doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.07.015
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.07.015
China Journal of General Surgery, 2023, 32(7):1097-1104.

·文献综述·

Hippo-Yap信号通路在肝脏疾病中的作用及其研究进展

欧可，彭秀达，费书珂

（南华大学衡阳医学院附属第二医院 肝胆胰脾外科，湖南 衡阳 421001）

摘　要　河马（Hippo）信号通路最初作为一种抑制果蝇组织生长的通路被发现，主要由MST1/2、LATS1/2和Yap/TAZ三种激酶级联组成。随着研究的进展，在哺乳动物中Hippo信号通路的同源基因也得到了证实，并且在控制器官大小和其他生理功能当中也发挥着关键的作用。Hippo信号通路主要通过调控Yap的核移位发生相应的作用。当Hippo信号通路的上游激酶失活时，Yap/TAZ被去磷酸化并且能够作为转录共激活因子进入细胞核，与相应的转录因子结合发挥作用。既往Hippo-Yap信号通路研究主要集中于细胞命运、新陈代谢、肿瘤发生和免疫系统等方面。随着研究的逐步深入以及肝脏疾病的发生率逐步升高，Hippo信号通路在肝脏疾病的发生与发展过程中的相关研究取得一定的进展。笔者从多种临床常见相关肝脏疾病（胆汁淤积性肝损伤、肝缺血再灌注损伤、非酒精性脂肪性肝病、酒精性肝病、对乙酰氨基酚诱导肝损伤、肝纤维化以及肝癌）阐述Hippo-Yap信号通路在其中所发挥作用。

关键词　肝疾病；Hippo信号通路；YAP信号蛋白质类；综述
中图分类号：R657.3

Role of Hippo-Yap signaling pathway in liver diseases and its research progress

OU Ke, PENG Xiuda, FEI Shuke

(Department of Hepatobiliary, Pancreatic and Splenic Surgery, the Second Affiliated Hospital, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

Abstract　The Hippo signaling pathway, initially discovered as a pathway that inhibits tissue growth in Drosophila, is mainly composed of three kinase cascades: MST1/2, LATS1/2, and Yap/TAZ. As research progressed, homologous genes of the Hippo signaling pathway were also identified in mammals, and they play a critical role in controlling organ size and other physiological functions. The Hippo signaling pathway mainly exerts its effects by regulating the nuclear translocation of Yap. When the upstream kinases of the Hippo signaling pathway are inactivated, Yap/TAZ becomes dephosphorylated and can enter the cell nucleus as a transcriptional co-activator, where it interacts with specific transcription factors to exert its effects. Previous studies on the Hippo-Yap signaling pathway have mainly focused on cell fate, metabolism, tumorigenesis, and the immune system. As research continues to deepen and the incidence

基金项目：湖南省教育厅研究生科研创新基金资助项目（CX20221015）；湖南省临床医疗技术创新引导基金资助项目（2021SK51701）。
收稿日期：2023-03-17；**修订日期**：2023-06-23。
作者简介：欧可，南华大学衡阳医学院附属第二医院硕士研究生，主要从事肝胆胰疾病临床与基础方面的研究。
通信作者：费书珂，Email: pretender8129@hotmail.com

of liver diseases increases, significant progress has been made in understanding the role of the Hippo signaling pathway in the occurrence and development of liver diseases. In this context, the authors discuss the involvement of the Hippo-Yap signaling pathway in various clinically common liver diseases, including cholestatic liver injury, liver ischemia-reperfusion injury, non-alcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease, acetaminophen-induced liver injury, liver fibrosis, and liver cancer.

Key words Liver Diseases; Hippo Signaling Pathway; YAP-Signaling Proteins; Review

CLC number: R657.3

在过去的20多年里，果蝇生长调节的相关通路被发现并被命名为河马（Hippo）信号通路，相应的通路在哺乳动物中被发现并且也能够调节器官的大小[1]。Hippo信号通路已被发现能够调节多种关键的细胞过程，如细胞命运、新陈代谢、肿瘤发生和免疫系统等方面。随着研究的深入，Hippo信号通路被证实在肝脏的许多方面也发挥着重要的作用，包括调节肝脏发育、稳态、再生和癌症等方面[2]。笔者就Hippo信号通路在肝脏疾病中的研究进展作一综述，以期能为肝脏疾病研究和治疗提供一些新的角度和参考。

1 Hippo信号通路

1.1 Hippo信号通路的概述

Hippo信号通路在21世纪初被提出，是一种抑制果蝇组织生长的关键通路。在使用基因嵌合的无偏倚突变筛选中，根据是否作为纯合功能丧失突变体拥有促进过度生长的能力，确定了四种肿瘤抑制因子分别为Warts、Salvador、Mob以及Hippo，对应到哺乳动物中即为大肿瘤抑制激酶1/2（LATS1/2）、辅因子Sav1（human salvadorhomology 1）、Mps结合者激酶激活因子样1A（MPS One Binder 1，MOB1）及STE2样蛋白1/2（MST1/2）[1]。在果蝇的相关研究[1]中，这些肿瘤抑制物能够构成一个激酶级联，作用于转录辅助激活因子Yorkie（哺乳动物中的Yap和TAZ）。Yorkie随后被证明能与Scalloped（哺乳动物中的TEAD1-4）结合，Scalloped可以作为转录因子与DNA结合并控制基因转录[1,3]。由于在该途径被发现的上游激酶含有肿瘤抑制因子Hippo并且能够调节组织的大小，因此被称为Hippo信号通路。在果蝇中发现Hippo信号通路的相关基因后，在哺乳动物中Hippo信号通路的同源基因也得到了证实，并且在控制器官大小和其他生理功能当中Hippo信号通路也发挥着关键的作用[4]。同时，Hippo信号通路核心蛋白的进化和复制的保守也证明了它的重要性，值得在该通路的相关分子机制或者调控方法上进行更进一步的研究。

