

Hippo信号通路在骨代谢中的研究进展

张歆缘 王斌 于晖 朱丽文 向琳

口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心

四川大学华西口腔医院种植科 成都 610041

[摘要] 在哺乳动物中，Hippo信号通路具有高度保守性，其在调节骨代谢、维持骨骼正常生理功能方面有重要作用。哺乳动物sterile 20样激酶（MST）1/2、大肿瘤抑制因子（LATS）1/2和Yes相关蛋白（YAP）/携带PDZ结合基序的转录辅助激活物（TAZ）为Hippo信号通路核心组件，在其上下游多种转录因子的介导下，Hippo信号通路调控成骨细胞、破骨细胞、软骨细胞等细胞的生理活动。本文就Hippo信号通路在骨代谢中的研究进展进行综述，为骨代谢相关疾病的研究和治疗提供可能的思路和策略。

[关键词] Hippo信号通路；哺乳动物sterile 20样激酶；Yes相关蛋白；骨代谢

[中图分类号] Q 257 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2019034



开放科学（资源服务）
标识码（OSID）

Research progress on role of Hippo pathway in bone metabolism Zhang Xinyuan, Wang Bin, Yu Hui, Zhu Liwen, Xiang Lin. (State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Oral Implantology, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (81701007), Sichuan Science and Technology Program (2018RZ0087), the Fundamental Research Funds for the Central Universities (2017SCU12056, 2018SCUH0006), China Postdoctoral Science Foundation (2018M631091), and the Youth Science Foundation of West China Hospital of Stomatology of Sichuan University (2016-11).

[Abstract] In mammals, the Hippo signalling pathway is highly conserved and regulates bone metabolism and maintains the essential physiological functions of bones. Mammalian sterile 20-like kinase 1/2, large tumour suppressor 1/2 and the Yes-associated protein/transcriptional coactivator with PDZ-binding motif are the core components of the Hippo signalling pathway. This pathway mediates the physiological functions of osteoblasts, osteoclasts and chondrocytes under the regulation of multiple transcription factors upstream and downstream. In this study, we highlight the recent research progress on the mechanism underlying bone metabolism in the Hippo signalling pathway. We hope that this review can provide new ideas and strategies for further investigations and treatment of bone metabolism-related diseases.

[Key words] Hippo signaling pathway; mammalian sterile 20-like kinase; Yes associated protein; bone metabolism

自人类首次在果蝇体内发现Hippo信号通路^[1-2]以来，越来越多的科学家致力于探索该通路在多细胞生命体内扮演的内在角色。已有多项研

究^[3-5]表明，进化上高度保守的Hippo信号通路是细胞正常生命活动的重要调节器，其在调控器官发育、肿瘤发生及发展和组织稳态方面也有重要作用。近年来，Hippo信号通路调节骨代谢的潜在生物学机制成为了该领域的又一研究热点。

骨是骨骼系统的关键元素，支持着脊椎动物进行正常的生理功能。在脊椎动物发育期间，长骨主要由软骨内骨化形成，其中软骨细胞占有主要地位；头面部颅骨、扁骨等主要由膜内成骨形成，成骨细胞起主导作用。骨的细胞的代谢活动即为骨代谢。目前认为，骨代谢涉及骨形成与骨

[收稿日期] 2018-05-22；**[修回日期]** 2019-01-16

[基金项目] 国家自然科学基金（81701007）；四川省科技计划项目（2018RZ0087）；中央高校基本科研业务费专项资金（2017SCU12056，2018SCUH0006）；中国博士后科学基金（2018M631091）；四川大学华西口腔医院青年科学研究基金项目（2016-11）

[作者简介] 张歆缘，学士，Email：Ninazhang950411@163.com

[通信作者] 向琳，讲师，博士，Email：dentistxiang@126.com

吸收,且受到多种因素的调节。骨的正常发育与基本生理功能依赖于骨代谢的稳定。一方面,软骨细胞形成的软骨逐渐骨化,形成正常的骨组织;另一方面,在骨细胞等其他因素影响下,成骨细胞与破骨细胞相互制约,从而维持骨代谢的稳定^[6]。骨代谢异常不仅能导致多种疾病的发生,而且还会诱发相关疾病的并发症。因此,了解骨代谢过程中的细胞生命活动及相关调控机制,对预防和治疗骨代谢相关疾病有着重要意义。Hippo信号通路被证明与骨代谢有着密切联系,本文就Hippo信号通路在骨代谢中的研究进展进行综述,并讨论其治疗骨代谢相关疾病的可能性。

