

Hippo 信号通路参与脊髓损伤的调控

陶新^{1,2}, 徐逸¹, 宋志文¹, 刘锦波¹<https://doi.org/10.12307/2023.261>

投稿日期: 2022-03-16

采用日期: 2022-05-09

修回日期: 2022-05-23

在线日期: 2022-06-08

中图分类号:

R459.9; R318; R741.02

文章编号:

2095-4344(2023)04-00619-07

文献标识码: A

文章快速阅读: Hippo 信号通路参与调控脊髓损伤

Hippo 信号通路在中枢神经系统中的表达情况和作用机制	Hippo 信号通路在神经系统中的表达情况
	Hippo 信号通路在神经系统中参与调控神经发育
	Hippo 信号通路对于神经细胞分化、迁移的作用机制
Hippo 信号通路在脊髓损伤中的作用机制	Hippo 信号通路在神经突中的作用机制
	Hippo 信号通路在成髓鞘中的作用机制
	Hippo 信号通路在神经细胞炎症和凋亡中的作用机制
	Hippo 信号通路在胶质瘢痕中的作用机制

文题释义:

Hippo信号通路: 是一种高度保守且至关重要的信号通路, 在哺乳动物中, Hippo信号通路的核心组分包括哺乳动物Ste20样激酶1/2(MST1/2)、Salvador家族含WW结构域蛋白1(SAV1)、大肿瘤抑制因子1/2(LATS1/2)、单极纺锤体1结合蛋白(MOB1A/B)、YES相关蛋白(Yes-associated protein, YAP), 通过一系列相关激酶级联磷酸化YAP/具有PDZ结合序列的转录共活化因子(transcriptional coactivator with PDZ-binding motif, TAZ)。磷酸化的YAP/TAZ活性被抑制, 不能入核与共转录因子结合发挥其作用。Hippo信号通路参与调控细胞的增殖和凋亡, 进而调节器官的体积, 在发育和稳态中发挥重要的作用。该通路与代谢性疾病、肿瘤、心血管疾病以及神经系统慢性疾病密切相关, 近年研究表明, Hippo信号通路参与脊髓损伤的调控, 对神经细胞生长、凋亡、神经突伸长以及瘢痕形成发挥重要作用。

脊髓损伤: 因脊柱创伤等原因引起的脊髓结构损伤, 神经信号传导中断, 中枢神经再生能力差, 损伤局部环境抑制神经再生, 造成损伤平面以下永久性运动及感觉神经功能障碍, 其病理机制及修复机制非常复杂, 目前治疗方向主要是神经保护、轴突再生以及改善神经修复环境。

摘要

背景: 近年来研究显示, Hippo信号通路参与调控脊髓损伤后的病理变化密切相关, 通过对该信号通路的针对性靶向调控, 可以为临床脊髓损伤的治疗提供新的思路。

目的: 对Hippo信号通路在脊髓损伤中调控机制的研究进展做一综述。

方法: 由第一作者检索PubMed、Web of Science数据库相关文献, 以“spinal cord injury, nervous system, Hippo signaling pathway, MST1/2, LATS1/2, MOB1A/B, NDR1/2, YAP, TAZ, neurite, axonal regeneration, myelination, neuronal death, inflammation, glial scar, gliosis”为检索词, 检索时限为2007年9月至2022年2月, 排除与研究目的不相关及重复性研究文章, 纳入符合标准的62篇文献进行综述。

结果与结论: Hippo信号通路分子在神经细胞中广泛高表达, YAP调控中枢神经发育, 并且维持着神经细胞增殖、分化的动态平衡。在继发性脊髓损伤的病理机制中, Hippo通路发挥其调控作用: ①NDR、MOB1以及YAP分子均可以促进神经突的生长; ②YAP/TAZ对于髓鞘的合成以及髓鞘生长动态调控方面有重要作用; ③通过抑制Hippo通路的表达可以减轻神经元凋亡和神经功能缺损; ④胶质细胞和成纤维细胞均能被YAP调控而影响胶质瘢痕的形成。大量研究表明, 调控Hippo通路为脊髓损伤的分子靶向治疗、生物材料的开发提供了新的思路和治疗策略。

关键词: Hippo信号通路; 脊髓损伤; 神经系统; YAP/TAZ; 综述

Hippo signaling pathway in the regulation of spinal cord injury

Tao Xin^{1,2}, Xu Yi¹, Song Zhiwen¹, Liu Jinbo¹

¹The Third Affiliated Hospital of Soochow University, Changzhou 213003, Jiangsu Province, China; ²Department of Orthopedics, People's Hospital of Liyang, Changzhou 213300, Jiangsu Province, China

Tao Xin, Doctoral candidate, Associate chief physician, The Third Affiliated Hospital of Soochow University, Changzhou 213003, Jiangsu Province, China; Department of Orthopedics, People's Hospital of Liyang, Changzhou 213300, Jiangsu Province, China

Xu Yi, Master candidate, The Third Affiliated Hospital of Soochow University, Changzhou 213003, Jiangsu Province, China

Tao Xin and Xu Yi contributed equally to this article.

¹ 苏州大学附属第三医院, 江苏省常州市 213003; ² 溧阳市人民医院骨科, 江苏省常州市 213300

第一作者: 陶新, 男, 1982年生, 江苏省常州市人, 汉族, 苏州大学在读博士, 副主任医师, 主要从事脊髓损伤的基础和临床研究。

并列第一作者: 徐逸, 男, 1995年生, 江苏省泰州市人, 汉族, 苏州大学在读硕士, 主要从事脊髓损伤的基础和临床研究。

通讯作者: 刘锦波, 博士, 主任医师, 教授, 苏州大学附属第三医院, 江苏省常州市 213003

并列通讯作者: 宋志文, 硕士, 医师, 苏州大学附属第三医院, 江苏省常州市 213003

<https://orcid.org/0000-0003-1831-430X> (陶新); <https://orcid.org/0000-0003-2754-8589> (徐逸)

<https://orcid.org/0000-0002-5345-4108> (刘锦波); <https://orcid.org/0000-0002-9481-1407> (宋志文)

基金资助: 国家自然科学基金面上项目(81972048), 项目负责人: 刘锦波; 国家自然科学基金青年基金项目(81901247), 项目负责人: 宋志文

引用本文: 陶新, 徐逸, 宋志文, 刘锦波. Hippo 信号通路参与调控脊髓损伤的调控 [J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(4):619-625.



Corresponding author: Liu Jinbo, MD, Chief physician, Professor, The Third Affiliated Hospital of Soochow University, Changzhou 213003, Jiangsu Province, China

Co-corresponding author: Song Zhiwen, Master, Physician, The Third Affiliated Hospital of Soochow University, Changzhou 213003, Jiangsu Province, China

Abstract

BACKGROUND: Recent studies have shown that Hippo signaling pathway is closely related to pathological changes after spinal cord injury. Through targeted regulation of this signaling pathway, it can provide new ideas for the treatment of spinal cord injury in clinical practice.

OBJECTIVE: To review the research progress of regulatory mechanism of Hippo signaling pathway in spinal cord injury.

METHODS: PubMed and Web of Science databases were searched by the first author. Search terms were "spinal cord injury, nervous system, Hippo signaling pathway, MST1/2, LATS1/2, MOB1A/B, NDR1/2, YAP, TAZ, neurite, axonal regeneration, myelination, neuronal death, inflammation, glial scar, gliosis". The search time limit was from September 2007 to February 2022. The articles unrelated to the purpose of this study and repeatability were excluded. Finally, 62 articles that met the criteria were included for review.

