

Hippo - YAP 通路与肿瘤相关性研究进展

刘思伽 全紫瑶 胡必成 谢圣高

摘 要 Hippo - YAP 通路是由一种癌基因和多种抑癌基因所组成的高度保守的信号转导通路,能抑制细胞增殖、促进细胞凋亡、控制器官生长发育和调节细胞接触性抑制。YAP 是 Hippo - YAP 通路的主要效应因子,YAP 过表达或 Hippo - YAP 通路异常会引发多种疾病,进而导致肿瘤的产生。YAP 可作为肿瘤治疗的有效靶点,目前虽没有 YAP 的直接抑制剂,但可通过抑制 YAP 活性来进行药物治疗。本文综述了 Hippo - YAP 通路的组成、调控机制、与肿瘤的关系及针对 Hippo - YAP 通路的靶向治疗。

关键词 Hippo - YAP 通路 YAP 肿瘤

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.07.004

Hippo - YAP 通路首次发现于果蝇中,是一个细胞信号转导通路,具有高度保守性,能调节器官大小发育、维持细胞增殖和凋亡的动态平衡。Yes 相关蛋白(yes - associated protein, YAP)是 Hippo - YAP 通路的转录共激活因子,在正常机体以内磷酸化的形式参与信号转导、调节基因转录。YAP 是一个癌基因,当 YAP 过表达或者 Hippo - YAP 通路异常时,会破坏细胞增殖平衡,造成细胞增殖过度、细胞凋亡不足,导致癌症的产生。现综述下 Hippo - YAP 通路及与肿瘤相关性研究进展。

一、Hippo - YAP 通路

在生物学上,Hippo - YAP 通路的发现具有里程碑意义。它最先于果蝇体内被发现,后来陆续在哺乳动物中发现其同源蛋白^[1]。在进化上,Hippo - YAP 通路高度保守。果蝇与哺乳动物同源蛋白对应如下:Hpo 与 Mst1/2、Sav 与 WW45、Wts 与 Lats1/2、Mats 与 Mob1 及 Yki 与 YAP。Hippo - YAP 通路是由一系列蛋白激酶及转录因子组成的激酶链,由上游调节因子、核心组件、下游效应因子及转录共激活因子 4 部分构成。

1. 上游调节因子:Hippo - YAP 通路中,目前发现的的上游调节因子有 Mer(NF2)、Ex、Fat、GPCR 等。Mer 和 Ex 的结构中含 FERM 结构域,可与膜蛋白结合并反应,能进行跨膜信号转导。在果蝇中,Mer 与 Ex 功能部分相同,协同阻碍细胞生长发育,两者失活

时会引起细胞增殖过度。Mer 和 Ex 通过负反馈调节机制来调控 Hippo - YAP 通路:Mer 和 Ex 能磷酸化 Wts,反过来 Hippo - YAP 通路也能抑制 Mer 和 Ex。在哺乳动物中,NF2 编码的酶是 Mer 的同源蛋白。肝脏条件性敲除 NF2,将大大提高小鼠发生肝癌的发生率^[2]。Fat 属前钙黏蛋白家族成员,作为一种感受器来调节 Hippo - YAP 通路的状态。Fat 突变与 Ex 突变产生的生物学效应类似,通过上调 DIAP1 的表达,造成细胞过度增殖。近来研究发现,G 蛋白偶联受体(G - protein coupled receptor, GPCR)也可调控 Hippo - YAP 通路,血清中的溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LAP)与 GPCR 相结合后,能抑制 Lats1/2,进而活化 YAP^[3]。对于 Hippo - YAP 通路的上游调节因子,仍需做更多的进一步研究来发现新成员和阐述其具体机制。

2. 核心组件:果蝇 Hippo - YAP 通路的核心组件是一个串联激酶,由 Wts、Hpo、Sav 和 Mats 组成(Sav、Mats 分别是 Hpo、Wts 相对应的调节因子),通过 Sav 与 Hpo 结合使 Wts 磷酸化,Wts 再与 Mat 结合使 Yki 磷酸化失活,下调 DIAP1、bantam 及 CycE 等下游效应因子的表达,从而抑制细胞增殖、促进细胞凋亡,维持机体内环境的稳态。哺乳动物 Hippo - YAP 通路的核心组件则是由 Mst1/2、Lats1/2、Sav1 及 Mob1 组成的一条核心激酶链。上游信号分子作用下,Mst1/2 发生磷酸化后与 Sav1 结合,激活 Lats1/2 和 Mob1,活化的 Lats1/2 磷酸化 YAP,使之与 14 - 3 - 3 结合滞于胞质中,抑制下游基因的表达。在这条核心激酶链中,Mst1/2 有多种机制使 Lats1/2 活化^[4]。近期研究发现,丝裂原活化蛋白激酶(mitogen - activated protein

