

# Apelin-13 通过调节 YAP 入核抵抗缺氧诱导的视网膜 Müller 细胞凋亡

孙磊<sup>1</sup>, 陶勇<sup>2</sup>

引用:孙磊,陶勇. Apelin-13 通过调节 YAP 入核抵抗缺氧诱导的视网膜 Müller 细胞凋亡. 国际眼科杂志 2020;20(6):946-950

基金项目:2014 年霍英东教育基金会第十四届高等院校青年教师基金基础性研究课题(No.141038)

作者单位:<sup>1</sup>(450000) 中国河南省郑州市,黄河水利委员会黄河中心医院眼科;<sup>2</sup>(100020) 中国北京市,首都医科大学附属北京朝阳医院眼科

作者简介:孙磊,本科,副主任医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:陶勇,博士,主任医师,眼科主任,教授,博士研究生导师,研究方向:葡萄膜炎和各类眼病、眼底疾病的诊断与治疗。yongtaoCY@163.com

收稿日期:2019-05-24 修回日期:2020-05-15

## 摘要

**目的:**探讨 Apelin-13 在缺氧诱导的视网膜 Müller 细胞凋亡中的作用及机制。

**方法:**以视网膜 Müller 细胞为研究对象,实验分为对照组、缺氧组和实验组,对照组细胞培养于正常环境中,缺氧组细胞培养于缺氧环境中,实验组细胞培养于缺氧环境中并以 Apelin-13(1 $\mu$ mol/L)处理,MTT 法检测细胞活力变化,结晶紫染色法观察细胞形态,免疫荧光染色法观察细胞 GFAP 和 YAP 的表达情况,TUNEL 染色检测细胞凋亡并计算凋亡指数,蛋白印记实验检测 p-LATS1、p-YAP、LATS1 及 YAP 蛋白表达变化。

**结果:**提取分离的 Müller 细胞传代后贴壁生长,细胞呈长梭形、多角形、圆形等形态,细胞质丰富,细胞核呈圆形,细胞 GFAP 表达阳性。0.1、1、10 $\mu$ mol/L Apelin-13 处理显著抑制缺氧诱导的 Müller 细胞活力下降( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。与对照组相比,缺氧组细胞凋亡指数明显升高( $P < 0.01$ );而与缺氧组相比,实验组凋亡指数明显降低( $P < 0.01$ )。对照组和缺氧组细胞 p-LATS1 和 p-YAP 蛋白表达无明显差异;与缺氧组相比,实验组细胞 p-LATS1 和 p-YAP 蛋白表达明显降低( $P < 0.01$ )。对照组和缺氧组细胞核 YAP 蛋白表达无明显差异;与缺氧组相比,实验组 YAP 细胞核表达明显升高( $P < 0.01$ )。

**结论:**Apelin-13 能抵抗缺氧诱导的视网膜 Müller 细胞凋亡,该作用可能与调节 YAP 入核有关。

**关键词:**视网膜细胞;Müller 细胞;Apelin-13;yes 相关蛋白;凋亡

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.6.04

## Apelin-13 inhibits hypoxia-induced retinal Müller cell apoptosis by regulating YAP entry into the nucleus

Lei Sun<sup>1</sup>, Yong Tao<sup>2</sup>

**Foundation item:** The 14<sup>th</sup> Young Teachers Foundation for Basic

Research by Fok Ying Tung Education Foundation, 2014 (No. 141038)

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, the Yellow River Central Hospital of the Yellow River Water Resources Commission, Zhengzhou 450000, Henan Province, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

**Correspondence to:** Yong Tao. Department of Ophthalmology, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China. yongtaoCY@163.com

Received:2019-05-24 Accepted:2020-05-15

## Abstract

• **AIM:** To analyze the function and mechanism of Apelin-13 in preventing the apoptosis of retinal Müller cells induced by hypoxia.

• **METHODS:** In the research, the retinal Müller cells are regarded as research subjects, and the control group, hypoxia group and experiment group are set up. The cells of control group are cultivated in normal environment. The cells of hypoxia group are cultivated in hypoxia environment. The cells of experiment group are cultivated in hypoxia environment and are treated with the Apelin-13 (1 $\mu$ mol/L). MTT method is used to monitor the changing of the cell viability, and the crystal violet staining method is adopted to observe the cell morphology. In addition, the immunofluorescence staining method is used to test the expression of GFAP and YAP and the TUNEL staining method is used to monitor the cell apoptosis situation and the apoptosis index is calculated. The protein staining method is used to observe the changing of the expression of p-LATS1, p-YAP, LATS1 and YAP protein.

