中国比较医学杂志
Chinese Journal of Comparative Medicine
ISSN 1671-7856,CN 11-4822/R

《中国比较医学杂志》网络首发论文

题目：基于 Hippo 信号通路探讨中医药治疗缺血性脑卒中的研究进展
作者：刘畅，张安珍，刘珂欣，徐瑛蔓，曲千骞，顾兰馨，张立
收稿日期：2026-03-16
网络首发日期：2026-11-04
引用格式：刘畅，张安珍，刘珂欣，徐瑛蔓，曲千骞，顾兰馨，张立．基于 Hippo 信号通路探讨中医药治疗缺血性脑卒中的研究进展[J/OL]．中国比较医学杂志．https://link.cnki.net/urlid/11.4822.r.20261103.1420.004

网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

基于 Hippo 信号通路探讨中医药治疗缺血性脑卒中的研究进展

刘 畅[1]，张安珍[1]，刘珂欣[1]，徐瑛蔓[1]，曲千骞[1]，顾兰馨[1,2]，张 立[1,2]✉

（1.黑龙江中医药大学，哈尔滨 150040；2.黑龙江中医药大学附属第二医院，哈尔滨 150001）

✉通信作者 张立（1975—），女，博士，教授，主任医师，博士生导师，研究方向：神经系统疾病的中医康复基础与临床研究。E-mail：13704884351@163.com

摘要 缺血性脑卒中（IS）是全球范围内高致残率、高死亡率的脑血管疾病。当前临床溶栓、取栓等再通疗法受限于时间窗、再灌注损伤及恢复不足，仍需发展促进脑损伤修复的新策略。中医药因其多途径、多靶点、毒副作用低等特点，在改善患者预后及降低疾病复发率等方面具有良好的效果。近年来研究发现，进化上高度保守的 Hippo 信号通路通过精密调控细胞增殖与凋亡的平衡，在 IS 后氧化应激、铁死亡、细胞凋亡、炎症反应、血脑屏障完整性、血管生成及非编码 RNA 调控等多个关键病理环节中发挥神经保护作用，已成为干预 IS 的新靶点。本文以 Hippo 信号通路为切入点，系统梳理其在 IS 发生发展中的复杂调控机制，并深入分析中药单体、复方及针灸等中医药疗法通过多靶点、多途径调控 Hippo 信号通路治疗 IS 的研究进展，旨在从该通路进一步揭示 IS 的病理本质，以期为临床治疗 IS 提供理论依据及治疗参考。

关键词 缺血性脑卒中；中医药；Hippo 信号通路；研究进展

中图分类号 R285.5；R277.7；R743.3 文献标志码 A

Research progress on the mechanisms of traditional Chinese medicine in the treatment of ischemic stroke via the hippo signaling pathway

LIU Chang[1], ZHANG Anzhen[1], LIU Kexin[1], XU Yingman[1], QU Qianqian[1], GU Lanxin[1,2], ZHANG Li[1,2]✉

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China;2. The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150001)

Abstract Ischemic stroke (IS) is a cerebrovascular disease with high rates of disability and mortality worldwide. Current clinical recanalization therapies, such as thrombolysis and thrombectomy, are limited by narrow therapeutic windows, reperfusion injury, and insufficient functional recovery, highlighting the urgent need for novel strategies to promote brain repair. Traditional Chinese medicine (TCM) has demonstrated beneficial effects on patient prognosis and recurrence rates, which have been attributed to its multitarget and multipathway effects and low toxicity profile. Recent studies have identified the evolutionarily conserved Hippo signaling pathway as a new therapeutic target for IS. This pathway exerts neuroprotective effects by precisely regulating the balance between cell proliferation and apoptosis, modulating multiple key pathological processes following IS, including oxidative stress, ferroptosis, apoptosis, neuroinflammation, blood-brain barrier integrity, angiogenesis, and noncoding RNA regulation. This review summarizes the complex regulatory roles of the Hippo signaling pathway in the pathogenesis and progression of IS. It further analyzes how TCM interventions, including herbal monomers, compound formulas, and acupuncture, modulate the Hippo signaling pathway through multitarget and multipathway mechanisms to treat IS. This review aims to elucidate the pathological nature of IS from the perspective of the Hippo signaling pathway and to provide a theoretical basis and therapeutic reference for its clinical management.

Key words Ischemic stroke; Traditional Chinese Medicine; Hippo signaling pathway; Research progress

收稿日期：2026-03-16

基金项目：国家重点研发计划（2023YFC3503704）；黑龙江省中医药科研项目（ZHY2025-282）；哈尔滨市科技计划自筹经费项目（2022ZCZJNS070）。

作者简介：刘畅（2002—），女，在读硕士研究生，研究方向：神经系统疾病的中医康复基础与临床研究。E-mail：1799118359@qq.com

网络首发时间：2026-11-04 08:38:08 网络首发地址：https://link.cnki.net/urlid/11.4822.r.20261103.1420.004

缺血性脑卒中（ischemic stroke，IS）是指因脑部动脉出现狭窄或闭塞导致脑组织血流灌注中断，造成局部缺氧缺血性损伤，引发神经功能缺损的一类脑血管疾病，是卒中最常见的类型[1]，其发病率、死亡率及致残率在全球范围内持续上升[2]。我国脑卒中患病总人数位居世界首位，卒中防治已成为我国公共卫生领域面临的重大挑战[3]。IS 核心治疗原则为尽快恢复狭窄或梗阻血管的通畅性如机械性血栓切除术和静脉溶栓，改善脑血流灌注，以及尽早启动康复治疗[4]。其有效治疗时间窗狭窄，仅有少数患者能够从中受益，即便成功进行了急性期干预，多数幸存者仍面临功能恢复不足和高复发风险。因此，亟需探索促进脑损伤修复和神经功能恢复的新型治疗策略。

中医药作为IS防治的重要手段，具有多靶点、多环节整体调节的特点，可通过益气活血、祛瘀通络等治法改善脑缺血后损伤与修复失衡状态，并在改善预后、降低复发风险等方面显示出一定优势。现代研究发现，Hippo 信号通路是进化上高度保守的、由激酶级联反应介导的信号通路，通过调节细胞增殖与凋亡的动态平衡以控制器官大小、维持组织稳态[5]。该通路可参与调节氧化应激、铁死亡、细胞凋亡、炎症反应、血脑屏障（blood-brain barrier，BBB）完整性、血管生成及非编码 RNA（non-coding RNA，ncRNA）等多个层面，是治疗 IS 的关键靶点[6]。本文以 Hippo 信号通路为研究对象，系统梳理其在IS发生发展中的生化调控机制，并总结中药单体、复方及针灸等中医药干预方式调控该通路的作用靶点与机制，以期阐明中医药调控 Hippo 通路防治 IS 的潜在机制，为开发针对该病的新治疗策略与药物提供理论依据。

1 Hippo 信号通路概述

Hippo 信号通路是进化上高度保守的生长发育调控通路，其活性受多种内、外源性刺激调控，包括生长因子水平、氧化应激状态和细胞所受机械应力等，进而协调细胞增殖、分化与存活等关键生物学过程[7]。在哺乳动物中，Hippo 通路主要通过大肿瘤抑制激酶（large tumor suppressor kinase，LATS）1/2 和哺乳动物 STE20 样激酶（mammalian sterile 20-like kinases，MST）1/2 等激酶构成的磷酸化级联反应调控下游效应分子转录共激活因子 Yes 相关蛋白（Yes-associated protein，YAP）和带有 PDZ 结合基序的转录共激活因子（transcriptional coactivator with PDZ-binding motif，TAZ）的活性[8]。当 Hippo 通路被激活时，MST1/2 促进 LATS1/2 磷酸化，活化的 LATS1/2 进一步磷酸化 YAP/TAZ，使 YAP/TAZ 滞留于细胞质并经泛素-蛋白酶体途径降解，从而抑制其转录共激活功能[9]。相反，当 Hippo 通路活性降低时，去磷酸化的 YAP/TAZ 可进入细胞核，并与转录增强结构域转录因子（transcriptional enhanced associate domain transcription factors，TEAD）结合形成转录复合物，进一步激活下游靶基因表达[10]。该通路的传统研究焦点主要在肿瘤领域，通过调控器官再生和细胞可塑性参与相关病理过程[11]。组织再生能力与 IS 后神经功能恢复密切相关，其过程涉及缺血脑组织结构重塑、神经发生及血管生成等多种修复机制。近年来研究发现，该通路广泛参与神经系统的发育、再生及疾病过程，并可通过调节细胞增殖、存活、迁移及分化等生物学过程，影响神经细胞凋亡、神经炎症、BBB 损伤及血管新生等病理生理环节，从而参与卒中后脑损伤进展与神经功能恢复[12]。