基金项目:湖北省自然科学基金资助项目(面上项目)(2014CFB372)

作者单位:430065 武汉,湖北中医药大学检验学院(刘思伽、全紫瑶、谢圣高);430022 武汉市第一医院(胡必成)

通讯作者:谢圣高,教授,电子信箱:xiesg100@163.com

kinase kinase kinase kinase, MAP4Ks) 也可发生磷酸化后活化 Lats1/2^[5-7]。在对 Lats1/2 的调控上, Mst1/2 和 MAP4Ks 功能上互补。

3. 下游效应因子:随着 Hippo - YAP 通路研究的深入,越来越多的下游效应因子被发现,目前已有 DIAP1、CycE、bantam 及 CTGF 等。研究表明,果蝇凋亡抑制蛋白 1 (drosophila inhibitor of apoptosis protein 1, DIAP1) 通过 caspase 的失活抑制细胞凋亡,CycE 表达增加也会阻碍细胞凋亡^[8]。在上皮细胞中,CycE 可调节细胞周期,使细胞从 G₁ 期到 S 期受阻。Bantam 的生物学效应与 DIAP1、CycE 相似,能双重调节细胞增殖与细胞凋亡。在 Hippo - YAP 通路中,bantam 是独立靶点,它表达异常对 DIAP1、CycE 的水平不会有影响。在果蝇中,Yki 过表达时会增加 DIAP1、CycE 和 bantam 的表达,促进细胞过度增殖和抑制细胞凋亡。但在哺乳动物中,结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 是 YAP 的直接靶基因,YAP 诱导 CTGF 促进细胞过度生长^[9]。

4. 转录共激活因子:YAP 是 Hippo - YAP 通路的转录共激活因子。人类 YAP 定位于染色体 11q13,在各组织中广泛表达^[10]。1994 年,Sudol 最早发现并命名了 YAP。YAP 有两种亚型:YAP1 和 YAP2,二者含 WW 结构域的数目分别为一个和两个,YAP2 活性更强。另外,TAZ(YAP 的同源蛋白)与 YAP 的功能相似。YAP 能结合含 PPXY 的配体并与之相互作用。YAP 本身不能直接与 DNA 结合,需要结合转录因子(如 TEAD)后才能促进下游基因的表达,进而调节细胞生长发育。YAP - TEAD 是由 YAP 的 N 末端和 TEAD 的 C 末端的结构域调节结合而成。一般 YAP 存在于胞质或胞核,依据它所存在的位置可判断其是否具有活性。在 Hippo - YAP 通路中,YAP 的失活往往通过磷酸化来实现。胞质中的 YAP 未被磷酸化时,它将进入细胞核结合 TEAD,然后一起促进基因转录发挥其生物活性;胞质中的 YAP 被磷酸化后,将结合 14 - 3 - 3 蛋白滞于胞质中,抑制下游基因转录。YAP 是一个癌基因,YAP 过表达时,会引起组织器官过度增长;YAP 失活时,会引起组织器官发育不良。

二、Hippo - YAP 通路的调控作用

1. 调节细胞增殖和凋亡:维持细胞增殖和凋亡的动态平衡能保证机体内环境的稳态。Hippo - YAP 通路中的 YAP 被磷酸化而失活,通路中的调节因子通过磷酸化负性调控 YAP 水平,激活 YAP 会造成细胞增殖过度与凋亡不足、细胞间接触抑制丧失乃至肿瘤

的发生。当某些调节因子突变时,能增强 YAP 的活性,进而增加下游效应因子 DIAP1 和 CycE 等的表达,导致细胞增殖过度、细胞凋亡不足。

2. 调控器官大小:正常组织中,YAP 有一定量的表达。YAP 过表达会导致组织器官增生,YAP 失活会导致组织器官萎缩。Hippo - YAP 通路中的上游调节基因通过级联反应使 YAP 磷酸化失活,滞留于胞质内,进而调控器官大小、控制细胞数量。当这些基因突变或缺失时,会使 YAP 的活性大大增加,引起细胞过度生长发育乃至癌症的发生。例如敲除小鼠的 Mst1/2 基因(Mst1/2 为上游调节因子,可调控器官大小),会激活 YAP 导致肝癌的发生。

