

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2021.05.007

· 综述 ·

# Hippo-YAP 信号轴介导骨免疫调节种植体骨结合的研究进展

周安琪<sup>1</sup>, 刘佳怡<sup>1</sup>, 贾懿楠<sup>1</sup>, 向琳<sup>2</sup>

1. 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学院, 四川 成都(610041);

2. 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, 四川 成都(610041)

**【摘要】** 理想的骨结合与种植体周围良好的骨免疫特性密切相关,越来越多的体内外研究发现Hippo-YAP信号通路参与了这一生物学进程。本文就Hippo-YAP信号轴介导的种植体周骨免疫效应作一综述。目前研究表明,Hippo-YAP信号轴可能通过调节成骨相关细胞的成骨分化和巨噬细胞的极化方向影响种植体周骨免疫微环境,从而在调控种植体骨结合进程中发挥作用。此外,笔者还对Hippo-YAP信号在调控成骨相关细胞成骨行为和巨噬细胞极化方向中的作用差异分别进行了分析,这种差异可能与成骨相关细胞成熟度和巨噬细胞的异质性等因素有关。未来的研究可以更关注Hippo-YAP促进成骨的条件和调控免疫微环境的内在规律。

**【关键词】** 骨结合; 骨修复; Hippo-YAP信号轴; 骨免疫; 种植体; 成骨; 骨重建; 巨噬细胞

**【中图分类号】** R782 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2021)05-0334-06

开放科学(资源服务)标识码(OSID)

**【引用著录格式】** 周安琪,刘佳怡,贾懿楠,等. Hippo-YAP信号轴介导骨免疫调节种植体骨结合的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2021, 29(5): 334-339. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2021.05.007.

**Research progress on the Hippo-YAP signaling pathway mediated osteoimmunology in modulating implant osseointegration** ZHOU Anqi<sup>1</sup>, LIU Jiayi<sup>1</sup>, JIA Yinan<sup>1</sup>, XIANG Lin<sup>2</sup>. 1. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases, Department of Oral Implantology, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China  
Corresponding author: XIANG Lin, Email: dentistxiang@126.com, Tel: 86-28-85503579

**【Abstract】** Ideal osseointegration is intimately related to favorable osteoimmune properties around dental implants. An increasing number of *in vitro* and *in vivo* studies have indicated that the Hippo-YAP signaling pathway is involved in this biological process. In this article, the implicated roles of Hippo-YAP the signaling axis in peri-implant osteoimmunology were summarized by reviewing relevant evolving literature. The discrepancy concerning the Hippo-YAP signaling regulatory effect on osteogenesis and polarization direction were analyzed as well as propose the potential mechanism, which may be caused by the maturation of osteogenesis-related cells and heterogeneity of macrophages. More attention should be given to the requirements of promoting osteogenesis and patterns of regulating the immune microenvironment by Hippo-YAP in future studies.

**【Key words】** osseointegration; bone repair; Hippo-YAP signaling pathway; osteoimmunology; implants; osteogenesis; bone remodeling; macrophages

**J Prev Treat Stomatol Dis, 2021, 29(5): 334-339.**

**【Competing interests】** The authors declare no competing interests.

**【收稿日期】** 2020-06-07; **【修回日期】** 2020-11-24

**【基金项目】** 国家自然科学基金项目(81701007);中央高校基本科研业务费专项资金(2018SCUH0006);四川大学华西口腔医学院(华西口腔医院)科研经费资助项目(RCDWJS2020-6);四川大学华西口腔医院基础与应用基础研究项目(RD-02-201902)

**【作者简介】** 周安琪,本科,Email: zhouaq0225@163.com

**【通信作者】** 向琳,副教授,博士,Email: dentistxiang@126.com, Tel: 86-28-85503579

This study was supported by the grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 81701007); Fundamental Research Funds for the Central Universities (No. 2018SCUH0006); Research Funding from West China School/Hospital of Stomatology Sichuan University (No. RCDWJS2020-6); Basic and Applied Basic Research Projects of West China Hospital of Stomatology of Sichuan University (No. RD-02-201902).