2 Hippo 信号通路在 IS 发生发展中的作用

在 IS 病理进程中，缺血缺氧可诱发线粒体功能障碍及氧化酶系统紊乱，导致活性氧（reactive oxygen species，ROS）过度累积，进一步激活 MST1、LATS1/2 等 Hippo 核心激酶级联，促进 YAP/TAZ 磷酸化及胞质滞留，抑制其核转位和转录共激活功能[13]。YAP/TAZ 活性下降可能削弱其与 TEAD 等转录因子介导的促存活、促修复基因表达，进而影响 BBB 稳定、神经细胞存活、血管新生及组织修复，并与继发性脑损伤及修复不足相关[14]。需要注意的是，YAP/TAZ 的作用具有细胞类型和病程阶段依赖性。在一定条件下，YAP/TAZ 活化有助于神经保护和组织修复；但在内皮细胞等特定情境下，其异常激活或过度核转位也可能加重 BBB 损伤[15]。因此，探究 Hippo 信号通路在 IS 病理进程及相关关键环节中的作用机制，有助于揭示脑缺血后损伤放大与修复调控之间的动态关系，并为 IS 治疗及神经功能恢复提供新的潜在靶点。

2.1 氧化应激

氧化应激在 IS 病理机制中的核心环节，其主要特征为 ROS 过度积累及内源性抗氧化系统受损。ROS 水平持续升高可直接破坏蛋白质、脂质和核酸等生物大分子，同时激活相关下游信号通路，并与铁稳态失衡、兴奋性氨基酸毒性等病理过程密切相关，共同加剧脑缺血后的神经损伤[16]。过量 ROS 可直接激活 Hippo 通路的上游激酶 MST1/2，进而启动下游促凋亡级联反应，导致大鼠海马神经元（hippocampal neurons，HNs）死亡[17]。同时，MST1/2 可感知细胞内 ROS 水平的变化，并通过调控关键抗氧化转录因子的稳态，维持细胞的氧化还原内平衡，防止细胞的衰老和死亡[18]。此外，ROS 过量可诱导线粒体融合因子视神经萎缩相关蛋白 1（optic atrophytype 1，Opa1）剪切和动力相关蛋白 1（dynamin-related protein 1，Drp1）活化，导致线粒体分裂增强、融合受损，促进 ROS 生成，形成线粒体动力学恶性循环[19,20]。梁晖等[21]研究显示，激活 YAP 可上调 Opa1 及线粒体融合蛋白 1/2 表达，促进线粒体融合并改善线粒体功能，缓解缺血/再灌注（ischemia/reperfusion，I/R）脑损伤。综上，氧化应激可通过激活 MST1/2 和破坏线粒体稳态加重神经损伤，而 YAP 介导的线粒体保护作用可能是 Hippo 通路干预 IS 的重要机制。

2.2 铁死亡

随着氧化应激的持续发展，IS 后能量代谢紊乱与 ROS 过度积累可破坏铁稳态并促进脂质过氧化，诱发以铁依赖性脂质过氧化为核心特征的调节性细胞死亡，即铁死亡[22]。在氧糖剥夺/再灌注（oxygen-glucose deprivation/reperfusion，OGD/R）条件下，谷氨酸兴奋性毒性可抑制转运体溶质载体家族 7 成员 11（solute carrier family 7 member 11，SLC7A11）功能，减少胱氨酸摄取，导致谷胱甘肽（glutathione，GSH）合成不足及谷胱甘肽过氧化物酶 4（glutathione peroxidase 4，GPX4）失活，进而引起脂质过氧化物累积并诱导神经元铁死亡[23]。YAP/TAZ 可正向调控 SLC7A11，降低细胞内 Fe^{2+}水平，促进 GSH 和 GPX4 表达，抑制 HNs 铁死亡并减轻 I/R 脑损伤[24]。但在特定条件下，YAP 也可通过与 TEAD4 形成转录复合物，促进早期生长反应蛋白 1（early growth response protein 1，EGR1）表达，上调铁死亡执行相关蛋白长链脂酰辅酶 A 合成酶 4（acyl-CoA synthetase long chain family member 4，ACSL4）加重铁死亡，而抑制 YAP/EGR1/ACSL4 信号轴则可改善 I/R 小鼠神经功能[25]。Hippo 通路下游 YAP/TAZ 可通过调控铁稳态、抗氧化防御及脂质过氧化过程参与 IS 后神经元铁死亡，进一步诱发线粒体损伤、炎症反应及凋亡。

2.3 细胞凋亡

细胞凋亡是一种程序性死亡形式，抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤 2（B-cell lymphoma-2，*Bcl*-2）基因与促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白（Bcl-2 associated X protein，Bax）功能失衡，诱导线粒体膜通透性增加，导致细胞色素 C（cytochrome c，Cyt c）等促凋亡因子从线粒体间隙释放入胞质，激活下游天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶（cysteine aspartate-specific protease，caspase）级联反应诱导细胞凋亡[26]。LATS2 激活后可稳定肿瘤蛋白 p53（tumor protein p53，p53）并增强其转录活性，促进 Bax 表达和 caspase-3 激活，加重细胞凋亡[27]。磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphoinositide-3 kinase，PI3K）/蛋白激酶 B（perine-threonine kinase，AKT）通路可增强 YAP/TAZ 活性，抑制 YAP 磷酸化并促进其核易位，减轻凋亡级联反应、线粒体裂变及 I/R 脑损伤[28,29]。Hippo 信号通路通过调节 LATS2、YAP/TAZ 等关键分子，参与 IS 后线粒体凋亡过程，并影响神经元损伤程度。

2.4 炎症反应

神经元死亡后释放的损伤相关分子模式（damage-associated molecular patterns，DAMPs）可激活小胶质细胞和星形胶质细胞，促进炎症反应持续放大。炎症反应具有一定防御作用，但其持续或过度激活可募集外周免疫细胞、损伤 BBB 并诱发脑水肿，加重 IS 后神经损伤。缺血应激下非受体酪氨酸激酶（sarcoma tyrosine kinase，Src）可激活 MST1，促进 IκBα 磷酸化并增强核因子 κB（nuclear factor κB，NF-κB）信号，驱动小胶质细胞向促炎的 M1 表型极化，释放白细胞介素（interleukin，IL）-6 和肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）等炎症介质[30,31]；LATS1 活性受抑后，YAP1 核转位增加，也可促进 M1 极化并加重炎症损伤[32]。在星形胶质细胞中 YAP 活化有助于维持细胞存活和

保护性反应，减少炎症细胞浸润，并下调 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 表达[33,34]。Hippo 通路可通过调控胶质细胞活化及炎症因子释放，参与 IS 后神经炎症反应，并影响 BBB 破坏及继发性脑损伤进程。

2.5 BBB 完整性

I/R 损伤可诱导脑微血管内皮细胞骨架重构，破坏支架蛋白闭锁小带蛋白-1（zonula occludens-1，ZO-1）、Claudin、Occludin 等紧密连接（tight junctions，TJs）蛋白的稳定性，导致 TJs 解离及 BBB 通透性升高。BBB 通透性增加后，血源性成分进入中枢神经系统，进一步加重 BBB 损伤[35]。Gong 等[14]研究显示，YAP/TAZ 激活可上调 ZO-1 和 Claudin-3，改善 BBB 损伤并减轻脑水肿；抑制 YAP 核转位则加重 BBB 破坏[15]。此外，Xu 等[36]发现在 MCAO 模型小鼠脑内皮细胞中异常高表达 TAR DNA 结合蛋白 C 端片段可激活 Hippo 信号通路，下调 ZO-1 和 Claudin-5 等 TJs 相关蛋白表达，促进内皮细胞的迁移，进而破坏 BBB 结构。调控内皮细胞中非肌肉肌球蛋白重链 IIA 可促进 YAP 磷酸化并抑制 NF-κB p65 活化，从而减轻 BBB 损伤[37]。BBB 损伤导致脑微血管结构与功能稳态失衡，进而促进缺血区域血管重塑，其中血管生成是脑微循环修复与神经血管单元重建的重要过程。