3. 调节细胞接触性抑制:细胞接触性抑制是一种保持细胞正常形态的调节机制。当细胞接触性抑制丧失时,癌细胞呈锚定非依赖性生长。经研究表明,YAP 过表达会导致细胞接触性抑制丧失,产生某些致癌特性如锚定非依赖性生长、上皮细胞 - 间质转化 (epithelial - mesenchymal transition, EMT)。TAZ 也可促进 EMT 发生,Lats 能使 TAZ 磷酸化失活后抑制 EMT 的发生。可见,Hippo - YAP 通路能增强细胞接触性抑制。

三、Hippo - YAP 通路与肿瘤

Hippo - YAP 路由一种癌基因和多种抑癌基因组成,是一条肿瘤抑制通路,当激活癌基因或抑癌基因失活时通路异常,会导致肿瘤的发生。YAP 是一个癌基因,增加 YAP 的表达和活性会促进细胞恶化,YAP 过表达会导致肿瘤的产生。下面将讨论 YAP 在不同肿瘤中的表达情况及作用。

1. 卵巢癌:卵巢癌是一种病死率最高的女性恶性肿瘤,晚期易复发。对于复发性卵巢癌,多采取姑息疗法。在卵巢癌细胞系中,YAP 过表达会促进细胞增殖,诱导 EMT 并赋予化疗特性。升高核 YAP 表达,反映 YAP 活化的基因表达特征与卵巢癌患者预后不良密切相关。Steinhardt 等^[11]通过比较卵巢癌组织和正常卵巢组织中 YAP 核染色阳性率,发现二者差异有统计学意义,胞质中差异同样显著,同时表明 YAP 过度表达的卵巢癌患者预后性较差。Zhang 等^[12]运用免疫组织化学技术检测了 284 例人卵巢癌组织,40 例组织在细胞核中 YAP 高表达,表明卵巢癌预后性较差。Hall 等^[13]收集卵巢癌患者的临床数据后进行了分析研究,发现 YAP 的表达水平与患者 5 年生存率有关。胞质中 YAP 低表达者与胞核中 YAP 高表达者比较,5 年生存率能提高一半。对于顺铂所

介导的细胞凋亡,灭活 YAP 能增强癌细胞的敏感度,表明在卵巢癌的发生、发展中,YAP 作为癌基因有着十分重要的作用。最近研究发现,有两种 miR (miR - 129 - 5p、miR - 509 - 3p) 可抑制 YAP 的活性和减弱肿瘤恶性特征。值得注意的是,YAP 似乎与颗粒细胞瘤(占恶性性索间质瘤的 70%)生物学有关。YAP 过表达会促进颗粒细胞瘤细胞增殖、迁移和类固醇生成,与正常组织比较,核 YAP 表达在肿瘤组织中更为常见。

2. 乳腺癌:乳腺癌是一种发生率最高的女性恶性肿瘤,三阴性乳腺癌是目前国内外研究热点。在未转化的乳腺癌细胞系或乳腺上皮细胞中,YAP 过表达会诱导细胞增殖、EMT、锚定非依赖性生长。在乳腺癌小鼠模型中,敲除 YAP 能延缓乳腺癌的发生,抑制乳腺癌转移。Wang 等^[14]检测了 69 例人乳腺癌组织,发现 52 例有 YAP 表达,表明 YAP 是癌基因,能够显著增强细胞增长。Overholtzer 等^[15]研究也认为 YAP 可能是致癌因子。通过小鼠乳腺癌模型实验,分析染色体扩增,发现其 YAP 过表达,造成了一些表型改变,如促进细胞增殖、阻碍细胞凋亡、生长因子非依赖性增生及细胞上皮间质转化等,这些都标志着细胞恶化。近期研究发现,YAP 可能与乳腺癌的潜在遗传背景有关,从而在不同的内在亚型中产生不同的功能。例如,YAP 与突变 p53 相互作用,可促进细胞周期进程的转录程序。此外,YAP 参与肿瘤-基质串扰,故应在不同的细胞区室(例如肿瘤和基质细胞)中分析 YAP 的表达。