1 Hippo信号通路简介

在哺乳动物中,Hippo信号通路由3部分核心组分构成,分别是上游的哺乳动物sterile 20样激酶(mammalian sterile 20-like kinase, MST) 1/2及其支架蛋白Salvador (SAV),中游的大肿瘤抑制因子(large tumor suppressor, LATS) 1/2及其调节蛋白MOB,下游的转录效应因子Yes相关蛋白(Yes associated protein, YAP)和携带PDZ结合基序的转录辅助激活物(transcriptional coactivator with PDZ-binding motif, TAZ)^[3]。

当Hippo信号通路开放时,在共因子SAV及调节蛋白MOB协助下,MST1/2、LATS1/2和YAP/YAZ级联磷酸化,使YAP/TAZ移出细胞核,在细胞质中与14-3-3结构域结合,或在细胞质内被泛素化降解;当Hippo信号通路关闭时,该级联磷酸反应被抑制,YAP/TAZ转位入细胞核,与转录因子结合形成复合物,从而作用于靶基因并调控相关细胞生物学行为^[5]。因此,Hippo信号通路是一条闭合性通路,YAP/TAZ的转位入细胞核是该通路行使功能的关键。

Hippo信号通路对多细胞生命体的调控依赖于诸多转录因子的参与,这些转录因子通过作用于该通路核心组分,影响Hippo通路的活化状态,最终决定细胞命运。在上游调节因子中,RAS相关结构域家族(Ras-association domain-containing family of proteins, RASSF) 1-10通过结合MST的SARAH结构域实现对MST的调控^[7];神经纤维瘤蛋白(neurofibromin, NF) 2靶向作用于MST1/2、LATS1/2激酶,使之磷酸化而激活Hippo信号通路^[8];蛋白质Ajuba则是与LATS交互作用,从而抑

制效应分子YAP的磷酸化进程^[9]。而下游的效应分子YAP/TAZ不能在细胞核内与DNA直接结合,必须与核内的其他转录因子结合,例如TEA结构域(TEA domain, TEAD)、Smad、Runt相关转录因子(Runt-related transcription factor, RUNX) 2、AP1等,从而作用于靶基因,进而启动复杂的生命活动^[10]。

2 Hippo信号通路与骨代谢的关系

Hippo信号通路被证明与骨代谢有着密切联系,而骨代谢的稳定基于成骨细胞与破骨细胞的平衡。一方面,Hippo信号通路核心组件通过复杂的调控网络影响骨代谢细胞的平衡;另一方面,成骨细胞与破骨细胞的平衡又与核因子(nuclear factor, NF)- κ B、Wnt/ β -连环蛋白(catenin)、Notch、Snail/Slug等信号通路相关,Hippo信号通路可与这些通路交互应答,共同组成维持骨代谢的细胞微环境。

2.1 MST调控骨代谢的机制

MST作为Hippo信号通路上游激酶,影响着细胞的增殖、分化和凋亡。Lee等^[11]建立了MST2基因敲除小鼠模型,发现MST2缺陷的小鼠可出现骨质疏松表型,其体内破骨细胞数量增加,成骨细胞数量减少。对于成骨细胞,MST2可正向作用于RUNX2,激活下游靶基因的转录,从而促进成骨细胞生成^[11]。