1.2 Hippo信号通路的调控

Hippo信号通路主要由MST1/2、LATS1/2和Yap/TAZ三种激酶级联组成。在Hippo信号通路被激活后，Sav1与MST1/2相互作用并且被MST1/2磷酸化，随后两者共同促进LATS1/2的磷酸化[5-6]。MST1/2能够通过多种方式磷酸化LATS1/2，首先MST1/2可以直接在C端疏水基上磷酸化LATS1/2。此外，MST1/2可以磷酸化MOB1，然后MOB1与LATS1/2的自身抑制域结合，导致LATS1/2的激活[1,7-8]。同时也有研究[9]表明，神经纤维素2（neurofibromin 2，NF2）可以直接与LATS1/2相互作用，并通过MST1/2将LATS1/2募集到质膜上进行磷酸化。LATS1/2被激活后能够磷酸化Yap/TAZ中HXRXXS基序上的丝氨酸[10]。当Yap上Ser127位点和TAZ Ser89位点被磷酸化后会与14-3-3蛋白结合导致细胞质隔离[11]。同时，Yap上Ser381位点和TAZ Ser311位点的磷酸化会促进酪蛋白激酶1的磷酸化，导致SCFβ-TRCP E3泛素化连接酶的募集以及Yap和TAZ的蛋白酶体降解[12-13]。当Hippo信号通路的上游激酶失活时，Yap/TAZ被去磷酸化并激活。Yap/TAZ激活后能够作为转录共激活因子进入细胞核，与TEAD家族转录因子结合，诱导靶基因结缔组织生长因子（connective tissue growth factor，CTGF）、半胱氨酸丰富血管生成诱导因子61、锚蛋白重复域1（ankyrin repeat domains1，Ankrd1）、透明同源物3、两性调节蛋白和生存素（survivin）的表达，从而促进细胞增殖，抑制细胞死亡[14-15]。最近有研究[14,16-17]表明，一些以再生反应受损为特征的慢性肝病与Yap积累有关。在部分肝脏疾病的

发展过程中，也发现 Yap 的表达在各种肝细胞中增加，但是 Yap 的作用可能因细胞类型而异。此外，有研究[18]提出肝细胞 Yap 水平存在非细胞自主效应，这可能会影响局部微环境并导致炎症、纤维化、肝硬化和癌症。因此，Hippo 信号通路与肝脏疾病有着紧密的联系。

2　Hippo 信号通路与肝脏疾病的关系

2.1　Hippo 信号通路在胆汁淤积性肝损伤中的作用

常见可导致胆汁淤积性肝病的原因有慢性胆石症、原发性硬化性胆管炎、原发性胆汁性肝硬化和胆道闭锁[19-20]。胆汁淤积性肝病的特征是由于肝细胞分泌受损或胆汁流经肝内或肝外胆管受阻导致胆汁流量减少。胆汁淤积可诱发导管增生、肝细胞损伤和肝纤维化[21]。既往有研究[9]表明小鼠发育晚期 Yap 的缺失会导致胆管缺乏，导致胆汁淤积损伤。同样，当 LATS1/2 的特异性缺失后会促进 Yap 的激活进而导致导管细胞的异常增生[22]。在经典的胆汁淤积性小鼠构建模型中，能够发现 Yap 缺失的肝脏更易受到胆管结扎所诱导的损伤[14]。近期，Xie 等[23]表明，维生素 D 受体的激活能够提高 Yap 的表达，调控胆汁淤积条件下的胆管细胞的增殖，通过促进适应性胆管重塑来限制肝损伤。

2.2　Hippo 信号通路在肝缺血再灌注损伤（ischemia reperfusion injury，IRI）中的作用

在肝切除及肝移植等手术过程当中大部分的患者都会面临 IRI，是早期移植物衰竭、组织损伤、器官排斥甚至肝衰竭的重要原因[24]。肝 IRI 的机制非常复杂，近年来一直是研究的重点，许多因素被确定具有特定的功能。作为 Hippo 信号通路的关键效应因子，有报道[25-27]认为 Yap 在肝 IRI 模型中起保护作用，也有报道发现表达 Yap 的肝细胞通过 Yap/TAZ/CYR61 轴激活炎症和肝纤维化。这些相互矛盾的发现表明，Yap 的功能机制在肝 IRI 中尚未完全阐明。有研究[28]通过杂交小鼠构建肝细胞条件性敲除 Yap 模型，实验结果表明当肝细胞中 Yap 敲除后会导致 IRI 加重，提示 Yap 在肝 IRI 中起到关键的作用。同时，Yuan 等[25]还揭示了 Yap 在肝 IRI 能够通过调节 CD47 标记阳性的细胞外囊泡的分泌对肝 IRI 起到保护作用。随着 Yap 在肝 IRI 中研究的进展，有研究[29]表明 TNFAIP3 相互作用蛋白 3 是一种新型的肝 IRI 损伤调节因子，能够促进 LATS2 的泛素化和降解，导致 Yap 的核内转移增多，减轻肝 IRI 中的炎症反应和细胞死亡。最近有研究[30]表明奥曲肽能够上调 Yap 转录，通过激活自噬和抑制凋亡，对肝 IRI 起到保护作用。