3. 肝癌:肝癌是一种病死率较高的恶性肿瘤,且术后易复发。Zhao 等^[16]检测了 115 例肝癌组织样本,发现半数的肝癌组织 YAP 表达呈强阳性(胞核中表达阳性率极高),95% 的正常肝细胞的 YAP 不或弱表达,表明 YAP 很有可能参与肝癌细胞的发生、发展。Hayashi 等^[17]通过实验表明敲除 TAZ,YAP 会补偿性增加。在肝癌中 YAP 和 TAZ 都是高表达,但 TAZ 的表达更高。Wu 等^[18]对肝癌患者的 YAP 进行了研究,发现 YAP 高表达者肿瘤更大,更易发生肝硬化、肝转移和肿瘤多发灶等病症。在肝癌中,YAP 的致癌性与增加氨基酸摄取、激活 Notch 信号转导、激活 mTORC1 及上调氨基酸转运蛋白有关。YAP 的表达水平与肝细胞癌患者预后不良有关,Hippo - YAP 通路异常会导致低生存率。最近研究发现,激活 YAP 与基因组不稳定性和多倍体细胞分裂有关。此外,YAP - TEAD 复合物通过诱导 miR - 130a (YAP

的直接靶基因)的表达形成一个正反馈回路,而 miR - 130a 可抑制 YAP 的天然抑制剂退变样蛋白 4 (vestigial like protein 4, VGLL4)。阻断 YAP - TEAD 相互作用可阻碍 YAP 介导的肝细胞癌的发生、发展,并且在治疗上有学者提出了分化诱导疗法,即用 miRNA - 脂质纳米粒来抑制 YAP 活性。

4. 胃癌:胃癌是一种病死率高居第 2 位的恶性肿瘤,且治疗预后较差。Lam - Himlin 等^[19]对 169 例胃癌组织进行了分析,研究表明相较于正常上皮黏膜细胞,胃癌细胞的 YAP 表达明显更高,YAP 应该参与了肿瘤的发生。Da 等^[20]运用生物技术检测了 98 例胃癌组织,发现 YAP 能促进 Survivin 的表达,通过抑制细胞凋亡导致胃癌的发生。Sun 等^[21]研究表明 Hippo - YAP 通路能抑制细胞增殖,YAP 是致癌因子,过表达会造成小鼠肝脏变大和恶性转化。敲除 YAP 会阻碍胃癌细胞增殖、运动和侵袭,且核 YAP 表达赋予了低疾病特异性生存率。破坏 YAP - TEAD 与 VGLL4 模拟肽的相互作用可抑制体内外肿瘤生长。另外,Hippo - YAP 通路异常也参与食管和胃上皮癌的发生。在食管腺癌、转移性胃癌及胃腺癌中,YAP 也是高表达。

5. 肺癌:肺癌是一种发生率、病死率极高的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(non - small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌的 85%。在 NSCLC 中,YAP 呈过表达。沉默 YAP 会抑制细胞增殖、促进细胞凋亡、诱导细胞周期停滞、阻碍肺癌的发生、发展进程。Wang 等^[22]对 92 例 NSCLC 组织进行了分析,发现 YAP 的表达率为 66.3%,YAP 表达阳性率较正常肺组织明显要高,均聚在核内,癌组织的 TMN 分期与 YAP 的表达呈正相关。在肺癌小鼠模型中,YAP 可抑制肺腺癌向肺鳞状细胞癌转分化过程,其过表达可促进肺腺癌的发展。Kim 等^[23]分别对肺腺癌及肺鳞状细胞癌中 YAP 的表达做了研究。单因素分析表明,在肺腺癌核内 YAP 的高表达与 MAPKs 和 CycA 的表达相关,且在肺鳞状细胞癌细胞质中 YAP 高表达与组织学分级和 TMN 分期有关;多因素分析阐明,在肺腺癌核内 YAP 的表达与 CycA 的表达独立相关,胞质中 YAP 的表达是 TMN 低分期肺鳞状细胞癌的独立指示物。研究表明对于肿瘤亚型的鉴别,YAP 有着重要的作用。虽然 Hippo 通路异常会导致恶性胸膜间皮瘤,但活化 YAP 却可抑制具有非典型特征(如神经内分泌标志物低表达、预后良好、化疗敏感度增加)的小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)。可见,在