• **RESULTS:** The separated and extracted Müller cells grow on the wall and show elongation, polygon and circular shapes. The cytoplasm is plentiful and the cell nucleus show circular shape. The GFAP expression of the cell is positive. The treatment with 0.1, 1, 10 $\mu$ mol/L Apelin-13 can obviously prevent the Müller cell viability decreasing induced by hypoxia ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). Compared with the control group, the cell apoptosis index of hypoxia group is obviously increased ( $P < 0.01$ ). However, compared with the hypoxia group, the cell apoptosis index of experiment group is obviously decreased ( $P < 0.01$ ). The p-LATS1 and p-YAP protein expression of the control group and hypoxia group does not have big difference. Compared with hypoxia group, the p-LATS1 and p-YAP protein expression of experiment group is obviously decreased ( $P < 0.01$ ). The YAP protein

expression of cell nucleus of control group and hypoxia group does not have great difference. Compared with hypoxia group, the cell nucleus expression of YAP cell is greatly increased ( $P < 0.01$ ).

• **CONCLUSION:** Apelin-13 can be used to prevent the retinal Müller cells apoptosis caused by the hypoxia, which may be related to the regulation of YAP into the nucleus.

• **KEYWORDS:** retinal cells; Müller cells; Apelin-13; yes-related protein; apoptosis

**Citation:** Sun L, Tao Y. Apelin-13 inhibits hypoxia-induced retinal Müller cell apoptosis by regulating YAP entry into the nucleus. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(6):946-950

## 0 引言

爱帕琳肽 (Apelin/APLN) 是由 77 个氨基酸构成的多肽, 为血管紧张素样 G 蛋白偶联受体 (APJ) 的配体<sup>[1]</sup>。Apelin-13 是 Apelin 的亚型之一, 在心血管系统、神经系统、内分泌系统及消化系统中发挥重要生物学作用<sup>[2]</sup>。Müller 细胞为脊髓动物视网膜中的主要神经胶质细胞, 表达多种功能性的酶, 对视网膜结构和功能维持具有重要作用<sup>[3]</sup>。生理条件下, Müller 细胞能支持血-视网膜屏障的完整性, 而病理条件下其可参与视网膜水肿形成<sup>[4]</sup>。研究显示, Apelin 能诱导 Müller 细胞对缺氧或葡萄糖剥夺的耐受<sup>[5]</sup>。另有研究报道, Apelin-13 通过 GLP-1R/PI3K/Akt 信号通路抑制神经细胞凋亡, 并减轻蛛网膜下腔出血后的早期脑损伤<sup>[6]</sup>。还有研究显示, Apelin-13 可能通过调节胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达从而介导 Müller 细胞的增殖、迁移及存活<sup>[7]</sup>。提示, Apelin-13 与 Müller 细胞存活或凋亡有关。yes 相关蛋白 (yes-associated protein, YAP) 为一种转录共激活因子, 主要在 Hippo 通路下游发挥细胞增殖和凋亡调控作用<sup>[8]</sup>。目前, 还未有研究报道 YAP 是否与 Apelin-13 介导的细胞存活或凋亡相关, 本研究主要对此进行探讨。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 胎牛血清 (fetal bovine serum, FBS)、DMEM/F12 培养基购自美国 Gibco 公司; YAP 抗体 (货号 4912)、GFAP 抗体 (货号 80788S)、Phospho-YAP (Ser127) (D9W21) 抗体 (货号 13008)、Phospho-LATS1 (Ser909) 抗体 (货号 9157) 购自美国 CST 公司; LATS1 抗体购自美国 abcam 公司 (货号 ab70561); GAPDH 抗体 (货号 AP0063)、抗兔 IgG-HRP 二抗 (货号 BS13278)、抗小鼠 IgG-HRP 二抗 (货号 BS12478) 购自南京巴傲得公司; 总蛋白提取试剂盒和细胞裂解液购自上海碧云天公司; 聚偏二氟乙烯膜 (PVDF) 购自美国 Millipore 公司。主要仪器设备: Elx808 全波段多功能酶标仪, 美国 BioTek 公司; AI600 凝胶成像仪, 美国 GE 公司; PIPETMAN L 微量可调加样器, 法国 Gilson 公司产品; Allegra 64R Centrifuge 台式高速冷冻离心机, 美国 Beckman Coulter 公司产品; Eclipse Ti-s 倒置显微镜, 日本 Nikon 公司。