RESULTS AND CONCLUSION: Hippo signaling pathway molecules are widely expressed in neuronal cells and YAP regulates central neural development and maintains a dynamic balance of neuronal proliferation and differentiation. In the pathological mechanism of secondary spinal cord injury, the Hippo pathway plays a regulatory role: (1) NDR, MOB1 and YAP molecules can promote the growth of neuropil. (2) YAP/TAZ has an important role in the synthesis of myelin and the dynamic regulation of myelin growth. (3) Inhibition of Hippo pathway expression can reduce neuronal apoptosis and neurological deficits. (4) Both glial cells and fibroblasts can be modulated by YAP to influence glial scar formation. Numerous studies have shown that regulation of Hippo pathway provides new ideas and therapeutic strategies for molecular targeting therapy and development of biomaterials for spinal cord injury.

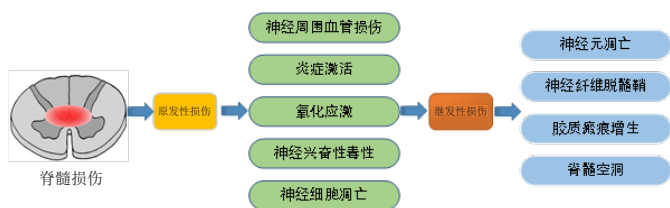
Key words: Hippo signaling pathway; spinal cord injury; nervous system; YAP/TAZ; review

Funding: the National Natural Science Foundation of China (General Program), No. 81972048 (to LJB); National Natural Science Foundation of China (Youth Project), No. 81901247 (to SZW)

How to cite this article: TAO X, XU Y, SONG ZW, LIU JB. Hippo signaling pathway in the regulation of spinal cord injury. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2023;27(4):619-625.

0 引言 Introduction

脊髓损伤是一种具有高致残率的中枢神经系统损伤 [1]，成为全球数百万患者肢体功能障碍 [2]，脊髓损伤后截瘫的罹患者，不仅自身生活质量堪忧，同时也给家庭和社会带来了严重的负担 [3]。脊髓损伤的病理生理机制极其复杂，一般将脊髓损伤分为原发性损伤和继发性损伤。原发性损伤是指脊髓组织受机械外力直接损伤，伴随神经细胞的死亡、血管损伤、氧化应激、炎症、神经细胞兴奋毒性等；继发性损伤发生于原发性损伤之后数小时至数周，主要包括大量神经元凋亡、残留的神经纤维脱髓鞘和胶质瘢痕形成、脊髓空洞等病理反应，继发性脊髓损伤是一个不可逆的动态调控过程，造成了脊髓损伤后病情难以恢复的特点 [4]。目前主要的研究重点是围绕继发性损伤机制寻找潜在的临床治疗靶点，利用组织工程学方法，控制炎症反应，延缓或防止神经死亡，促进神经干细胞分化、迁移，促进轴突再生以及髓鞘化 [5]，见图 1。



图注：脊髓组织受到外力作用后，首先发生原发性损伤，引起神经周围血管损伤、氧化应激、炎症反应、神经细胞兴奋毒性等；继发性损伤发生于原发性损伤之后数小时至数周，主要包括大量神经元凋亡、残留的神经纤维脱髓鞘和胶质瘢痕形成、脊髓空洞等病理反应

图 1 | 脊髓损伤的病理生理过程模式图

近年来 Rho/Rock、Wnt、MAPK、Notch 等在内的信号通路分子靶向治疗脊髓损伤被大量研究，并且取得了很多的进展 [6-8]。作为近年来研究的热点通路，Hippo 通路参与调控细胞的增殖和凋亡，进而调节器官的体积，在发育和稳态中发挥重要的作用。研究显示，Hippo 通路信号分子在神经细胞中普遍高表达，并且调控神经系统发育成熟，随着 Hippo 通路在神经系统研究的不断深入，近年来被证实也在脊髓损伤中也发挥重要作用，其在神经突的生长、髓鞘的形成、神经细胞的凋亡以及瘢痕的形成中都被证实存在调控作用，Hippo 通路在脊髓损伤中的具体作用及

机制作作为脊髓损伤一个新的研究热点和治疗方向，目前尚无学者对两者关系作出综述，下面将具体阐述该通路在脊髓损伤修复中的作用。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 第一作者在 2022 年 3 月进行检索。

1.1.2 检索文献时限 2007 年 9 月至 2022 年 2 月。

1.1.3 检索数据库 PubMed、Web of Science。

1.1.4 检索词 英文检索词为“spinal cord injury, nervous system, Hippo signaling pathway, MST1/2, LATS1/2, MOB1A/B, YAP, NDR1/2, Neurite, axonal regeneration, myelination, neuronal death, inflammation, glial scar, gliosis”。

1.1.5 检索文献类型 研究性原著和综述。

1.1.6 检索策略 以 PubMed 数据库为例，文献检索策略见图 2。

```
#1 spinal cord injury [Title/ Abstract]
#2 Nervous system [Title/Abstract]
#3 Hippo signaling pathway[Title/Abstract]
#4 MST1/2[Title/Abstract]
#5 MOB1A/B [Title/Abstract]
#6 LATS1/2 [Title/Abstract]
#7 NDR1/2 [Title/Abstract]
#8 YAP [Title/ Abstract]
#9 TAZ [Title/Abstract]
#10 #3 OR#4OR #5 OR#6 OR#7OR#8OR #9
#11 Neurite [Title/Abstract]
#12 Axonal regeneration [Title/Abstract]
#13 Myelination[Title/Abstract]
#14 Axonal regeneration [Title/Abstract]
#15 Neuronal death [Title/Abstract]
#16 Inflammation [Title/ Abstract]
#17 Glial scar [Title/Abstract]
#18 Gliosis[Title/Abstract]
#19 #11 OR #12 OR#13OR #14 OR#15 OR #16 OR #17 OR #18
#20 #1 OR#2 AND #10 AND #19
```

图 2 | PubMed 数据库检索策略图

1.1.7 检索文献量 初步检索出 869 篇文献。

1.2 入组标准

- 1.2.1 纳入标准 ①有关 Hippo 信号通路原理及机制的相关文献；② Hippo 信号通路在神经系统中表达及作用机制的相关文献；

③ Hippo 信号通路与脊髓损伤调控及再生修复方面的研究类文献。
1.2.2 排除标准 排除与研究目的无关、设计不严谨、重复性研究、无法提供详细数据资料的文献。
1.3 资料提取与文献质量评价 截至 2022 年 2 月,在上述数据库检索得到 869 篇文献,对文献标题及摘要进行初筛,排除重复的文献以及和研究目的不相关的文献,最终纳入 62 篇文献做进一步分析,见图 3。

