

YAP 对糖尿病心肌缺血再灌注损伤大鼠 BNIP3 及线粒体自噬的影响

张琼,舒爱华,陈小波[△]

(三峡大学人民医院/宜昌市第一人民医院麻醉科/三峡大学老年麻醉医学研究所,湖北宜昌 443000)

[摘要] **目的** 探究 Yes 相关蛋白(YAP)调控 B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)/E1B-19k Da 相互作用蛋白 3(BNIP3)在糖尿病大鼠心肌缺血再灌注损伤(MIRI)中的作用。**方法** 无特定病原体(SPF)级成年雄性 SD 大鼠,腹腔注射链脲佐菌素(SZT)法构建 1 型糖尿病模型,成功造模后继续饲养 12 周。取非糖尿病大鼠 12 只和糖尿病大鼠 24 只,分为 6 组:非糖尿病假手术组(NS 组)、非糖尿病缺血再灌注组(NIR 组)、糖尿病假手术组(DS 组)、糖尿病缺血再灌注组(DIR 组)、糖尿病缺血再灌注+YAP 抑制剂 Super-TDU 组(DIR+ST 组)、糖尿病缺血再灌注+YAP 抑制剂 Super-TDU+自噬抑制剂 3-MA 组(DIR+ST+3-MA 组),每组 6 只。MIRI 模型通过结扎左冠状动脉前降支 30 min 后再灌注 120 min 的方法建立。Super-TDU 和 3-MA 分别于再灌注前 1 d 和 1 h 注射。再灌注结束后 ELISA 法检测各组大鼠血清肌酸激酶同工酶(CK-MB)和乳酸脱氢酶(LDH)水平;2,3,5-三苯基氯化四氮唑(TTC)法检测各组大鼠心肌梗死面积,苏木素-伊红(HE)染色法观察心肌组织病理变化,蛋白免疫印迹(Western blot)法检测各组大鼠心肌组织 YAP、BNIP3 和 Beclin 表达水平。**结果** 与各自 NS 组、DS 组比较,NIR 组和 DIR 组大鼠血清 CK-MB 和 LDH 表达水平升高,心肌组织 YAP、BNIP3 和 Beclin 表达水平上升(均 $P < 0.05$);与 NIR 组比较,DIR 组血清 CK-MB 和 LDH 表达水平升高,心肌梗死面积增加,心肌病理损伤加重,心肌组织 YAP 表达水平明显上升,且 BNIP3 和 Beclin 表达水平下降(均 $P < 0.05$);与 DIR 组比较,DIR+ST 组血清 CK-MB 和 LDH 表达水平和心肌梗死面积明显降低,心肌病理损伤减轻,心肌组织 YAP 表达水平明显下调,BNIP3 和 Beclin 表达水平降低($P < 0.05$);与 DIR+ST 组比较,DIR+ST+3-MA 组血清 CK-MB 和 LDH 表达水平升高,心肌梗死面积增加,心肌病理损伤加重,BNIP3 和 Beclin 表达水平降低($P < 0.05$)。**结论** YAP 介导的 BNIP3 线粒体自噬可能是调控糖尿病大鼠 MIRI 的重要机制。

[关键词] 糖尿病;心肌缺血再灌注损伤;线粒体自噬;Yes 相关蛋白;E1B-19k Da 相互作用蛋白 3

[中图分类号] R542.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)22-3808-05

Effects of YAP expression on BNIP3 and mitophagy in myocardial ischemia-reperfusion injury rats with diabetes

ZHANG Qiong, SHU Aihua, CHEN Xiaobo[△]

