

· 综 述 ·

Hippo 信号通道在非创伤性股骨头坏死的作用[△]

黄克松¹, 王晓萍², 柳海平², 周明旺^{1, 2*}

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃兰州 730000; 2. 甘肃省中医院, 甘肃兰州 730050)

摘要: Hippo 信号通道介导细胞内外信号传递, 其调节细胞增殖、分化、凋亡进程, 可在骨代谢、脂代谢及血管新生等方面发挥作用。故该通道可能对非创伤性股骨头坏死发病机制有重要意义。本文主要通过 Hippo 通道相关蛋白结构、功能在骨代谢、脂代谢及血管新生方面的作用机制进行探讨, 寻找其在 NONFH 中的作用机制, 从而为 NONFH 提供新的临床研究靶点。

关键词: Hippo 信号通道, 股骨头坏死, 骨代谢, 脂代谢, 血管新生

中图分类号: R681.8 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2023) 08-0714-05

Role of Hippo signal pathway in non-traumatic necrosis of femoral head // HUANG Ke-song¹, WANG Xiao-ping², LIU Hai-ping², ZHOU Ming-wang^{1, 2}. 1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China

Abstract: Hippo signaling pathway mediates signal transmission inside and outside cells, which regulates the process of cell proliferation, differentiation and apoptosis, and plays role in bone metabolism, lipid metabolism and angiogenesis. Therefore, this pathway may be of great significance in the pathogenesis of non-traumatic femoral head necrosis. This paper mainly discusses the mechanism of Hippo pathway related protein structure and function in bone metabolism and lipid metabolism, and looks for its mechanism in NONFH to provide a new clinical research target for NONFH.

Key words: Hippo signaling pathway, femoral head necrosis, bone metabolism, lipid metabolism, angiogenesis

非创伤性股骨头坏死 (non traumatic necrosis of femoral head, NONFH) 主要由股骨头血供不足或中断, 导致细胞凋亡或坏死。流行病学调查显示, 中国大陆现存患者保守估计 800 万^[1], 多由应用激素或酒精所致。现有证据阐明的发病机制有成骨成脂分化异常、脂代谢紊乱、血液高纤溶状态、血管内皮损伤、骨质疏松等学说^[2], 但众说纷纭, 尚无共识。目前基于信号通道探讨防治 NONFH 的研究颇多。

Hippo 信号通道前期是通过筛查黑腹果蝇肿瘤抑制因子变异被发现的, 其在最初的果蝇及后续哺乳动物实验中展现强大的增殖和生长能力^[3], 进而广泛介入细胞的增殖分化与凋亡^[4]。近年来 Hippo 信号通道因与癌症发生发展的多个过程密切相关而受到广泛关注。基于此, 多项研究观察了 Hippo 调控骨代谢、脂代谢与血管新生等^[5-7], 故推断 Hippo 信号通道在 NONFH 的发病机制中发挥重要作用。

1 Hippo 信号通道相关蛋白结构及功能

Hippo 信号通道在调节器官大小、干细胞更新与肿瘤进展中广泛参与。Hippo 通道可感知和响应细胞间黏附、机械转导等微环境力学刺激或激素、生物活性物质等理化刺激等, 磷酸化中上游的核心激酶级联分子-哺乳动物 STE20 样激酶 (mammalian sterile 20-like 1 and 2, MST1/2)、衔接蛋白 1 (the WW domain-containing protein salvador, SAV1), 肿瘤抑制因子 1/2 (large tumor suppressor kinases 1/2, LATS1/2) 及调节蛋白复合体 (mob kinase activator-like 1/2, MOB1/2) 随之激活, 这 4 种分子形成保守的激酶集合从而诱发下游信号响应^[8]。当感受到上游信号 Hippo 信号通道激活时, 该活性激酶集合促进 YAP/YAZ 磷酸化并移出细胞核、滞留在细胞质内被泛素化降解; 而当

