

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2021.03.0314

· 综述 ·

Hippo 信号通路在成骨代谢中的研究进展

段煜东, 张子程, 李 博, 程亚军, 陈绍丰, 李 明, 周潇逸*, 魏显招
海军军医大学(第二军医大学)长海医院骨科, 上海 200433

[摘要] 人体的骨骼组织在正常情况下总是处于不断磨损和重建的过程中, 并保持一定的稳定性, 但在遭受外力如挤压、冲击、手术时会发生骨裂、骨折和骨不连, 全身骨骼的系统稳态被打破。为了恢复正常的解剖结构和功能, 机体通过诱导成骨、抑制凋亡等方式促进成骨代谢、修复骨创伤。Hippo 通路是细胞内外信号传递的有效途径之一, 调节细胞增殖、分化进程, 在成骨代谢中发挥重要作用。本文就此进行综述, 以期为探索其潜在机制指明方向。

[关键词] Hippo 信号通路; Yes 相关蛋白; 间充质干细胞; 成骨细胞

[中图分类号] R 336 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2021)03-0314-06

Hippo signaling pathway in osteogenic metabolism: research progress

DUAN Yu-dong, ZHANG Zi-cheng, LI Bo, CHENG Ya-jun, CHEN Shao-feng, LI Ming, ZHOU Xiao-yi*, WEI Xian-zhao
Department of Orthopaedics, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Human bone tissue is always in the processes of continuous wearing and reconstruction with a certain stability. However, when subjected to external forces such as extrusion, impact or surgery, it will lead to bone fracture, nonunion and other serious consequences, and the steady state of the whole-body bone system will be broken. In order to restore the normal anatomical structure and function, the body promotes osteogenic metabolism and repairs bone trauma by inducing osteogenesis and inhibiting apoptosis. Hippo pathway is one of the effective ways of intracellular and extracellular signal transmission, regulating the processes of cell proliferation and differentiation, and affecting the osteogenic metabolism. The purpose of this review is to point out the direction of exploring the related potential mechanism.

[Key words] Hippo signaling pathway; Yes-associated protein; mesenchymal stem cells; osteoblasts

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2021, 42(3): 314-319]

Hippo 信号通路在果蝇体内被首次发现, 研究证实它是由一系列蛋白激酶、转录因子、转录共激活物及其他调控组件构成的一组激酶链, 通过激酶间的相互作用发生级联蛋白磷酸化, 由上到下传递调节信号。Hippo 信号通路在调节细胞增殖、存活和再生方面发挥重要作用, 并借此控制器官大小和组织稳态^[1]。在哺乳动物中, Hippo 信号通路的成分和作用方式高度同源化^[2]。

在大多数脊椎动物中, Hippo 信号通路的作用主要由转录调节因子 Yes 相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP) 和 PDZ 结合基序转录共激活因

子 (transcriptional coactivator with PDZ-binding motif, TAZ) 决定, YAP/TAZ 不能直接与 DNA 双链结合, 而是通过与转录因子结合后促进基因转录来发挥作用^[3], 信号转导的生物效应还通过激酶级联的哺乳动物 STE20 样蛋白激酶 1/2 (mammalian STE20-like protein kinase 1/2, MST1/2)、肿瘤抑制激酶 1/2 (large tumor suppressor 1/2, LATS1/2) 等实现^[4]。

当细胞受到胞外应力、外来植入物、药物及激素等刺激时, Hippo 信号通路被激活。其中, 活化的 MST1 和 MST2 激活下游激酶 LATS1 和

[收稿日期] 2020-08-07 [接受日期] 2020-09-27

[基金项目] 国家自然科学基金(81900809), 上海市卫生健康委员会卫生行业临床研究专项(20194Y0232), 上海市卫生系统优秀人才培养计划(2018YQ26)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81900809), Special Fund for Clinical Research in Health of Shanghai Municipal Health Commission (20194Y0232) and Outstanding Talent Training Plan of Health System of Shanghai (2018YQ26)。