(Department of Anesthesiology, the People's Hospital of China Three Gorges University/
the First People's Hospital of Yichang/Institute of Geriatric Anesthesiology,
Three Gorges University, Yichang, Hubei 443000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the role of Yes-associated protein (YAP) in regulating Bcl-2/adonovirus E1B19k Da-interacting protein 3 (BNIP3) in myocardial ischemia-reperfusion injury (MIRI) of diabetic rats. **Methods** Adult male SD rats of SPF grade were construct the type 1 diabetes model by intraperitoneal injection of SZT, and were continuously raised for 12 weeks after successful modeling. Twelve non-diabetic rats and 24 diabetic rats were taken and randomly divided into 6 groups: the non-diabetic sham operation group (NS group), the non-diabetic ischemia-reperfusion group (NIR group), the diabetic sham operation group (DS group), the diabetic ischemia-reperfusion group (DIR group), the diabetic ischemia-reperfusion+YAP inhibitor Super-TDU group (DIR+ST group), the diabetic ischemia-reperfusion +YAP inhibitor Super-TDU +autophagy inhibitor 3-MA group (DIR+ST+3-MA group), 6 cases in each group. The MIRI model was established by ligating the left anterior descending coronary artery for 30 min and then perfusion for 120 min. The Super-TDU and 3-MA were injected before reperfusion, respectively. After reperfusion, ELISA was used to detect serum CK-MB and LDH levels, the TTC method was used to detect the myocardial infarction area, the HE

staining was used to observe the pathological changes of myocardial tissue, and the Western blot method was used to detect the expression levels of YAP, BNIP3 and Beclin proteins in myocardial tissue. **Results** Compared with each NS group and DS group, the serum CK-MB and LDH levels in the NIR group and DIR group were increased, and the expression levels of YAP, BNIP3 and Beclin in myocardial tissue were increased ($P < 0.05$). Compared with the NIR group, the levels of serum CK-MB and LDH and the myocardial infarction area in the DIR group were significantly increased, the pathological damage was aggravated, the YAP expression level in myocardial tissue was significantly increased, while the BNIP3 and Beclin expression levels were decreased ($P < 0.05$). Compared with the DIR group, the levels of serum CK-MB and LDH and the myocardial infarction area in the DIR+ST group were significantly decreased, the myocardial pathological injury was alleviated, the YAP expression level in the myocardial tissue was significantly down-regulated, the BNIP3 and Beclin expression levels were decreased ($P < 0.05$). Compared with the DIR+ST group, the serum CK-MB and LDH expression levels and myocardial infarction area in the DIR+ST+3-MA group were increased, myocardial pathological damage was aggravated, and the expression levels of BNIP3 and Beclin were decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** YAP-mediated BNIP3 mitochondrial autophagy might be an important possible mechanism for regulating MIRI in diabetic rats.

[Key words] diabetes; myocardial reperfusion injury; mitophagy; YAP; BNIP3

糖尿病是缺血性心脏病最重要的危险因素之一^[1]。流行病学统计和实验室数据表明糖尿病显著加剧了心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI)的发生概率,但具体机制尚未阐明^[2]。Yes 相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)是 Hippo 信号通路的核心效应因子,与 TEA 结构域转录因子(TEAD)等结合,发挥信号转导和基因转录调控的作用,并且通过调控炎症、增殖、氧化应激等参与糖尿病心肌病、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病等糖尿病并发症的发生发展^[3-5]。

线粒体自噬是一种高度选择性的自噬,线粒体功能障碍导致跨线粒体内膜的电位崩溃,同时细胞 ATP 浓度不降低,通过使个体线粒体去极化靶向去除功能失调的线粒体,防止有缺陷的线粒体增殖,在 MIRI 过程中保护心肌^[6]。B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)/E1B19k Da 相互作用蛋白 3(Bcl-2 and adenovirus E1B19k Da-interacting protein 3, BNIP3)调控线粒体自噬,保护线粒体功能,研究表明 BNIP3 在 MIRI 中发挥保护作用,但未表明 YAP 有调控 BNIP3 及线粒体自噬中的作用^[7]。因此,本研究旨在讨论 YAP 调控 BNIP3 介导线粒体自噬在 D-MIRI 中的作用。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物与分组