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2023.08.09

[△]基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金项目 (编号: 8186150551; 82060876); 甘肃中医药大学 2022 年研究生创新创业基金项目 (编号: 2022CX25)

作者简介: 黄克松, 在读硕士生, 研究方向: 中医药防治骨与关节疾病, (电话) 17864191196, (电子信箱) 2390980459@qq.com

* 通信作者: 周明旺, (电子信箱) 1401535837@qq.com

Hippo 信号通道失活时, 逆向该过程, 该级联磷酸反应被抑制, 去磷酸化的 YAP/TAZ 转位至细胞核, 与转录因子 (TEAD 家族等) 结合形成复合物, 从而作用于靶基因表达进而调控相关细胞生物学行为^[9]。Hippo 通道高度保守, 该通道激活失活功能的关键开关是 YAP/TAZ 的转核。作为转录共激活因子的 YAP 为通道中的效应元件被 Hippo 通道级联负性调节, 在转录因子介导下参与调控靶基因表达, 以影响细胞增殖分化及凋亡等特性。因其 DNA 结合结构域的缺失, 故需要与其他转录因子结合进行调控。目前, 研究显示可以和 YAP 结合的转录因子包括最先发现的 TEAD 家族、非受体酪氨酸蛋白激酶 Src、RUNX2 和 JUNB 等^[10-12]。总而言之, Hippo 通道通过磷酸化 YAP 进而调控 YAP 蛋白细胞核内水平, 从而调控下游目的基因的转录表达并改变细胞功能。调控机制见图 1。

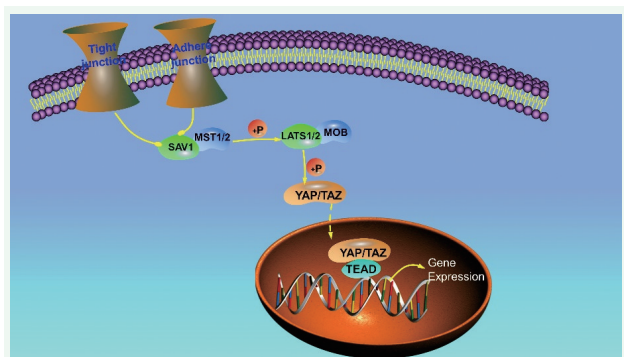


图 1 Hippo 信号通道简图

2 Hippo 信号通道与 NONFH 骨代谢

股骨头坏死结构塌陷是由于骨吸收过快与骨形成减弱导致的力学结构丧失, 故研究成骨与破骨的相关作用机制对 NONFH 尤为重要。Hippo 信号通道被证实能通过特异性调控破骨细胞 (osteoclast, OC) 与成骨细胞 (osteoblast, OB) 的发育成熟等关键环节影响骨吸收骨形成的平衡。大量骨代谢生理机制研究表明, 坏死的修复过程 (在多因素干预下 OB、OC 及其他骨代谢相关细胞修复骨组织的过程) 与胚胎时期的骨化发育相似^[13], 但具体的调控机制尚不清楚。Hippo 通道不仅与该期间的器官发育联系密切, 又可与多个骨代谢相关信号通道 (Wnt、BMP 等) 交互应答影响骨代谢。因此, 通过该通道研究对骨代谢细胞分子机制将为股骨头坏死的治疗及预防提供新的研究思路。

2.1 Hippo 信号通道与 OB

OB 可由受到生长因子的调控经间充质干细胞分化形成, 是骨代谢系统的关键细胞, 主要功能为特异性地分泌多种成骨相关活性物质^[14]。股骨头坏死 OB 体外传代活性显著降低^[15], 且骨生成的严重减少可在 ALP 病理中被观察到^[16]。