此外,MST2被证明与小鼠破骨细胞的增殖和凋亡有关。胚胎阶段的小鼠缺乏MST1或MST2基因(MST1^{-/-}或MST2^{-/-})可导致造血干细胞增殖能力降低,这提示造血干细胞来源的破骨细胞前体细胞生成可能受到抑制;同时,MST1^{-/-}和MST2^{-/-}小鼠在胚胎阶段便可观察到大量凋亡细胞,显示MST1/2在维持细胞数量和支持细胞生命活动上的重要作用^[12]。至今并未发现文献报道MST1与成骨细胞及破骨细胞分化有关,但多项研究^[13-15]显示,人或小鼠缺乏MST1基因可诱发复杂的免疫缺陷综合征和自身免疫性疾病,表现出对细菌和病毒较低的抗感染性。再者,小鼠缺失MST1基因可降低T细胞的增殖活性^[16],而T细胞又可通过促进破骨细胞分化以诱导骨吸收^[6],因此MST1或可通过介导免疫响应进而调控骨代谢。

2.2 效应分子YAP/TAZ调控骨代谢的机制

在细胞内,Hippo信号通路效应分子YAP和

TAZ分别具有复杂的分子调控机制，与细胞中的多种转录因子共同构成了一个精密的调节网络。然而，Hippo信号通路下游效应分子YAP/TAZ的功能取决于作用的细胞类型和局部环境特点，YAP和TAZ可因不同的环境或靶细胞的不同而产生相同或相反的生物学效应^[17]。

2.2.1 YAP/TAZ与干细胞 干细胞自我更新一直都是生命科学领域的研究热点，新近研究发现，YAP/TAZ对于干细胞具有重要调控作用。Zhu等^[18]的体外实验证实，TAZ可促进脂肪干细胞成骨分化，抑制脂肪形成；体内实验证实，TAZ的化学活化剂TM-25659可促进脂肪干细胞内TAZ磷酸化并转位入细胞核，使TAZ与RUNX2形成复合物，进而募集骨钙蛋白的启动子并增强其转录，最终诱导脂肪干细胞骨向分化。

同时，YAP对骨髓间充质干细胞也有类似的作用。磷酸化的YAP可在细胞核内与RUNX2、过氧化物酶体增殖剂激活受体（peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR） γ 结合，促进骨髓间充质干细胞成骨分化，抑制其成脂分化，且其成骨分化程度与细胞骨架密度呈正相关^[19]。除此以外，降钙素基因相关肽（calcitonin gene related peptide, CGRP）能够促进小鼠骨髓间充质干细胞的成骨分化，且Hippo信号通路介导了CGRP作用于小鼠骨髓间充质干细胞成骨分化的过程^[20]。

2.2.2 YAP/TAZ与成骨细胞 成骨细胞是一种骨形成细胞，来源于间充质干细胞。细胞核内酪氨酸激酶ABL是骨形成过程中重要的调节蛋白^[21]，ABL和转录共激活因子TAZ的相互稳定产生了独特的正反馈循环。这种正反馈循环促使成骨细胞分化，保障了胚胎骨骼发育的正常进行。同时，ABL可促进RUNX2与TAZ复合物的组装与活化，并拮抗PPAR γ 介导的脂肪形成^[22]。

Kegelman等^[23]建立YAP/TAZ基因敲除小鼠模型，从基因层面证实YAP与TAZ存在协同作用，通过调节成骨细胞活性、破骨细胞生成以促进骨发育。然而，在个体出生后，YAP/TAZ对成骨细胞谱系展现出更为复杂的调控机制。Xiong等^[24]研究发现，YAP和TAZ对成骨细胞前体细胞的分化有抑制作用，可在一定程度上抑制RUNX2的转录活性；而在成熟的成骨细胞及骨细胞中，YAP和TAZ促进骨形成并抑制骨吸收。因此，YAP/TAZ对骨代谢的调控与个体的发育阶段和细胞的分化状态有着密切联系。

2.2.3 YAP/TAZ与破骨细胞 破骨细胞行使骨吸收功能，与成骨细胞协同，在骨骼的发育和形成过程中扮演重要角色。在破骨细胞内，核因子 κ B受体活化因子配体（receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL）与细胞质中的细胞因子作用磷酸化下游蛋白激酶B（protein kinase B, PKB/AKT），并促进破骨细胞生成^[6]。同时，效应分子YAP可诱导AKT磷酸化^[25]，提示YAP或可促进破骨细胞形成。当使用维替泊芬（verteporfin）抑制YAP的活性时，破骨细胞形成则被抑制^[26]。除此以外，B淋巴细胞瘤（B-cell lymphoma, Bcl-2）-2同样与成骨细胞及破骨细胞的生理功能相关，决定细胞命运，调节细胞分化^[27]。在胶质瘤细胞内，Bcl-2基因的表达量与TAZ的表达水平呈正相关^[28]，但是Bcl-2如何通过TAZ介导的Hippo信号通路决定破骨细胞命运还未可知。