清洁、健康雄性大鼠,体重 200~220 g,6~8 周龄,购自北京维通利华实验技术有限公司,饲养于无特定病原体(SPF)级标准环境,昼夜 12 h 光照节律,自由饮水进食,适应性饲养 1 周后进行实验。36 只大鼠通过随机数字表法分为非糖尿病假手术组(NS 组)、非糖尿病缺血再灌注组(NIR 组)、糖尿病假手术组(DS 组)、糖尿病缺血再灌注组(DIR 组)、糖尿病缺血再灌注+YAP 抑制剂 Super-TDU 组(DIR+ST

组)、糖尿病缺血再灌注+YAP 抑制剂 Super-TDU+自噬抑制剂 3-MA 组(DIR+ST+3-MA 组),每组 6 只。本实验通过三峡大学医学院实验动物福利伦理委员会批准。

1.1.2 主要仪器与试剂

小动物呼吸机(上海奥尔柯特生物科技有限公司),CX31 正置显微镜(日本 Olympus 公司),恒压恒流电泳仪(美国 Bio-Rad 公司),链脲佐菌素(STZ,美国 Sigma 公司),YAP 抑制剂 Super-TDU(美国 BOC Science 公司),线粒体自噬抑制剂 3-MA(美国 CS-Npharm 公司),肌酸激酶同工酶(CK-MB)测定试剂盒、乳酸脱氢酶(LDH)测定试剂盒(南京建成生物工程研究所),BCA 试剂盒(上海碧云天公司),YAP、BNIP3、Beclin 兔抗大鼠一抗(美国 CST 公司),辣根过氧化物酶(HRP)标记的多克隆抗兔二抗(武汉谷歌生物公司)。

1.2 方法

1.2.1 糖尿病模型制备

本研究中糖尿病大鼠均经腹腔注射浓度 1% 的 STZ-柠檬酸盐缓冲液 60 mg/kg 建立,72 h 后尾静脉采血测血糖浓度 >16.7 mmol/L,且出现多饮、多食、多尿等症状则表明 1 型糖尿病大鼠模型制备成功。非糖尿病大鼠经腹腔注射等体积生理盐水,所有大鼠继续饲养 12 周。

1.2.2 MIRI 模型制备

大鼠禁食 12 h 后,腹腔注射 2% 戊巴比妥钠麻醉并固定于实验台,接心电图监测,剃毛后行气管插管,连接小动物呼吸机进行机械通气。左胸第四肋间开胸并暴露心脏,用 6-0 尼龙线结扎冠状动脉左前降支(LDA),肉眼观察心尖部变白,心室壁运动减弱且心电图监测(成都泰盟, BL420F)显示 ST 段弓背向上抬高则心肌缺血成功。松开尼龙线可见心尖部恢复红润,

ST 段回落,表明再灌注成功。NIR、DIR、DIR+ST、DIR+ST+3-MA 组大鼠结扎 30 min,再灌注 120 min,NS 组、DS 组只穿线不结扎冠状动脉。再灌注前 1 d,DIR+ST、DIR+ST+3-MA 组大鼠尾静脉注射 Super-TDU 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$,再灌注前 1 h,DIR+ST+3-MA 组大鼠腹腔注射 3-MA 10 mg/kg。

1.2.3 心肌梗死面积测定

各组取 1 只大鼠,于再灌注结束时重新结扎 LDA,经股静脉注射质量分数 1%伊文蓝染色剂 1 mL,待未梗死心脏区域染蓝后迅速夹闭主动脉摘取心脏,放入 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱冻存 30 min,心脏冻硬后制作 1 mm 厚度切片,在 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下于 1% 2,3,5-三苯基氯化四氮唑(TTC)溶液避光孵育 15 min,4%多聚甲醛固定 15 min 后用扫描仪扫描图片。蓝色为正常心肌,红色为缺血心肌,灰白色为梗死心肌,采用 Image-J 7.0 软件分析心肌梗死面积。