Won 等^[17]构建 C2C12 细胞成骨分化表型时应用荧光素酶报告基因分析显示 Runx2 活性被 MST1/2 与 SAV1 共表达抑制, PCR 显示 MST1/2、SAVI 水平与 C2C12 细胞分化过程中 OB 分化标志物基因 OCN、ALP 成反比。Kegelman 等^[18]建立 YAP/TAZ 双重基因敲除小鼠模型, YAP/TAZ 在基因层面上调节 OB 活性、OC 发育成熟存在协同促进骨发育作用。随着胚胎发育完成, 更复杂的 YAP/TAZ 调控 OB 谱机制出现。Xiong 等^[19]研究通过使用 Prx1-Cre、Osx1-Cre 和 Dmp1-Cre 转基因小鼠研究了在 OB 谱系的不同阶段删除 YAP/TAZ 的骨骼发现, OB 前体向 OB 谱系的分化受到 YAP/TAZ 影响, 原因可能是部分抑制 RUNX2 的转录活性, 而靶向细胞中 TAZ 完全丧失却呈现了体外 OB 分化增强的结果; 在 OB 谱系中, YAP 和 TAZ 推动骨形成并使骨吸收减缓。因此, Hippo 通道对骨代谢的调控也与个体发育时期不同和细胞的分化能力差异密切相关。Hippo 信号通道对不同成骨阶段的促进作用提示其可能是 NONFH 潜在的靶向药物研究方向之一。

2.2 Hippo 信号通道与 OC

OC、OB 协同构成的平衡系统对骨骼健康起直接作用。既往研究证实 OC 是股骨头坏死发病过程中骨密度降低、骨质侵蚀破坏的主要参与者^[20]。RANKL/RANK/OPG (NF- κ B 受体活化因子配体/NF- κ B 受体活化因子/骨保护素) 是调节骨代谢平衡的重要系统^[21], Hippo 信号通道被发现在 OC 发育过程中密切参与进而调节骨代谢。

造血干细胞历经骨髓细胞及巨噬细胞可分化成为 OC 的前体细胞, 而在该过程关键节点—OC 前体细胞向 OC 发育及造血干细胞的基因位点突变中有可能 MST1/2 激酶发挥了作用^[22], Yang 等^[23]完全敲除小鼠 TAZ 基因导致 OC 的数目增高和活性增强进而出现骨质疏松表型。在构建的 MST 激酶缺乏 OC 模型中, 检测到 NF- κ B 信号通道激活, OC 生成增加被观察到, 同时响应 RANKL 诱导的活化 T-细胞核因子 1、TRAP 表达增加; 而 MST1/2 激酶过表达时又可观察到 RANKL 诱导的 OC 分化受到抑制^[22]。Kirkwood 等^[24]发现 T 细胞活化后发生骨结构的破坏, 机制可

能为 OC 的分化发育被促进, 而 T 细胞及其亚群的分化及发育又可受到 MST1/2 激酶部分调控^[25]。综上所述, 体内外研究证实 Hippo 通道通过影响 OC 基因及发育水平参与骨微环境平衡。

2.3 Hippo 信号通道与软骨细胞

软骨作为关节的重要部分, 在髌关节中发挥承重、缓冲、润滑等作用。NONFH 患者骨结构异常伴发的髌周疼痛、周围滑膜组织水肿、无菌性炎症与软骨病理下摩擦损伤联系密切。