2.2.4 YAP/TAZ与软骨细胞 由软骨细胞主导的软骨内成骨对个体四肢发育有着重要作用。在胚胎时期软骨形成的过程中，间充质干细胞内YAP基因呈下调趋势。体外细胞实验^[29]发现，YAP介导BMP2抑制间充质干细胞成软骨分化。Deng等^[30]研究发现，YAP1通过作用于不同分化阶段的软骨细胞来调控软骨形成和骨骼发育。对于未成熟的软骨细胞，YAP1-TEAD复合体通过募集SOX6启动子，增加它的增殖潜能。但是，YAP却能通过下调RUNX2介导的Col10a1基因的表达，而阻碍软骨细胞成熟。同时，YAP还可活化Wnt/ β -连环蛋白信号传导途径，降低细胞成软骨分化的能力^[31]。由此可见，YAP可上调软骨细胞增殖活性，抑制软骨细胞分化、成熟。相反，TAZ则作为一个促软骨分化因子，行使与YAP相反的功能^[30]。因此，YAP与TAZ通过不同的分子机制对软骨细胞的分化、成熟起到相反的调控作用。但是，迄今还未发现YAP/TAZ通过某种途径相互协调从而保障软骨正常形成。

2.3 Hippo信号通路介导其他信号通路调控骨代谢的机制

Hippo信号通路可与其他信号通路交互应答，共同组成维持骨代谢的细胞微环境。 β -连环蛋白是Wnt信号通路下游的一个关键转录调节因子，能够调节RUNX2和Osterix等成骨相关蛋白质的表达。当Wnt信号通路关闭时， β -连环蛋白在降解复合体的作用下于细胞质中被磷酸化降解，其中YAP/TAZ也参与了降解复合体的形成；当Wnt信

号通路开放时,其配体抑制降解复合体功能, β -连环蛋白进入细胞核内,与YAP/TAZ-TEAD复合体相互作用,共同调节下游靶基因的表达^[24,31]。通过上述途径,Wnt信号通路调节成骨细胞的增殖和分化。

在MST2缺陷的破骨细胞前体细胞中,研究人员^[11]发现NF- κ B信号通路处于活化状态,RANKL受体介导NFATc1、Acp5和OSCAR表达升高,最终促进破骨细胞生成;相反,当破骨细胞前体细胞过表达MST2时,NF- κ B信号通路被抑制,破骨细胞生成也受到抑制。此外,当YAP转位入细胞核并与TEAD家族转录因子结合后,该复合体能提高结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)的表达^[32]。有趣的是,CTGF可与骨保护素(osteoprotegerin, OPG)和RANK结合,活化NF- κ B信号通路,促进破骨细胞生成^[33-34],这提示YAP与TEAD家族转录因子结合介导破骨程序的执行。

如前所述,RASSF作为MST上游调节蛋白拥有能与之结合的SARAH结构域。研究^[35-36]证实,RASSF1A、RASSF2和RASSF8可以抑制NF- κ B信号通路的转录活性。Song等^[37]建立RASSF2^{-/-}小鼠模型,发现RASSF2缺陷导致小鼠发育迟缓,并观察到严重的骨质疏松症表型;同时,RASSF2基因的破坏导致破骨细胞分化过程中NF- κ B被过度激活;将RASSF2再次导入RASSF2^{-/-}破骨细胞前体细胞,则可逆转NF- κ B的过度活化状态,从而恢复破骨细胞分化。基于MST2的表达与破骨细胞生成呈负相关,这意味着RASSF2有望通过结合Hippo信号通路MST2,与RANKL介导的NF- κ B信号通路交互作用,成为破骨细胞形成过程中的重要介质。