2.6 血管生成

缺血后脑实质及微血管再生能力受损，可导致胶质细胞、血管细胞水肿死亡，加重受损神经元因缺氧与营养供应中断而发生继发性死亡[38]。血管生成是在原有血管基础上形成新生血管的过程，有助于重建梗死区血流灌注和侧支循环，为神经修复提供氧和能量支持，是 IS 后组织重塑的重要环节[39]。Li 等[40]发现激活 YAP/TAZ 可上调促血管生成因子，促进内皮细胞增殖、迁移，改善脑血流并促进神经功能恢复。其中，血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）/血管内皮生长因子受体（vascular endothelial growth factor receptor，VEGFR）信号是血管新生的关键通路，可通过抑制 LATS 磷酸化，促进 YAP/TAZ 核转位[41]。缺氧条件下缺氧诱导因子-1α（hypoxia-inducible factor 1-α，HIF-1α）也可与 YAP 协同增强 VEGF 表达，推动血管重塑[42,43]。但在内皮细胞中 YAP/TAZ 持续或过度激活可能抑制环鸟苷酸-腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激因子等先天免疫通路，干扰保护性免疫细胞募集，削弱早期修复作用[44]。综上，Hippo 通路可通过调控 YAP/TAZ 活性及 VEGF、HIF-1α 等促血管生成信号参与 IS 后血管新生和脑微循环重建，但其作用可能受激活程度和病程阶段影响。

2.7 ncRNA

ncRNA 是一类不具备蛋白质编码能力但具有重要生物调节功能的 RNA 分子，可通过转录后调控影响 Hippo 通路核心分子的表达、磷酸化及核转位，是连接上游应激信号与下游细胞存亡反应的重要环节，在 IS 病理进程发挥关键作用。根据分子长度、结构特征及生物学功能的不同，ncRNA 主要可分为微小 RNA（microRNA，miRNA）、长链非编码 RNA（long non-coding RNA，lncRNA）和环状 RNA 等类型。Chen 等[45]研究发现，抑制 lnc826 过表达可促进 YAP/TAZ 表达并减少其磷酸化，进而抑制 Hippo 通路过度激活，减轻小胶质细胞 M1 极化及神经炎症反应，改善 I/R 大鼠脑损伤。miRNA 同样参与该过程，其中 miR-32-3p 可干扰 Smad3 与 YAP/TAZ 形成的功能复合物[46]，miR-670 可促进 YAP 磷酸化及降解[47]，二者均可能加重神经元损伤；而 miR-182 则可降低 YAP/TAZ 磷酸化并促进其核转位，减少神经元死亡和 BBB 破坏[48]。因此，ncRNA 作为 Hippo 通路的上游精细调控因子，参与 IS 后神经元死亡、炎症反应和 BBB 损伤，为综合干预 IS 提供新的研究方向。

IS 后脑损伤相关应激诱导 ROS 过量生成，持续氧化应激可激活 Hippo 核心激酶 MST1/2 和 LATS1/2，促进 YAP/TAZ 磷酸化、胞质滞留或降解，抑制其核内转录共激活功能，削弱细胞存活、抗氧化及修复基因表达。MST1 异常激活还可经线粒体损伤诱导神经元凋亡，并与铁稳态紊乱、脂质过氧化共同促进铁死亡。神经元死亡后释放的 DAMPs 可激活小胶质细胞和星形胶质细胞，而 Hippo 通路又进一步参与调控胶质细胞活化、炎症因子释放及免疫微环境重塑，放大神经炎症反应，并反向加重 ROS 积累、BBB 破坏和脑水肿，形成恶性循环。随着病程进展，YAP/TAZ 还可通过促进内皮细胞增殖迁移、TJs 蛋白表达和血管生成，参与 BBB 及神经血管单元修复。此外，ncRNA 则可通过调节 YAP/TAZ 表达、磷酸化及核转位参与上述病理与修复环节。由此可见，Hippo 通路可贯穿氧化应激、

铁死亡、神经炎症及 BBB 修复等环节，为中医药多靶点干预 IS 后损伤进展与修复调控提供重要分子依据。Hippo 信号通路在 IS 发生发展中的作用见图 1。

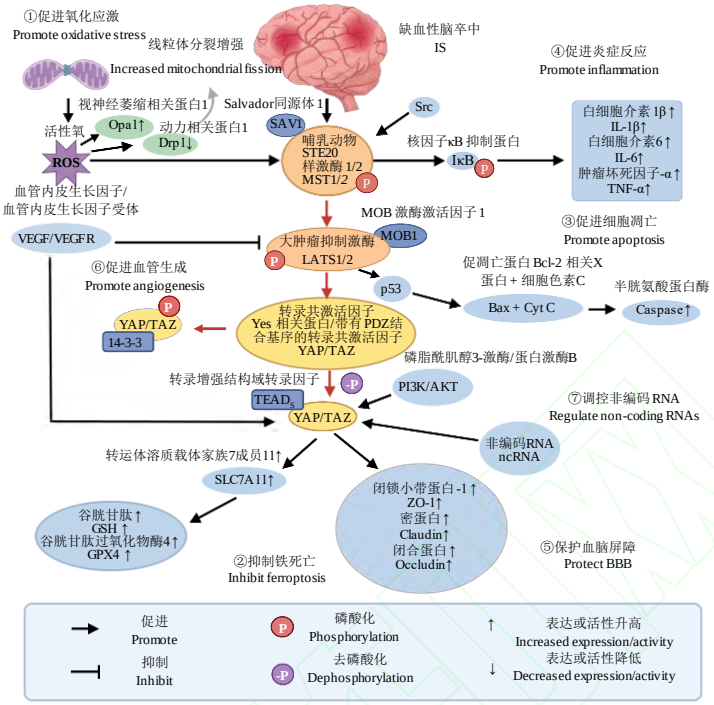

图 1 Hippo 信号通路在 IS 发生发展中的作用（BioRender 绘制）
Figure 1 Role of Hippo pathway in IS pathogenesis（illustrated by BioRender）

3 中医药调控 Hippo 信号通路治疗 IS 的研究进展

中医药调控 Hippo 信号通路治疗 IS 的研究近年来逐渐受到关注，已成为阐明中医药抗脑缺血损伤机制的重要方向。IS 病理过程复杂，涉及神经损伤、炎症反应、BBB 破坏及组织修复等多个环节，而中医药具有多成分、多靶点、多通路协同干预的特点，能够从整体上调节疾病进程。相较于单一靶点药物，中医药不仅有助于减轻急性期脑损伤，还可能促进后期组织修复和功能恢复。基于此，本文进一步综述中医药调控 Hippo 信号通路治疗 IS 的相关研究进展，以期为揭示中医药抗缺血性脑损伤机制及开发新型治疗策略提供参考。

3.1 中药单体

3.1.1 黄酮类

染料木素磺酸钠是染料木素经过磺化修饰后的衍生物，禹云玲[49]发现其可降低 p-MST1、p-LATS1 及 p-YAP 水平，抑制 Hippo 信号通路的激活，增强神经干细胞（neural stem cells，NSCs）的细胞活力，促进神经元再生，缓解 I/R 大鼠脑损伤。川陈皮素是源自陈皮的天然黄酮类成分，张玲等[50]发现川陈皮素通过抑制 YAP/TAZ 的表达，促进 SLC7A11、GPX4 等抗铁死亡蛋白的活性，下调 ACSL4 表达及降低细胞内铁离子水平，从而减轻 OGD/R 诱导的 HT22 神经元铁死亡。小豆蔻明是中药草豆蔻的主要活性成分之一，张秋萍等[51]发现小豆蔻明通过抑制 Hippo 信号通路，促进 Claudin-5 和 Occludin 的表达，增强 BBB 完整性，改善 I/R 大鼠的神经功能。