## 1.2 方法

**1.2.1 Müller 细胞的提取分离和培养** 将新西兰乳兔处死, 迅速取下眼球, 用含庆大霉素 (10U/mL) 的生理盐水

冲洗 2~3 次, 去掉眼前部组织及玻璃体, 剥取视网膜神经层, 冲洗掉粘着的色素上皮细胞, 铺平视网膜组织, 撕下不含血管和髓放线的部分组织, 用 IV 型胶原酶 (1mg/mL) 和 0.2% 透明质酸酶 (100U/mL) 消化 30~40min, 以 DMEM/F12 (含 10% FBS) 终止消化, 吹散细胞并用 100 $\mu$ m 滤网过滤, 800r/min 离心 5min 后弃去上清, 用 DMEM/F12 (含 20% FBS) 重悬细胞并接入培养瓶中, 置于 37 $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub> 的培养箱中培养。待细胞贴壁后每隔 1d 换液, 生长至 80% 密度时进行传代。

**1.2.2 免疫荧光检测 GFAP 和 YAP 的表达情况** 将 Müller 细胞在 4% 多聚甲醛中固定 30min 后, 室温下用 Triton X-100 透核膜 10min。用含 5% BSA 的 PBS 封闭 2h, 于 4 $^{\circ}$ C 下孵育一抗 GFAP 和 YAP (1:500) 过夜, 同时以 DAPI 染核。分别室温孵育对应荧光二抗 2h, PBS 洗片后应用荧光显微镜观察拍照, 记录软件显示的荧光强度值。

**1.2.3 结晶紫染色观察细胞形态** 将 Müller 细胞接种于 6 孔板中, 当细胞生长至 80% 密度时进行结晶紫染色, 细胞用 PBS 轻柔地洗 2 遍, 每孔加入 4% 多聚甲醛 1mL, 37 $^{\circ}$ C 固定 10min, PBS 洗 2 遍, 每遍 1min, 各加入 1mL 结晶紫染色液染 10min, 双蒸水洗滌后拍照。实验重复 3 次。

**1.2.4 MTT 法检测细胞活力** 取 Müller 细胞铺于 96 孔板中, 每孔细胞数为  $9 \times 10^3$  个, 以正常条件下培养的 Müller 细胞作为对照组, 缺氧条件下 (92% N<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub> 和 3% O<sub>2</sub>) 以 Apelin-13 (0, 0.01, 0.1, 1, 10 $\mu$ mol/L) 处理 24h, 每组设置 5 个复孔, 同时设置调零孔。24h 时每孔加入 10 $\mu$ L MTT 溶液, 培养箱孵育 4h, 酶标仪测定 OD 值 (450nm), 计算细胞活力。细胞活力 = (Apelin-13 组 OD 值 - 调零孔 OD 值) / (对照组 OD 值 - 调零孔 OD 值)  $\times$  100%。

**1.2.5 TUNEL 染色检测细胞凋亡** 将 Müller 细胞分为对照组、缺氧组和实验组, 对照组细胞培养于正常环境中, 缺氧组细胞培养于缺氧环境中, 实验组细胞培养于缺氧环境中并以 Apelin-13 (1 $\mu$ mol/L) 处理 24h。将处理好的对照组、缺氧组和实验组 Müller 细胞制成悬液后爬片, 用固定液固定爬片 1h, PBS 漂洗, 通透液冰上孵育 2min, PBS 漂洗玻片 2 次, 干燥, 加 50 $\mu$ L TUNEL 染色液于爬片区避光孵育 1h, PBS 漂洗 3 次, 加入适量的 DAPI 染色 5~10min, 吸出染液, PBS 漂洗 3 次, 荧光显微镜下观察。随机选取 5 个非重叠 200 倍镜视野拍照, 计数凋亡细胞数和细胞总数, 计算凋亡率。