Snail/Slug由于其对上皮-间充质转变的调控作用而被熟知,但近年来,Snail和Slug已被证实与哺乳动物细胞多能性和干细胞自我更新密切相关^[38-39],使探究Snail和Slug与Hippo信号通路交联调控细胞功能代谢成为可能。Tang等^[40]发现,Snail/Slug与YAP/TAZ之间存在交互作用,控制着骨髓间充质干细胞的自我更新和分化,从而影响骨骼的发育和形成。Snail和Slug均能与YAP或TAZ形成二元复合物,级联调控下游靶基因的表达,如碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、RUNX2、Osterix等成骨相关蛋白质的表达,继而促进成骨程序的执行^[41]。

3 Hippo信号通路与骨代谢疾病的关系

Hippo信号通路通过以核心分子MST1/2、LATS1/2和YAP/TAZ构成的分子调节网络,调控成骨细胞、破骨细胞、软骨细胞等细胞的生理活动。在环境或其他信号分子影响下,当这种平衡被打破,就会造成骨代谢异常,引发骨代谢疾病,诱导相关疾病并发症的发生。

3.1 Hippo信号通路与骨质疏松症

在多种原因作用下,骨质疏松症患者表现出骨密度和骨量的下降,且骨组织的骨小梁破坏以致脆性增加,同时细胞生命活动异常致使骨代谢异常,最终导致疾病的发生。

Hippo信号通路与骨质疏松症的发生、发展密切相关。MST2缺乏的小鼠表现出骨质疏松的表型,而MST2又被证明可调节成骨细胞与破骨细胞功能平衡^[11],因此MST2有望成为骨质疏松症的药物治疗靶点。

此外,研究^[42]发现,给予骨质疏松症动物口服TM-25659,控制了骨量的继续丧失,并在一定程度上提高了骨密度,且这种作用在先天、后天骨质疏松症模型动物身上都得到了证实,提示Hippo信号通路下游效应分子TAZ或可成为治疗该疾病的另一治疗靶点。

3.2 Hippo信号通路与骨折愈合

骨折愈合的过程历经炎症反应期、骨痂形成期、编织骨形成期和骨修复与重建期^[43]。在骨折愈合过程中,骨痂的正常形成极大地保证了骨修复效果,而这个过程同样受到了Hippo信号通路的调节。Deng等^[30]建立小鼠长骨骨折模型,发现YAP1过表达的小鼠骨缺损表面虽然形成了一定量的软骨骨痂,但是所形成的软骨骨痂的结构异常,导致了最终长骨软骨内成骨障碍;MST1/2基因缺陷的小鼠也出现了类似的现象。由此可见,Hippo信号通路调节异常导致了个体骨折愈合不良。

此外,Notch信号通路调控骨髓间充质干细胞的增殖与分化,保障了骨折正常愈合^[44]。Manderfield等^[45]对平滑肌细胞的研究发现,YAP可与Notch通路中的Notch胞内区(Notch intracellular domain, NICD)结合形成YAP-NICD复合物,从而影响下游蛋白质的转录,提示Hippo信号通路有望通过关键节点YAP与Notch信号通路交互应答,

共同调控骨修复进程。

3.3 Hippo信号通路与骨肉瘤

骨肉瘤是一种常见的恶性骨肿瘤，Hippo信号通路可通过影响肿瘤细胞功能调控骨肉瘤的发生、发展，影响肿瘤的治疗效果与预后。体外实验^[46]已经证实，丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）与YAP存在密切联系；API是MAPK下游的关键转录因子，可促进YAP-TEAD复合体的形成，从而调控下游靶基因的转录，大大提高肿瘤细胞致瘤性，提示YAP在API介导下与骨肉瘤的发生、发展密切相关。抗肿瘤药曲美替尼（trametinib）可下调肿瘤细胞中YAP水平并降低YAP基因的转录活性^[47]。然而，Wang等^[48]研究显示，YAP可在一定程度上降低骨肉瘤细胞对甲氨蝶呤、阿霉素等抗肿瘤药物的耐药性，为治疗骨肉瘤提供新的可能。对于YAP的同源类似物TAZ，它可能与骨肉瘤的复发存在一定相关性。有学者^[49]在培养的骨肉瘤干细胞中发现TAZ基因表达，且在原发及复发的骨肉瘤标本中，TAZ基因的表达量存在差异，提示TAZ可能与骨肉瘤复发存在一定相关性。但是，TAZ是否可以作为预防肿瘤复发的药物治疗靶点还有待研究证实。