2.3　Hippo 信号通路在非酒精性脂肪性肝病（non-alcoholic fatty liver disease，NAFLD）中的作用

NAFLD 是指在没有过量酒精摄入的情况下脂肪堆积为特征的一类病理性肝脏疾病，其变化由可逆性单纯肝脂肪变性到进行性非酒精性脂肪性肝炎（nonalcoholic steatohepatitis，NASH），最后演变发展为肝硬化[31]。在 NAFLD 的相关研究当中能够发现反应性导管细胞（reactive ductal cells，RDC）的积累[18]，并且 NAFLD 患者的肝脏经常表现出肿大[16]，而 Yap 被激活后会同样也能导致 RDC 的增加和调控肝脏的增大。因此，Machado 等[16]通过病态肥胖受试者在减肥手术时获得的肝脏样本分析以及对 2 种不同动物 NASH 模型的实验发现，在 NASH 期间 RDC 中存在一个维持 Yap 激活的正反馈环，从而揭示了 Yap 可作为 NAFLD 的诊断以及治疗靶点。Hippo 信号通路的下游靶点 CTGF 也被证实可视为预测 NAFLD 供体的脂肪变性程度的潜在生物标志物[32]。近期有研究[33]表明，益生菌和益生元单独或联合使用，可以通过上调 LATS1 负调控 Yap 的表达，导致其被排除在细胞核外。Yap 从胞核内转位可抑制细胞增殖，并抑制 IL-6、TGF-β1 和 α-SMA 的表达减缓 NASH 进展，改善纤维化和肝脏炎症。

2.4　Hippo 信号通路在酒精性肝病（alcoholic liver disease，ALD）中的作用

ALD 具有一系列的组织病理学异常，包括脂肪变形、脂肪性肝炎和肝硬化[34]。ALD 最重要的治疗方法就是戒酒，但是目前还没有专门针对治疗 ALD 的相关药物。因此了解 ALD 发病过程中相关靶点是非常重要的，可制定针对性的治疗措施。酒精性肝炎（alcoholic hepatitis，AH）作为 ALD 中最危险的一种类型，目前受到了较多的研究[35]。肝细胞的无效再生和代偿性导管反应是 AH 的关键性特征[36]。在小鼠中，肝细胞的异位 Yap 激活会促进其向一种中间表型转分化，该表型能够表达肝细胞和胆道细胞标志物并且能够产生导管反应[28,37]，这些表现正好与 AH 的相关特征相符。同时，一种肝细胞核因子 4α（hepatocyte nuclear factor 4α，HNF4α）被发现在 AH 的肝组织中强烈表达，

而Yap的激活能够取消HNF4a诱导的肝细胞静止和分化[38-39]。因此，有研究[35]证明Hippo/Yap信号通路的紊乱与AH中的肝细胞转分化和再生缺陷密切相关。也有实验[40]发现ALD发病机制中一个新的FKBP5-Yap-TEAD1-CXCL1调节通路。Jin等[41]研究发现，oroxylin A可通过Yap的激活抑制乙醇诱导的肝细胞衰老来改善酒精性肝损伤。未来，在ALD患者治疗中，Yap相关研究可能是有前景的方向。

2.5 Hippo信号通路在对乙酰氨基酚(N-acetyl-p-aminophenol，APAP)诱导肝损伤中的作用

APAP是世界上应用最广泛的解热镇痛药之一，按说明服用疗效明显。然而，在西方国家中APAP过量是急性肝衰竭（acute liver failure，ALF）的主要原因[42]。APAP诱导的ALF可以分为三个过程，包括损伤的开始、损伤的进展以及恢复和再生[42-44]。在药物性相关的急性肝损伤当中，早期持续的肝再生刺激对损伤恢复起到至关重要的作用[45-46]。同时有研究[45]表明β-catenin的激活对于APAP过量后刺激的肝脏再生也起到重要的作用。Poudel等[47]研究表明，在APAP诱导的小鼠模型中，Yap特异性敲除小鼠相比与野生型小鼠的细胞增殖启动速更早，持续时间更长，损伤后恢复速度更快。并且Yap特异性敲除小鼠中β-catenin蛋白的激活也较野生型小鼠更快更持续。因此，Hippo信号通路中的关键靶点Yap是APAP诱导的ALF的一种新的治疗靶点。同时有研究[48]表明，大黄素能够通过Hippo信号通路减少APAP诱导的肝脏损伤。