**1.2.6 蛋白印迹检测 p-LATS1、p-YAP、LATS1 及 YAP 蛋白表达变化** 将处理好的对照组、缺氧组和实验组细胞取出, 用蛋白刮刀将贴壁细胞刮下, 将细胞悬液收集于 10mL 离心管, 1 200r/min 离心 5min, 弃去上清液, 将管内液体吸净, 各组细胞加入含 RIPA 的细胞裂解液 (含 1mmol/L 蛋白酶和磷酸酶抑制剂混合物), 冰上裂解 10min, 4 $^{\circ}$ C 下 12 000r/min 离心 20min, 吸取上清液置于冰上备用, BCA 法进行定量, 制备样品。SDS-PAGE 电泳分离蛋白 (各样品上样量为 30 $\mu$ g), 转膜, 5% 脱脂牛奶封闭 PVDF 膜 4h, TBST 缓冲液洗膜 3 次, 每次 10min; 然后按要求加入 YAP (1:2000)、p-YAP (1:1000)、LATS1 (1:1000)、p-LATS1 (1:1000) 或 GAPDH 抗体 (1:5000) 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。次日, TBST 洗膜 3 次, 再加入相应的二抗 (1:5000), 室温孵育 1h, 以 ECL 化学发光液进行显色, 凝胶成像仪进行成像并检测灰度值。



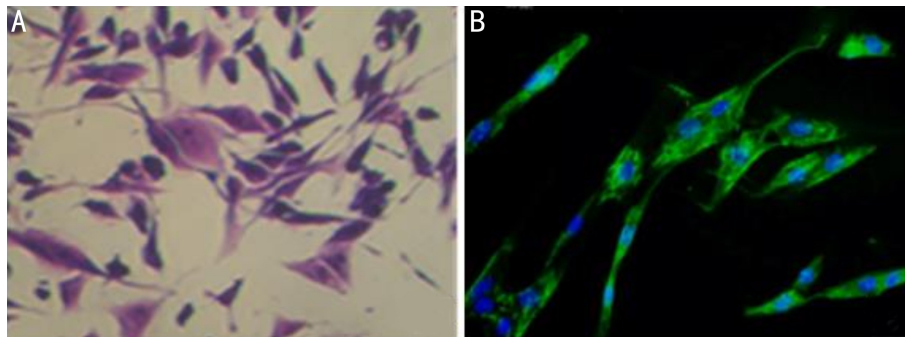


图1 Müller细胞的鉴定图(×200) A: Müller细胞结晶紫染色; B: Müller细胞以绿色荧光标记的GFAP抗体进行免疫荧光染色(绿色:GFAP染色阳性细胞;蓝色:细胞核)。

统计学分析:采用统计学软件SPSS11.0进行统计学分析,数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示。两组间比较采用两独立样本的 $t$ 检验,多组间比较采用单因素方差分析,两两多重比较采用LSD- $t$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 Müller细胞的鉴定** 提取分离的Müller细胞传代后贴壁生长,细胞呈长梭形、多角形、圆形等形态,细胞质丰富,细胞核呈圆形,见图1A。绿色荧光标记的GFAP抗体染色,荧光显微镜下发现,大部分细胞呈现绿色荧光,见图1B。

### 2.2 Apelin-13抵抗缺氧诱导的Müller细胞活力降低

MTT实验结果显示,以正常条件下的Müller细胞作为对照组,细胞活力为100%,缺氧条件下0、0.01、0.1、1、10 $\mu\text{mol/L}$  Apelin-13处理24h后的Müller细胞活力分别为(61.1 $\pm$ 4.3)%、(66.3 $\pm$ 4.7)%、(71.5 $\pm$ 6.0)%、(82.3 $\pm$ 7.1)%、(81.3 $\pm$ 7.9)%,组间总体比较差异具有统计学意义( $F=18.56, P<0.0001$ )。与对照组相比,缺氧(0 $\mu\text{mol/L}$  Apelin-13处理组)诱导Müller细胞活力显著下降( $P<0.0001$ );而缺氧条件下,与0 $\mu\text{mol/L}$  Apelin-13处理组相比,0.01~10 $\mu\text{mol/L}$  Apelin-13均能抵抗缺氧诱导的细胞活力下降,其中0.1、1、10 $\mu\text{mol/L}$  Apelin-13处理组差异显著( $P=0.041, 0.0006, 0.0008$ ),见图2。