NSCLC 和 SCLC 中,YAP 的作用相反。

四、针对 Hippo – YAP 通路的靶向治疗

研究表明,阻断 YAP 介导的转录可有效治疗各种肿瘤。目前没有直接抑制剂,用于临床治疗的大多是能抑制 YAP 活性的药物。在哺乳动物中,TEAD 是与 YAP 结合的主要转录因子。阻断 YAP – TEAD 复合物的形成是最直接有效的抑制 YAP 致癌效应的方法。维替泊芬 (verteporfin, VP) 是一种卟啉化合物,临床上用于治疗黄斑变性的光敏剂,毒性不良反应小。研究表明,VP 不仅可抵消敲除 NF2 或 YAP 过表达诱发的肝脏过度生长,也可有效地杀死携带 Gq/11 突变的葡萄膜黑素瘤细胞,且反复给予 VP 可有效延缓肿瘤进展。有研究发现 GPCR 信号可调控 Hippo – YAP 通路,多巴酚丁胺 (G 蛋白偶联 β 受体激动剂) 可促进 YAP 的胞质聚集,从而阻碍 YAP 介导的转录。最近有研究报道甲羟戊酸途径也可调控 YAP 活性。该途径的产物异戊二烯焦磷酸可促进 Rho GTP 酶活性,从而导致 YAP 的核定位和活化。他汀类药物是一类降胆固醇药物,是该途径关键酶 HMG – CoA 还原酶的抑制剂 (HMG – CoA 还原酶可活化 Rho GTP 酶)。他汀类药物以不依赖 Lats1/2 的方式,通过降低 RhoGTP 酶活化来抑制 YAP 活性。除他汀外,双磷酸盐也可抑制甲羟戊酸途径,产生这种生物学效应。Oku 等^[24]研究发现在乳腺癌细胞中,氟伐他汀能抑制甲羟戊酸途径,阻止 YAP 的核内转运和去磷酸化,具有抗癌细胞增殖和促癌细胞凋亡作用。同时还发现帕唑帕尼和达沙替尼也促进 YAP 的核累积,当氟伐他汀、帕唑帕尼和达沙替尼三药联用时,抗癌效应显著增强。进一步研究发现,三药联用可增加 YAP 介导型乳腺癌对化疗药物 (阿霉素、紫杉醇等) 的敏感度。另外,发现降糖药二甲双胍也能抑制 YAP 活性。二甲双胍可激活腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP – activated protein kinase, AMPK),继而通过活化 Lats 和直接 YAP 磷酸化来抑制 YAP 活性。

综上所述,Hippo – YAP 通路是一个调节细胞增殖与调亡的信号转导通路,YAP 是此通路的靶因子。Hippo – YAP 通路异常或 YAP 过表达时会导致肿瘤的产生,YAP 是肿瘤靶向治疗的有效靶点。通过探讨 Hippo – YAP 通路调控机制及其与卵巢癌、乳腺癌等肿瘤的关系,为研究其他肿瘤的诊断、治疗和预后提供了参考。过去几年,Hippo – YAP 通路已经在机制研究方面取得了很大的进步,而进一步的肿瘤靶向治疗研究将会是未来所面临的