[作者简介] 段煜东. E-mail: 15949648968@163.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-31161697, E-mail: 13818909826@163.com

LATS2并结合YAP使其磷酸化,之后磷酸化的YAP停滞于细胞质内而无法进入细胞核,并与细胞质内14-3-3蛋白结合而被降解^[5]。此时作为转录共激活因子的YAP无法与细胞核内的成骨相关转录因子结合,也无法调控基因的转录,成骨分化受到影响^[6]。未磷酸化的YAP可进入细胞核,并通过具有3个反平行 β -折叠的WW结构域结合转录因子进而转导信号,这一蛋白质-蛋白质相互作用是通过识别富含脯氨酸的肽基序和磷酸化的丝氨酸/苏氨酸-脯氨酸位点来介导的。在所有物种中超过10 000种蛋白质含有WW结构域,而在人类蛋白质组中含WW结构域的蛋白质至少有52种。Hippo信号通路中存在4种此类蛋白质,其中就包括YAP和TAZ^[7]。

综上所述,抑制Hippo信号通路减少级联激酶的激活和YAP/TAZ的磷酸化并使其滞留于细胞核内,对促进成骨有重要意义。

1 Hippo信号通路与间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)

MSC是一种多能干细胞,具有自我更新和多向分化能力,故其在成骨分化、细胞增殖中的临床应用价值很高,且无不良反应,安全指数较高。未被磷酸化的YAP进入MSC细胞核后,可通过其WW结合域与转录因子结合,促进MSC向着成骨方向增殖、分化。

有研究将受体活性修饰蛋白1(receptor activity modifying protein 1, RAMP1)过表达的慢病毒系统感染MSC,再以浓度为10 mol/L的降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)处理,结果发现干细胞的成骨分化得到提升、成骨表型标志物的表达增加,但加入维替泊芬阻断YAP1后干细胞的成骨效应减弱,表明RAMP1通过调节Hippo-YAP信号通路促进CGRP诱导的MSC成骨分化^[8]。

激活素A受体1(activin A receptor 1, ACVR1)是介导骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)信号转导的细胞表面受体。Stanley等^[9]的实验发现,突变的ACVR1可引起BMP信号通路的活性增加,而在与异常的机械信号结合后可导致细胞微环境的变构和对机械刺激敏感性的提高,表明YAP相关机械信号和激活的BMP途径结合在一起可增加细胞收缩性并引导MSC向软骨/成骨分化,

促进骨骼疾病的康复。

此外,Hippo-YAP信号通路是G蛋白偶联受体(G protein coupled receptor, GPCR)的下游途径,而且CGRP受体也属于GPCR,其中降钙素样受体(calcitonin-like receptor, CLR)可阻止YAP磷酸化,可能在骨代谢过程中促进YAP功能。反过来,Hippo-YAP途径可能有助于CGRP介导的、通过骨髓来源的间充质干细胞(bone marrow-derived mesenchymal stem cell, BMSC)和其他骨相关细胞的血管生成、神经调节、炎症反应等影响BMSC的迁移和成骨,进而调控成骨代谢^[10]。

2 Hippo信号通路与成骨细胞

成骨细胞是成骨代谢中骨形成的主要功能细胞。当骨表面出现骨吸收陷窝时,成熟的成骨细胞可贴于骨表面分泌骨基质并进一步矿化骨基质形成新骨,几乎所有的成骨通路和信号途径都通过直接或间接调控成骨细胞而调节骨的生成。Yang等^[11]发现,在大鼠BMSC和小鼠胚胎成骨细胞前体细胞的成骨分化过程中YAP1表达增加,并且Runt相关转录因子2(Runt related transcription factor 2, RUNT2)、骨钙素、骨桥蛋白等表达增加。另外,与YAP1基因敲除组相比,未敲除组上调了DNA结合/分化抑制因子的mRNA和蛋白表达,证明YAP1是体外成骨细胞分化的一个重要促进因子。