在胚胎时期, Hippo 信号通道参与软骨形成, MSCs 内 YAP 基因随发育时间下调, 干细胞在坏死微环境下向软骨细胞分化, 形成软骨组织^[26], 为软骨内成骨作准备, 体外实验证明基质硬度可以直接调节软骨细胞表达, 而 YAP 介导机械信号的特性表现为在癌细胞中不同硬度基质的 YAP 的磷酸化水平不同; 当机械剪切应力增强时核内 YAP 积聚, Hippo 通道激活, 产生 MSCs 成骨增加、成脂减少, 并导致软骨细胞增殖。故 MSCs 向软骨细胞分化可能受到了 YAP 介导, 该过程受多种激素和生长因子的调节。控制软骨形成的关键生长因子包括 BMP (骨形态发生蛋白), 有研究发现 BMP2 抑制 MSCs 成软骨分化的过程可被 YAP 介导^[27]。这与其他报道一致^[28], 但有研究提出不同观点, Yao 等^[29]研究发现, 体外的前体软骨细胞到软骨细胞的发育过程中, YAP1 的表达逐渐降低, 磷酸化的 YAP1 的表达水平逐渐增加, YAP1/TAZ 的表达逐渐增加。总之, 对于增加软骨细胞增殖潜能, YAP1 可在通道失活状态下去磷酸转移至核内与 TEAD 结合形成复合体调控诱导 Sox6 表达来实现。但是, 对于抑制软骨细胞成熟, YAP 却也能通过下调 RUNX2 通道表达来实现。同时, YAP1 过表达又可交互 Wnt/ β -catenin 信号通道对软骨细胞增殖分化产生影响^[30]。综上可得, YAP 对软骨细胞产生矛盾的功能性调控, 即可上调增殖活性, 又可抑制分化成熟。TAZ 功能与 YAP 相反^[31], YAP1 和 TAZ 在调节软骨细胞成熟方面的功能相反。YAP/TAZ 相互协调正常形成软骨的途径仍尚未被发现, 这可能是下一步研究 Hippo 信号通道影响软骨细胞的新方向。效应蛋白 YAP 对细胞机械信号的高敏感提示防治 NONFH 软骨破坏可能在细胞基质力学角度的 Hippo 信号通道行为找到部分证据。

3 Hippo 信号通道与 NONFH 脂质代谢

激素和酒精是造成 NONFH 两大病因^[32], 可直

接诱导前脂肪细胞与间充质干细胞成脂分化, 又可增加骨髓脂肪细胞的脂质合成来诱导脂肪细胞肥大^[33, 34], 而且有文献报道脂代谢相关基因多态性也与 NONFH 密切相关^[35], 通过探究参加脂代谢上下游分子调控的相关信号通道对 NONFH 防治意义重大。

单酰甘油脂肪酶 (MAGL) 过表达可通过 Hippo 信号途径实现, 其参与脂质代谢主要通过脂肪酸氧化过程中发挥关键作用, 这提示 Hippo 信号通道密切参与脂代谢平衡维持。有研究在阻止肿瘤细胞增殖的过程中发现肿瘤细胞可转化为高度分化的脂肪细胞, 过程中从 mRNA 层面检测到肿瘤细胞调节了 YAP 表达及 YAP-TEAD 转录活性^[36]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 可调节成脂分化, 而 Hippo 信号通道通过调节 PPAR γ 水平并抑制下游基因表达调节脂代谢^[37, 38]。Das 等^[39]通过体外实验表明效应蛋白 LATS2 调节 BMSCs 成脂能力。直接在股骨头坏死血清及骨组织等样本中观察 Hippo 相关蛋白与脂代谢表型的研究较少, 探究 Hippo 信号通道中与 NONFH 脂代谢紊乱相关指标, 进行信号通道的过表达与沉默, 经过体内外实验进行药物干预等, 可能是基于该信号通道来研究 NONFH 发病机制的重要方向之一。

4 Hippo 信号通道与血管新生

股骨头坏死与血管新生受阻密切相关^[40], 激素或酒精的毒性或其他因素造成的血管内皮损伤往往伴随血管内凝血与血栓形成, 阻碍了血管新生并诱发股骨头坏死。

研究发现 YAP 缺陷小鼠在血管生成方面脉管系统径向扩张减少、血管密度降低, 而血管内皮细胞中 TAZ 高表达, 体内外实验一致显示其在血管生成中起关键作用^[41]。VE-钙粘素 (vascular endothelial cadherin) 是一种主要的血管内皮细胞特异性黏附连接分子, 其直接影响或间接地介入细胞内信号转导进而发挥控制细胞动力学及细胞增殖的作用。YAP 的细胞内分布定位受 VE-钙粘素介导的内皮细胞连接的调节, 主要通过磷酸化途径实现。同时, VE-钙黏素诱导的 YAP 磷酸化部分是通过 PI3K-Akt 途径介导的, YAP 随后通过血管生成素-2 调节内皮功能。PI3K/Akt 信号通道被证实对股骨头血管修复再生乃至 OB 增殖和凋亡均具有调控作用^[42, 43]。血管新生受限可负面调控局部的修复反应, 基于 Hippo 通道研究 VE-钙黏素调控血管新生对股骨头坏死的体内外