重大课题。

参考文献

- 郭立文,邵国良. Hippo – YAP/TAZ 信号通路在原发性肝癌中的研究进展[J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(11): 878 – 880
- 龚范勇,李希圣,张庆梅,等. 在 NF2 中 Merlin 蛋白与 Hippo 信号通路的相互作用[J]. 广东医学, 2017, 12(24): 1927 – 1930
- Miller E, Yang JY, De Ran M, *et al.* Identification of serum – derived sphingosine – 1 – phosphate as a small molecule regulator of YAP[J]. Chem Biol, 2015, 19(8): 955 – 962
- Callus BA, Verhagen AM, Vaux DL. Association of mammalian sterile twenty kinases, Mst1 and Mst2, with Salvador via C – terminal coiled – coil domains, leads to its stabilization and phosphorylation [J]. FEBS J, 2016, 273(18): 4264 – 4276
- Li Q, Li SX, Mana – Capelli S, *et al.* The conserved misshapen – warts – Yorkie pathway acts in enteroblasts to regulate intestinal stem cells in Drosophila[J]. Dev Cell, 2014, 31(3): 291 – 304
- Meng Z, Moroishi T, Mottier – Pavie V, *et al.* MAP4K family kinases act in parallel to MST1/2 to activate LATS1/2 in the Hippo pathway [J]. Nat Commun, 2015, 6: 8357
- Zheng YG, Wang W, Liu B, *et al.* Hpo/Mst – like kinases in the hippo kinase cascade[J]. Dev Cell, 2015, 34(6): 642 – 655
- Yahav Y, Despina S, Alona F, *et al.* Caspase – 3 regulates YAP – dependent cell proliferation and organ size[J]. Mol Cell, 2018, 70(4): 573 – 587
- 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
- 罗晓,蒋葵. Yes 相关蛋白在妇科肿瘤中的研究进展[J]. 大连医科大学学报, 2017, 39(1): 92 – 96
- Steinhardt AA, Gayyed MF, Klein AP, *et al.* Expression of yes – associated protein in common solid tumors [J]. Hum Pathol, 2008, 39(11): 1582 – 1589
- Zhang X, George J, Deb S, *et al.* The Hippo pathway transcriptional co-activator, YAP, is an ovarian cancer oncogene[J]. Oncogene, 2011, 30(25): 2810 – 2822
- Hall CA, Wang R, Miao J, *et al.* Hippo pathway effector Yap is an ovarian cancer oncogene[J]. Cancer Res, 2016, 76(21): 8517 – 8525
- Wang X, Su L, Ou Q. Yes – associated protein promotes tumour development in luminal epithelial derived breast cancer[J]. Eur J Cancer, 2012, 48(8): 1227 – 1234
- Overholtzer M, Zhang J, Smolen GA, *et al.* Transforming properties of YAP, a candidate oncogenes on the chromosome 11q22 amplicon[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(33): 12405 – 12410
- Zhao B, Wei X, Li W, *et al.* Inactivation of YAP oncoprotein by the Hippo pathway is involved in cell contact inhibition and tissue growth control[J]. Genes, 2007, 21(21): 2747 – 2761
- Hayashi H, Higashi T, Yokoyama N, *et al.* An imbalance in TAZ and YAP expression in hepatocellular carcinoma confers cancer stem cell – like behaviors contributing to disease progression[J]. Cancer Res, 2015, 75(22): 4985 – 4997

(下转第 27 页)

1753944716671484

- 5 Ferraris VA. Microparticles: the good, the bad, and the ugly[J]. Thorac Cardiovasc Surg,2015,149(1):312-313
- 6 Nomura S, Shimizu M. Clinical significance of procoagulant microparticles[J]. J Intensive Care,2015, 3(1):1-11
- 7 Xu R, Greening DW, Simpson RJ, *et al.* Extracellular vesicle isolation and characterization: toward clinical application [J]. J Clin Invest, 2016,126(4):1152-1162
- 8 Wolf P. The nature and significance of platelet products in human plasma[J]. Br J Haematol,1967,13:269-288
- 9 Lawson C, Vicencio JM, Yellon DM, *et al.* Microvesicles and exosomes: new players in metabolic and cardiovascular disease[J]. J Endocrinol,2016,228(2):R57-R71
- 10 Basso M, Bonetto V. Extracellular vesicles and a novel form of communication in the brain[J]. Front Neurosci, 2016, 10(475):127
- 11 Muesai NJT, Abulijiang S, Li GQ. In vitro study of the thrombogenic activity of platelet-derived microparticles from patients with acute coronary syndrome[J]. Ann Clin Lab Sci,2017,47(2):156-161
- 12 袁玉娟,穆叶赛·尼加提. 急性冠脉综合征患者外周血红细胞源微粒水平的研究[J]. 中国循环杂志,2018,33(1):53-58
- 13 袁玉娟,穆叶赛·尼加提. 急性冠脉综合征发生与外周血红细胞源微粒致血栓活性的关系研究[J]. 医学研究杂志,2016,45(6):55-58
- 14 Muesai NJT, Guo YH, Zulihumaer Abudurehman, *et al.* Relationship between the level of circulating endothelial micro-particles in the blood and blood lipid content in uyghur and han patients with acute coronary syndrome[J]. Clin Lab,2015,60,(8):1071-1075
- 15 Muesai NJT, Li GQ, Yang YJ, *et al.* Association between onset of acute coronary syndrome and thrombogenic activity induced by peripheral red blood cell-derived microparticles[J]. Clin Lab, 2015,23:381-390
- 16 Muesai N, Abulajiang S, Adelijiang T, *et al.* Clinical and experimental analysis of platelet microparticles inducing thrombosis after coronary stenting[J]. Clin Lab,2016,62(9):1619-1624