2.6 Hippo信号通路在肝纤维化中的作用

肝纤维化的特征是细胞外基质（extracellular matrix，ECM）过度沉积，这是由血吸虫病、慢性病毒性肝炎感染、NAFLD、ALD、胆汁淤积性和自身免疫性肝病引起的慢性肝损伤[49-50]。当损伤发生时，肝星状细胞（hepatic stellate cells，HSC）向肌成纤维细胞样细胞转分化并被激活，活化的HSC能够表达α-平滑肌肌动蛋白（α-SMA），释放过量的ECM，包括纤维连接蛋白以及胶原蛋白[51-52]。在肝纤维化的相关研究[53]中发现，通过相关技术特异性减少Yap的表达，可以发现HSC的激活和纤维化的进展能够被抑制。在药物诱导的小鼠肝纤维化模型中发现Yap在HSC中能够从细胞质转移到细胞核，导致HSC的激活[54]。Yap转移到胞核后能够上调相应的靶基因，如Ankrd1和CTGF。Ankrd1受TGF-β的调节，而TGF-β能够导致Yap的激活诱导CTGF的表达上调[55]。CTGF是一种富含半胱氨酸的ECM蛋白，能够促进纤维连接蛋白、胶原蛋白的表达增加，同时CTGF也能够促进HSC的激活和增殖[49]。更重要的是，Yap的靶基因Ankrd1和CTGF的激活时间较α-SMA更早[50]，这意味着Yap调控了肝纤维化的早期阶段。因此，调控Hippo信号通路抑制Yap的表达可能是预防肝纤维化或改善其预后的有效途径。Qing等[56]研究表明，在肝纤维化动物模型中，多巴胺受体D2拮抗后能够选择性地阻断巨噬细胞中的Yap并阻止肝纤维化。同时，Zhao等[57]研究表明中国传统医学中的益气活血方能通过调控Hippo信号通路中Yap/TAZ的表达减轻肝纤维化。杨挺等[58]通过苦藠睡茄内酯提取物下调Yap抑制HSC激活改善了小鼠肝纤维化进展。越来越多的研究都表明了调控Hippo信号通路对肝纤维化具有较理想的疗效，进一步明确在肝纤维化进展过程中，Yap在不同时期所发挥的作用，或许能够根据精准地选择有效的调控窗口。

2.7 Hippo信号通路在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma，HCC)中的作用

肝癌是全球癌症死亡的主要原因之一，也是全球所面临的一个公共卫生挑战[59]。HCC占据肝癌病例中大多数，中国历来是HCC高危地区之一[60]。HCC通常发生于病毒感染、饮酒及代谢紊乱相关的慢性肝炎患者。尽管诊断和治疗方案不断改进，但许多患者由于早期症状轻微，在病程后期才被确诊出来。即使早期诊断，治疗仍有许多局限性[61]。因此，研究HCC发生和发展的潜在机制对其早期防治具有重要意义。

据报道[62-63]，Hippo信号通路的失调和其关键靶点Yap的变化推动了多种人类肿瘤类型的癌变。Yap激活通过TEAD依赖的细胞增殖基因CTGF的转录促进癌细胞增殖。有研究[64]表明，在胃癌当中Yap表达的升高与不良临床病例特征密切相关。在62%的HCC病例中能够检测到Yap的过表达，同时Yap能够作为无病生存率和总生存率的独立预后标志物[65]。在人和小鼠肝癌细胞系中抑制Yap的表达能够有效抑制肿瘤的生长[66]。因此干预Yap的表达可能是HCC一种有效的治疗策略。有研究[67]表明罗氟司特通过抑制选择性4型磷酸二酯酶（PDE-4）介导Yap的细胞质隔离与降解，从而抑制HCC的生长。同时还发现Yap能够促进PDE-4的表达，两者之间存在着正反馈循环。Yap和PDE-4的相互作

用促进了 HCC 的进展。

索拉非尼作为晚期 HCC 患者的一线治疗用药能够提高 HCC 患者的总体生存率[68]，但是部分患者存在耐药导致药物的疗效并不令人满意[69]。因此，了解索拉非尼的耐药机制是非常必要的。既往研究[70]表明，Hippo 信号通路和 Yap 的失调参与了癌细胞的化疗耐药，例如 Yap 能够促进胰腺癌细胞的上皮－间充质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）和化疗耐药。最近有研究[60]表明，索拉非尼增强了 Yap 的核内转移及表达，从而通过抑制肝癌细胞凋亡来促进索拉非尼耐药。同时还发现 survivin 作为 Yap 的下游介质，可抵抗索拉非尼诱导的细胞凋亡，进而减少索拉非尼对癌细胞的杀伤作用导致耐药反应。

当原发癌细胞扩散到不同器官时，就会发生转移，这是癌症治疗的一个关键障碍。转移的主要表现为迁移、侵袭、EMT 和干细胞特性等[71]。而 Yap 的去磷酸化能够激活 EMT 促进 HCC 的转移和进展[72]。最近有研究[73]表明，脂肪非典型钙黏蛋白 4 能够调控 Yap 的表达促进 EMT 的进程，为癌症的转移创造条件。Sun 等[74]表明，程序性细胞死亡因子 10 通过与蛋白磷酸酶 2 的相互作用促进 Yap 的激活，进而促进 EMT 和 HCC 的进展，为 HCC 的转移提供了新的见解。同时，张小路等[75]实验结果证明 miR-375 能够靶向调控 Yap 的表达对肝癌细胞增殖和侵袭能力起到调控作用。

Hippo-Yap 信号通路一直是肝癌中的研究热点，本文通过 HCC 的进展、耐药、转移三个方面介绍该通路的相关研究进展。这三个方面并不是独立存在的，深入了解 Hippo-Yap 信号通路在不同方面之间的相互调节及串扰方式，能够更深刻了解该通路在肝癌中发挥的作用，更加精确地通过该通路调节肝癌发生发展。