Kegelman等^[12]用Osterix-Cre从骨骼肌谱系细胞中敲除YAP/TAZ组合,致使其呈现成骨不全样表型,降低了胶原蛋白含量和组织量,减少了骨骼积存并降低了骨骼本身的性能,且在双重纯合敲除的新生小鼠中产生了致死性。这一实验结果表明YAP和TAZ通过调节成骨细胞活性、基质质量和破骨细胞重构促进骨骼发育。

在其他研究中,研究者通过8kb-DMP1-Cre对小鼠骨细胞的YAP和TAZ进行条件性消融,结果显示骨量减少,基质胶原含量和组织结构失调,小鼠的骨力学性能也降低;通过周围荧光标记发现骨小梁的密度、长度和分支及矿物质沉积减少,这些结果表明YAP和TAZ通过调节成骨细胞介导的骨重塑间接控制成骨代谢^[13]。

另一项基于石斑鱼尾鳍的实验发现,YAP途径被抑制时骨祖细胞的迁移和分化也受到抑制,并可能通过减少周围间充质细胞中配体的表达严重抑制BMP的信号转导过程。这一发现提示YAP可能促

进近端区域间充质细胞中的 BMP2a 产生,从而激活邻近成骨细胞中的 BMP 信号转导,促进成骨^[14]。

3 Hippo 信号通路与破骨细胞

破骨细胞起源于单核-巨噬系统,是骨髓中的髓系祖细胞分化而成的单核巨噬细胞相互融合形成的多核巨细胞,其通过皱褶缘吞饮骨内无机物质,使骨基质内的胶原蛋白纤维暴露及分泌多种以抗酒石酸酸性磷酸酶和组织蛋白酶为代表的溶解酶而导致破骨。因此通过 Hippo 信号通路调节破骨细胞的生物学行为不失为一种有效的针对骨代谢的管理方式。

Li 等^[15]研究发现,接收酪氨酸激酶信号后乳腺癌细胞中的类受体酪氨酸激酶孤儿受体 1 (receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1, ROR1) 首先在 Tyr1307 位点磷酸化人表皮生长因子受体 3 (human epidermal growth factor receptor 3, HER3)。之后,磷酸化的 HER3 在 Lys59 处将 LLGL2-MAYA-NSUN6 这一 RNA-蛋白质复合物转化为 MST1 激酶。这一甲基化过程会抑制 MST1/2 激酶并由此减少磷酸化,从而激活 YAP,引发破骨细胞分化和骨转移。同样的,另一研究发现敲除短发夹 RNA 介导的骨髓源性巨噬细胞中的 *YAP1* 基因可阻止多核破骨细胞的形成和功能,并抑制破骨细胞标志基因的表达。在骨髓基质中加入维替泊芬抑制 YAP1 与转录增强子相关域/TEAD 家族的关联后,可观察到破骨细胞生成和骨吸收的抑制现象,表明 YAP1 在调节破骨细胞生成和相关基因表达及控制骨基质的生消平衡中发挥重要作用^[16]。此外,YAP 通过调节下游靶基因产物如结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 和富含半胱氨酸蛋白 61 (cysteine rich protein 61, CYR61) 的表达影响破骨细胞分化,并有可能通过与核因子 κ B 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor κ B ligand, RANKL) 介导的包括 NF- κ B、MAPK、激活蛋白 1 (activator protein 1, AP1) 及活化 T 细胞核因子 1 (nuclear factor of activated T cells 1, NFATc1) 的信号级联相互作用或交叉对话调控破骨细胞的发育进程,进而影响成骨代谢^[17]。

然而,Xiong 等^[18]利用 Prx1-Cre、Osx1-Cre 和 Dmp1-Cre 转基因小鼠研究在成骨细胞系不同阶段剔除 YAP 和 TAZ 的骨骼效应,结果显示,Prx1-Cre 介导