实验可能是新的研究方向。VEGF（血管内皮生长因子）是促进血管生成的关键蛋白，病理研究发现 NONFH 局部骨组织可观察到明显的 VEGF 生成降低^[44]。研究发现 VEGF 刺激下 YAP 和 TAZ 呈低磷酸化状态。随后的细胞转染实验验证了 VEGF 能够激活 YAP/TAZ^[45]。缺乏 YAP/TAZ 还导致 VEGF 的细胞分布改变^[46]。YAP/TAZ 是 VEGF 的中心调节因子，因此是血管生成的重要调节因子。Hippo 信号通道中的关键元件 YAP、TAZ 及其复合物在血管新生中的作用逐渐清晰，以血管新生为治疗股骨头坏死疗效机制的临床药物众多，而针对该通道的药物研究可能为 NONFH 临床治疗带来新的疗效。

5 小结与讨论

NONFH 发病机制中骨代谢、脂代谢及血管新生等紊乱得到研究者的肯定。既往研究证实，Hippo 信号通道广泛参与以上机制，Hippo 信号通道推动干细胞成骨分化及骨细胞的骨形成、影响 OC 基因及发育水平及保护软骨以参与 NONFH 骨代谢微环境，通过调节成脂分化参与脂代谢，又可直接调控或间接通过信号通道的交互调控血管新生的关键因子。故新的临床药物治疗靶点可能集中在 MST1/2、LAST1、YAP/TAZ 等 Hippo 通道关键元件上，但对其内在复杂调控机制的共识并未形成。因此进一步深入效应分子及其上游刺激信号、下游转录因子与其他信号通道交互应答的系列分子事件尤为重要。其分子机制的探索将为防治 NONFH 提供新的思路和策略，结合中医药及生物分子等药物研究将成为 Hippo 信号通道防治 NONFH 研究的热点。

