong YT, et al. YAP and TAZ regulate adherens junction dynamics and endothelial cell distribution during vascular development[J]. eLife, 2018, 7: 31037.
- [37] Kim J, Kim YH, Kim J, et al. YAP/TAZ regulates sprouting angiogenesis and vascular barrier maturation[J]. J Clin Invest, 2017, 127(9): 3441-3461.
- [38] Hao GM, Lyu TT, Wu Y, et al. The Hippo signaling pathway: a potential therapeutic target is reversed by a Chinese patent drug in rats with diabetic retinopathy [J]. BMC Complementary Altern Med, 2017, 17(1): 1-10.
- [39] Du Y, Chen Q, Huang L, et al. VEGFR2 and VEGF-C suppresses the epithelial-mesenchymal transition via YAP in retinal pigment epithelial cells[J]. Curr Mol Med, 2018, 18(5): 273-286.
- [40] Pulkkinen HH, Kiema M, Lappalainen JP, et al. BMP6/TAZ-Hippo signaling modulates angiogenesis and endothelial cell response to VEGF[J]. Angiogenesis, 2021, 24(1): 129-144.
- [41] Xing W, Song YL, Li HL, et al. Fufang Xueshuantong protects retinal vascular endothelial cells from high glucose by targeting YAP [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 120: 109470.
- [42] Song YL, Wang ZL, Li HL, et al. The ethyl acetate extracts of *radix trichosanthis* protect retinal vascular endothelial cells from high glucose-induced injury[J]. J Ethnopharmacol, 2019, 240: 111954.
- [43] Kanda A, Ishida S.(Pro)renin receptor: involvement in diabetic retinopathy and development of molecular targeted therapy[J]. J Diabetes Investig, 2019, 10(1): 6-17.
- [44] Xu Q, Zhuo KP, Cai RP, et al. Activation of yes-associated protein/PDZ-binding motif pathway contributes to endothelial dysfunction and vascular inflammation in AngiotensinII hypertension [J]. Front Physiol, 2021, 12: 732084.
- [45] Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy [J]. Prog Retin Eye Res, 2011, 30(5): 343-358.
- [46] Asare-Bediako B, Noothi S, Li Calzi S, et al. Characterizing the retinal phenotype in the high-fat diet and western diet mouse models of prediabetes[J]. Cells, 2020, 9(2): 464.
- [47] Zeng Q, Luo YY, Fang JX, et al. Circ_0000615 promotes high glucose-induced human retinal pigment epithelium cell apoptosis, inflammation and oxidative stress via miR-646/YAP1 axis in diabetic retinopathy[J]. Eur J Ophthalmol, 2021, 32: 1584-1595.
- [48] Han N, Su Y, Guo M, et al. Retinal Src homology region 2-containing protein tyrosine phosphatase 2 silencing alleviates diabetic retinopathy via suppressing inflammatory response and oxidative stress by regulating Yes-associated protein 1 activity[J]. Exp Anim, 2022, 71(3): 376-384.
- [49] Cunningham R, Hansen CG. The Hippo pathway in cancer: YAP/TAZ and TEAD as therapeutic targets in cancer[J]. Clin Sci, 2022, 136(3): 197-222.
- [50] Li JM, Wang JJ, Chen DY, et al. Systemic administration of HMG-CoA reductase inhibitor protects the blood-retinal barrier and ameliorates retinal inflammation in type 2 diabetes [J]. Exp Eye Res, 2009, 89(1): 71-78.
- [51] Tseng CH. Metformin may reduce bladder cancer risk in Taiwanese patients with type 2 diabetes [J]. Acta Diabetol, 2014, 51(2): 295-303.
- [52] Lin KC, Moroishi T, Meng ZP, et al. Regulation of Hippo pathway transcription factor TEAD by p38 MAPK-induced cytoplasmic translocation[J]. Nat Cell Biol, 2017, 19(8): 996-1002.
- [53] Luo JQ, Yu FX. GPCR-hippo signaling in cancer[J]. Cells, 2019, 8(5): 426.
- [54] Ghasemi A, Hashemy SI, Aghaei M, et al. RhoA/ROCK pathway mediates leptin-induced uPA expression to promote cell invasion in ovarian cancer cells[J]. Cell Signal, 2017, 32: 104-114.
- [55] Li Z, Zhao B, Wang P, et al. Structural insights into the YAP and TEAD complex[J]. Genes Dev, 2010, 24(3): 235-240.
- [56] Liu-Chittenden Y, Huang B, Shim JS, et al. Genetic and pharmacological disruption of the TEAD-YAP complex suppresses the oncogenic activity of YAP [J]. Genes Dev, 2012, 26(12): 1300-1305.
- [57] Zhang H, Ramakrishnan SK, Triner D, et al. Tumor-selective pro-toxicity of verteporfin inhibits colon cancer progression independently of YAP1 [J]. Sci signal, 2015, 8(397): ra98.

收稿日期: 2022-12-20 修回日期: 2023-03-30 编辑: 王国品