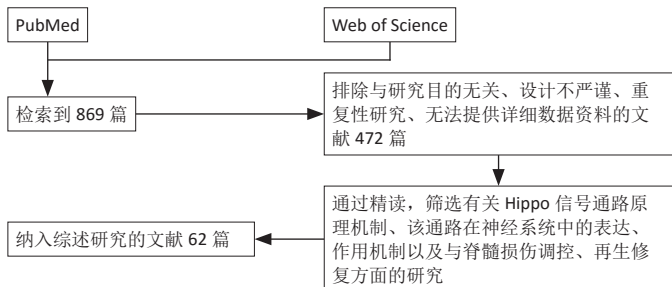


图 3 | 文献筛选流程图

2 结果 Results

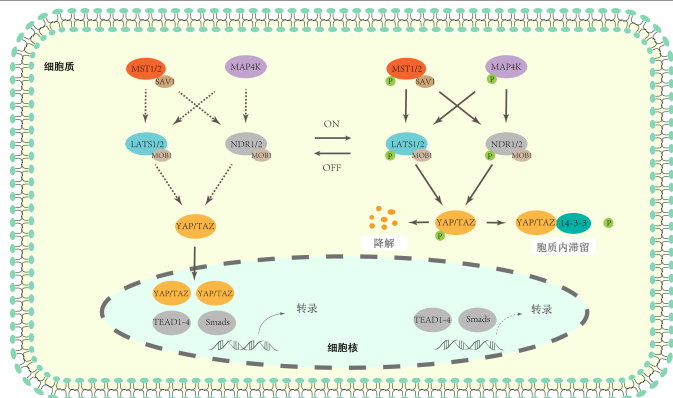
2.1 Hippo 信号通路的概述 Hippo 通路最初在果蝇细胞中发现,经过数十年的探索,研究证实其在细胞生长、分化、增殖和凋亡过程发挥重要作用,同时参与调控器官的形成发育、体积以及维持稳态^[9-10];此外,Hippo 通路参与细胞接触性抑制(细胞因互相接触而停止生长的一种生物学特性)的调节,YAP 的过表达会导致细胞接触性抑制的丧失^[11];Hippo 信号通路还参与了各种肿瘤的发生,在许多类型的肿瘤中存在 Hippo 通路的失活^[12-14]。

Hippo 通路核心分子在果蝇中主要包括 Hpo、Sav、Wts、Mats 及 Yki 蛋白,对应的人类同源蛋白分别为 Mst1/2、WW45、Lats、Mob1 及 YAP 蛋白。在上游信号输入因子如 Merlin 作用下^[15],启动核心激酶级联反应,首先 MST1/2 被活化,活化的 MST1/2 与 WW45(SAV) 结合后磷酸化 LATS1/2, LATS1/2 进一步与 MOB1 形成复合物,最后磷酸化 YAP/TAZ,磷酸化的 YAP/TAZ 被 14-3-3 蛋白募集并停留在细胞质中^[16],此后,磷酸化的 YAP/TAZ 继续被 CK1δ/ε 磷酸化,发生 SCFβ-TRCP 介导的 YAP/TAZ 泛素化降解^[17];当 Hippo 信号通路被阻断或失活,YAP/TAZ 不能被磷酸化,未被磷酸化的 YAP/TAZ 迁移进入细胞核。作为转录激活因子,与其他转录因子如 TEAD 结合,促进下游诸如 Cyclin E、AXL、CTGF、Cyr61 等靶基因的表达,从而发挥其调控细胞增殖以及细胞凋亡的作用。除了以上分子组成的经典 Hippo 信号级联模型,AGC 丝氨酸/苏氨酸 NDR1/2 激酶(STK38/STK38L)和 Ste20-like MAP4K 家族成员也是 Hippo 通路重要的新成员,其中 MAP4K 激酶家族可激活磷酸化 LATS1/2,从而通过磷酸化 YAP/TAZ 激活 Hippo 通路^[18]。NDR1/2 激酶可通过被核心分子 MST1/2 激活,进而磷酸化 YAP,激活 Hippo 通路^[19-20],见图 4。

2.2 Hippo 信号通路在中枢神经系统中的表达和作用机制

2.2.1 Hippo 通路分子在神经系统细胞中存在广泛高表达 CHENG 等^[21]利用小鼠大脑皮质神经胶质、神经元和血管细胞的 RNA-Seq 转录组测序^[22],经过研究表明 Hippo 信号通路核心组分,除了 MST1 和 MST2,其余均在脑内大多数细胞类型中高表达,包括星形胶质细胞、神经元、少突胶质祖细胞、新形成的少突胶质细胞、有髓鞘的少突胶质细胞、小胶质细胞和内皮细胞。共转录因子 YAP 在星形胶质细胞中存在显著高表达,其促增殖能力是反应性星形胶质细胞增生功能的基础。

2.2.2 Hippo 信号通路在中枢神经系统中参与调控神经发育 Hippo 信号通路能够调控细胞的增殖、分化,在生物的器官发育



图注:当 Hippo 通路开启时, MST1/2 的磷酸化激活 LATS1/2 进而磷酸化下游的 YAP/TAZ,通过与蛋白 14-3-3 相互作用导致其降解和胞质滞留,当 Hippo 通路关闭时,未磷酸化的 YAP 或 TAZ 在细胞核中相对富集,与其关键转录因子 TEAD1-4 和 Smads 结合,从而调节细胞的增殖、分化和凋亡。MST1/2: 哺乳动物 Ste20 样激酶 1/2; LATS1/2: 大肿瘤抑制因子 1/2; YAP: YES 相关蛋白; TEAD: TEA 结构域

图 4 | Hippo 通路的机制图

过程中尤为重要。对于神经系统发育的影响,该通路依然作用显著,POON 等^[23]在果蝇中研究发现,抑制 Hippo 通路能够增加幼虫胚胎后期成脑的体积,并且 Hippo 信号通路调控脑形成大小的作用是通过其底物 York1(YAP 同源物)实现的。该研究发现 Hippo 通路调节脑的大小是通过 3 种方式:增强神经干细胞的增殖能力、延长胚胎后期神经发生的时间、加快神经干细胞的细胞周期速度。另外一项研究也证实了 Hippo 信号通路参与调控神经系统的发育和器官大小,肝脏激酶 B1(liver kinase B1, LKB1)作为调节细胞极性、细胞增殖和应激反应的一种肿瘤抑制激酶^[24],其与 AMP 依赖的蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)通过调控核心激酶级联或直接通过 AMPK 磷酸化 YAP,抑制哺乳动物细胞和癌症模型中细胞的 YAP 活性^[25-26]。GAILITE 等^[27]也发现 LKB1 能够抑制果蝇视神经细胞的 Hippo 通路,LKB1 功能缺失能够诱导 YAP 靶基因的表达,从而加速细胞分裂和促进组织生长,同样的现象在中央大脑中也被证实。

2.2.3 Hippo 通路调控神经细胞的分化和增殖 越来越多的研究表明,Hippo 通路在调控神经干细胞分化中发挥着重要作用。在神经干细胞中,LATS1/2 激酶的失活通过诱导 YAP/TAZ 活化,引起大量细胞凋亡,并上调一系列与细胞生长和增殖相关的基因^[28]。当细胞接受到外界机械刺激时,YAP/TAZ 能作为转录激活因子,介导下游靶基因表达,参与神经干细胞分化^[29]。神经干细胞从静止态到激活,是对损伤做出应对进而维持组织稳态,Mts 的抑制可以增强神经干细胞中的 Hippo 信号,此外 Hippo 或 Warts 的缺失诱导果蝇神经系统中神经干细胞的生长和增殖,表明 Hippo 信号在维持神经干细胞静止中起关键作用^[30]。

神经嵴细胞的发育具有多潜能性,Hippo 信号通路可以影响神经嵴分化以及细胞增殖。KUMAR 等^[31]在鸟类胚胎中采用蛋白质电穿孔法降低或上调 YAP 基因活性,研究 YAP 对骨形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)、Wnt 蛋白的影响,证实它们之间相互作用进而调控鸟类胚胎发育过程中神经嵴的迁移。深入研究发现,Hippo 通路在神经嵴诱导、迁移、增殖、存活和分化中存在关键功能^[32]。