3.1.2 萜类

冬凌草甲素是从冬凌草中提取的一种天然二萜类化合物，孔明等[52]发现其通过抑制 YAP/TAZ 的表达，促进超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、Bcl-2 和过氧化氢酶（catalase，CAT）的活性并下调 Bax、乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase，LDH）及 ROS 的表达，调控抗氧化与抗凋亡信号，最终减轻 OGD/R 诱导的 HT22 神经元氧化应激与凋亡损伤。丹参酮 IIA 是从丹参中提取的一种亲

脂性二萜类化合物，闫佳兰等[53]发现其通过促进YAP与TAZ蛋白的表达，下调Bax和cleaved caspase-3的表达并增加Bcl-2的活性，抑制细胞凋亡发挥神经保护作用，改善脑I/R损伤大鼠的神经功能与认知损伤；其与电针“外关”穴和“足三里”穴的联合应用可产生协同增效。隐丹参酮是从丹参根部提取的一种脂溶性丹参酮类成分，陈亮等[54]发现其可促进p-YAP表达并降低YAP水平，调控SOD活性、LDH释放、丙二醛（malondialdehyde，MDA）与ROS水平及细胞凋亡率，减轻缺氧/复氧（hypoxia/reoxygenation，H/R）诱导的人皮质神经元（human cortical neurons，HCN）细胞损伤。

3.1.3 **多酚类**

橄榄苦苷是橄榄树中的主要生物活性成分，邓艳玲等[55]发现其通过促进YAP与TAZ的表达与活化，调控细胞增殖、凋亡与炎症相关信号，上调Bcl-2和细胞周期蛋白D1（cyclin D1）的表达并抑制细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂1A（cyclin-dependent kinase inhibitor 1A，P21）、Bax、TNF-α和IL-6等因子活性，减轻OGD/R诱导的HNs损伤。咖啡酸是存在于药用植物中的酚类化合物，曹栋等[56]发现其可促进YAP和TAZ的表达，上调SOD、CAT及Bcl-2水平，同时降低ROS、MDA及Bax的表达，减轻I/R大鼠HNs凋亡与氧化应激损伤，并改善认知功能。白藜芦醇是一种源自葡萄、红酒及多种植物的天然多酚类活性成分，Hong等[57]发现其通过促进YAP和TAZ蛋白表达，增强I/R大鼠BBB完整性、减轻脑水肿。

3.1.4 **皂苷类**

三七总皂苷是中药三七发挥活血化瘀功效的主要活性成分，Liu等[58]发现三七总皂苷通过抑制机械感受器Piezo1与黏附分子PECAM-1的表达，促进YAP磷酸化，改善左颈总动脉部分结扎（left common carotid artery ligation，LCA ligation）模型小鼠由低剪应力诱导的内皮功能障碍，降低人脐静脉内皮细胞（human umbilical vein endothelial cells，HUVECs）的黏附血小板数量，缓解低剪应力诱导的内皮炎症、血小板黏附及血栓形成。积雪草苷是积雪草的有效活性成分，王燕萍等[59]发现积雪草苷可上调MCAO模型大鼠缺血周围脑组织中YAP和TAZ蛋白表达，激活Hippo信号通路，并降低IL-6、单核细胞趋化蛋白-1（monocyte chemoattractant protein-1，MCP-1）、MDA水平，提高CAT水平，从而减轻炎症反应和氧化应激，改善神经元损伤及神经功能缺损；而YAP敲低可削弱积雪草苷的神经保护作用。中药单体调控Hippo信号通路治疗IS的作用机制总结见表1。

表1中药单体调控Hippo信号通路治疗IS的作用机制

Table 1 Therapeutic mechanisms of herbal monomers in treating IS via regulating the hippo signaling pathway

分类 Classification	中药单体 Herbal monomer	模型 Model	作用靶点 Action target	作用机制 Mechanism of action
黄酮类 Lavonoid	染料木素磺酸钠[49] Genistein-3'-sodiumsulfonate	tMCAO 大鼠、OGD/R NSCs tMCAO rats, OGD/R NSCs	p-MST1, p-LATS1, p-YAP↓	促进神经元再生 Promote neuronal regeneration
	川陈皮素[50] Nobiletin	OGD/R HT22	GSH, SLC7A11, GPX4↑; MDA, ROS, ACSL4, Fe^{2+}, YAP, TAZ↓	抑制铁死亡 Inhibit ferroptosis
	小豆蔻明[51] Cardamonin	MCAO/R 大鼠 MCAO/R rats	Claudin-5, Occludin, p-MST1/MST1, p-LATS1/LATS1↑; p-YAP/YAP↓	保护 BBB Protects BBB
萜类 Terpene	冬凌草甲[52] Oridonin	OGD/R HT22	Bcl-2, CAT, SOD↑; Bax, LDH, ROS, YAP, TAZ↓	抑制细胞凋亡，减轻氧化应激 Inhibit apoptosis, alleviate oxidative stress
	丹参酮 IIA[53] Tanshinone IIA	MCAO/R 大鼠 MCAO/R rats	YAP, TAZ, Bcl-2↑; caspase-3, cleaved caspase-3, Bax↓	抑制细胞凋亡 Inhibit apoptosis
	隐丹参酮[54] Cryptotanshinone	H/R 人皮质神经元细胞 H/R HCN	SOD, p-YAP↑; LDH, MDA, ROS, Apoptosis rate, YAP↓	抑制细胞凋亡，减轻氧化应激 Inhibit apoptosis, alleviate oxidative stress
多酚类 Polyphenols	橄榄苦苷[55] Oleuropein	OGD/R HNs	Cyclin D1, Bcl-2, YAP, TAZ↑; P21, MDA, SOD, TNF-α, IL-6, Bax↓	抑制细胞凋亡，减轻神经炎症，减轻氧化应激 Inhibit apoptosis, alleviate neuroinflammation, alleviate oxidative stress
	咖啡酸[56] Caffeic acid	MCAO/R 大鼠 MCAO/R rats	SOD, CAT, Bcl-2, YAP, TAZ↑; ROS, MDA, Bax↓	抑制细胞凋亡，减轻氧化应激 Inhibit apoptosis, alleviate oxidative stress
	白藜芦醇[57] Resveratrol	MCAO/R 大鼠 MCAO/R rats	YAP、TAZ↑; TUNEL 阳性率↓ YAP, TAZ↑; TUNEL positive rate↓	抑制细胞凋亡，保护 BBB Inhibit apoptosis, protects BBB
皂苷类 Saponins	三七总皂苷[58] Panax notoginseng saponins	左颈总动脉部分结扎小鼠、HUVECs LCA ligation mouse, HUVECs	p-YAP↑; Piezo1, PECAM-1↓	缓解内皮功能障碍 Alleviate endothelial dysfunction
	积雪草苷[59] Asiaticoside	MCAO 大鼠 MCAO rats	YAP, TAZ, CAT, $NeuN^+$ cells↑; IL-6, MCP-1, MDA↓	减轻炎症反应，减轻氧化应激 Alleviate neuroinflammation, alleviate oxidative stress

注："↑"表示促进或上调，"↓"表示抑制或下调。

Note. "↑" indicates promotion and upward adjustment, "↓" indicates inhibition and downward adjustment.