的 YAP 和 TAZ 缺失导致胚胎死亡,但拷贝了 Prx1-Cre 介导的、缺乏 TAZ 和 YAP 细胞的小鼠存活,并且显示出与骨形成增加相关的骨量升高;Osx1-Cre 介导的 YAP 和 TAZ 缺失导致部分小鼠在出生后的一段时期内死亡,而存活至 12 周龄的小鼠体内成骨细胞数量增加,但骨量无变化;Dmp1-Cre 介导的 YAP 和 TAZ 缺失的小鼠存活,同时小鼠体内成熟成骨细胞数量和骨形成减少、破骨细胞数量增加,但已知的骨转换调节因子如 RANKL、骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 和硬骨素 (sclerostin, Sost) 表达水平未发生变化。以上结果表明,YAP 和 TAZ 可能通过抑制骨祖细胞的典型 Wnt 信号和 Runx2 活性抑制其向成骨细胞方向分化、削弱成骨效应,但在成熟的成骨细胞和骨细胞中则促进骨形成并抑制骨吸收,证明其在骨代谢的不同细胞系阶段对骨祖细胞、成骨细胞及破骨细胞产生方向相反的作用。

4 Hippo 信号通路与软骨细胞

软骨组织作为一种不含神经纤维和血管的结缔组织广泛存在于人体躯干及四肢,尤其是关节处,其主导的软骨内成骨受各种内分泌激素和局部信号调控,在成骨代谢的骨重建和骨修复中发挥重要作用。李晓娟等^[19]从 7 日龄的 SD 大鼠体内取出软骨细胞,移植于生长板培养,之后施加氯化钴干预,模拟体外缺氧环境;在此基础上通过检测细胞外基质水平和 II 型胶原蛋白 (collagen II, Col2) 表达确定软骨细胞的表型变化,以蛋白质印迹法检测低氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor 1 α , HIF-1 α)、YAP 蛋白水平在氯化钴刺激后的表达变化,结果显示 Col2 表达水平上升,并且抑制 HIF-1 α 后 YAP 水平也下调,但抑制 YAP 的表达并不会影响 HIF-1 α ,表明缺氧环境可通过 YAP-HIF-1 α 信号通路介导对软骨细胞表型的维持。

Akiyama 等^[20]通过控制 BAC-Col10a1 启动子生成了肥大软骨细胞中 SRY 相关高速泳动组蛋白盒基因 (SRY-related high mobility group-box gene, Sox) 9 表达错误的转基因小鼠,而 Sox9 已被证实是软骨细胞分化过程中不可或缺的转录因子之一。Hattori 等^[21]发现,由于软骨内血管的严重阻碍和软骨内骨的形成延迟,在这些转基因小鼠的后代中几乎没有骨髓的生成,这可能和 Sox9 通过结合 *Vegfa* 基因中的 SRY 位点直接抑制 *Vegfa* 的表达,

进而抑制软骨血管的形成有关。Goto等^[22]利用他莫昔芬诱导产生软骨细胞特异性缺陷小鼠,也证明Sox9具有减少软骨细胞去分化、导致软骨发育不良的能力,并通过TEAD转录因子介导这一作用,对成骨代谢的进程产生影响。

Yang等^[23]建立慢病毒载体介导的YAP1过表达和敲除的小鼠成软骨细胞ATDC5,并使用免疫荧光染色定位YAP1在ATDC5细胞系中的表达,结果显示软骨细胞的分化被抑制,Wnt- β -联蛋白通路中Sox9表达上调,表明YAP可能通过活化Wnt- β -联蛋白相关转导途径介导 β -联蛋白与Sox9结合、抑制Sox9启动目的基因的转录,从而抑制软骨细胞分化、负性调节骨生成和骨发育。Akiyama等^[24]也发现了类似现象,即软骨形成受Sox9和Wnt- β -联蛋白信号转导途径之间的相互作用控制。