3　总结与展望

目前对 Hippo 信号通路的研究正在如火如荼地进行着，关于其关键靶点和通路调控的研究越来越深入，但国内对 Hippo 信号通路在肝脏疾病中的研究还比较少。Hippo 信号通路在不同的肝脏疾病中发挥着不同的作用。本文中在肝癌、APAP 诱导的肝损伤、肝纤维化和 NAFLD 这四种疾病中能够观察到，当 Hippo 信号通路被激活后通过抑制 Yap 的表达发挥着保护作用；在酒精性肝病、肝 IRI 和胆汁淤积性肝损伤这三种疾病中能够观察到，当 Hippo 信号通路被激活后通过抑制 Yap 的表达发挥着促损伤作用。在既往的研究中 Hippo 信号通路即使在同一种疾病当中，也可能发挥截然相反的作用。因此，若要通过 Hippo 信号通路制定肝脏疾病的诊疗策略，需要先明确 Hippo 信号通路在疾病中发挥的作用是至关重要的。在各种肝脏疾病当中 Hippo 信号通路发挥作用通常会与其他相关通路产生串扰，可进一步探讨在肝脏疾病中 Hippo 信号通路与其他通路相互关联的重要靶点，更加精确和有效地调控通路相关变化。目前关于 Hippo 信号通路的研究多局限于基础研究，在临床转化上仍需进一步研究验证。随着多学科联合发展及相互应用，在明确 Hippo 信号通路对疾病的作用后，期待 Hippo 信号通路中的新疗法早日应用到临床当中，提高肝脏疾病患者的预后。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明：欧可负责文稿写作、收集复习文献；彭秀达、费书珂负责指导写作。

参考文献

[1] Driskill JH, Pan D. The hippo pathway in liver homeostasis and pathophysiology[J]. Annu Rev Pathol, 2021, 16: 299-322. doi: 10.1146/annurev-pathol-030420-105050.

[2] Russell JO, Camargo FD. Hippo signalling in the liver: role in development, regeneration and disease[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2022, 19(5): 297-312. doi: 10.1038/s41575-021-00571-w. Epub 2022 Jan 21.

[3] Wu S, Liu Y, Zheng Y, et al. The TEAD/TEF family protein Scalloped mediates transcriptional output of the Hippo growth-regulatory pathway[J]. Dev Cell, 2008, 14(3): 388-398. doi: 10.1016/j.devcel.2008.01.007.

[4] Lei QY, Zhang H, Zhao B, et al. TAZ promotes cell proliferation and epithelial-mesenchymal transition and is inhibited by the hippo pathway[J]. Mol Cell Biol, 2008, 28(7): 2426-2436. doi: 10.1128/MCB.01874-07.

[5] Callus BA, Verhagen AM, Vaux DL. Association of mammalian sterile twenty kinases, Mst1 and Mst2, with hSalvador via C-terminal coiled-coil domains, leads to its stabilization and phosphorylation[J]. FEBS J, 2006, 273(18): 4264-4276. doi: 10.1111/j.1742-4658.2006.05427.x.

[6] Tapon N, Harvey KF, Bell DW, et al. Salvador Promotes both cell

cycle exit and apoptosis in Drosophila and is mutated in human cancer cell lines[J]. Cell, 2002, 110(4): 467−478. doi: 10.1016/s0092−8674(02)00824−3.

[7] Chan EH, Nousiainen M, Chalamalasetty RB, et al. The Ste20-like kinase Mst2 activates the human large tumor suppressor kinase Lats1[J]. Oncogene, 2005, 24(12): 2076−2086. doi: 10.1038/sj.onc.1208445.

[8] Zheng A, Chen Q, Zhang L. The Hippo-YAP pathway in various cardiovascular diseases: focusing on the inflammatory response[J]. Front Immunol, 2022, 13: 971416. doi: 10.3389/fimmu.2022.971416.

[9] Zhang N, Bai HB, David KK, et al. The Merlin/NF2 tumor suppressor functions through the YAP oncoprotein to regulate tissue homeostasis in mammals[J]. Dev Cell, 2010, 19(1): 27−38. doi: 10.1016/j.devcel.2010.06.015.

[10] Liu Y. New insights into epithelial-mesenchymal transition in kidney fibrosis[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(2): 212−222. doi: 10.1681/ASN.2008121226.

[11] Zhang C, Li CL, Xu KX, et al. The Hippo pathway and its correlation with acute kidney injury[J]. Zool Res, 2022, 43(5):897−910. doi: 10.24272/j.issn.2095−8137.2022.110.

[12] Liu CY, Zha ZY, Zhou X, et al. The hippo tumor pathway promotes TAZ degradation by phosphorylating a phosphodegron and recruiting the SCF{beta}-TrCP E3 ligase[J]. J Biol Chem, 2010, 285(48):37159−37169. doi: 10.1074/jbc.M110.152942.

[13] Zhao B, Li L, Tumaneng K, et al. A coordinated phosphorylation by lats and CK1 regulates YAP stability through SCF(beta-TRCP)[J]. Genes Dev, 2010, 24(1):72−85. doi: 10.1101/gad.1843810.

[14] Bai H, Zhang NL, Xu Y, et al. Yes-associated protein regulates the hepatic response after bile duct ligation[J]. Hepatology, 2012, 56(3): 1097−1107. doi: 10.1002/hep.25769.

[15] Rinschen MM, Grahammer F, Hoppe AK, et al. YAP-mediated mechanotransduction determines the podocyte's response to damage[J]. Sci Signal, 2017, 10(474): eaaf8165. doi: 10.1126/scisignal.aaf8165.