随着社会经济文化水平的提高和人口老龄化负担日益加重,当今社会对种植修复的治疗需求增加迅速,理想的骨结合是牙种植成功的关键,种植体表面与宿主骨之间的骨结合不足是牙种植失败最主要的原因<sup>[1]</sup>。理想的骨结合依赖于种植体周围良好的成骨与免疫特性。成骨细胞、破骨细胞、骨细胞等成骨相关细胞构成动态平衡,促进种植体周围的新骨形成,是种植体获得稳定性与功能性所必需<sup>[2]</sup>。作为天然骨组织中的异物成分,种植体的长期稳定结合依赖于适宜的局部免疫微环境和适当的骨免疫调节,而这又和种植体周围免疫细胞群的活动息息相关<sup>[3]</sup>。大量证据表明,在多种信号与通路的介导下,良好的免疫微环境可提高新骨形成和血管生成的速度,从而达到更为理想的骨结合效果<sup>[1]</sup>。

Hippo-YAP通路广泛参与调节器官大小、组织再生与肿瘤发生发展的信号转导。Hippo通路可感知和响应细胞间接触、细胞极性上游生物力学信号,使哺乳动物STE20样激酶1/2(mammalian sterile 20-like kinase, MST1/2)和衔接蛋白1(salvador homolog 1, SAV1)被磷酸化,以激活大肿瘤抑制因子1/2(large tumor suppressor 1/2, LATS1/2)和调节蛋白MOB1A/B复合体,从而诱发下游信号响应<sup>[4]</sup>。Yes相关蛋白(yes-associated protein, YAP)是Hippo通路下游的关键效应子,Hippo通路通过上述信号级联反应负性调节YAP的活性,从而在结构域转录因子(transcriptional enhanced associate domain, TEAD)的介导下参与靶基因表达水平的调控,以影响细胞增殖分化等特性。此外,颅面部器官的正常发育也需要Hippo-YAP通路的参与<sup>[5]</sup>。由此提示,Hippo-YAP可能在骨免疫介导的骨结合中具有潜在的影响。

## 1 骨免疫对骨结合进程的影响

Arron等<sup>[6-7]</sup>率先提出骨免疫概念,强调骨骼系统与免疫系统之间的相互作用关系。一方面,骨骼系统细胞通过分泌关键细胞因子对免疫微环境产生调节;另一方面,免疫细胞的活动对于类风湿

性关节炎、牙周炎等疾病的发生发展及骨修复进程具有重要意义<sup>[7-8]</sup>。作为连接骨骼系统与免疫系统的桥梁,骨免疫调节在人体多种重要生物学进程中都发挥着关键作用。