Hippo信号通路中的核心转录调控因子YAP1作为软骨祖细胞增殖和维持所必需的物质,可形成YAP1/Teads复合体直接诱导Sox6的表达、促进软骨细胞增殖、上调软骨组织的生成^[25]。与此相反,Runx2在间充质细胞向成骨细胞谱系分化过程中发挥重要作用,YAP也能通过与Runx2作用降低Runx2介导的*Coll10a1*基因的表达,抑制软骨细胞肥大、软骨细胞发育和新生骨的成熟^[26]。

有研究应用ELISA分别测定YAP和Bcl-2在膝骨关节炎患者和正常人关节液中的表达水平,发现膝骨关节炎患者YAP和Bcl-2表达水平均低于正常人且两者呈正相关($r=0.921$, $P<0.01$),提示Hippo信号通路可能参与软骨细胞抗凋亡过程^[27]。

5 Hippo信号通路与免疫细胞

机体的免疫细胞和骨组织细胞相互影响。当患者发生骨折或其他骨骼代谢疾病时,免疫系统的及时活化可有效控制炎症、防止病灶扩大,同时各类免疫细胞分泌OPG等效应因子参与成骨/破骨平衡调节。当体内免疫系统受到骨折等外界刺激时,MST1作为Hippo信号通路在免疫细胞中表达的主要成员,可调控T细胞和B细胞的增殖,控制炎症范围,保护骨组织^[28]。

巨噬细胞主要通过起主导地位的Toll样受体(Toll like receptor, TLR)产生炎症因子,并促进促炎细胞因子如IL-6、IL-1 β 和TNF- α 等的表达,活化NF- κ B受体激活剂发挥作用。MST1在巨噬细

胞中表达可减少TLR4/9信号通路介导的炎症因子IL-6、IL-1 β 和TNF- α 等的产生,防止继发性骨细胞坏死或凋亡^[29]。

近期有研究者使小鼠胚胎成骨细胞前体细胞中YAP1的表达下降后再以TNF- α 处理,检测其下游效应分子如IL-6等的表达水平,之后感染高表达YAP1的慢病毒,发现TNF- α 诱导的关键破骨细胞生成分子NF- κ B和IL-6被抑制,且OPG的表达水平提高,而在YAP1抑制组中上述因子的表达水平呈现相反的趋势。这一结果表明YAP1降低磷酸化p65和NF- κ B的表达及p65的核移位,以减弱TNF- α 诱导的NF- κ B信号通路的激活,从而减弱炎症细胞、巨噬细胞等免疫细胞对成骨的负性作用^[30]。

在另一研究中,实验人员构建了全层软骨缺损的动物模型并分为3组:模型组、BMSC组(BMSC/海藻酸钙凝胶治疗)和BMSC+TGF β 1组(慢病毒-TGF β 1-EGFP感染的BMSC/海藻酸钙凝胶治疗),结果发现转染了TGF β 1的BMSC改善了软骨缺损的修复,使其含有较高含量的Col2, Smad2/3磷酸化后Col2的表达增加,证实长期使用适当浓度的TGF β 1可通过Smad途径促进BMSC软骨分化^[26]。

6 Hippo信号通路与血管平滑肌细胞

血管生成与骨生成是促进骨骼生长发育和维持骨量平衡不可或缺的部分,两者之间存在成血管-成骨偶联。当机体骨稳态遭到破坏时成骨代谢增强,随着骨骼的重建血管平滑肌细胞也参与组成骨内血管壁和血管膜,一方面为新陈代谢加快的新生骨输送血液、供应氧气、带走二氧化碳,另一方面实时转运机体其他部位分泌的激素及营养因子,以应对外界刺激、维护骨骼组织的良好环境^[31]。