Hippo 信号通路同时也影响其他神经细胞分化,JUKAM 等^[33]在果蝇感光细胞中研究发现,Yki 通过抑制其负调控因子 Warts,而促进其正调控因子 Melted,实现自身的正反馈,从而引起神经细胞“全或无”的分化形式,使细胞分化成分别对蓝、

绿光敏感的 2 种表型。此外,有研究发现神经干细胞中的 YAPs 是介导皮质星形胶质细胞分化与增殖的必要条件^[34]。

综上所述,在神经系统的发育过程中, YAP 起着核心调控作用。YAP 的激活提高神经细胞的增殖能力进而增加器官的体积,同时 YAP 介导神经细胞分化。机体对 YAP 的调控,维持着神经细胞增殖、分化之间的动态平衡。

2.3 Hippo 信号通路在脊髓损伤中的作用及机制

2.3.1 Hippo 信号通路在神经突中的作用 神经元分化出轴突,并与树突彼此形成突触,在体内形成广泛而庞大的连接,神经元的连接保证了神经系统在传递信号时信息的完整性和及时性。而在脊髓损伤后,损伤部位轴突和树突的再生功能往往受到很大程度上的抑制,一是由于细胞的损伤造成神经突功能丧失,二是由于受到抑制性微环境的影响(胶质瘢痕形成、炎症刺激、氧化应激等)^[35-36],而 Hippo 通路主要在减少抑制性微环境影响中发挥调控作用。

EMOTO 等^[37]在果蝇 IV 类树枝状化神经元(drosophila class IV dendritic arborization neurons)中,发现 Hpo(Mst1/2 同源物)通过下游 2 个底物 Trc(属于 NDR 家族)、Wts(LATS1/2 同源物)激酶,分别调控树突的排列以及树突形态的维持,但是 Hpo 对轴突没有明显的影响。另有研究发现 NDR1/2 激酶(MOB1 的下游因子,与 LATS1/2 激酶同属 NDR 家族)的功能被抑制,可以促进哺乳动物锥体神经元树突伸长以及树突近端分支化^[38]。该研究进一步证实, NDR1/2 对树突的影响是分别通过接头蛋白相关激酶 1(AP-2 associated kinase1, AAK1)、Rabin8(a GDP/GTP exchange factor of Rab8 GTPase)进行调控的。除了 NDR 家族, Mob1 分子也影响轴突生长, SONG 等^[39]发现 PTEN-Akt-GSK-3 β 轴可以调控 Mob1,其中 GSK-3 β 介导 Mob1 的泛素化降解。过表达 Mob1 可以促进神经元轴突生长指标 NF200 以及 GAP43 表达,并在细胞和动物实验取得了一致的结果,提示 Mob1 在促进轴突伸长中的重要作用。

Hippo 通路介导轴突导向生长也被运用到组织工程学方法中, TONAZZINI 等^[40]使用纳米光栅作为生物相容性支架,研究 PC12 细胞和原代海马神经元的细胞间相互接触作用,他们发现轴突引导生长与纳米光栅的横向距离相关,并且轴突的引导生长与排列同时伴随 YAP 向细胞核移动。另外, SUN 等^[41]提取星形胶质细胞外泌体和脂多糖预激活的星形胶质细胞外泌体,证实脂多糖预激活的星形胶质细胞外泌体的作用强于星形胶质细胞外泌体,深入研究机制发现其通过激活 Hippo 通路,促进 MOB1 表达,降低 YAP 水平,促进轴突的生长。

以上研究提示, Hippo 家族在调控神经元神经突起方面发挥了重要的作用。在神经元发育过程中, Trc、Wts 分别调控树突的排列以及树突形态的维持,而抑制 NDR1/2 能够促进树突的伸长。至于 MOB1 促进神经元轴突伸长的具体机制还有待研究。未来可以关注 MOB1 是否通过影响 NDR 激酶或 YAP 调控轴突的伸长,以及 YAP 在神经干细胞和神经元中的更多潜在作用及其作用机制,利用细胞组织工程学手段引导轴突导向生长,见表 1。

2.3.2 Hippo 信号通路在成髓鞘中的作用 髓鞘对神经元的功能是至关重要的,髓鞘介导了神经元信号的传递,保证了轴突与周围组织绝缘,避免了干扰,并且髓鞘形成“跳跃式传导”保证了动作电位的快速传递,甚至还能介导受损的轴突再生^[42]。而在脊髓损伤后,受损的轴突不再有髓鞘包绕,少突胶质前体细胞虽大量增殖但不能分化成熟形成髓鞘^[43]。研究表明, Hippo 信号通路在髓鞘的形成中也有重要作用。

表 1 | Hippo 信号通路在神经突中的作用研究汇总

研究者	发表年份	研究动物	研究结果及意义
EMOTO 等 ^[37]	2006	果蝇	为 Hippo(Hpo) 对树突维持、平铺的生化 and 遗传学提供证据
ULTANIR 等 ^[38]	2012	大鼠和小鼠	NDR1/2 激酶的功能被抑制,可以促进哺乳动物锥体神经元树突伸长以及树突近端分支化
SONG 等 ^[39]	2018	小鼠	Hippo 通路分子 Mob1 通过 PTEN-Akt-GSK-3 β 可以促进神经元轴突生长
TONAZZINI 等 ^[40]	2020	小鼠	用纳米光栅(NGs)作为生物相容性支架,轴突的引导生长与排列同时伴随 YAP 向细胞核移动
SUN 等 ^[41]	2022	小鼠	激活的星形胶质细胞外泌体通过激活 Hippo, 促进 Mob1 表达,降低 YAP 水平,促进轴突生长

目前对于成髓鞘的研究主要在许旺细胞中展开,在髓鞘的伸长与抑制动态调控中均发挥作用。POITELON 等^[44]发现 YAP/TAZ 在许旺细胞早期增殖、神经生长以及成髓鞘过程中趋向于核定位,而在成熟的髓鞘中趋向于胞质定位, YAP/TAZ 受到机械信号刺激而激活,激活后的 YAP/TAZ 与其共转录因子 Tead 促进许旺细胞的增殖, YAP/TAZ 还参与调控层粘连蛋白受体的表达以及脂质的生物合成,这些作用介导了许旺细胞对轴突的径向排序以及髓鞘化。在轴突伸长过程中,髓鞘的伸长受到 YAP 的动态调控, YAP 促进髓鞘伸长,而激活 Hippo 通路可以抑制 YAP 的功能, FERNANDO 等^[45]发现髓鞘顶端的极性蛋白 Crb3 可以激活 Hippo 通路,抑制 YAP,限制髓鞘的伸长,从而保持髓鞘间适宜的距离。 GROVE 等^[46]的发现进一步证实了 YAP/TAZ 的成髓鞘能力,在神经损伤后,成熟许旺细胞需要 YAP/TAZ 来恢复周围的髓鞘形成,成年小鼠神经损伤并发轴突退行性变时, YAP/TAZ 显著消失,只有当轴突再生时,它们才会在许旺细胞中重新出现,缺乏 YAP/TAZ 的许旺细胞不能上调髓鞘相关基因,无法使再生轴突重新髓鞘化。 JEANETTE 等^[47]也发现缺乏 YAP/TAZ,许旺细胞会减少增殖, c-Jun 表达持续,并失去向有髓鞘的许旺细胞重新分化的能力,他们的研究表明, YAP 和 TAZ 是许旺细胞髓鞘化和再髓鞘化编程的潜在靶点。进一步研究发现 YAP 通过介导星形胶质细胞胆固醇合成影响髓鞘生长。胆固醇作为髓鞘的主要成分,主要在星形胶质细胞中合成,并运输到成年大脑中的少突胶质细胞和神经元, ZHANG 等^[48]在星形胶质细胞敲除 YAP 的小鼠中,通过 RNA 测序发现胆固醇合成基因明显下调,神经炎症浸润髓鞘更严重,神经元丢失更多。