### 2.3 Apelin-13抵抗缺氧诱导的Müller细胞凋亡

TUNEL染色结果显示,对照组、缺氧组及实验组细胞24h凋亡指数为(3.20 $\pm$ 0.03)%、(18.62 $\pm$ 1.66)%、(3.86 $\pm$ 0.03)%,组间总体比较差异具有统计学意义( $F=413.5, P<0.0001$ )。与对照组相比,缺氧组凋亡指数明显升高,差异有统计学意义( $P<0.0001$ );与缺氧组相比,实验组细胞凋亡指数明显降低,差异有统计学意义( $P<0.0001$ ),见图3。

### 2.4 Apelin-13抑制缺氧条件下Müller细胞的YAP磷酸化

蛋白印记结果显示,24h时,对照组、缺氧组及实验组细胞p-LATS1相对蛋白表达水平为(123.2 $\pm$ 7.6)%、(119.8 $\pm$ 7.9)%、(29.3 $\pm$ 2.0)%,组间差异有统计学意义( $F=205.6, P<0.0001$ )。各组p-YAP相对蛋白表达水平为(156.2 $\pm$ 9.3)%、(155.2 $\pm$ 9.8)%、(36.5 $\pm$ 3.1)%,组间差异有统计学意义( $F=205.6, P<0.0001$ )。与对照组相比,缺氧组细胞p-LATS1和p-YAP蛋白表达无明显差异;而与缺氧组相比,实验组细胞p-LATS1和p-YAP蛋白表达明显降低,差异有统计学意义( $P<0.0001$ ),见图4。

### 2.5 Apelin-13诱导缺氧条件下Müller细胞YAP入核

24h时,对照组、缺氧组及实验组细胞YAP细胞核荧光强

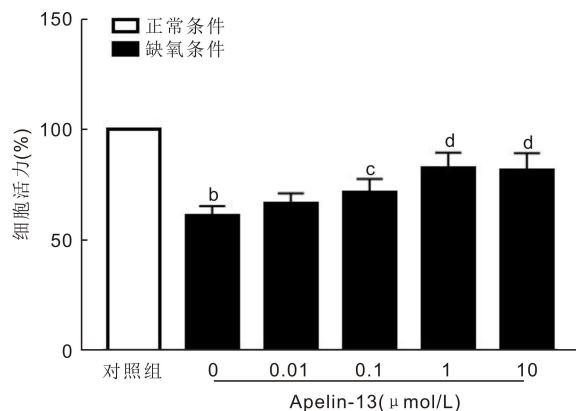


图2 Apelin-13对缺氧条件下Müller细胞活力的影响 <sup>b</sup> $P<0.01$  vs 对照组; <sup>c</sup> $P<0.05$ , <sup>d</sup> $P<0.01$  vs 0 $\mu\text{mol/L}$  Apelin-13组。

度为68 $\pm$ 6、70 $\pm$ 6、106 $\pm$ 8,组间总体比较差异具有统计学意义( $F=30.26, P=0.0007$ )。对照组和缺氧组细胞无明显差异;而与缺氧组相比,实验组细胞YAP细胞核荧光强度明显升高,差异有统计学意义( $P=0.0006$ ),见图5。

## 3 讨论

Müller细胞是视网膜组织中主要的胶质细胞,几乎贯穿分布于从内界膜到外界膜的视网膜感觉神经全层<sup>[9]</sup>。Müller细胞具有调节视网膜内酸碱平衡、参与视网膜细胞代谢、维持视网膜内谷氨酸平衡、传递神经信号及维持视网膜的完整性等重要的生理功能<sup>[10-11]</sup>。同时,Müller细胞参与多种视网膜病理过程<sup>[12]</sup>。因此,如何有效调节或维持Müller细胞的正常生理功能具有重要意义。