研究表明血管平滑肌细胞可发挥其强大的表型转化潜能,从收缩表型转化为合成表型,促进血管重塑,并根据细胞受压后形状的受限、细胞外基质的挤压作用及其黏附性的改变,调节YAP在细胞核与细胞质内的分布比例、对外界物理性机械刺激做出回应并朝着促进骨内供血的方向改变^[32]。

在另一研究中,实验人员将YAP flox小鼠与SM22 α -Cre转基因小鼠杂交,使其在心肌细胞和血管平滑肌细胞中缺失YAP的表达。结果在小鼠体内发现发育不良的心肌和膜性室间隔缺损,以及头臂动脉缺失等血管异常。进一步研究发现,诱导

YAP 缺失可能促进了细胞周期停滞基因一个子集的表达,这一子集包括 *GPCR132*。正是由于这一受体的表达,血管平滑肌细胞在细胞周期中停滞在 G_0/G_1 期,进而导致血管的生长歧化^[33]。这一结果表明 *YAP* 在心血管发育和血管平滑肌细胞增殖中起关键性作用,可有效促进骨内血管再通。

此外,研究发现 *YAP* 可抑制血管平滑肌细胞特异性基因的表达,促进其增殖和迁移,从而增加血管长入骨内,加强对新生骨的血液灌注和营养供给^[34]。

YAP/TAZ 的转录激活也可促进血管内皮细胞 *BMP* 的表达,它被认为是血管和膜内骨化之间的桥梁因子,并在血流和骨化的紧密结合中起到正性调节作用^[35]。但 Sivaraj 等^[36] 发现, *YAP1* 和 *TAZ* 抑制骨缺氧微环境中的血管生长,而在其他器官中却呈现相反的作用效果,这一结果表明 *YAP1* 和 *TAZ* 与 *HIF1 α* 之间的串扰依赖于组织缺氧水平来控制血管生成,从而导致器官特异性的生物学反应。

7 小 结

目前, *Hippo* 信号通路在成骨代谢中的功能逐渐被人们所熟知,但其在骨组织以外的调节作用是否与其在骨代谢中的作用完全一致仍存争议。随着近年来对 *Hippo* 信号通路及其效应蛋白的研究不断深入, *Hippo* 信号通路还被证明可以与 *Wnt*、*PI3K-Akt*、*Notch* 等信号通路发生交互作用,在其他领域的功能如细胞极化和黏附、免疫细胞的活化、干细胞的调节、器官的纤维化等也逐渐被发现。深入探索相关机制可为基于 *Hippo* 信号通路的临床研究提供新的研究方向,为成骨代谢的研究和应用带来潜在治疗靶点,为临床技术的推广带来新思路。

[参 考 文 献]