1.2.4 心肌组织病理检测

再灌注结束后取大鼠左心室心肌组织用 4%多聚甲醛溶液固定,石蜡包埋后于切片机制片,苏木素-伊红(HE)染色后于正置显微镜下观察心肌组织病理结构。

1.2.5 血清 CK-MB 及 LDH 检测

各组大鼠 MIRI 模型制备完毕后立即经左心室取血 5 mL,离心半径 8.5 cm,12 000 r/min 离心 5 min 后取血清,使用 ELISA 法测定各组大鼠血清 CK-MB、LDH 水平,实验过程严格遵循试剂盒说明书。

1.2.6 心肌组织 YAP、BNIP3、Beclin 检测

采用蛋白免疫印迹法(Western blot)取各组大鼠心肌组织,清洗经液氮研磨后加入 RIPA 裂解液裂解 30 min,4 $^{\circ}\text{C}$ 下离心半径 8.5 cm,12 000 r/min 离心 5 min 后取上清液即为心脏组织总蛋白,经 BCA 试剂盒测定蛋白浓度。聚丙烯酰胺凝胶电泳(PAGE)分离蛋白,湿转法将蛋白转至聚偏氟乙烯(PVDF)膜,5%脱脂牛奶室温封闭 1 h,加入 YAP(1:1 000)、BNIP3(1:1 000)、Beclin(1:1 000)一抗,4 $^{\circ}\text{C}$ 下摇床孵育过夜。TBST 洗涤 3 次后加入 HRP 标记的二抗(1:

10 000)室温孵育 1 h 后 TBST 洗涤 3 次。经显影仪扫描分析蛋白条带,将 GAPDH 作为内参,计算 YAP、BNIP3、Beclin 表达水平。

1.3 统计学处理

使用 GraphPad Prism 8.0 软件进行统计学分析,均行方差齐性及正态性分布检验。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验、单因素方差分析。非正态分布资料以中位数和四分位数表示 $[M(P_{25}, P_{75})]$,组间比较用秩和检验(U 检验),以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠心肌梗死面积及 CK-MB、LDH 水平比较

与各自 NS 组、DS 组假手术大鼠比较,NIR 组和 DIR 组 CK-MB、LDH 表达水平升高($P<0.05$);与 NIR 组比较,DIR 组心肌梗死面积增加,CK-MB、LDH 表达水平升高($P<0.05$),心肌病理损伤加重;与 DIR 组比较,DIR+ST 组心肌梗死面积减少,CK-MB、LDH 表达水平降低($P<0.05$),心肌病理损伤减轻;与 DIR+ST 组比较,DIR+ST+3-MA 组心肌梗死面积增加,CK-MB、LDH 表达水平升高($P<0.05$),心肌病理损伤加重。见图 1、表 1。



图 1 各组大鼠梗死心肌

2.2 各组大鼠心肌组织病理改变

NS 组心肌组织正常,纤维排列整齐;DS 组心肌组织较为完整,心肌纤维排列稍乱;NIR 组出现心肌纤维水肿及增生;DIR 组心肌组织坏死断裂,大量炎症反应;与 DIR 组比较,DIR+ST 组心肌组织损伤减轻;DIR+ST+3-MA 组心肌组织损伤最为严重。见图 2。

表 1 各组大鼠心肌梗死面积百分比、CK-MB 和 LDH 水平($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	心肌梗死面积百分比(%)	CK-MB(pg/mL)	LDH(U/L)
NS 组	—	694 \pm 240	270 \pm 34
NIR 组	25 \pm 5	1 324 \pm 155 ^a	397 \pm 54 ^a
DS 组	—	985 \pm 117	324 \pm 46
DIR 组	44 \pm 3 ^e	2 217 \pm 137 ^{bc}	548 \pm 43 ^{bc}
DIR+ST 组	34 \pm 6 ^d	1 475 \pm 264 ^d	452 \pm 36 ^d
DIR+ST+3-MA 组	50 \pm 4 ^{de}	2 580 \pm 375 ^{de}	614 \pm 45 ^{de}