本研究参考文献方法<sup>[13]</sup>提取分离了兔Müller细胞。常规培养条件下发现细胞传代后贴壁生长,细胞呈长梭形、多角形、圆形等形态,细胞质丰富,细胞核呈圆形。这与文献报道的Müller细胞形态相一致<sup>[13]</sup>。免疫荧光实验发现,大部分细胞明显表达GFAP。Müller细胞属于胶质细胞,而GFAP为胶质细胞的重要标志物<sup>[9,14]</sup>。这些说明本研究成功提取分离出Müller细胞。进一步实验发现,0.1、1、10 $\mu\text{mol/L}$  Apelin-13处理24h后明显抑制缺氧诱导的Müller细胞活力下降,而1 $\mu\text{mol/L}$  Apelin-13的抑制效应最好,因此选取此浓度进行后续实验。研究显示,Apelin-13通过GLP-1R/PI3K/Akt信号抑制神经细胞凋亡,并减轻蛛网膜下腔出血后的早期脑损伤<sup>[6]</sup>。而Müller细胞凋亡可引起多种相关生理功能失调,最终诱发眼科疾病。本研究通过TUNEL染色观察了Apelin-13和Müller细胞凋亡的关系,结果发现Apelin-13可明显抑制缺氧诱导的Müller细胞凋亡,这与研究报道的Apelin-13作用相