通过以上研究结果看出, YAP/TAZ 在外周髓鞘形成过程中是动态变化的。早期 YAP/TAZ 的激活促进许旺细胞增殖;在神经元轴突伸长的过程中, YAP 的激活能够促使增生的髓鞘同时伸长,在成熟的髓鞘中, YAP/TAZ 活性降低,更趋向于胞质定位。星形胶质细胞 YAP 对于髓鞘的合成至关重要,见表 2。

表 2 | Hippo 信号通路在成髓鞘中的作用研究汇总表

研究者	发表年份	研究动物	研究结果及意义
POITELON 等 ^[44]	2016	小鼠	YAP/TAZ 参与调控层粘连蛋白受体的表达以及脂质的生物合成,这些作用介导了许旺细胞对轴突的径向排序以及髓鞘化
FERNANDO 等 ^[45]	2016	小鼠	髓鞘顶端的极性蛋白 Crb3 可以激活 Hippo 通路,抑制 YAP,限制髓鞘的伸长,从而保持髓鞘间适宜的距离
GROVE 等 ^[46]	2020	小鼠	缺乏 YAP/TAZ 的许旺细胞不能上调髓鞘相关基因,无法使再生轴突重新髓鞘化
JEANETTE 等 ^[47]	2021	小鼠	缺乏 YAP/TAZ,许旺细胞会减少增殖,持续 c-Jun 表达,并失去向有髓鞘的许旺细胞重新分化的能力
ZHANG 等 ^[48]	2021	小鼠	在星形胶质细胞敲除 YAP 的小鼠中,胆固醇合成基因明显下调,神经炎症浸润髓鞘更严重,神经元丢失更多

2.3.3 Hippo 信号通路在神经细胞炎症和凋亡中的作用 在脊髓损伤后, 脊髓的损伤部位迅速产生炎症反应。脊髓血管的破裂会导致脊髓神经细胞处于缺血缺氧状态, 并产生大量炎症因子, 介导脊髓的炎症反应并引起水肿^[48]。该过程还募集中性粒细胞、巨噬细胞等趋向损伤部位, 进一步加重炎症, 导致损伤部位神经元的微环境急剧变化, 并诱导神经元的凋亡及坏死^[49]。在这一过程中, 神经元 Hippo 通路相关信号分子发生了变化, 参与了细胞凋亡、自噬等过程。

脊髓损伤发生后, MST-1 通过诱导凋亡相关基因的表达, 启动凋亡程序。ZHANG 等^[50]发现脊髓损伤后脊髓运动神经元 MST-1 活性增高, 而 MST-1 功能的缺失引起脊髓运动神经元自噬通量增加, 可使运动神经元存活率提高。他们在动物实验中也证实了 MST-1 功能的缺失可以促进脊髓损伤后功能改善和突触存活。通过 Hippo 的上游酪氨酸激酶 c-Abl, 磷酸化 MST1, 可以调控氧化应激引起的神经元死亡^[51]。ZHANG 等^[52]的研究也证实 MST1 是一种促进细胞凋亡的激酶, 大鼠脑出血损伤模型中, MST1 的磷酸化在脑组织中显著增加, 通过 MST1 磷酸化抑制剂 (Xmu-mp-1) 和基因敲除可以有效减少 LATS1 和 YAP 的磷酸化, 从而减少神经元细胞凋亡和炎症反应。

除了神经元细胞, 在其他神经细胞中 Hippo 通路对炎症反应也存在调控作用, HUANG 等^[53]研究发现, 大鼠脑缺血再灌注损伤模型中, 通过 Xmu-mp-1 增加星形胶质细胞 YAP 核定位可以提高细胞活力, 减少神经元死亡和反应性星形胶质细胞增生, 同时减少炎症细胞因子的释放, 从而减轻脑缺血再灌注损伤氧化应激后的炎症反应。同样是在星形胶质细胞中, YU 等^[54]发现连接蛋白 43 过表达加重脑出血损伤后细胞凋亡和炎症反应, 使用连接蛋白 43 模拟肽 Gap19 可增加 YAP 的核转位, 降低水肿周围组织的炎症细胞因子水平, 并且 YAP 抑制剂维替波芬 (VP) 在体外可以逆转 Gap19 的抗炎作用, 证实星形胶质细胞 Gap19 是通过 YAP 调控炎症反应。在小胶质细胞介导的中枢炎症反应中, QING 等^[55]用淀粉样蛋白 β 诱导的小胶质细胞促炎细胞因子产生, 他们发现淀粉样蛋白 β 可降低小胶质细胞中 YAP 的表达。在小胶质细胞中过表达 YAP 可引起促炎细胞因子的表达下降。

因此, 在脊髓损伤后, 由于炎症或凋亡信号刺激, 神经元中的 MST1 被激活。MST1 通过诱导凋亡相关基因的表达, 启动凋亡程序, 通过抑制 MST1 有利于神经元的存活; 同样在星形胶质细胞以及小胶质细胞中过表达 YAP 有利于减轻氧化应激后的炎症反应, 由此可见, 通过抑制 Hippo 通路可以减轻神经元凋亡和神经功能缺损, 见表 3。

表 3 | Hippo 信号通路在神经细胞炎症和凋亡中的作用研究汇总

研究者	发表年份	研究对象	研究结果及意义
ZHANG 等 ^[50]	2017	小鼠	脊髓损伤后脊髓运动神经元 MST-1 活性增高, 而 MST-1 功能的缺失引起脊髓运动神经元自噬通量增加, 可使运动神经元存活率提高
ZHOU 等 ^[51]	2017	小鼠	酪氨酸激酶 c-Abl 通过磷酸化 MST1, 调控氧化应激引起的神经元死亡
ZHANG 等 ^[52]	2019	大鼠	通过 MST1 磷酸化抑制剂 (Xmu-mp-1) 和基因敲除可以有效减少 LATS1 和 YAP 的磷酸化, 从而减少神经元细胞凋亡和炎症反应
HUANG 等 ^[53]	2020	大鼠	在星形胶质细胞中增加 YAP 入核有利于减轻氧化应激后的炎症反应
YU 等 ^[54]	2020	小鼠	星形胶质细胞 Gap19(Cx43 模拟肽) 增加 YAP 核定位, 调控炎症反应
QING 等 ^[55]	2020	小鼠	在淀粉样蛋白 β 诱导的小胶质细胞中过表达 YAP 可引起促炎细胞因子的表达下降

2.3.4 Hippo 信号通路在胶质瘢痕中的作用 脊髓损伤后, 胶质瘢痕的形成造成了神经元的继发损伤。胶质瘢痕由星形胶质细

胞和成纤维细胞活化后产生, 形成了神经元周围的硬基质, 使轴突不能穿过瘢痕。同时该过程也形成了抑制性微环境, 使神经元再生功能被抑制^[56]。有研究显示, Hippo 信号通路不仅参与与瘢痕的形成, 也介导了瘢痕形成后的机械信号转导。