[16] Machado MV, Michelotti GA, Pereira TA, et al. Accumulation of duct cells with activated YAP parallels fibrosis progression in non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Hepatol, 2015, 63(4): 962−970. doi: 10.1016/j.jhep.2015.05.031.

[17] Gurda GT, Zhu QF, Bai HB, et al. The use of Yes-associated protein expression in the diagnosis of persistent neonatal cholestatic liver disease[J]. Hum Pathol, 2014, 45(5): 1057−1064. doi: 10.1016/j.humpath.2014.01.002.

[18] Yimlamai D, Christodoulou C, Galli GG, et al. Hippo pathway activity influences liver cell fate[J]. Cell, 2014, 157(6):1324−1338. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.060.

[19] Tharehalli U, Svinarenko M, Kraus JM, et al. YAP activation drives liver regeneration after cholestatic damage induced by Rbpj deletion[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(12): 3801. doi: 10.3390/ijms19123801.

[20] Lazaridis KN, Strazzabosco M, LaRusso NF. The cholangiopathies: disorders of biliary epithelia[J]. Gastroenterology, 2004, 127(5): 1565−1577. doi: 10.1053/j.gastro.2004.08.006.

[21] Alvaro D, Mancino M G. New insights on the molecular and cell biology of human cholangiopathies[J]. Mol Aspects Med, 2008, 29 (1/2):50−57. doi: 10.1016/j.mam.2007.09.007.

[22] Lee DH, Park JO, Kim TS, et al. LATS-YAP/TAZ controls lineage specification by regulating TGFβ signaling and Hnf4α expression during liver development[J]. Nat Commun, 2016, 7: 11961. doi: 10.1038/ncomms11961.

[23] Xie J, Fan YG, Jia RJ, et al. Yes-associated protein regulates the hepatoprotective effect of vitamin D receptor activation through promoting adaptive bile duct remodeling in cholestatic mice[J]. J Pathol, 2021, 255(1):95−106. doi: 10.1002/path.5750.

[24] Jaeschke H. Molecular mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and preconditioning[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2003, 284(1): G15−26. doi: 10.1152/ajpgi.00342.2002.

[25] Yuan ZN, Ye LS, Feng X, et al. YAP-dependent induction of CD47-enriched extracellular vesicles inhibits dendritic cell activation and ameliorates hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021:6617345. doi: 10.1155/2021/6617345.

[26] Liu Y, Lu TF, Zhang C, et al. Activation of YAP attenuates hepatic damage and fibrosis in liver ischemia-reperfusion injury[J]. J Hepatol, 2019, 71(4):719−730. doi: 10.1016/j.jhep.2019.05.029.

[27] Mooring M, Fowl BH, Lum SZC, et al. Hepatocyte stress increases expression of yes-associated protein and transcriptional coactivator with PDZ-binding motif in hepatocytes to promote parenchymal inflammation and fibrosis[J]. Hepatology, 2020, 71(5): 1813−1830. doi: 10.1002/hep.30928.

[28] Iverson SV, Comstock KM, Kundert JA, et al. Contributions of new hepatocyte lineages to liver growth, maintenance, and regeneration in mice[J]. Hepatology, 2011, 54(2): 655−663. doi: 10.1002/hep.24398.

[29] Zhou JJ, Hu ML, He ML, et al. TNFAIP3 interacting protein 3 is an activator of hippo-YAP signaling protecting against hepatic ischemia/reperfusion injury[J]. Hepatology, 2021, 74(4): 2133−2153. doi: 10.1002/hep.32015.

[30] Zou SF, Peng YH, Zheng CM, et al. Octreotide ameliorates hepatic ischemia-reperfusion injury through SNHG12/TAF15-mediated Sirt1 stabilization and YAP1 transcription[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2022, 442:115975. doi: 10.1016/j.taap.2022.115975.

[31] Zhu W, Chen S, Chen R, et al. Taurine and tea polyphenols combination ameliorate nonalcoholic steatohepatitis in rats[J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17(1): 455. doi: 10.1186/s12906−017−1961−3.

[32] Yang DJ, Shi JH, Xia ZP, et al. Hepatic connective tissue growth factor expression and regulation differ between non-steatotic and

non-alcoholic steatotic livers from brain-dead donor[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):3857. doi: 10.1038/s41598-021-83516-2.

[33] Gadallah SH, Eissa S, Ghanem HM, et al. Probiotic-prebiotic-synbiotic modulation of (YAP1, LATS1 and NF2 mRNAs/miR-1205/lncRNA SRD5A3-AS1) panel in NASH animal model[J]. Biomedecine Pharmacother, 2021, 140: 111781. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111781.

[34] Liangpunsakul S, Haber P, McCaughan GW. Alcoholic liver disease in Asia, Europe, and North America[J]. Gastroenterology, 2016, 150(8):1786-1797. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.043.

[35] Bou Saleh M, Louvet A, Ntandja-Wandji LC, et al. Loss of hepatocyte identity following aberrant YAP activation: a key mechanism in alcoholic hepatitis[J]. J Hepatol, 2021, 75(4): 912-923. doi: 10.1016/j.jhep.2021.05.041.

[36] Odena G, Chen JG, Lozano JJ, et al. LPS-TLR4 pathway mediates ductular cell expansion in alcoholic hepatitis[J]. Sci Rep, 2016, 6: 35610. doi: 10.1038/srep35610.