4 展望

Hippo信号通路围绕上游蛋白激酶MST1/2和下游效应分子YAP/TAZ组成了精密的分子调控网络，在调节骨代谢、维持骨骼正常生理功能方面有着重要作用。Hippo信号通路调节异常促使成骨细胞、破骨细胞、软骨细胞等细胞的代谢失衡，最终导致骨代谢疾病的发生、发展。MST1/2、YAP/TAZ等Hippo通路关键节点都有望成为骨代谢疾病的药物治疗靶点，但对于MST1/2、YAP/TAZ的复杂调节机制并未达成共识。由此可见，进一步深入探究MST1/2、YAP/TAZ及其上下游转录因子的系列分子事件尤为重要，分子机制的探索将为骨代谢相关疾病的研究和治疗提供新的思路 and 策略，具有深远的意义。

5 参考文献

[1] Harvey KF, Pflieger CM, Hariharan IK. The Drosophila Mst ortholog, hippo, restricts growth and cell pro-

- liferation and promotes apoptosis[J]. Cell, 2003, 114(4): 457-467.
- [2] Justice RW, Zilian O, Woods DF, et al. The Drosophila tumor suppressor gene warts encodes a homolog of human myotonic dystrophy kinase and is required for the control of cell shape and proliferation[J]. Genes Dev, 1995, 9(5): 534-546.
- [3] Johnson R, Halder G. The two faces of Hippo: targeting the Hippo pathway for regenerative medicine and cancer treatment[J]. Nat Rev Drug Discov, 2014, 13(1): 63-79.
- [4] Yu FX, Zhao B, Guan KL. Hippo pathway in organ size control, tissue homeostasis, and cancer[J]. Cell, 2015, 163(4): 811-828.
- [5] Wang J, Martin JF. Hippo pathway: an emerging regulator of craniofacial and dental development[J]. J Dent Res, 2017, 96(11): 1229-1237.
- [6] Okamoto K, Nakashima T, Shinohara M, et al. Osteoimmunology: the conceptual framework unifying the immune and skeletal systems[J]. Physiol Rev, 2017, 97(4): 1295-1349.
- [7] Scheel H, Hofmann K. A novel interaction motif, SARAH, connects three classes of tumor suppressor [J]. Curr Biol, 2003, 13(23): R899-R900.
- [8] Gladden AB, Hebert AM, Schneeberger EE, et al. The NF2 tumor suppressor, Merlin, regulates epidermal development through the establishment of a junctional polarity complex[J]. Dev Cell, 2010, 19(5): 727-739.
- [9] Das Thakur M, Feng Y, Jagannathan R, et al. Ajuba LIM proteins are negative regulators of the Hippo signaling pathway[J]. Curr Biol, 2010, 20(7): 657-662.
- [10] Hansen CG, Moroishi T, Guan KL. YAP and TAZ: a nexus for Hippo signaling and beyond[J]. Trends Cell Biol, 2015, 25(9): 499-513.
- [11] Lee J, Youn BU, Kim K, et al. Mst2 controls bone homeostasis by regulating osteoclast and osteoblast differentiation[J]. J Bone Miner Res, 2015, 30(9): 1597-1607.
- [12] Oh S, Lee D, Kim T, et al. Crucial role for Mst1 and Mst2 kinases in early embryonic development of the mouse[J]. Mol Cell Biol, 2009, 29(23): 6309-6320.
- [13] Katagiri K, Imamura M, Kinashi T. Spatiotemporal