^a: $P<0.05$,与 NS 组比较;^b: $P<0.05$,与 DS 组比较;^c: $P<0.05$,与 NIR 组比较;^d: $P<0.05$,与 DIR 组比较;^e: $P<0.05$,与 DIR+ST 组比较;—:未测定,NS 与 DS 组无法进行心肌梗死面积检测,无需进行比较与标注。

2.3 各组大鼠 YAP、BNIP3 和 Beclin 表达水平比较

与各自 NS 组、DS 组假手术大鼠比较,NIR 组和 DIR 组心肌组织 YAP、BNIP3 和 Beclin 表达水平上

升($P<0.05$);与各自 NS 组、NIR 组非糖尿病大鼠比较,DS 组、DIR 组糖尿病大鼠心肌组织 YAP 表达水平上升,BNIP3 和 Beclin 表达水平降低($P<0.05$);

与 DIR 组比较, DIR+ST 组 YAP 表达水平下降, BNIP3 和 Beclin 表达水平上升($P<0.05$); 与 DIR+

ST 组比较, DIR+ST+3-MA 组 BNIP3 和 Beclin 表达水平下降($P<0.05$)。见表 2、图 3。

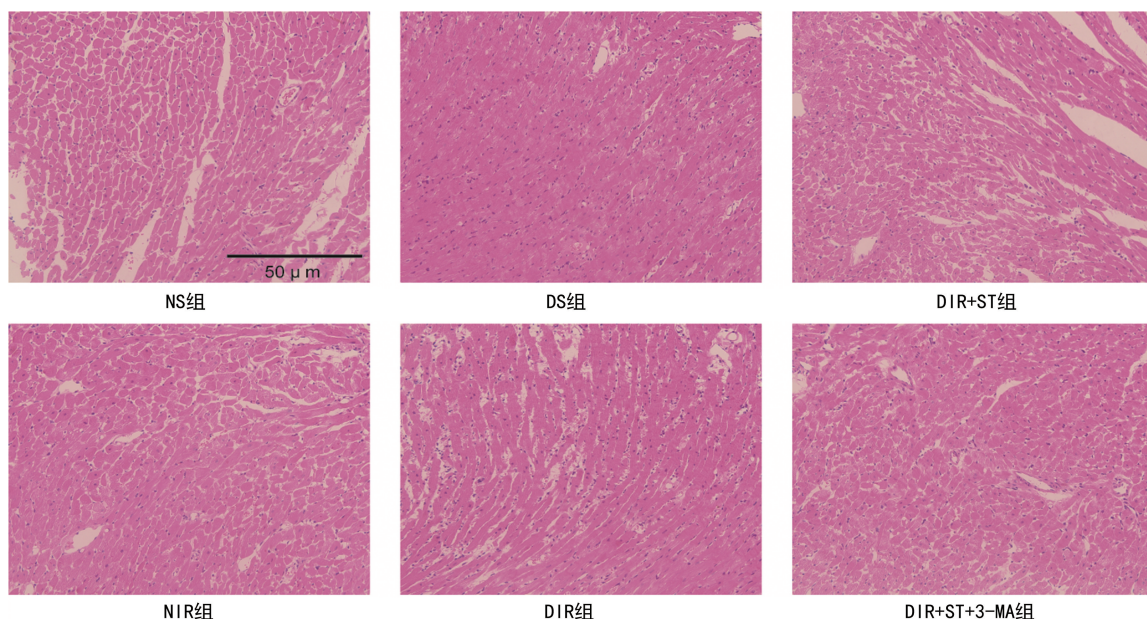


图 2 各组大鼠心肌组织病理改变情况 (HE 染色)

表 2 各组大鼠心肌组织 YAP、BNIP3 和 Beclin 表达情况 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	YAP	BNIP3	Beclin
NS 组	0.35±0.17	0.64±0.15	0.84±0.09
NIR 组	0.76±0.14 ^a	1.38±0.15 ^a	2.02±0.26 ^a
DS 组	0.42±0.11 ^a	0.42±0.11 ^a	0.51±0.11 ^a
DIR 组	1.05±0.15 ^{bc}	0.89±0.12 ^{bc}	1.15±0.21 ^{bc}
DIR+ST 组	0.61±0.11 ^d	1.37±0.7 ^d	1.77±0.12 ^d
DIR+ST+3-MA 组	0.62±0.12 ^d	1.03±0.13 ^{de}	0.68±0.14 ^{de}