激活 Hippo 可以调控成纤维细胞增殖和迁移, MST1/2 的上游分子 Willin 在大鼠的坐骨神经中被发现, 通过激活 Hippo 通路可引起 LATS 和 YAP 的磷酸化, MOLEIRINHO 等^[57]发现, Willin 在坐骨神经中主要表达于成纤维细胞, 并在成纤维细胞中激活 Hippo 通路, 抑制成纤维细胞增殖, 但能够促进成纤维细胞的迁移。有研究显示, 肌成纤维细胞通过细胞表面整合素受体的机械传导感受细胞外基质张力, 激活 YAP 和 TAZ 转位到胞核, 促进包括结缔组织生长因子和血小板衍生生长因子在内的促生长基因的上调。结缔组织生长因子作为 YAP 的靶基因可以在斑马鱼脊髓损伤中促进损伤区神经胶质桥接、轴突再生^[58]。

在星形胶质细胞活化介导胶质瘢痕增生中, Hippo 通路发挥更重要的作用。HUANG 等^[59]发现 YAP 在星形胶质细胞中高表达, YAP 缺失提高了体外和体内星形胶质细胞的活化, 并且不依赖小胶质细胞的激活。小鼠星形胶质细胞 YAP 敲除表现出反应性星形胶质细胞增生。LI 等^[60]在许旺细胞中过表达 miR-124 促进了许旺细胞与星形胶质细胞整合, 并可能减弱星形胶质细胞成胶质瘢痕的能力, 转染 miR-124 的许旺细胞测序分析, 基因变化与 Hippo 信号通路的激活相关。与 HUANG 等发现不同, XIE 等^[61]在小鼠脊髓损伤模型中发现, 星形胶质细胞的 YAP 表达升高并被激活, 而条件性敲除 YAP 使星形胶质细胞增殖能力下降, 抑制了胶质瘢痕的形成, 这一过程抑制脊髓损伤后神经元的再生, 不利于损伤后小鼠功能恢复, 接着他们探究了 YAP 调控星形胶质细胞增殖的具体机制, 发现是通过 bFGF-RhoA-YAP-p27Kip1 轴介导的。通过对 RhoA-YAP 轴的深入研究发现, RhoA 在神经元和星形胶质细胞中以相反方式作用影响轴突再生, 在神经元中, RhoA 抑制轴突生长, 而在星形胶质细胞中, RhoA 通过驱动肌动蛋白微丝压紧而激活 YAP 信号, 抑制星形胶质细胞增生, 减少胶质瘢痕产生, 从而促进轴突再生, 因此, 在神经元中敲除 RhoA, 而在星形胶质细胞中保留 RhoA, 利用细胞类型特异性策略靶向特定细胞, 可明显减少胶质增生, 促进轴突生长^[62]。

综合以上研究, 作者认为 Hippo 通路对于星形胶质细胞的增殖以及胶质瘢痕具有调控作用, 但是具体调控方式有待进一步研究。作者认为在脊髓损伤早期星形胶质细胞形成有利于损伤部位的愈合, 形成受损轴突的“避风港”, 避免轴突接触炎症性环境。但是在损伤后期炎症消退后, 瘢痕的持续存在成为神经元再生的“壁垒”, 不利于神经元再生, 在瘢痕形成后, 细胞外基质的硬度增加, 通过机械信号激活 YAP/TAZ, 可能又促进成纤维细胞的增殖活化, 形成恶性循环。因此, 根据致伤时机以及细胞微环境合理调控胶质瘢痕非常重要, 见表 4。

3 总结与展望 Summary and prospects

3.1 既往他人该领域研究的贡献和存在的问题 随着基因研究的深入, Hippo 信号通路在生物体内越来越多的功能被发现, Hippo 信号通路参与调控细胞的增殖、凋亡、接触性抑制等, 在肿瘤的发生发展中也有重要作用。既往的研究表明, Hippo 信号通路在脊髓损伤中参与调控继发性脊髓损伤的多种病理反应机制, 包括神经突的生长、髓鞘的形成、神经细胞凋亡以及胶质瘢痕的形成过程, 虽然 Hippo 可以促进再生能力差或受损器官的再生 (如成年心脏和老年或患病小鼠的肝脏和肠道), 诱导神经细胞增殖分化, 并且调控神经组织修复, 但是近年研究发现,

表 4 | Hippo 信号通路在胶质瘢痕中的作用研究汇总

研究者	发表年份	研究对象	研究结果及意义
MOLEIRINHO 等 ^[57]	2013	小鼠	Willin 作为 MST1/2 的上游, 在成纤维细胞中激活 Hippo 通路, 抑制成纤维细胞增殖, 但促进其迁移
MOKALLED 等 ^[58]	2016	斑马鱼	斑马鱼脊髓损伤模型中, YAP 的靶基因 Ctgfa 可以促进损伤区神经胶质桥接, 轴突再生
HUANG 等 ^[59]	2016	小鼠	YAP 在星形胶质细胞中高表达, YAP 缺失提高了培养和体内星形胶质细胞的活化, 并且不依赖小胶质细胞的活化。小鼠星形胶质细胞 YAP 敲除表现出反应性星形胶质细胞增生
LI 等 ^[60]	2020	大鼠	许旺细胞中过表达 miR-124 促进许旺细胞与星形胶质细胞整合, 减轻胶质瘢痕。测序分析, 基因变化与 Hippo 信号通路的激活相关
XIE 等 ^[61]	2020	小鼠	在条件性敲除星形胶质细胞 YAP 小鼠脊髓损伤模型中发现, 抑制了胶质瘢痕的形成
STERN 等 ^[62]	2021	小鼠	特异性在神经元中敲除 RhoA, 而在星形胶质细胞中保留 RhoA, 利用细胞类型特异性策略靶向特定细胞, 可明显减少胶质增生, 促进轴突生长

Hippo 信号通路在人类多种恶性肿瘤中呈异常表达, 且与肿瘤的恶性表型以及患者的预后密切相关, YAP/TAZ 的长期激活也会触发小鼠的癌症发展, 治疗性激活 YAP/TAZ 可能会导致严重的不良反应, 目前仍无法准确预知其在脊髓损伤患者中使用的安全性, 未来仍有待于高质量动物及临床研究的支持。因此, 进一步的研究必须明确 Hippo 通路在再生医学中的前景和风险, 集中该通路的组织特异性效应, 并确定在不同情况下安全调控通路的方法。

3.2 作者综述区别于他人他篇的特点 既往关于脊髓损伤的通路研究主要集中于包括 Rho/Rock、Wnt、MAPK、Notch、TOR、JAK/STAT 等传统信号通路上, Hippo 通路作为新的热门通路因其在器官生长发育以及稳态中的作用逐渐被运用到脊髓损伤研究中来, 并且取得了一定的进展, 但并未有学者对其进行综述研究, 该文章根据目前研究, 重点阐述了 Hippo 信号通路在脊髓损伤中的作用及机制, 探究了该通路治疗脊髓损伤的可能靶向切入点, 强调脊髓损伤不同时机 Hippo 的动态调控作用。