- regulation of the kinase Mst1 by binding protein RAPL is critical for lymphocyte polarity and adhesion [J]. *Nat Immunol*, 2006, 7(9): 919-928.
- [14] Zhou D, Medoff BD, Chen L, et al. The Nore1B/Mst1 complex restrains antigen receptor-induced proliferation of naïve T cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(51): 20321-20326.
- [15] Mou F, Praskova M, Xia F, et al. The Mst1 and Mst2 kinases control activation of rho family GTPases and thymic egress of mature thymocytes[J]. *J Exp Med*, 2012, 209(4): 741-759.
- [16] Salojin KV, Hamman BD, Chang WC, et al. Genetic deletion of Mst1 alters T cell function and protects against autoimmunity[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e98151.
- [17] Varelas X. The Hippo pathway effectors TAZ and YAP in development, homeostasis and disease[J]. *Development*, 2014, 141(8): 1614-1626.
- [18] Zhu Y, Wu Y, Cheng J, et al. Pharmacological activation of TAZ enhances osteogenic differentiation and bone formation of adipose-derived stem cells[J]. *Stem Cell Res, Ther*, 2018, 9(1): 53.
- [19] Pan H, Xie Y, Zhang Z, et al. YAP-mediated mechanotransduction regulates osteogenic and adipogenic differentiation of BMSCs on hierarchical structure[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017, 152: 344-353.
- [20] 王飞, 张慧宇, 龚予昕, 等. 降钙素基因相关肽通过 Hippo 通路调控小鼠骨髓间充质干细胞成骨分化的实验研究[J]. *华西口腔医学杂志*, 2016, 34(3): 286-290.
Wang F, Zhang HY, Dou YX, et al. Calcitonin gene-related peptide-induced osteogenic differentiation of mouse bone marrow stromal cells through Hippo pathway *in vitro*[J]. *West Chin J Stomatol*, 2016, 34(3): 286-290.
- [21] Levaot N, Simoncic PD, Dimitriou ID, et al. 3BP2-deficient mice are osteoporotic with impaired osteoblast and osteoclast functions[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(8): 3244-3257.
- [22] Matsumoto Y, La Rose J, Kent OA, et al. Reciprocal stabilization of ABL and TAZ regulates osteoblastogenesis through transcription factor RUNX2[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(12): 4482-4496.
- [23] Kegelmann CD, Mason DE, Dawahare JH, et al. Skeletal cell YAP and TAZ combinatorially promote bone development[J]. *FASEB J*, 2018, 32(5): 2706-2721.
- [24] Xiong J, Almeida M, O'Brien CA. The YAP/TAZ transcriptional co-activators have opposing effects at different stages of osteoblast differentiation[J]. *Bone*, 2018, 112: 1-9.
- [25] Jiang J, Chang W, Fu Y, et al. SAV1 represses the development of human colorectal cancer by regulating the Akt-mTOR pathway in a YAP-dependent manner[J]. *Cell Prolif*, 2017, 50(4). doi: 10.1111/cpr.12351.
- [26] Zhao L, Guan H, Song C, et al. YAP1 is essential for osteoclastogenesis through a TEADs-dependent mechanism[J]. *Bone*, 2018, 110: 177-186.
- [27] Nagase Y, Iwasawa M, Akiyama T, et al. Anti-apoptotic molecule Bcl-2 regulates the differentiation, activation, and survival of both osteoblasts and osteoclasts [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(52): 36659-36669.
- [28] Li W, Dong S, Wei W, et al. The role of transcriptional coactivator TAZ in gliomas[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(50): 82686-82699.
- [29] Karystinou A, Roelofs AJ, Neve A, et al. Yes-associated protein (YAP) is a negative regulator of chondrogenesis in mesenchymal stem cells[J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17: 147.
- [30] Deng Y, Wu A, Li P, et al. Yap1 regulates multiple steps of chondrocyte differentiation during skeletal development and bone repair[J]. *Cell Rep*, 2016, 14(9): 2224-2237.
- [31] Yang B, Sun H, Song F, et al. YAP1 negatively regulates chondrocyte differentiation partly by activating the β -catenin signaling pathway[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2017, 87: 104-113.
- [32] Li C, Wang S, Xing Z, et al. A ROR1-HER3-lncRNA signalling axis modulates the Hippo-YAP pathway to regulate bone metastasis[J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(2): 106-119.
- [33] Aoyama E, Kubota S, Khattab HM, et al. CCN2 enhances RANKL-induced osteoclast differentiation via direct binding to RANK and OPG[J]. *Bone*, 2015, 73: 242-248.
- [34] Nishida T, Emura K, Kubota S, et al. CCN family 2/connective tissue growth factor (CCN2/CTGF) pro-