3.2 中药复方

补阳还五汤是治疗 IS 的经典名方，《医林改错》[60]提出方中黄芪为君以补气行血，配伍当归、川芎、赤芍、地龙合用强化活血化瘀功效。Chen 等[61]发现补阳还五汤可通过增强小窝蛋白 1 介导的外泌体摄取，促进 YAP1 去磷酸化及核转位。该过程进一步上调 HIF-1α、VEGF 和 VEGFR2 表达，促进脑缺血后血管生成，改善 MCAO 小鼠脑血流、病理损伤及神经功能缺损。

扎冲十三味丸为蒙医传统经典复方，由诃子、制草乌等 13 味药材组成，具有活血通络、醒神开窍、舒筋止痉及安神定志之功效。理扎 沙布尔江等[62]研究表明，扎冲十三味丸可通过下调 MST1 表达以抑制 Hippo 通路活性，上调 YAP1、LATS1 和 TEAD1 表达，促进 YAP1/TEAD1 的转录功能，降低 I/R 大鼠脑梗死率和细胞凋亡率，减轻脑组织病理损伤，改善神经功能及运动协调能力。

龙琥醒脑颗粒是由经典方剂"通窍活血汤"化裁而来的临床经验方，由地龙、琥珀、桃仁等组成，具有益气扶正、活血通脉的功效。张占伟等[63]发现龙琥醒脑颗粒可上调 MCAO 模型大鼠受损脑组织中 Nurr1、YAP1 的表达，调控 YAP-反式形成蛋白 2（inverted formin 2，INF2）信号通路，下调 Drp1、线粒体裂变蛋白 1（mitochondrial fission 1 protein，Fis1）和 INF2 表达，上调 Mfn2、Opa1 表达，纠正 I/R 损伤后线粒体动力学失衡，减小脑梗死面积，减轻缺血性病理损伤并发挥神经保护作用。

丹红注射液是由丹参和红花按 3∶1 比例配伍组成的中药注射液，可抗氧化、抗炎、改善微循环。张燕辉[64]发现依达拉奉联合丹红注射液可通过下调 MST1 的 mRNA 及蛋白表达，抑制脑缺血后 MST1 异常升高，激活下游抗氧化与细胞存活信号通路，减轻 I/R 大鼠神经功能缺损，发挥脑保护作

用。中药复方调控 Hippo 信号通路治疗 IS 的作用机制总结见表 2。

表2中药复方调控Hippo信号通路治疗IS的作用机制

Table 2 Mechanisms of action of herbal formulas targeting the hippo pathway in IS treatment

中药复方 Traditional Chinese medicine compound	组成 Compose	模型 Model	作用靶点 Action target	作用机制 Mechanism of action
补阳还五汤[61] Buyang Huanwu decoction	黄芪、当归、川芎、赤芍、地龙 *Astragalus membranaceus, Angelica sinensis, Ligusticum chuanxiong, Paeonia lactiflora, Pheretima aspergillum*	MCAO 小鼠、OGD/R 脑微血管内皮细胞 MCAO mouse, OGD/R BMECs	N-YAP1, HIF-1α, VEGF, VEGFR2↑; p-YAP1↓	促进血管生成 Promote angiogenesis
扎冲十三味丸[62] Zhachong Shisanwei Pill	诃子、制草乌、石菖蒲、木香、麝香、制珊瑚、制珍珠、丁香、肉豆蔻、沉香、禹粮土、煅磁石、甘草 *Terminalia chebula, Aconitum kusnezoffii, Acorus tatarinowii, Aucklandia lappa, Moschus berezovskii, Corallium* spp., *Pteria martensii, Syzygium aromaticum, Myristica fragrans, Aquilaria sinensis,* Limonite, Magnetite, *Glycyrrhiza uralensis*	MCAO 大鼠 MCAO rats	YAP1, LATS1, TEAD1↑; Apoptosis rate, MST1↓	减轻氧化应激，抑制细胞凋亡 Alleviate oxidative stress, inhibit apoptosis
龙琥醒脑颗粒[63] Longhu Xingnao granules	地龙、琥珀、桃仁、当归、川芎、黄芪、三七、赤芍、白芷和麝香 *Pheretima aspergillum,* Amber, *Prunus persica, Angelica sinensis, Ligusticum chuanxiong, Astragalus membranaceus, Panax notoginseng, Paeonia lactiflora, Angelica dahurica, Moschus berezovskii*	MCAO 大鼠 MCAO rats	Mfn2, Opa1, Nurr1, YAP1↑; Fis1, Drp1, INF2↓	纠正线粒体动力学失衡 Restore Mitochondrial dynamics homeostasis
丹红注射液[64] Danhong injection	丹参、红花 *Salvia miltiorrhiza, Carthamus tinctorius*	MCAO 大鼠 MCAO rats	MST1↓	减轻氧化应激 Alleviate oxidative stress

注：“↑”表示促进或上调，“↓”表示抑制或下调。

Note. “↑” indicates promotion and upward adjustment, “↓” indicates inhibition and downward adjustment.

3.3 针灸

针灸是一种通过刺激特定穴位以激发经气、调和气血，达到疏通经络、行气活血、缓急止痛及调节阴阳平衡的治疗方法。在此基础上发展而来的电针干预，是结合针刺和电刺激对穴位进行刺激的新型康复治疗方法，已成为 IS 潜在的干预手段[65]。

梁晖等[21]发现，电针“百会”“神庭”穴通过上调 Yap 和 OPA1 的表达，激活 Yap-OPA1 信号通路，提高 Mfn1 和 Mfn2 表达水平，并下调 Bax、上调 Bcl-2，促进 I/R 损伤后线粒体融合，减轻神经细胞凋亡，缩小脑梗死体积并改善神经功能；而 Yap 通路阻断剂 Verteporfin 可削弱电针的上述保护作用。陈思佳等[66]进一步证实，电针预处理“百会”“大椎”穴通过促进大脑皮层 YAP 蛋白表达，调控 Hippo 信号通路，降低 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 水平，减少 TUNEL 阳性细胞比例，减轻 I/R 损伤后的炎性反应和细胞凋亡，缩小脑梗死面积，改善神经功能；而沉默 YAP 表达可削弱电针预处理的神经保护作用。洪大基[67]实验结果显示，电针“足三里”“曲池”穴增加海马 YAP 表达，促进脑卒中后神经修复和脑功能重塑，降低神经行为学评分，改善 IS 后焦虑样行为。Chen 等[45]基于 MCAO 大鼠模型、全转录组测序及 OGD 小胶质细胞模型研究发现，电针“水沟”穴可下调 IS 后升高的 Lnc826，抑制 Hippo 信号通路的过度激活，降低小胶质细胞活化及 IL-1β、IL-6 等炎症因子表达，调控小胶质细胞极化减轻缺血性脑损伤，发挥抗炎和神经保护作用。徐卫影等[68]研究表明，常规治疗联合电针干预可以通过上调急性脑梗死患者外周血 YAP 和 OPA1 mRNA 表达，激活 YAP-OPA1 信号通路，提高线粒体转录因子 A（mitochondrial transcription factor A，TFAM）和 Mfn2 水平，降低线粒体偶联因子 6（mitochondrial coupling factor 6，CF6）水平，并下调 TNF-α、IL-6、IL-1β、Bax 和 caspase-3 水平、上调 Bcl-2 水平，从而改善线粒体功能，减轻炎症反应和线粒体途径细胞凋亡，降低美国国立卫生研究院卒中量表评分，提高 Barthel 指数，改善脑梗死患者神经功能。针灸调控 Hippo 信号通路治疗 IS 的作用机制总结见表 3。

表3针灸调控Hippo信号通路治疗IS的作用机制

Table 3 Mechanism of action of acupuncture in treating ischemic stroke via regulating the Hippo signaling pathway

穴位 Acupoints	模型 Model	作用靶点 Action target	作用机制 Mechanism of action
百会、神庭[21] DU20, GV24	MCAO/R 大鼠 MCAO/R rats	YAP, Opa1, Mfn2, Mfn1, Bcl-2↑; Bax↓	增强线粒体融合功能，抑制细胞凋亡 Enhance mitochondrial fusion, inhibit apoptosis
百会、大椎[66] DU20, DU14	MCAO 大鼠 MCAO rats	YAP↑；TUNEL 阳性率、IL-1β、IL-6、TNF-α↓ YAP↑; TUNEL positive rate, IL-1β, IL-6, TNF-α↓	抑制细胞凋亡，减轻神经炎症 Inhibit apoptosis, alleviate neuroinflammation
足三里、曲池[67] ST36, LI11	MCAO 大鼠 MCAO rats	YAP↑	促进神经元再生 Promote neuronal regeneration
水沟穴[45] DU26	MCAO 大鼠、OGD 小胶质细胞 MCAO rats, OGD microglia	YAP, TAZ↑; lnc826, IL-1β, IL-6, p-YAP↓	调控 ncRNA，减轻神经炎症 Regulate ncRNAs, alleviate neuroinflammation
百会、印堂、肩髃、曲池、手三里、外关、合谷、血海、梁丘、阴陵泉、足三里、三阴交、太冲[68] DU20, EX-HN3, LI15, LI11, LI10, TE5, LI4, SP10, ST34, SP9, ST36, SP6, LR3	IS 患者 IS patient	YAP, Opa1, Bcl-2, TFAM, Mfn2↑; CF6, TNF-α, IL-6, IL-1β, Bax, caspase-3↓	促进线粒体融合，减轻神经炎症和线粒体途径细胞凋亡 Promote mitochondrial fusion, alleviate neuroinflammation, and inhibit the mitochondrial pathway of apoptosis.