- [1] 胡立桥,周兆才,田伟. *Hippo* 信号通路结构生物学研究进展[J]. 遗传,2017,39:659-674.
- [2] ARDESTANI A, LUPSE B, MAEDLER K. *Hippo* signaling: key emerging pathway in cellular and whole-body metabolism[J]. Trends Endocrinol Metab, 2018, 29: 492-509.
- [3] KIM M K, JANG J W, BAE S C. DNA binding partners of *yap/taz*[J]. BMB Rep, 2018, 51: 126-133.
- [4] VARELAS X. The *Hippo* pathway effectors *Taz* and *Yap* in development, homeostasis and disease[J]. Development, 2014, 141: 1614-1626.
- [5] MO J S, PARK H W, GUAN K L. The *Hippo* signaling pathway in stem cell biology and cancer[J]. EMBO Rep, 2014, 15: 642-656.
- [6] ZHU G, WANG Y, MIJITI M, WANG Z, WU P F, JIAFU D. Upregulation of miR-130b enhances stem cell-like phenotype in glioblastoma by inactivating the *Hippo* signaling pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 465: 194-199.
- [7] CHEN Y A, LU C Y, CHENG T Y, PAN S H, CHEN H F, CHANG N S. WW domain-containing proteins *YAP* and *TAZ* in the *Hippo* pathway as key regulators in stemness maintenance, tissue homeostasis, and tumorigenesis[J/OL]. Front Oncol, 2019, 9: 60. DOI: 10.3389/fonc.2019.00060.
- [8] ZHANG Q, GUO Y, YU H, TANG Y, YUAN Y, JIANG Y, et al. Receptor activity-modifying protein 1 regulates the phenotypic expression of BMSCs via the *Hippo/ Yap* pathway[J]. J Cell Physiol, 2019, 234: 13969-13976.
- [9] STANLEY A, HEO S J, MAUCK R L, MOURKIOTI F, SHORE E M. Elevated *BMP* and mechanical signaling through *YAP1/Rhoa* poises FOP mesenchymal progenitors for osteogenesis[J]. J Bone Miner Res, 2019, 34: 1894-1909.
- [10] WANG B, LIN J, ZHANG Q, ZHANG X, YU H, GONG P, et al. α CGRP affects BMSCs' migration and osteogenesis via the *Hippo-YAP* pathway[J]. Cell Transplant, 2019, 28: 1420-1431.
- [11] YANG B, SUN H, CHEN P, FAN N, ZHONG H, LIU X, et al. *Yap1* influences differentiation of osteoblastic MC3T3-E1 cells through the regulation of *ID1*[J]. J Cell Physiol, 2019, 234: 14007-14018.
- [12] KEGELMAN C D, MASON D E, DAWAHARE J H, HORAN D J, VIGIL G D, HOWARD S S, et al. Skeletal cell *yap* and *taz* combinatorially promote bone development[J]. FASEB J, 2018, 32: 2706-2721.
- [13] KEGELMAN C D, COULOMBE J C, JORDAN K M, HORAN D J, QIN L, ROBLING A G, et al. *YAP* and *TAZ* mediate osteocyte perilacunar/canalicular remodeling[J]. J Bone Miner Res, 2020, 35: 196-210.
- [14] BRANDÃO A S, BENSIMON-BRITO A, LOURENÇO R, BORBINHA J, SOARES A R, MATEUS R, et al. *Yap* induces osteoblast differentiation by modulating *bmp* signalling during zebrafish caudal fin regeneration[J/OL]. J Cell Sci, 2019, 132: jcs231993. DOI: 10.1242/jcs.231993.
- [15] LI C, WANG S, XING Z, LIN A, LIANG K, SONG J, et al. A *ROR1-HER3-lncRNA* signalling axis modulates the *Hippo-Yap* pathway to regulate bone metastasis[J]. Nat Cell Biol, 2017, 19: 106-119.
- [16] ZHAO L, GUAN H, SONG C, WANG Y, LIU C, CAI C, et al. *YAP1* is essential for osteoclastogenesis through a *TEADs*-dependent mechanism[J]. Bone, 2018, 110: 177-186.