- motes osteoclastogenesis via induction of and interaction with dendritic cell-specific transmembrane protein (DC-STAMP)[J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(2): 351-363.
- [35] Del Re DP, Matsuda T, Zhai P, et al. Proapoptotic RASSF1A/Mst1 signaling in cardiac fibroblasts is protective against pressure overload in mice[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(10): 3555-3567.
- [36] Lock FE, Underhill-Day N, Dunwell T, et al. The RASSF8 candidate tumor suppressor inhibits cell growth and regulates the Wnt and NF-kappaB signaling pathways[J]. *Oncogene*, 2010, 29(30): 4307-4316.
- [37] Song H, Kim H, Lee K, et al. Ablation of Rassf2 induces bone defects and subsequent haematopoietic anomalies in mice[J]. *EMBO J*, 2012, 31(5): 1147-1159.
- [38] Guo W, Keckesova Z, Donaher JL, et al. Slug and Sox9 cooperatively determine the mammary stem cell state[J]. *Cell*, 2012, 148(5): 1015-1028.
- [39] Lin Y, Li XY, Willis AL, et al. Snail1-dependent control of embryonic stem cell pluripotency and lineage commitment[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3070.
- [40] Tang Y, Weiss SJ. Snail/Slug-YAP/TAZ complexes cooperatively regulate mesenchymal stem cell function and bone formation[J]. *Cell Cycle*, 2017, 16(5): 399-405.
- [41] Tang Y, Feinberg T, Keller ET, et al. Snail/Slug binding interactions with YAP/TAZ control skeletal stem cell self-renewal and differentiation[J]. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(9): 917-929.
- [42] Jang EJ, Jeong H, Kang JO, et al. TM-25659 enhances osteogenic differentiation and suppresses adipogenic differentiation by modulating the transcriptional co-activator TAZ[J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 165(5): 1584-1594.
- [43] Lin Z, Fateh A, Salem DM, et al. Periosteum: biology and applications in craniofacial bone regeneration[J]. *J Dent Res*, 2014, 93(2): 109-116.
- [44] Wang C, Inzana JA, Mirando AJ, et al. NOTCH signaling in skeletal progenitors is critical for fracture repair[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(4): 1471-1481.
- [45] Manderfield LJ, Aghajanian H, Engleka KA, et al. Hippo signaling is required for Notch-dependent smooth muscle differentiation of neural crest[J]. *Development*, 2015, 142(17): 2962-2971.
- [46] Zanconato F, Forcato M, Battilana G, et al. Genome-wide association between YAP/TAZ/TEAD and AP-1 at enhancers drives oncogenic growth[J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(9): 1218-1227.
- [47] You B, Yang YL, Xu Z, et al. Inhibition of ERK1/2 down-regulates the Hippo/YAP signaling pathway in human NSCLC cells[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(6): 4357-4368.
- [48] Wang DY, Wu YN, Huang JQ, et al. Hippo/YAP signaling pathway is involved in osteosarcoma chemoresistance[J]. *Chin J Cancer*, 2016, 35: 47.
- [49] 朱忠胜, 张春林, 汪泱. Hippo信号通路作用分子 TAZ在人骨肉瘤及骨肉瘤干细胞中的表达[J]. *中国骨与关节杂志*, 2014, 3(2): 130-134.
- Zhu ZS, Zhang CL, Wang Y. Expressions of effective molecules transcriptional coactivator with plasma dissociated zircon-binding motif of Hippo signaling pathway in human osteosarcomas and osteosarcoma stem cells[J]. *Chin J Bone Tumor Bone Dis*, 2014, 3(2): 130-134.

(本文编辑 胡兴戎)