注：“↑”表示促进或上调，“↓”表示抑制或下调。

Note. “↑” indicates promotion and upward adjustment, “↓” indicates inhibition and downward adjustment.

4 总结与展望

中医理论将 IS 归属于“中风”范畴，其病机以“本虚标实”为核心。“本虚”主要指肝、肾、脾等脏腑功能失调，气血亏虚、正气不足，导致脑络失养及机体抗损伤、促修复能力下降；“标实”则是在本虚基础上形成的气机逆乱、痰瘀互结、风火上扰、热毒内生等病理产物，最终导致脑络闭阻、神机失用。因此，IS 并非单纯属虚或属实，而是呈现正虚为本、痰瘀火毒阻络为标，虚实夹杂、损伤与修复失衡的特点。现代研究显示，IS 后缺血缺氧、再灌注损伤及局部微环境改变，可诱发氧化应激、铁死亡、细胞凋亡、炎症反应、BBB 破坏、血管生成异常及 ncRNA 调控紊乱等病理过程。Hippo 信号通路作为调控细胞增殖、分化、凋亡及组织再生的重要网络，广泛参与上述环节，为从现代生物学角度阐释“本虚标实”病机提供了新的切入点。

其中，MST1/2、LATS1/2 等上游激酶异常激活，可促进氧化应激、炎症反应及细胞死亡，并与神经元损伤、胶质细胞反应和神经血管单元功能障碍相关，可在一定程度上对应于“痰、瘀、火、毒”等标实病理因素壅阻脑络的损伤过程。相对而言，YAP/TAZ 等下游效应分子参与细胞存活、BBB 稳定、血管新生及组织修复，其功能受抑或转录活性下降，可能导致内源性神经保护和再生修复能力不足，与“本虚”所强调的正气亏虚、脑络失养和修复乏力相契合。由此可见，Hippo 信号通路可能是连接“本虚”与“标实”、损伤加重与修复不足的重要分子环节，也为中医药“扶正祛邪、标本兼顾”治疗 IS 提供了现代机制依据。黄芪等补气扶正药可能通过调节 Hippo 信号通路，促进 YAP/TAZ 入核及其下游修复相关基因表达，增强细胞抗凋亡、抗应激及自我修复能力；丹参酮IIA 等活血化瘀成分，以及川陈皮素等清热化痰类成分，可能作用于 Hippo 通路相关节点，抑制炎症反应和氧化应激，减轻细胞死亡及神经血管单元损伤，从而发挥祛邪通络、保护脑组织的作用。

然而，目前中医药调控 Hippo 信号通路防治 IS 的研究仍存在一定不足。首先，现有证据主要来源于动物实验和细胞模型，临床研究总体较少，尤其针灸、电针等非药物疗法虽具有临床应用基础，但围绕 Hippo 通路开展的临床研究极为有限，缺乏大样本、多中心、随机对照试验支持，难以充分说明其真实疗效及临床转化价值。其次，当前中药研究多集中于川陈皮素、丹参酮IIA 等少数单体成分或有效部位，中药复方研究相对不足，对经典方、经验方及复方配伍规律的挖掘不够，尚未充分体现中医药辨证论治、复方协同、标本兼顾及针药结合的整体优势。此外，IS 病程具有明显阶段性，Hippo 通路在急性损伤、亚急性修复及慢性重塑阶段可能发挥不同甚至相反的作用，但目前多数研究对时间窗、细胞类型和病理微环境的动态变化关注不足。最后，中药及复方具有多成分、多靶点、多通路协

同作用的特点，现有研究多聚焦于单一成分或单一通路，对 Hippo 通路与炎症、氧化应激、铁死亡及 ncRNA 调控等机制之间的交互关系阐释不够深入。未来应结合网络药理学、中药指纹图谱、空间转录组学、单细胞测序及多组学整合等技术，系统挖掘中药调控 Hippo 通路的关键活性成分和作用靶点，并通过规范化基础实验和高质量临床研究，推动相关成果向精准化、系统化防治 IS 转化。

刘畅，张安珍，刘珂欣，等. 基于 Hippo 信号通路探讨中医药治疗缺血性脑卒中的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2026, 36(23): 00 – 00.

Liu C, Zhang AZ, Liu KX, et al. Research progress on the mechanisms of traditional Chinese medicine in the treatment of ischemic stroke via the hippo signaling pathway [J]. Chin J Comp Med, 2026, 36(23): 00 – 00.