^a: $P<0.05$, 与 NS 组比较; ^b: $P<0.05$, 与 DS 组比较; ^c: $P<0.05$, 与 NIR 组比较; ^d: $P<0.05$, 与 DIR 组比较; ^e: $P<0.05$, 与 DIR+ST 组比较。

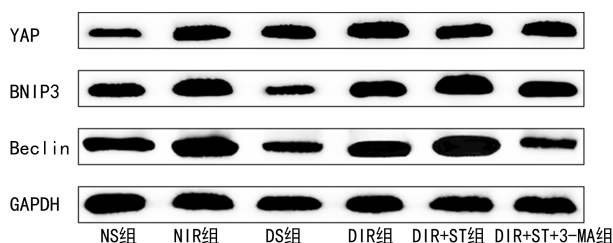


图 3 各组大鼠心肌组织 YAP、BNIP3 和 Beclin 的 Western blot

3 讨论

本研究参照文献[8]采用 STZ 腹腔注射的方式制备 1 型糖尿病大鼠模型, 以出现多饮、多食、多尿等典型症状并检测空腹血糖 $>16.7 \text{ mmol/L}$ 证明模型制备成功。依据文献[9]采用结扎 LAD 的方式制备 MIRI 模型, NIR 组大鼠心脏梗死面积增加, 血清 CK-MB 与 LDH 水平升高, 心肌病理结构改变, 组织破坏加重, 证明模型制备成功。

YAP 是 Hippo 信号通路的核心成分, 通过与 TEAD 结合促进靶基因表达, 调控多种细胞功能, 参与机体的各种生理及病理过程^[10]。YAP 与糖尿病及

高糖状态息息相关, YAP 在糖尿病小鼠体内表达水平增高, 并参与了多种糖尿病并发症的发生发展, 但目前尚无关于 YAP 作用于 D-MIRI 的报道。BNIP3 是线粒体外膜蛋白, 在自噬体-溶酶体融合的调控中起重要作用, 是功能性线粒体自噬必需的蛋白^[11]。Beclin 是细胞自噬的经典标志物之一, 其表达水平增高一般提示自噬增强^[12]。研究报道通过激活 BNIP3 介导线粒体自噬, 可促进 MIRI 后的心肌细胞存活, 而 YAP 通过 JNK 通路抑制 BNIP3 表达^[13-14]。

本次研究结果显示, 与假手术大鼠 (NS 组、DS 组) 比较, 手术大鼠 (NIR 组、DIR 组) 心肌组织 BNIP3 和 Beclin 表达上升, 其机制可能是 MIRI 后机体触发线粒体自噬上调并发挥保护性作用, 进而减轻心肌损伤。与非糖尿病大鼠 (NS 组、NIR 组) 比较, 糖尿病大鼠 (DS 组、DIR 组) MIRI 后 YAP 表达水平上升, 同时 BNIP3 和 Beclin 表达降低, 心肌梗死面积增大, 血清 CK-MB 与 LDH 表达水平增加, 心肌损伤加重。有研究显示 YAP 被抑制后, YAP 表达水平下调, 同时 BNIP3 和 Beclin 表达水平上升, 心肌梗死面积减小,

血清 CK-MB 与 LDH 表达水平降低, 心肌损伤减轻^[15]。本研究同时使用 YAP 抑制剂与自噬抑制剂, BNIP3 和 Beclin 表达水平下调, 心肌梗死面积增大, 血清 CK-MB 与 LDH 表达水平增加, 心肌损伤再次加重。值得关注的是, 相关研究表明缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)/BNIP3 信号通路诱导的自噬在 MIRI 中同样发挥关键保护作用, 结合本实验结果, 笔者推测在糖尿病状态下通过抑制 YAP 并协同 MIRI 时激活的 HIF-1 α /BNIP3 等线粒体自噬保护途径可进一步增加心肌的耐受性, 但具体机制仍有待进一步研究, 确切结论仍需进一步验证^[7]。