3.3 综述的局限性 脊髓损伤再生的机制非常复杂, 受到年龄、损伤机制、环境、细胞微环境、转录因子、神经营养因子、免疫等多因素影响。脊髓损伤这个医学难题的攻克, 对受损脊髓再生机制的深层次探究和对影响因素的挖掘至关重要。目前的研究对于多种影响因素难以做到全面考虑, 单一从一个通路寻找靶向切入点完全攻克疾病的效果有待商榷, 未来仍有待于发掘新的影响因素, 展开信号通路间的相互作用以及细胞与微环境之间的研究, 剖析其规律, 进行多角度、立体化的治疗。另外, 目前 Hippo 通路作为脊髓损伤修复的证据主要来自小鼠和培养细胞的研究, 尚不清楚原代人体细胞和器官是否能以与当前模型细胞相同的方式对 Hippo 通路调控作出反应, 有必要评估人体组织中 Hippo 通路调控后可能产生的任何潜在有害作用。

3.4 综述的重要意义 脊髓损伤作为一种致残率极高的疾病, 目前的病理机制仍未完全明了, 并且缺乏有效的治疗手段。以细胞通路为理论的分子靶向治疗是目前研究的重点。通过此综述表明, 调控 Hippo 通路为脊髓损伤的分子靶向治疗、生物材料的开发提供了新的思路和治疗策略, 尽管目前还没有治疗脊髓损伤行之有效的方法, 但随着对 Hippo 信号通路研究的深入, 运用组织工程学方法结合生物材料的运用, 进行组织特异性靶向调控, 结合多模式治疗方案, 相信在未来可以据此制定合理的临床策略。

作者贡献: 通讯作者刘锦波、共同通讯作者宋志文负责立题、构思和设计综述框架。陶新负责资料收集和撰写论文。徐逸负责审核。

利益冲突: 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让: 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范: 该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南); 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次文字和图表查重; 文章经小同行外审专家双盲审稿, 同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

- [1] LI HL, XU H, LI YL, et al. Epidemiology of traumatic spinal cord injury in Tianjin, China: An 18-year retrospective study of 735 cases. *J Spinal Cord Med.* 2019;42(6):778-785.
- [2] AHUJA CS, NORI S, TETREULT L, et al. Traumatic Spinal Cord Injury- Repair and Regeneration. *Neurosurgery.* 2017;80(3S):S9-S22.
- [3] MCRAE J, SMITH C, EMMANUEL A, et al. The experiences of individuals with cervical spinal cord injury and their family during post-injury care in non-specialised and specialised units in UK. *BMC Health Serv Res.* 2020;20(1):783.
- [4] HACHEM LD, MOTHE AJ, TATOR CH. Unlocking the paradoxical endogenous stem cell response after spinal cord injury. *Stem Cells.* 2020;38(2):187-194.
- [5] O'SHEA TM, BURDA JE, SOFRONIEW MV. Cell biology of spinal cord injury and repair. *J Clin Invest.* 2017;127(9):3259-3270.
- [6] KIMURA T, HORIKOSHI Y, KURIYAGAWA C, et al. Rho/ROCK Pathway and Noncoding RNAs: Implications in Ischemic Stroke and Spinal Cord Injury. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21):11573.
- [7] CHENG P, LIAO HY, ZHANG HH. The role of Wnt/mTOR signaling in spinal cord injury. *J Clin Orthop Trauma.* 2022;25:101760.
- [8] ZAVVARIAN MM, ZHOU C, KAHNEMUYIPOUR S, et al. The MAPK Signaling Pathway Presents Novel Molecular Targets for Therapeutic Intervention after Traumatic Spinal Cord Injury: A Comparative Cross-Species Transcriptional Analysis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(23):12934.
- [9] BUTTITTA LA, EDGAR BA. How size is controlled: from Hippo to Yorkies. *Nat Cell Biol.* 2007;9(11):1225-1227.
- [10] YU FX, ZHAO B, GUAN KL. Hippo Pathway in Organ Size Control, Tissue Homeostasis, and Cancer. *Cell.* 2015;163(4):811-828.
- [11] ZHAO B, WEI X, LI W, et al. Inactivation of YAP oncoprotein by the Hippo pathway is involved in cell contact inhibition and tissue growth control. *Genes Dev.* 2007;21(21):2747-2761.
- [12] DEY A, VARELAS X, GUAN KL. Targeting the Hippo pathway in cancer, fibrosis, wound healing and regenerative medicine. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(7):480-494.
- [13] GONZÁLEZ-ALONSO P, ZAZO S, MARTÍN-APARICIO E, et al. The Hippo Pathway Transducers YAP1/TEAD Induce Acquired Resistance to Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *Cancers (Basel).* 2020; 12(5):1108.
- [14] HUANG Z, ZHOU JK, WANG K, et al. PDLIM1 Inhibits Tumor Metastasis Through Activating Hippo Signaling in Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology.* 2020; 71(5): 1643-1659.
- [15] YIN F, YU JZ, ZHENG YG, et al. Spatial organization of Hippo signaling at the plasma membrane mediated by the tumor suppressor Merlin/NF2. *Cell.* 2013;154(6):1342-1355.
- [16] DONG JX, FELDMANN G, HUANG JB, et al. Elucidation of a universal size-control mechanism in Drosophila and mammals. *Cell.* 2007; 130(6):1120-1133.
- [17] ZHAO B, LI L, TUMANENG K, et al. A coordinated phosphorylation by Lats and CK1 regulates YAP stability through SCF β -TRCP. *Genes Dev.* 2010;24(1):72-85.