参考文献：

[1] Pacinella G, Bona M M, Todaro F, et al. Tracing inflammation in ischemic stroke: biomarkers and clinical insight [J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(19): 9801.
[2] Feigin V L, Brainin M, Norrving B, et al. World stroke organization: global stroke fact sheet 2025 [J]. Int J Stroke, 2025, 20(2): 132-144.
[3] 国家卫生健康委加强脑卒中防治工作减少百万新发残疾工程专家委员会， 吉训明． 《2024 年中国脑卒中防治报告》概要 [J]． 首都医科大学学报， 2025， 46（6）： 947-960．Stroke P， National H， Ji X M． Brief report on stroke prevention and treatment in China， 2024 [J]． J Cap Med Univ， 2025， 46（6）： 947-960．
[4] Km B, Ds F, Gw W. Acute ischemic stroke: a guideline-based overview of evaluation and management [J]. J Am Acad Physician Assist, 2025, 38(5): 13-20.
[5] Lu J, Hu Z, Deng Y, et al. MEKK2 and MEKK3 orchestrate multiple signals to regulate Hippo pathway [J]. J Biol Chem, 2021, 296: 100400.
[6] Chen B, Jin W. A comprehensive review of stroke-related signaling pathways and treatment in western medicine and traditional Chinese medicine [J]. Front Neurosci, 2023, 17: 1200061.
[7] Del Re D P. Hippo-Yap signaling in cardiac and fibrotic remodeling [J]. Curr Opin Physiol, 2022, 26: 100492.
[8] Fu M, Hu Y, Lan T, et al. The Hippo signalling pathway and its implications in human health and diseases [J]. Sig Transduct Target Ther, 2022, 7: 376.
[9] Ma S, Meng Z, Chen R, et al. The hippo pathway: biology and pathophysiology [J]. Annu Rev Biochem, 2019, 88: 577-604.
[10] Wu Z, Guan K L. Hippo signaling in embryogenesis and development [J]. Trends Biochem Sci, 2021, 46(1): 51-63.
[11] Harvey K F, Zhang X, Thomas D M. The Hippo pathway and human cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2013, 13(4): 246-257.
[12] Li X, Li K, Chen Y, et al. The role of hippo signaling pathway in the development of the nervous system [J]. Dev Neurosci, 2021, 43(5): 263-270.
[13] Li D, Ni H, Rui Q, et al. Mst1: function and mechanism in brain and myocardial ischemia reperfusion injury [J]. Curr Neuropharmacol, 2018, 16(9): 1358-1364.
[14] Gong P, Zhang Z, Zou C, et al. Hippo/YAP signaling pathway mitigates blood-brain barrier disruption after cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. Behav Brain Res, 2019, 356: 8-17.
[15] Gong S, Ma H, Zheng F, et al. Inhibiting YAP in endothelial cells from entering the nucleus attenuates blood-brain barrier damage during ischemia-reperfusion injury [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 777680.
[16] Orellana-Urzúa S, Rojas I, Líbano L, et al. Pathophysiology of ischemic stroke: role of oxidative stress [J]. Curr Pharm Des, 2020, 26(34): 4246-4260.
[17] Biswal P, Sahu M R, Ahmad M H, et al. The interplay between hippo signaling and mitochondrial metabolism: Implications for cellular homeostasis and disease [J]. Mitochondrion, 2024, 76: 101885.
[18] Chen L. Non-canonical Hippo signaling regulates immune responses [J]. Adv Immunol, 2019, 144: 87-119.
[19] Cid-Castro C, Hernández-Espinosa D R, Morán J. ROS as regulators of mitochondrial dynamics in neurons [J]. Cell Mol Neurobiol, 2018, 38(5): 995-1007.
[20] Fogo G M, Raghunayakula S, Emaus K J, et al. Mitochondrial membrane potential and oxidative stress interact to regulate Oma1 -dependent processing of Opa1 and mitochondrial dynamics [J]. FASEB J, 2024, 38(18): e70066.
[21] 梁晖， 阮甦， 王芳， 等． 电针通过 Yes 相关蛋白-视神经萎缩蛋白 1 信号轴激活线粒体融合功能减轻大鼠脑缺血再灌注损伤的机制研究 [J]． 针刺研究， 2023， 48（11）： 1088-1094．
Liang H, Ruan S, Wang F, et al. Electroacupuncture alleviates neurological function *via* activating the Yap-OPA1 axis and mitochondrial fusion in rats with cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. Acupuncture Research, 2023, 48(11): 1088-1094.
[22] Li J, Jia B, Cheng Y, et al. Targeting molecular mediators of ferroptosis and oxidative stress for neurological disorders [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 3999083.
[23] Yuan Y, Zhai Y, Chen J, et al. Kaempferol ameliorates oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced neuronal ferroptosis by activating Nrf2/SLC7A11/GPX4 axis [J]. Biomolecules, 2021, 11(7): 923.
[24] Zhou C, Li M, Chu Y, et al. Stellate ganglion block suppresses hippocampal ferroptosis to attenuate cerebral ischemia-reperfusion injury *via* the Hippo pathway [J]. Metab Brain Dis, 2023, 38(5): 1633-1642.
[25] Fang C, Huang L, Gu J, et al. Exosomal irisin from FNDC5-engineered BMSCs improves ischemic stroke *via* inhibiting YAP/EGR1/ACSL4-mediated ferroptosis [J]. Exp Neurol, 2025, 387: 115172.
[26] Vogler M, Braun Y, Smith V M, et al. The BCL2 family: from apoptosis mechanisms to new advances in targeted therapy [J]. Sig Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 91.
[27] Shao D, Zhai P, Hu C, et al. Lats2 promotes heart failure by stimulating p53-mediated apoptosis during pressure overload [J]. Sci Rep, 2021, 11: 23469.
[28] Gong P, Zou Y, Zhang W, et al. The neuroprotective effects of Insulin-Like Growth Factor 1 via the Hippo/YAP signaling pathway are mediated by the PI3K/AKT cascade following cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. Brain Res Bull, 2021, 177: 373-387.
[29] Xue L X, Chen S F, Xue S X, et al. P2RY2 alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting YAP phosphorylation and reducing mitochondrial fission [J]. Neuroscience, 2022, 480: 155-166.

[30] Zhao S, Yin J, Zhou L, et al. Hippo/MST1 signaling mediates microglial activation following acute cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. Brain Behav Immun, 2016, 55: 236-248.
[31] Jiang C T, Wu W F, Deng Y H, et al. Modulators of microglia activation and polarization in ischemic stroke (Review) [J]. Mol Med Rep, 2020, 21(5): 2006-2018.
[32] Li Y, Qiu Y, Yang Y, et al. Microglial Fkbp5 impairs post-stroke vascular integrity and regeneration by promoting Yap1-mediated glycolysis and oxidative phosphorylation [J]. Adv Sci (Weinh), 2026, 13(16): e12499.
[33] Huang L, Li S, Dai Q, et al. Astrocytic Yes-associated protein attenuates cerebral ischemia-induced brain injury by regulating signal transducer and activator of transcription 3 signaling [J]. Exp Neurol, 2020, 333: 113431.
[34] Luo X, Zhu Z, Zheng T, et al. Astrocytic YAP prevents the glutamate neurotoxicity by upregulation of EAAT2 expression and promotes the gain of stemness in astrocytes in ischemic stroke mice [J]. Cell Death Dis, 2025, 16: 577.
[35] Shi Y, Zhang L, Pu H, et al. Rapid endothelial cytoskeletal reorganization enables early blood-brain barrier disruption and long-term ischaemic reperfusion brain injury [J]. Nat Commun, 2016, 7: 10523.
[36] Xu X, Zhang C, Jiang J, et al. Effect of TDP43-CTFs35 on brain endothelial cell functions in cerebral ischemic injury [J]. Mol Neurobiol, 2022, 59(7): 4593-4611.
[37] Gong S, Cao G, Li F, et al. Endothelial conditional knockdown of NMMHC IIA (nonmuscle myosin heavy chain IIA) attenuates blood-brain barrier damage during ischemia-reperfusion injury [J]. Stroke, 2021, 52(3): 1053-1064.
[38] Wang S N, Wang Z, Xu T Y, et al. Cerebral organoids repair ischemic stroke brain injury [J]. Transl Stroke Res, 2020, 11(5): 983-1000.
[39] Fang J, Wang Z, Miao C Y. Angiogenesis after ischemic stroke [J]. Acta Pharmacol Sin, 2023, 44(7): 1305-1321.
[40] Li W, Xu P, Kong L, et al. Elabela-APJ axis mediates angiogenesis *via* YAP/TAZ pathway in cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. Transl Res, 2023, 257: 78-92.
[41] Huang J B, Hsu S P, Pan H Y, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1α activates vascular endothelial growth factor that protects against neuronal cell death following status epilepticus through PI3K/AKT and MEK/ERK signaling [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(19): 7247.
[42] Zhang S, Sheng M, Yu D, et al. Angiotensin-(1-7) inhibits angiogenesis and alleviates joint damage in CIA mice *via* the hippo–YAP pathway [J]. J Inflammation Res, 2025, 18: 12401-12419.
[43] Liu H, Sun M, Wu N, et al. TGF-β/Smads signaling pathway, Hippo-YAP/TAZ signaling pathway, and VEGF: Their mechanisms and roles in vascular remodeling related diseases [J]. Immun Inflamm Dis, 2023, 11(11): e1060.
[44] Göttert R, Kikhia M, Herzog M L, et al. Loss of endothelial YAP/TAZ reduces the size of chronic stroke lesions and alters the endothelial environment [J]. J Am Heart Assoc, 2026, 15(6): e040079.
[45] Chen S, Wang L, Yuan Y, et al. Electroacupuncture regulates microglia polarization via lncRNA-mediated hippo pathway after ischemic stroke [J]. Biotechnol Genet Eng Rev, 2023, 39(2): 1379-1395.
[46] 张傲琪， 赵海乐， 巴德仁贵， 等. miR-32-3p 通过靶向 Smad3 调节氧糖剥夺/再灌注损伤中的细胞活力 [J]. 中国细胞生物学学报， 2022， 44（9）： 1704-1714.
Zhang A Q, Zhao H L, Ba D, et al. miR-32-3p regulates the vitality in oxygen and glucose deprivation/reperfusion injury by targeting Smad3 [J]. Chin J Cell Biol, 2022, 44(9): 1704-1714.
[47] Yu S J, Yu M J, Bu Z Q, et al. microRNA-670 aggravates cerebral ischemia/reperfusion injury via the Yap pathway [J]. Neural Regen Res, 2021, 16(6): 1024-1030.
[48] Wang Q, Xu S, Wang B, et al. Chemokine receptor 7 mediates miRNA-182 to regulate cerebral ischemia/reperfusion injury in rats [J]. CNS Neurosci Ther, 2023, 29(2): 712-726.
[49] 禹云玲. 染料木素磺酸钠通过雌激素膜受体抑制 Hippo-YAP 信号通路促进脑缺血后神经元再生 [D]. 赣州： 赣南医科大学， 2024： 34-39.
Yu Y L. Genistein-3'-sodiumsulfonate inhibit Hippo-YAP signaling pathway through estrogen membrane receptor to promote neuronal regeneration after cerebral ischemia [D]. Ganzhou: Gannan Medical University, 2024: 34-39.
[50] 张玲， 高子红， 潘斌鲜. 川陈皮素调节 YAP/TAZ 信号通路对 OGD/R 诱导神经元细胞铁死亡的影响 [J]. 河北医药， 2024， 46（21）： 3222-3226.
Zhang L, Gao Z H, Pan B X. Nobiletin protects OGD/R-induced neuronal cell ferroptosis by regulating the YAP/TAZ signaling pathway [J]. Hebei Med J, 2024, 46(21): 3222-3226.
[51] 张秋萍， 杨月君， 张彩丽. 小豆蔻明调节 YAP/TAZ 信号通路对脑梗死大鼠模型血脑屏障的影响 [J]. 卒中与神经疾病， 2024， 31（2）： 153-158.
Zhang Q P, Yang Y J, Zhang C L. Effects of cardamomine on blood-brain barrier in rat model of cerebral infarction by regulating YAP/TAZ signaling pathway [J]. Stroke Nerv Dis, 2024, 31(2): 153-158.
[52] 孔明， 尚颖， 李晓伟， 等. 冬凌草甲素调节 Hippo/YAP 信号通路对氧糖剥夺复氧导致神经元损伤的影响 [J]. 中医药导报， 2025， 31（7）： 40-45.
Kong M, Shang Y, Li X W, et al. Effect of oridonin on neuronal damage induced by oxygen glucose deprivation and reoxygenation by regulating hippo/YAP signaling pathway [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2025, 31(7): 40-45.
[53] 闫佳兰， 高利涛， 甄宁， 等. 电针联合丹参酮IIA 经 Hippo 信号通路改善脑缺血再灌注损伤大鼠神经细胞凋亡的机制研究 [J]. 实用临床医药杂志， 2025， 29（8）： 58-64.
Yan J L, Gao L T, Zhen N, et al. Mechanism of electroacupuncture combined with tanshinone IIA in improvement of neuronal apoptosis in rats with cerebral ischemia-reperfusion injury *via* Hippo signaling pathway [J]. J Clin Med Pract, 2025, 29(8): 58-64.
[54] 陈亮， 满孝蕊， 边俊莉. 隐丹参酮通过调节 Hippo-YAP 信号通路改善缺氧/复氧诱导的神经元损伤机制研究 [J]. 河北医药， 2025， 47（1）： 42-46.
Chen L, Man X R, Bian J L. Cryptotanshinone alleviates hypoxia/reoxygenation-induced neuronal damage by regulating the Hippo/YAP signaling pathway [J]. Hebei Med J, 2025, 47(1): 42-46.
[55] 邓艳玲， 吴智刚， 肖茜， 等. 橄榄苦苷调节 Hippo-YAP 信号通路对 OGD/R 诱导的神经元损伤的修复作用 [J]. 中国免疫学杂志， 2025， 41（11）： 2607-2612， 2618.
Deng Y L, Wu Z G, Xiao Q, et al. Repair effect of oleuropein on OGD/R-induced neuronal damage by regulating Hippo-YAP signaling pathway [J]. Chin J Immunol, 2025, 41(11): 2607-2612, 2618.
[56] 曹栋， 李法良， 张文召， 等. 咖啡酸通过调节 Hippo/YAP 信号通路对脑缺血再灌注大鼠认知功能障碍的影响 [J]. 中国老年学