参考文献

- [1] Zhao D, Zhang F, Wang B, et al. Guidelines for clinical diagnosis and treatment of osteonecrosis of the femoral head in adults (2019 version) [J]. *J Orthop Transl*, 2020, 21: 100-110.
- [2] 田心保, 林瑞珠, 朱宁. 激素性股骨头缺血性坏死的发病机制 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (10): 915-919.
- [3] Cunningham R, Hansen CG. The Hippo pathway in cancer: YAP/TAZ and TEAD as therapeutic targets in cancer [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2022, 136 (3): 197-222.
- [4] Wu Z, Guan KL. Hippo signaling in embryogenesis and development [J]. *Trends Biochem Sci*, 2021, 46 (1): 51-63.
- [5] Vanyai HK, Prin F, Guillermin O, et al. Control of skeletal morphogenesis by the Hippo-YAP/TAZ pathway [J]. *Development*, 2020, 147 (21): dev187187.
- [6] 徐变玲, 王楠, 张理, 等. 降脂轻身方对高脂血症小鼠调节作用的分子机制 [J]. *中成药*, 2021, 43 (1): 219-224.
- [7] Xu Y H, Feng Y F, Zou R, et al. Silencing of YAP attenuates pericyte-myofibroblast transition and subretinal fibrosis in experimental model of choroidal neovascularization [J]. *Cell Biol Int*, 2022, 46 (8): 1249-1263.
- [8] Masliantsev K, Karayan-Tapon L, Guichet PO. Hippo signaling pathway in gliomas [J]. *Cells*, 2021, 10 (1): 184.
- [9] Lou J, Lu Y, Cheng J, et al. A chemical perspective on the modulation of TEAD transcriptional activities: Recent progress, challenges, and opportunities [J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 243: 114684.
- [10] Hsu PC, Yang CT, Jablons DM, et al. The crosstalk between Src and Hippo/YAP signaling pathways in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12 (6): 1361.
- [11] Chuang L, Ito Y. The multiple interactions of RUNX with the Hippo-YAP pathway [J]. *Cells*, 2021, 10 (11): 2925.
- [12] He L, Pratt H, Gao M, et al. YAP and TAZ are transcriptional co-activators of AP-1 proteins and STAT3 during breast cellular transformation [J]. *Elife*, 2021, 10: e67312.
- [13] De la Vega RE, Scheu M, Brown LA, et al. Specific, sensitive, and stable reporting of human mesenchymal stromal cell chondrogenesis [J]. *Tissue Eng Part C Methods*, 2019, 25 (3): 176-190.
- [14] 张永, 魏鹤翔, 张腾, 等. 流体剪切应力促进成骨细胞增殖的机制 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2020, 28 (10): 912-915.
- [15] Lan XY, Xiong Y, Ma H, et al. Long noncoding RNA zinc finger antisense 1 affects glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head by performing as a ceRNA for MicroRNA-124-3p and accelerating transforming growth factor type III receptor [J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022: 4487864.
- [16] Maruyama M, Moeinzadeh S, Guzman RA, et al. The efficacy of lapine preconditioned or genetically modified IL4 over-expressing bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in corticosteroid-associated osteonecrosis of the femoral head in rabbits [J]. *Biomaterials*, 2021, 275: 120972.
- [17] Won GW, Sung M, Lee Y, et al. MST2 kinase regulates osteoblast differentiation by phosphorylating and inhibiting Runx2 in C2C12 cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 512 (3): 591-597.
- [18] Kegelman CD, Mason DE, Dawahare JH, et al. Skeletal cell YAP and TAZ combinatorially promote bone development [J]. *FASEB J*, 2018, 32 (5): 201700872R.
- [19] 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, 2018: S1996680153.
- [20] Wang F, Min HS, Shan H, et al. IL-34 aggravates steroid-induced osteonecrosis of the femoral head via promoting osteoclast differentiation [J]. *Immune Netw*, 2022, 22 (3): e25.
- [21] Takegahara N, Kim H, Choi Y. RANKL biology [J]. *Bone*, 2022, 159: 116353.
- [22] Yang W, Han W, Qin A, et al. The emerging role of Hippo signaling pathway in regulating osteoclast formation [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233 (6): 4606-4617.