综上所述, 本研究提示 YAP 可能通过抑制 BNIP3 介导的线粒体自噬参与 D-MIRI。

参考文献

- [1] SEVERINO P, D'AMATO A, NETTI L, et al. Myocardial ischemia and diabetes mellitus: role of oxidative stress in the connection between cardiac metabolism and coronary blood flow [J]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019: 9489826.
- [2] MAARMAN G J, MENDHAM A E, LAMONT K, et al. Review of a causal role of fructose-containing sugars in myocardial susceptibility to ischemia/reperfusion injury [J]. *Nutr Res*, 2017, 42: 11-19.
- [3] IKEDA S, MUKAI R, MIZUSHIMA W, et al. Yes-associated protein (YAP) facilitates pressure overload-induced dysfunction in the diabetic heart [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2019, 4(5): 611-622.
- [4] CHEN J, WANG X, HE Q, et al. YAP Activation in renal proximal tubule cells drives diabetic renal interstitial fibrogenesis [J]. *Diabetes*, 2020, 69(11): 2446-2457.
- [5] ZHANG W, KONG Y. YAP is essential for TGF- β -induced retinal fibrosis in diabetic rats via promoting the fibrogenic activity of Müller cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(21): 12390-12400.
- [6] ZHU N, LI J, LI Y, et al. Berberine protects against simulated ischemia/reperfusion injury-induced H9C2 cardiomyocytes apoptosis in vitro and myocardial ischemia/reperfusion-induced apoptosis in vivo by regulating the mitochondria-mediated HIF-1 α /BNIP3 pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 367.
- [7] ZHANG Y, LIU D, HU H, et al. HIF-1 α /BNIP3 signaling pathway-induced autophagy plays protective role during myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120: 109464.
- [8] ZHOU B, LEI S, XUE R, et al. DJ-1 overexpression restores ischaemic post-conditioning-mediated cardioprotection in diabetic rats: role of autophagy [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131(11): 1161-1178.
- [9] XUE R, LEI S, XIA Z Y, et al. Selective inhibition of PTEN preserves ischaemic post-conditioning cardioprotection in STZ-induced type 1 diabetic rats: role of the PI3K/Akt and JAK2/STAT3 pathways [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2016, 130(5): 377-392.
- [10] DERAN M, YANG J, SHEN C H, et al. Energy stress regulates hippo-YAP signaling involving AMPK-mediated regulation of angiotensin-like 1 protein [J]. *Cell Rep*, 2014, 9(2): 495-503.
- [11] FU Z J, WANG Z Y, XU L, et al. HIF-1 α -BNIP3-mediated mitophagy in tubular cells protects against renal ischemia/reperfusion injury [J]. *Redox Biol*, 2020, 36: 101671.
- [12] HILL S M, WROBEL L, ASHKENAZI A, et al. VCP/p97 regulates Beclin-1-dependent autophagy initiation [J]. *Nat Chem Biol*, 2021, 17(4): 448-455.
- [13] LIU X W, LU M K, ZHONG H T, et al. Panax notoginseng saponins attenuate myocardial ischemia-reperfusion injury through the HIF-1 α /BNIP3 pathway of autophagy [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019, 73(2): 92-99.
- [14] SHI C, CAI Y, LI Y, et al. YAP promotes hepatocellular carcinoma metastasis and mobilization via governing cofilin/F-actin/lamellipodium axis by regulation of JNK/Bnip3/SERCA/CaMKII pathways [J]. *Redox Biol*, 2018, 14: 59-71.
- [15] JIAO S, WANG H, SHI Z, et al. A peptide mimicking VGLL4 function acts as a YAP antagonist therapy against gastric cancer [J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(2): 166-180.