杂志， 2025， 45（6）： 1411-1415.
Cao D, Li F L, Zhang W Z, et al. Effect of caffeic acid on cognitive dysfunction in rats with cerebral ischemia-reperfusion by regulating Hippo/YAP signaling pathway [J]. Chin J Gerontol, 2025, 45(6): 1411-1415.
[57] Hong G, Yan Y, Zhong Y, et al. Combined ischemic preconditioning and resveratrol improved bloodbrain barrier breakdown via hippo/YAP/TAZ signaling pathway [J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2019, 18(9): 713-722.
[58] Liu L, Li J, Wang Y, et al. Effects of *Panax notoginseng* saponins on alleviating low shear induced endothelial inflammation and thrombosis via Piezo1 signalling [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 335: 118639.
[59] 王燕萍， 黄文琴， 孟晓航． 积雪草苷调节 Hippo/YAP 信号通路对急性脑梗死大鼠的神经保护作用 [J]． 中国老年学杂志， 2026， 46（7）： 1318-1322.
Wang Y P, Huang W Q, Meng X H. Neuroprotective effect of asiaticoside on hippo/YAP signaling pathway in rats with acute cerebral infarction [J]. Chin J Gerontol, 2026, 46(7): 1318-1322.
[60] 王清任． 医林改错 [M]． 穆俊霞， 张文平， 校注． 北京： 中国医药科技出版社， 2011： 24， 42.
Wang Q R. Correction on errors in medical works [M]. Mu J X, Zhang W P, collated and annotated. Beijing: China Medical Science Press, 2011: 24, 42.
[61] Chen B, Xu Y, Tian F, et al. Buyang Huanwu decoction promotes angiogenesis after cerebral ischemia through modulating caveolin-1-mediated exosome MALAT1/YAP1/HIF-1α axis [J]. Phytomedicine, 2024, 129: 155609.
[62] 理扎·沙布尔江， 张晓璐， 尚津锋， 等． 扎冲十三味丸调控 Hippo 信号通路对脑缺血大鼠的影响 [J]． 中国中医药信息杂志， 2024， 31（11）： 96-103.
Lizha S, Zhang X L, Shang J F, et al. Effects of Zhachong Shisanwei pills on rats with cerebral ischemia by regulating hippo signaling pathway [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2024, 31(11): 96-103.
[63] 张占伟， 廖亮英， 杨惠， 等． 龙琥醒脑颗粒对脑缺血再灌注模型大鼠受损脑细胞线粒体动力学的影响 [J]． 中草药， 2022， 53（15）： 4755-4763.
Zhang Z W, Liao L Y, Yang H, et al. Effect of Longhu Xingnao Granules on mitochondrial dynamics of damaged brain cells in rats with cerebral ischemia reperfusion injury [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(15): 4755-4763.
[64] 张燕辉． 依达拉奉联合丹红注射液对急性脑梗死大鼠 Hippo 通路中 MST1 表达的影响 [D]． 长沙： 湖南中医药大学， 2018： 11-20.
Zhang Y H. Effect of Edaravone combined with Danhong injection on the expression of MST1 in the Hippo pathway in rats with acute cerebral infarction [D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine, 2018: 11-20.
[65] Ren X, Gao X, Li Z, et al. Electroacupuncture ameliorates neuroinflammation by inhibiting TRPV4 channel in ischemic stroke [J]. CNS Neurosci Ther, 2024, 30(2): e14618.
[66] 陈思佳， 张安琪， 戴勤学， 等． YAP 在电针预处理改善大鼠脑缺血再灌注损伤中的作用研究 [J]． 中国针灸， 2021， 41（6）： 651-656.
Chen S J, Zhang A Q, Dai Q X, et al. Effect of Yes-associated protein in regulation of electroacupuncture pretreatment on cerebral ischemia reperfusion injury rats [J]. Chinese Acupuncture & Moxibustion, 2021, 41(6): 651-656.
[67] 洪大基． 经颅交流电刺激结合电针改善缺血性脑卒中后大鼠焦虑的作用及机制 [D]． 上海： 上海中医药大学， 2020： 50-62.
Hong D J. The effects and mechanisms of transcranial alternating current stimulation combined with electroacupuncture on anxiety in middle cerebral artery occlusion (MCAO) rats [D]. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2020: 50-62.
[68] 徐卫影， 庄捷， 陆智慧． 基于 YAP 通路调控线粒体功能研究电针干预改善脑梗死患者神经功能的临床价值 [J]． 分子诊断与治疗杂志， 2025， 17（10）： 2027-2030.
Xu W Y, Zhuang J, Lu Z H. Study of the clinical value of electroacupuncture intervention to improve nerve function in patients with cerebral infarction based on mitochondrial function regulated by YAP pathway [J]. J Mol Diagn Ther, 2025, 17(10): 2027-2030.