- [23] Yang W, Lu X, Zhang T, et al. TAZ inhibits osteoclastogenesis by attenuating TAK1/NF- κ B signaling [J]. *Bone Res*, 2021, 9 (1) : 33.
- [24] Kirkwood KL, Zhang L, Thiyagarajan R, et al. Myeloid-derived suppressor cells at the intersection of inflammaging and bone fragility [J]. *Immunol Invest*, 2018, 47 (8) : 844-854.
- [25] Ueda Y, Kondo N, Kinashi T. MST1/2 balance immune activation and tolerance by orchestrating adhesion, transcription, and organelle dynamics in lymphocytes [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 733.
- [26] Nie P, Li Y, Suo H, et al. Dasatinib promotes chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells via the Src/Hippo-YAP signaling pathway [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2019, 5 (10) : 5255-5265.
- [27] Dong L, Song Y, Zhang Y, et al. Mechanical stretch induces osteogenesis through the alternative activation of macrophages [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236 (9) : 6376-6390.
- [28] Chiou G, Jui E, Rhea AC, et al. Scaffold architecture and matrix strain modulate mesenchymal cell and microvascular growth and development in a time dependent manner [J]. *Cell Mol Bioeng*, 2020, 13 (5) : 507-526.
- [29] Yao W, Ma A, Zhang Z, et al. Intermittent hydrostatic pressure promotes cartilage repair in an inflammatory environment through hippo-YAP signaling in vitro and in vivo [J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 3215461.
- [30] 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.
- [31] Fallah S, Beaulieu JF. Differential influence of YAP1 and TAZ on differentiation of intestinal epithelial cell: a review [J/OL]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2022. Online ahead of print. doi: 10. 1002/ar. 24996.
- [32] 李盛华, 周明旺, 郭铁峰, 等. 血瘀质非创伤性股骨头坏死基因多态性研究 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2016, 23 (11) : 17-21.
- [33] Bai SC, Xu Q, Li H, et al. NADPH Oxidase isoforms are involved in glucocorticoid-induced preosteoblast apoptosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 9192413.
- [34] Petek D, Hannouche D, Suva D. Osteonecrosis of the femoral head: pathophysiology and current concepts of treatment [J]. *EFORT Open Rev*, 2019, 4 (3) : 85-97.
- [35] Hao Y, Guo H, Xu Z, et al. The relationship between apolipoprotein genes polymorphisms and susceptibility to osteonecrosis of the femoral head: a meta-analysis [J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17 (1) : 192.
- [36] Oliver-De LCJ, Nardone G, Vrbsky J, et al. Substrate mechanics controls adipogenesis through YAP phosphorylation by dictating cell spreading [J]. *Biomaterials*, 2019, 205: 64-80.
- [37] El OD, Isaac R, Lee YS, et al. TAZ Is a negative regulator of PPAR γ Activity in adipocytes and TAZ deletion improves insulin sensitivity and glucose tolerance [J]. *Cell Metab*, 2020, 31 (1) : 162-173.
- [38] Ardestani A, Maedler K. Loss of TAZ Boosts PPAR γ to cope with insulin resistance [J]. *Cell Metab*, 2020, 31 (1) : 6-8.
- [39] Das A, Adhikary S, Chowdhury AR, et al. Leveraging substrate stiffness to promote stem cell asymmetric division via mechano-transduction-polarity protein axis and its bayesian regression analysis [J]. *Rejuvenation Res*, 2022, 25 (2) : 59-69.
- [40] 陈彦同, 周明旺, 李盛华, 等. 内分泌与非创伤性股骨头坏死的相关性研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2019, 27 (5) : 439-443.
- [41] Neto F, Klaus-Bergmann A, Ong YT, et al. YAP and TAZ regulate adherens junction dynamics and endothelial cell distribution during vascular development [J]. *Elife*, 2018, 7: e31037.
- [42] Shi W, Zhang X, Xu C, et al. Identification of hub genes and pathways associated with oxidative stress of cartilage in osteonecrosis of femoral head using bioinformatics analysis [J]. *Cartilage*, 2022, 13 (1) : 788778928.
- [43] Tang J, Yu H, Wang Y, et al. miR-27a promotes osteogenic differentiation in glucocorticoid-treated human bone marrow mesenchymal stem cells by targeting PI3K [J]. *J Mol Histol*, 2021, 52 (2) : 279-288.
- [44] 胡星荣, 李盛华, 周明旺, 等. 血瘀质非创伤性股骨头坏死与 VEGF、NO、Hcy 的相关性研究 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2020, 22 (7) : 2511-2516.
- [45] Zhu X, Shan Y, Yu M, et al. Tetramethylpyrazine ameliorates peritoneal angiogenesis by regulating VEGF/Hippo/YAP signaling [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 649581.
- [46] Jiang X, Hu J, Wu Z, et al. Protein phosphatase 2A mediates YAP activation in endothelial cells upon VEGF stimulation and matrix stiffness [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 675562.

(收稿:2022-07-15 修回:2022-11-25)

(同行评议专家: 李宏宇 叶丙霖 王久夏)

(本文编辑: 宁 桦)