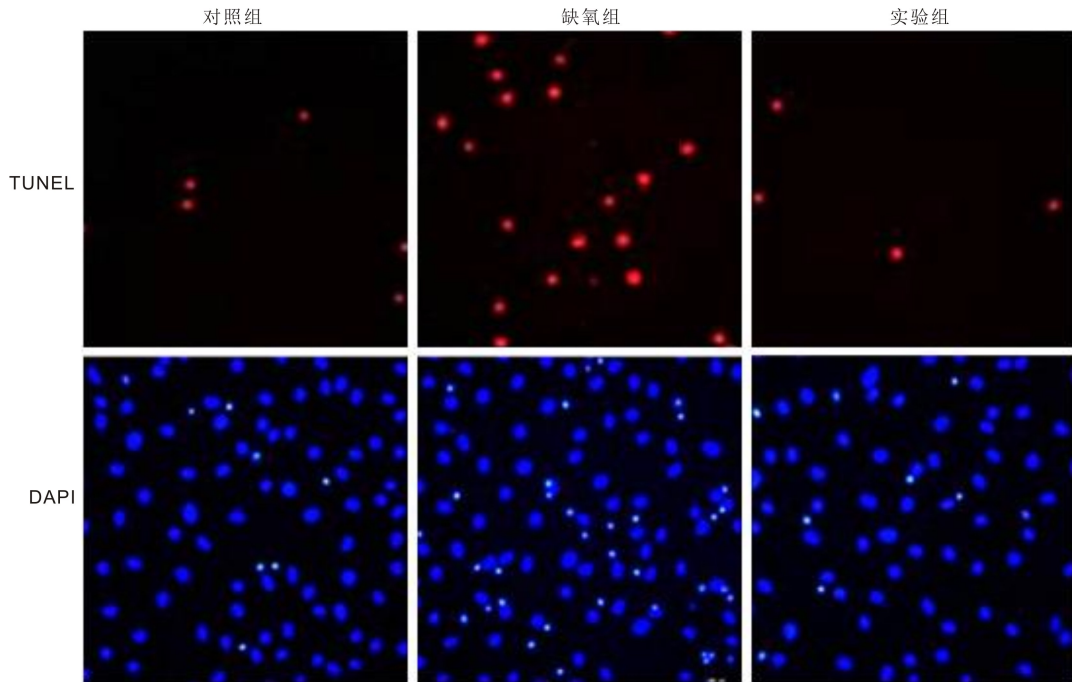


图3 各组 Müller 细胞 TUNEL 染色结果 ( $\times 200$ )。

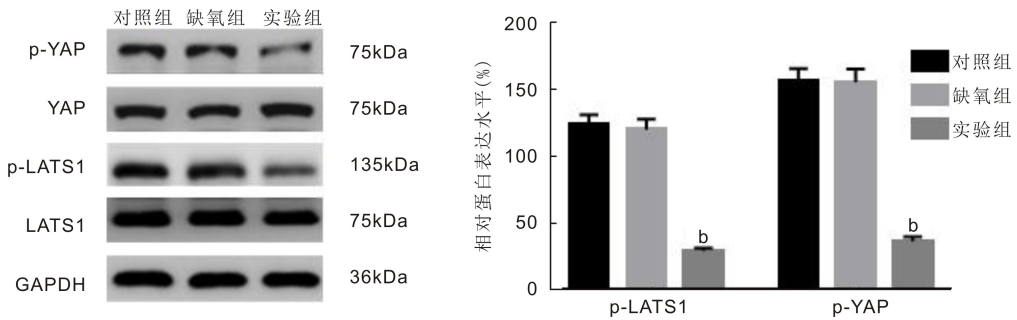


图4 各组蛋白表达变化 <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 缺氧组。

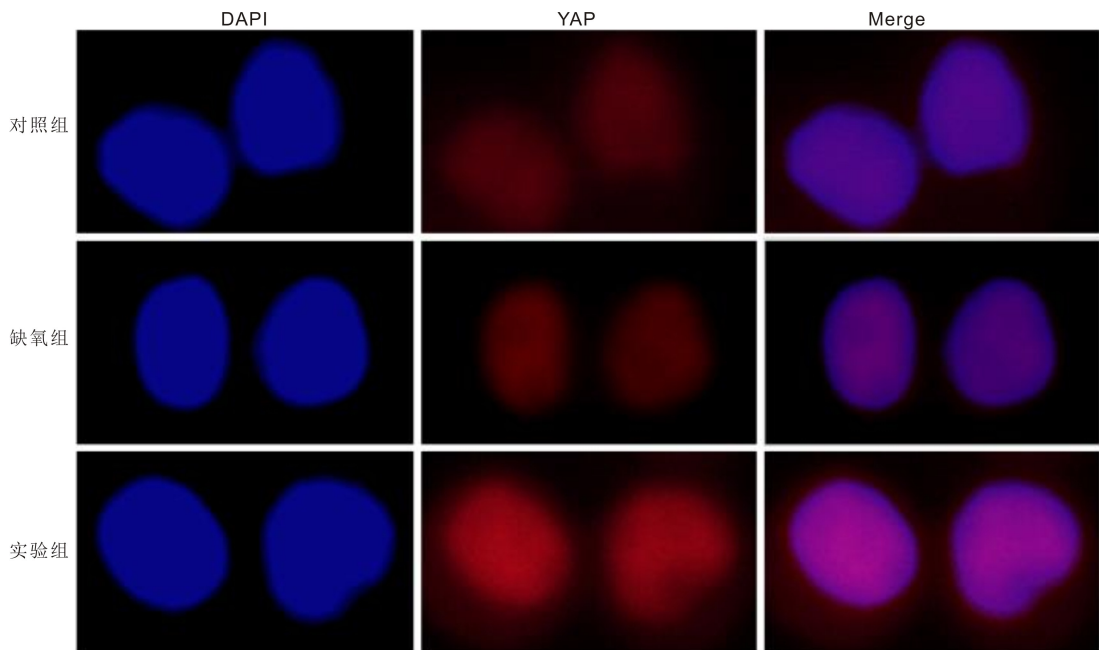


图5 Apelin-1 对缺氧条件下 Müller 细胞 YAP 细胞核表达的影响 ( $\times 400$ )。

类似。YAP 作为一种转录共激活因子,主要在 Hippo 通路下游发挥作用,可参与凋亡调控<sup>[8]</sup>,因此本研究观察了 YAP 的变化。实验发现缺氧条件下 Apelin-13 可诱导 Müller 细胞 p-YAP 蛋白表达明显降低,并且还能诱导其

上游信号蛋白 p-LATS1 蛋白表达下调。提示,p-YAP 蛋白表达变化依赖于 p-LATS1 蛋白。研究已证实,当 LATS1 磷酸化后可引起下游效应物 YAP 磷酸化,最终使 YAP 核转位至细胞质中,从而使后者失去转录活性<sup>[15-17]</sup>。

因此,本研究进一步采用免疫荧光技术验证缺氧条件下 Apelin-13 对 YAP 核表达的影响。实验发现,缺氧条件下,Apelin-13 促进 YAP 的细胞核表达。这些提示,Apelin-13可能通过促进 YAP 入核从而抵抗缺氧诱导的 Müller 细胞凋亡。

YAP 缺乏明显的 DNA 结合结构域,需要与转录因子结合,因此被认为是转录共激活因子调节下游基因的转录<sup>[18]</sup>。研究显示,YAP 的活化可引起细胞增殖,同时抑制细胞凋亡<sup>[19]</sup>。本研究发现 Apelin-13 能抵抗缺氧诱导的 Müller 细胞凋亡,而该作用可能与促进 YAP 入核有关。但 YAP 调节的下游信号靶点还不明了,有待于进一步研究。