(上接第 15 页)

- 18 Wu H, Liu Y, Jiang XW, *et al.* Clinicopathological and prognostic significance of Yes-associated protein expression in hepatocellular carcinoma and hepatic cholangiocarcinoma[J]. Tumour Biol, 2016, 37(10):13499-13508
- 19 Lam-Himlin DM, Daniels JA, Gayyed MF, *et al.* The Hippo pathway in human upper gastrointestinal dysplasia and carcinoma: a novel oncogenic pathway[J]. Int J Gastrointest Cancer,2016,37(4):103-109
- 20 Da CL, Xin Y, Zhao J, *et al.* Significance and relationship between Yes-Associated Protein and Survivin expression in gastric carcinoma and precancerous lesions[J]. World Gastroenterol, 2016, 15(32):4055-4061
- 21 Sun D, Li X, He Y, *et al.* YAP1 enhances cell proliferation, migration, and invasion of gastric cancer in vitro and in vivo[J]. Oncotarget,

- 17 YanezMo M, *et al.* Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions[J]. Extracell Vesicles,2015,4:27066
- 18 Sun X, He S, Wara AK, *et al.* Systemic delivery of microRNA-181b inhibits nuclear factor- κ B activation, vascular inflammation, and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. Circ Res,2014, 114:32-40
- 19 Laffont B, Rayner KJ. MicroRNAs in the pathobiology and therapy of atherosclerosis[J]. Can J Cardiol,2017(33):313-324
- 20 Bories G, Leitinger N. Macrophage metabolism in atherosclerosis[J]. FEBS Lett,2017,591:3042-3060
- 21 Li C, Wang Z, Wang C, *et al.* Perivascular adipose tissue-derived adiponectin inhibits collar-induced carotid atherosclerosis by promoting macrophage autophagy[J]. PLoS One,2015,10:e0124031
- 22 Giral H, Kratzer A, Landmesser U. MicroRNAs in lipid metabolism and atherosclerosis[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab,2016, 30:665-676
- 23 Koganti S, Eleftheriou D, Brogan PA, *et al.* Microparticles and their role in coronary artery disease[J]. Int J Cardiol,2017,230:339-345
- 24 Zhang J, Ren J, Chen H, *et al.* Inflammation induced-endothelial cells release angiogenesis associated-microRNAs into circulation by microparticles[J]. Chin Med J(Engl),2014,127(12):2212-2217
- 25 Li S, Ren J, Xu N, *et al.* MicroRNA-19b functions as potential anti-thrombotic protector in patients with unstable angina by targeting tissue factor[J]. J Mol Cell Cardiol,2014,75:49-57
- 26 Li C, Li S, Zhang F, *et al.* Endothelial microparticles-mediated transfer of microRNA-19b promotes atherosclerosis via activating perivascular adipose tissue inflammation in apoE-/- mice[J]. See Comment in PubMed Commons below Biochem Biophys Res Commun, 2018,495(2):1922-1929
- 27 Zhang Y, Cheng J, Chen F, *et al.* Circulating endothelial microparticles and miR-92a in acute myocardial infarction[J]. Biosci Rep, 2017,37(2):1-6

(收稿日期:2018-07-30)

(修回日期:2018-10-21)

2016,7(49):81062-81076

- 22 Wang J, Dong Q, Zhang Q, *et al.* Overexpression of Yes-Associated Protein contributes to progression and poor prognosis of non-small-cell lung cancer[J]. Cancer Sci, 2010, 101(5):1279-1285
- 23 Kim JM, Kang DW, Long LZ, *et al.* Differential expression of Yes-associated protein is correlated with expression of cell cycle markers and pathologic TNM staging in non-small-cell lung carcinoma[J]. Hum Pathol,2011,42(3):315-323
- 24 Oku Y, Nishiya N, Shito T, *et al.* Small molecules inhibiting the nuclear localization of YAP/TAZ for chemotherapeutics and chemosensitizers against breast cancers[J]. FEBS Open Bio, 2015, 22(5):542-549

(收稿日期:2018-09-18)

(修回日期:2018-10-08)