[37] Planas-Paz L, Sun TL, Pikiolek M, et al. YAP, but not RSPO-LGR4/5, signaling in biliary epithelial cells promotes a ductular reaction in response to liver injury[J]. Cell Stem Cell, 2019, 25(1): 39-53. doi: 10.1016/j.stem.2019.04.005.

[38] Argemi J, Latasa MU, Atkinson SR, et al. Defective HNF4alpha-dependent gene expression as a driver of hepatocellular failure in alcoholic hepatitis[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 3126. doi: 10.1038/s41467-019-11004-3.

[39] Fitamant J, Kottakis F, Benhamouche S, et al. YAP inhibition restores hepatocyte differentiation in advanced HCC, leading to tumor regression[J]. Cell Rep, 2015, 10(10): 1692-1707. doi: 10.1016/j.celrep.2015.02.027.

[40] Kusumanchi P, Liang TB, Zhang T, et al. Stress-responsive gene FK506-binding protein 51 mediates alcohol-induced liver injury through the hippo pathway and chemokine (C-X-C motif) ligand 1 signaling[J]. Hepatology, 2021, 74(3): 1234-1250. doi: 10.1002/hep.31800.

[41] Jin HH, Lian NQ, Bian ML, et al. Oroxylin A inhibits ethanol-induced hepatocyte senescence via YAP pathway[J]. Cell Prolif, 2018, 51(3):e12431. doi: 10.1111/cpr.12431.

[42] Jaeschke H, Xie YC, McGill MR. Acetaminophen-induced liver injury: from animal models to humans[J]. J Clin Transl Hepatol, 2014, 2(3):153-161. doi: 10.14218/JCTH.2014.00014.

[43] Bhushan B, Apte U. Liver regeneration after acetaminophen hepatotoxicity: mechanisms and therapeutic opportunities[J]. Am J Pathol, 2019, 189(4):719-729. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.12.006.

[44] Iorga A, Dara L, Kaplowitz N. Drug-induced liver injury: cascade of events leading to cell death, apoptosis or necrosis[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(5):1018. doi: 10.3390/ijms18051018.

[45] Bhushan B, Walesky C, Manley M, et al. Pro-regenerative signaling after acetaminophen-induced acute liver injury in mice identified using a novel incremental dose model[J]. Am J Pathol, 2014, 184(11):3013-3025. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.07.019.

[46] Bhushan B, Borude P, Edwards G, et al. Role of bile acids in liver injury and regeneration following acetaminophen overdose[J]. Am J Pathol, 2013, 183(5): 1518-1526. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.07.012.

[47] Poudel S, Cabrera DP, Bhushan B, et al. Hepatocyte-specific deletion of yes-associated protein improves recovery from acetaminophen-induced acute liver injury[J]. Toxicol Sci, 2021, 184(2):276-285. doi: 10.1093/toxsci/kfab115.

[48] Lee EH, Baek SY, Park JY, et al. Emodin in Rheum undulatum inhibits oxidative stress in the liver via AMPK with Hippo/Yap signalling pathway[J]. Pharm Biol, 2020, 58(1): 333-341. doi: 10.1080/13880209.2020.1750658.

[49] Dai YJ, Hao P, Sun ZM, et al. Liver knockout YAP gene improved insulin resistance-induced hepatic fibrosis[J]. J Endocrinol, 2021, 249(2):149-161. doi: 10.1530/joe-20-0561.

[50] Weiskirchen R, Tacke F. Liver fibrosis: from pathogenesis to novel therapies[J]. Dig Dis, 2016, 34(4): 410-422. doi: 10.1159/000444556.

[51] Kitsugi K, Noritake H, Matsumoto M, et al. Arg-Gly-Asp-binding integrins activate hepatic stellate cells via the hippo signaling pathway[J]. Cell Signal, 2022, 99: 110437. doi: 10.1016/j.cellsig.2022.110437.

[52] Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis[J]. Gastroenterology, 2008, 134(6): 1655-1669. doi: 10.1053/j.gastro.2008.03.003.

[53] Yu HX, Yao Y, Bu FT, et al. Blockade of YAP alleviates hepatic fibrosis through accelerating apoptosis and reversion of activated hepatic stellate cells[J]. Mol Immunol, 2019, 107: 29-40. doi: 10.1016/j.molimm.2019.01.004.

[54] Kojic S, Radojkovic D, Faulkner G. Muscle ankyrin repeat proteins: their role in striated muscle function in health and disease[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2011, 48(5/6): 269-294. doi: 10.3109/10408363.2011.643857.

[55] Kim J, Kang W, Kang SH, et al. Proline-rich tyrosine kinase 2 mediates transforming growth factor-beta-induced hepatic stellate cell activation and liver fibrosis[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 21018. doi: 10.1038/s41598-020-78056-0.

[56] Qing J, Ren YF, Zhang YW, et al. Dopamine receptor D2 antagonism normalizes profibrotic macrophage-endothelial crosstalk in non-alcoholic steatohepatitis[J]. J Hepatol, 2022, 76(2): 394-406. doi: 10.1016/j.jhep.2021.09.032.

[57] Zhao W, Zhang X, Hou M, et al. Traditional Chinese medicine Yiqi Huoxue recipe attenuates hepatic fibrosis via YAP/TAZ signaling[J]. Histol Histopathol, 2021, 36(9): 967-979. doi: 10.14670/HH-18-373.