#### 参考文献

- 1 Amoozgar Z, Jain RK, Duda DG. Role of Apelin in Glioblastoma Vascularization and Invasion after Anti-VEGF Therapy: What Is the Impact on the Immune System? *Cancer Res* 2019;79(9):2104-2106
- 2 Duan J, Cui J, Yang Z, et al. Neuroprotective effect of Apelin 13 on ischemic stroke by activating AMPK/GSK-3 $\beta$ /Nrf2 signaling. *J Neuroinflammation* 2019;16(1):24
- 3 Peng YQ, Cao MJ, Yoshida S, et al. Attenuation of periostin in retinal Müller glia by TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$ . *Int J Ophthalmol* 2019;12(2):212-221
- 4 Conedera FM, Pousa AMQ, Mercader N, et al. Retinal microglia signaling affects Müller cell behavior in the zebrafish following laser injury induction. *Glia* 2019;67(6):1150-1166
- 5 Wang XL, Tao Y, Lu Q, et al. Apelin supports primary rat retinal Müller cells under chemical hypoxia and glucose deprivation. *Peptides* 2012;33(2):298-306
- 6 Liu Y, Zhang T, Wang Y, et al. Apelin-13 attenuates early brain injury following subarachnoid hemorrhage via suppressing neuronal apoptosis through the GLP-1R/PI3K/Akt signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 2019;513(1):105-111

- 7 Lu Q, Jiang YR, Qian J, et al. Apelin-13 regulates proliferation, migration and survival of retinal Müller cells under hypoxia. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;99(2):158-167
- 8 梁明,张亦磊,范志刚,等. 乳腺癌组织中 Yes 相关蛋白的表达及其与肿瘤侵袭转移的关系. *中华实验外科杂志* 2016;33(4):914-916
- 9 李杨,徐秒,陈换飞,等. 丹参提取物对糖基化终末产物/缺氧条件下视网膜 Müller 细胞低氧诱导因子-1 $\alpha$  作用的谱效关系研究. *中草药* 2017;48(11):2231-2236
- 10 李赵伟,梁汇珉,李铮,等. 罗格列酮对糖尿病视网膜 Müller 细胞的保护作用以及对 Müller 细胞胶质纤维酸性蛋白(GFAP)及炎症因子表达的影响. *眼科新进展* 2018;38(9):825-828
- 11 姜晓曼,樊峻晟,崔莲,等. GMFB 在高糖处理的 Müller 细胞中的表达及其对 Müller 细胞的影响. *神经解剖学杂志* 2017;33(5):511-518
- 12 史雪颖. Müller 细胞在视网膜损伤中的作用及机制. *中华实验眼科杂志* 2019;37(1):69-72
- 13 王越晖,宋鄂,冷瀛,等. 兔视网膜 Müller 细胞原代培养. *吉林大学学报(医学版)* 2003;29(3):367-369
- 14 Sharma P, Gupta S, Chaudhary M, et al. Oct4 mediates Müller glia reprogramming and cell cycle exit during retina regeneration in zebrafish. *Life Sci Alliance* 2019;2(5):e201900548
- 15 Qin X, Li J, Sun J, et al. Low shear stress induces ERK nuclear localization and YAP activation to control the proliferation of breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2019;510(2):219-223
- 16 Ferrari N, Ranfil R, Chicherova I, et al. Dickkopf-3 links HSF1 and YAP/TAZ signalling to control aggressive behaviours in cancer-associated fibroblasts. *Nat Commun* 2019;10(1):130
- 17 Yuan WC, Pepe-Mooney B, Galli GG, et al. NUAK2 is a critical YAP target in liver cancer. *Nat Commun* 2018;9(1):4834
- 18 陈柯宏,李兴森,何江,等. LATS1 基因去甲基化对人肾癌细胞生物学功能及其 Hippo-YAP 信号通路的影响. *第三军医大学学报* 2014;36(12):1249-1254
- 19 于福华,贾志凡,浦佩玉,等. YAP 调控人胶质瘤细胞生长的体外研究. *中国肿瘤临床* 2014;41(11):689-692