- [17] YANG W, HAN W, QIN A, WANG Z, XU J, QIAN Y. The emerging role of Hippo signaling pathway in regulating osteoclast formation[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233: 4606-4617.
- [18] XIONG J, ALMEIDA M, O'BRIEN C A. The YAP/TAZ transcriptional co-activators have opposing effects at different stages of osteoblast differentiation[J]. *Bone*, 2018, 112: 1-9.
- [19] 李晓娟,李浩,马永壮,闫吉元,张俊,马天,等. 缺氧环境通过HIF-1 α /YAP信号促进大鼠生长板软骨细胞表型维持[J]. *骨科*, 2019, 10: 134-139.
- [20] AKIYAMA H, CHABOISSIER M C, MARTIN J F, SCHEDL A, DE CROMBRUGHE B. The transcription factor Sox9 has essential roles in successive steps of the chondrocyte differentiation pathway and is required for expression of Sox5 and Sox6[J]. *Genes Dev*, 2002, 16: 2813-2828.
- [21] HATTORI T, MÜLLER C, GEBHARD S, BAUER E, PAUSCH F, SCHLUND B, et al. Sox9 is a major negative regulator of cartilage vascularization, bone marrow formation and endochondral ossification[J]. *Development*, 2010, 137: 901-911.
- [22] GOTO H, NISHIO M, TO Y, OISHI T, MIYACHI Y, MAEHAMA T, et al. Loss of *Mob1a/b* in mice results in chondrodysplasia due to YAP1/TAZ-TEAD-dependent repression of SOX9[J/OL]. *Development*, 2018, 145: dev159244. DOI: 10.1242/dev.159244.
- [23] YANG B, SUN H, SONG F, YU M, WU Y, WANG J. YAP1 negatively regulates chondrocyte differentiation partly by activating the β -catenin signaling pathway[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2017, 87: 104-113.
- [24] AKIYAMA H, LYONS J P, MORI-AKIYAMA Y, YANG X, ZHANG R, ZHANG Z, et al. Interactions between Sox9 and β -catenin control chondrocyte differentiation[J]. *Genes Dev*, 2004, 18: 1072-1087.
- [25] DENG Y, WU A, LI P, LI G, QIN L, SONG H, et al. Yap1 regulates multiple steps of chondrocyte differentiation during skeletal development and bone repair[J]. *Cell Rep*, 2016, 14: 2224-2237.
- [26] YING J, WANG P, ZHANG S, XU T, ZHANG L, DONG R, et al. Transforming growth factor-beta1 promotes articular cartilage repair through canonical Smad and Hippo pathways in bone mesenchymal stem cells[J]. *Life Sci*, 2018, 192: 84-90.
- [27] 何正言,梅浩. Hippo-yap信号通路在人膝骨性关节炎中表达的意义[J]. *中国实用医药*, 2013, 8: 24-25.
- [28] CHENG J, JING Y, KANG D, YANG L, LI J, YU Z, et al. The role of Mst1 in lymphocyte homeostasis and function[J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 149. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00149.
- [29] DU X, YU A, TAO W. The non-canonical Hippo/Mst pathway in lymphocyte development and functions[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2015, 47: 60-64.
- [30] YANG B, SUN H, XU X, ZHONG H, WU Y, WANG J. YAP1 inhibits the induction of TNF- α -stimulated bone-resorbing mediators by suppressing the NF- κ B signaling pathway in MC3T3-E1 cells[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235: 4698-4708.
- [31] 陈琼,王亮. 微循环与骨质疏松的关系[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23: 1086-1089, 1099.
- [32] DUPONT S, MORSUT L, ARAGONA M, ENZO E, GIULITTI S, CORDENONSI M, et al. Role of YAP/TAZ in mechanotransduction[J]. *Nature*, 2011, 474: 179-183.
- [33] WANG Y, HU G, LIU F, WANG X, WU M, SCHWARZ J J, et al. Deletion of yes-associated protein (YAP) specifically in cardiac and vascular smooth muscle cells reveals a crucial role for YAP in mouse cardiovascular development[J]. *Circ Res*, 2014, 114: 957-965.
- [34] VON GISE A, LIN Z, SCHLEGELMILCH K, HONOR L B, PAN G M, BUCK J N, et al. YAP1, the nuclear target of Hippo signaling, stimulates heart growth through cardiomyocyte proliferation but not hypertrophy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 2394-2399.
- [35] UEMURA M, NAGASAWA A, TERAJ K. Yap/Taz transcriptional activity in endothelial cells promotes intramembranous ossification via the BMP pathway[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 27473. DOI: 10.1038/srep27473.
- [36] SIVARAJ K K, DHARMALINGAM B, MOHANAKRISHNAN V, JEONG H W, KATO K, SCHRÖDER S, et al. YAP1 and TAZ negatively control bone angiogenesis by limiting hypoxia-inducible factor signaling in endothelial cells[J/OL]. *Elife*, 2020, 9: e50770. DOI: 10.7554/eLife.50770.