[58] 杨挺, 陈馨霖, 祝小云, 等. 苦蘵睡茄内酯提取物下调 YAP 和 TGF-β/Smad 通路抑制肝星状细胞激活改善小鼠肝纤维化[J]. 药学学报, 2021, 56(11): 2985-2994. doi: 10.16438/j. 0513-

4870.2021-1185.
Yang T, Chen XL, Zhu XY, et al. The withanolide extract of Physalis angulata alleviates the liver fibrosis through regulation of YAP and TGF- β/Smad pathway[J]. Acta Pharmaceutica Sinica 2021, 56(11):2985-2994. doi:10.16438/j.0513-4870.2021-1185.

[59] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.

[60] Sun T, Mao WH, Peng H, et al. YAP promotes sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma by upregulating survivin[J]. Cell Oncol (Dordr), 2021, 44(3):689-699. doi: 10.1007/s13402-021-00595-z.

[61] Bruix J, da Fonseca LG, Reig M. Insights into the success and failure of systemic therapy for hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(10): 617-630. doi: 10.1038/s41575-019-0179-x.

[62] Juan WC, Hong WJ. Targeting the hippo signaling pathway for tissue regeneration and cancer therapy[J]. Genes, 2016, 7(9): 55. doi: 10.3390/genes7090055.

[63] Zheng L, Du J, Ge F, et al. The calcimimetic agent cinacalcet inhibits hepatocellular carcinoma via YAP/TAZ suppression[J]. Pharmazie, 2021, 76(10):511-514. doi: 10.1691/ph.2021.1646.

[64] 肖磊, 黄昌浩, 袁伟杰, 等. 胃癌组织YAP1、E-cadherin、N-cadherin表达及临床意义[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(4): 442-448. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2018.04.009.
Xiao L, Huang CH, Yuan WJ, et al. Expressions of YAP1, E-cadherin and N-cadherin in gastric cancer tissue and their clinical significance[J]. China Journal of General Surgery, 2018, 27(4):442-448. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2018.04.009.

[65] Valero V 3rd, Pawlik TM, Anders RA. Emerging role of hpo signaling and YAP in hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2015, 2:69-78. doi: 10.2147/JHC.S48505.

[66] Xiao W, Wang J, Ou C, et al. Mutual interaction between YAP and c-Myc is critical for carcinogenesis in liver cancer[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 439(2): 167-172. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.08.071.

[67] Ren H, Chen Y, Ao Z, et al. PDE4D binds and interacts with YAP to cooperatively promote HCC progression[J]. Cancer Lett, 2022, 541: 215749. doi: 10.1016/j.canlet.2022.215749.

[68] Llovet JM, Montal R, Sia D, et al. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15(10):599-616. doi: 10.1038/s41571-018-0073-4.

[69] Wörns MA, Galle PR. HCC therapies—lessons learned[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2014, 11(7): 447-452. doi: 10.1038/nrgastro.2014.10.

[70] Yuan Y, Li D, Li H, et al. YAP overexpression promotes the epithelial-mesenchymal transition and chemoresistance in pancreatic cancer cells[J]. Mol Med Rep, 2016, 13(1): 237-242. doi: 10.3892/mmr.2015.4550.

[71] Yamaguchi H, Taouk GM. A potential role of YAP/TAZ in the interplay between metastasis and metabolic alterations[J]. Front Oncol, 2020, 10:928. doi: 10.3389/fonc.2020.00928.

[72] Huang Z, Zhou JK, Wang K, et al. PDLIM1 inhibits tumor metastasis through activating hippo signaling in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2020, 71(5): 1643-1659. doi: 10.1002/hep.30930.

[73] 蒲卢兰, 谢少利, 李金穗, 等. 三阴性乳腺癌细胞脂肪非典型钙黏蛋白4表达下调的生物学作用及机制[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(11): 1318-1326. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.2021.11.007.
Pu LL, Xie SL, Li JS, et al. Biological actions of down-regulation of FAT atypical cadherin 4 in triple negative breast cancer cells and the mechanism[J]. China Journal of General Surgery, 2021, 30(11): 1318-1326. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.11.007.

[74] Sun B, Zhong F-J, Xu C, et al. Programmed cell death 10 promotes metastasis and epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma via PP2Ac-mediated YAP activation [J]. Cell Death Dis, 2021, 12(9):849. doi: 10.1038/s41419-021-04139-z.

[75] 张小路, 杜梅红, 陈红跃, 等. miR-375靶向调控YAP表达对肝癌细胞增殖和侵袭能力的影响[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(1):79-84. doi:10.3872/j.issn.1007-385x.2019.01.013.
Zhang XL, Du MH, Chen HY, et al. miR-375 affects the proliferation and invasion of hepatoma cells via targeting YAP[J]. Chinese Journal of Cancer Biotherapy, 2019, 26(1): 79-84. doi: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.01.013.

（本文编辑　熊杨）

本文引用格式：欧可, 彭秀达, 费书珂. Hippo-Yap信号通路在肝脏疾病中的作用及其研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(7):1097-1104. doi：10.7659/j.issn.1005-6947.2023.07.015

***Cite this article as*:** Ou K, Peng XD, Fei SK. Role of Hippo-Yap signaling pathway in liver diseases and its research progress[J]. Chin J Gen Surg, 2023, 32(7): 1097-1104. doi：10.7659/j. issn. 1005-6947.2023.07.015