- [18] MENG Z, MOROISHI T, MOTTIER-PAVIE V, et al. MAP4K family kinases act in parallel to MST1/2 to activate LATS1/2 in the Hippo pathway. *Nat Commun.* 2015;6:8357.
- [19] HERGOVICH A. The Roles of NDR Protein Kinases in Hippo Signalling. *Genes (Basel).* 2016;7(5):21.
- [20] EMOTO K. The growing role of the Hippo--NDR kinase signalling in neuronal development and disease. *J Biochem.* 2011;150(2):133-141.
- [21] CHENG J, WANG S, DONG Y, et al. The Role and Regulatory Mechanism of Hippo Signaling Components in the Neuronal System. *Front Immunol.* 2020;11:281.
- [22] ZHANG Y, CHEN K, SLOAN SA, et al. An RNA-sequencing transcriptome and splicing database of glia, neurons, and vascular cells of the cerebral cortex. *J Neurosci.* 2014;34(36):11929-11947.
- [23] POON CL, MITCHELL KA, KONDO S, et al. The Hippo Pathway Regulates Neuroblasts and Brain Size in *Drosophila melanogaster*. *Curr Biol.* 2016;26(8):1034-1042.
- [24] SHACKELFORD DB, SHAW RJ. The LKB1-AMPK pathway: metabolism and growth control in tumour suppression. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(8):563-575.
- [25] NGUYEN HB, BABCOCK JT, WELLS CD, et al. LKB1 tumor suppressor regulates AMP kinase/mTOR-independent cell growth and proliferation via the phosphorylation of Yap. *Oncogene.* 2013;32(35):4100-4109.
- [26] MO JS, MENG Z, KIM YC, et al. Cellular energy stress induces AMPK-mediated regulation of YAP and the Hippo pathway. *Nat Cell Biol.* 2015;17(4):500-510.
- [27] GAILITE I, AERNE BL, TAPON N. Differential control of Yorkie activity by LKB1/AMPK and the Hippo/Warts cascade in the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(37):E5169-5178.
- [28] LAVADO A, PARK JY, PARÉ J, et al. The Hippo Pathway Prevents YAP/TAZ-Driven Hypertranscription and Controls Neural Progenitor Number. *Dev Cell.* 2018;47(5):576-591.e8.
- [29] THOMPSON R, CHAN C. Signal transduction of the physical environment in the neural differentiation of stem cells. *Technology (Singap World Sci).* 2016;4(1):1-8.
- [30] DING R, WEYNANS K, BOSSING T, et al. The Hippo signalling pathway maintains quiescence in *Drosophila* neural stem cells. *Nat Commun.* 2016;7:10510.
- [31] KUMAR D, NITZAN E, KALCHEIM C. YAP promotes neural crest emigration through interactions with BMP and Wnt activities. *Cell Commun Signal.* 2019;17(1):69.
- [32] ZHAO X, LE TP, ERHARDT S, et al. Hippo-Yap Pathway Orchestrates Neural Crest Ontogenesis. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:706623.
- [33] JUKAM D, XIE B, RISTER J, et al. Opposite feedbacks in the Hippo pathway for growth control and neural fate. *Science.* 2013;342(6155):1238016.
- [34] HUANG Z, XIONG WC. Neogenin-YAP signaling in neocortical astrocytic differentiation. *Neurogenesis (Austin).* 2016;3(1):e1248735.
- [35] PETROVA V, EVA R. The Virtuous Cycle of Axon Growth: Axonal Transport of Growth-Promoting Machinery as an Intrinsic Determinant of Axon Regeneration. *Dev Neurobiol.* 2018;78(10):898-925.
- [36] O'DONOVAN KJ. Intrinsic Axonal Growth and the Drive for Regeneration. *Front Neurosci.* 2016;10:486.
- [37] EMOTO K, PARRISH JZ, JAN LY, et al. The tumour suppressor Hippo acts with the NDR kinases in dendritic tiling and maintenance. *Nature.* 2006;443(7108):210-213.
- [38] ULTANIR SK, HERTZ NT, LI G, et al. Chemical genetic identification of NDR1/2 kinase substrates AAK1 and Rabin8 Uncovers their roles in dendrite arborization and spine development. *Neuron.* 2012;73(6):1127-1142.
- [39] SONG Z, HAN X, ZOU H, et al. PTEN-GSK3 β -MOB1 axis controls neurite outgrowth in vitro and in vivo. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75(23):4445-4464.
- [40] TONAZZINI I, MASCIULLO C, SAVI E, et al. Neuronal contact guidance and YAP signaling on ultra-small nanogratings. *Sci Rep.* 2020;10(1):3742.
- [41] SUN H, CAO X, GONG A, et al. Extracellular vesicles derived from astrocytes facilitated neurite elongation by activating the Hippo pathway. *Exp Cell Res.* 2022;411(1):112937.
- [42] POPLAWSKI GHD, LIE R, HUNT M, et al. Adult Rat Myelin Enhances Axonal Outgrowth From Neural Stem Cells. *Sci Transl Med.* 2018;10(442):eaal2563.
- [43] BARNABÉ-HEIDER F, GÖRITZ C, SABELSTRÖM H, et al. Origin of new glial cells in intact and injured adult spinal cord. *Cell Stem Cell.* 2010;7:470-482.
- [44] POITELON Y, LOPEZ-ANIDO C, CATIGNAS K, et al. YAP and TAZ control peripheral myelination and the expression of laminin receptors in Schwann cells. *Nat Neurosci.* 2016;19(7):879-887.
- [45] FERNANDO RN, COTTER L, PERRIN-TRICAUD C, et al. Optimal myelin elongation relies on YAP activation by axonal growth and inhibition by Crb3/Hippo pathway. *Nat Commun.* 2016;7:12186.
- [46] GROVE M, LEE H, ZHAO H, et al. Axon-dependent expression of YAP/TAZ mediates Schwann cell remyelination but not proliferation after nerve injury. *Elife.* 2020;9:e50138.
- [47] JEANETTE H, MARZIALI LN, BHATIA U, et al. YAP and TAZ regulate Schwann cell proliferation and differentiation during peripheral nerve regeneration. *Glia.* 2021;69(4):1061-1074.
- [48] ZHANG J, XU X, LIU H, et al. Astrocytic YAP prevents the demyelination through promoting expression of cholesterol synthesis genes in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Cell Death Dis.* 2021;12(10):907.
- [49] GADANI SP, WALSH JT, LUKENS JR, et al. Dealing with Danger in the CNS: The Response of the Immune System to Injury. *Neuron.* 2015;87:47-62.
- [50] ZHANG M, TAO W, YUAN Z, et al. Mst-1 deficiency promotes post-traumatic spinal motor neuron survival via enhancement of autophagy flux. *Neurochem.* 2017;143(2):244-256.
- [51] ZHOU L, ZHANG Q, ZHANG P, et al. c-Abl-mediated Drp1 phosphorylation promotes oxidative stress-induced mitochondrial fragmentation and neuronal cell death. *Cell Death Dis.* 2017;8(10):e3117.
- [52] ZHANG P, WANG T, ZHANG D, et al. Exploration of MST1-Mediated Secondary Brain Injury Induced by Intracerebral Hemorrhage in Rats via Hippo Signaling Pathway. *Transl Stroke Res.* 2019;10(6):729-743.
- [53] 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. *Exp Neurol.* 2020;333:113431.
- [54] YU H, CAO X, LI W, et al. Targeting connexin 43 provides anti-inflammatory effects after intracerebral hemorrhage injury by regulating YAP signaling. *J Neuroinflammation.* 2020;17(1):322.
- [55] QING J, LIU X, WU Q, et al. Hippo/YAP Pathway Plays a Critical Role in Effect of GDNF Against A β -Induced Inflammation in Microglial Cells. *DNA Cell Biol.* 2020;39(6):1064-1071.
- [56] BRADBURY EJ, BURNSIDE ER. Moving beyond the glial scar for spinal cord repair. *Nat Commun.* 2019;10(1):3879.
- [57] MOLEIRINHO S, PATRICK C, TILSTON-LÜNEL AM, et al. Willin, an upstream component of the hippo signaling pathway, orchestrates mammalian peripheral nerve fibroblasts. *PLoS One.* 2013;8(4):e60028.
- [58] MOKALLED MH, PATRA C, DICKSON AL, et al. Injury-induced ctgfa directs glial bridging and spinal cord regeneration in zebrafish. *Science.* 2016;354(6312):630-634.
- [59] HUANG Z, WANG Y, HU G, et al. YAP Is a Critical Inducer of SOCS3, Preventing Reactive Astroglia. *Cereb Cortex.* 2016;26(5):2299-2310.
- [60] LI Z, YU Y, KANG J, et al. MicroRNA-124 Overexpression in Schwann Cells Promotes Schwann Cell-Astrocyte Integration and Inhibits Glial Scar Formation Ability. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:144.
- [61] XIE C, SHEN X, XU X, et al. Astrocytic YAP Promotes the Formation of Glia Scars and Neural Regeneration after Spinal Cord Injury. *J Neurosci.* 2020;40(13):2644-2662.
- [62] STERN S, HILTON BJ, BURNSIDE ER, et al. RhoA drives actin compaction to restrict axon regeneration and astrocyte reactivity after CNS injury. *Neuron.* 2021;109(21):3436-3455.e9.

(责任编辑: MZH, ZN, ZH)