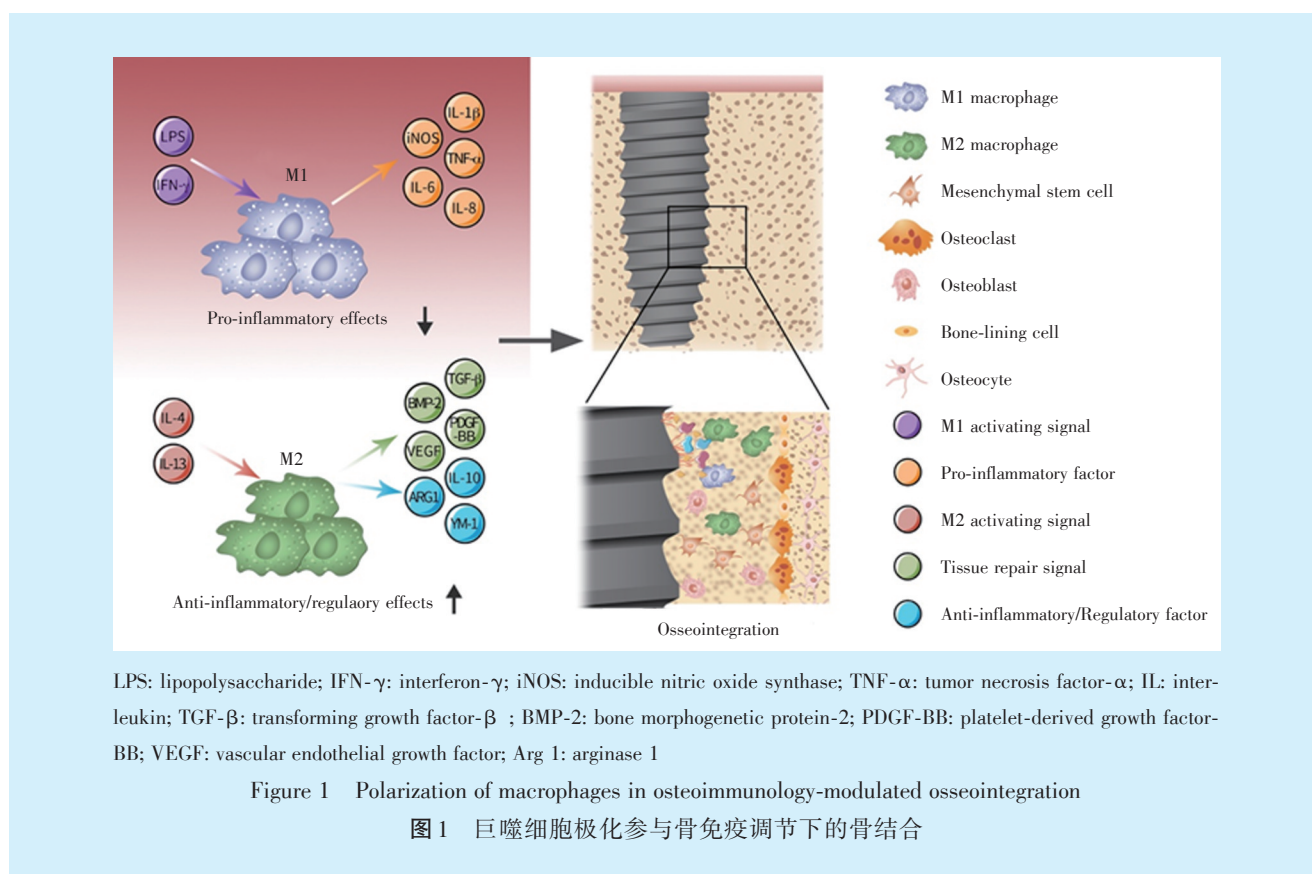
发生在种植体周围组织的炎症反应通常会被视为一种病理过程,然而,目前研究者们对于骨结合进程中免疫炎症反应的认识有所更新。骨结合是一个复杂的生物学过程,依赖于多种免疫细胞所构成的动态平衡。作为响应生物材料反应的核心成员,巨噬细胞在骨组织的免疫调节中发挥了重要作用<sup>[9]</sup>。根据激活方式、分泌的细胞因子与功能不同,巨噬细胞可分为经典活化的巨噬细胞(M1)和选择性活化的巨噬细胞(M2)。M1可促进炎症发生发展,其过度激活可使种植体周纤维异常增生,导致骨结合失败;而M2则作为主导抗炎/调节作用的细胞类型,吸附种植体周围的细胞、蛋白质和其他生物活性介质,在骨结合进程中起决定性作用<sup>[10]</sup>。

巨噬细胞的极化并不是“非黑即白”,很难在体内看到真正处于上述两种极端极化状态的巨噬细胞,因为大多数情况下巨噬细胞会在其“极化谱”上以一种兼具M1和M2特征的过渡状态存在<sup>[10-11]</sup>。尽管现在已有学者在M1和M2的基础上将巨噬细胞分成了更多的亚型,或是提出了其他分型方式,但由于M1、M2是两大主要表型,可通过确定的表面标志物进行观察,且已有研究证实,种植体骨结合进程中有M1/M2相关基因的参与<sup>[12]</sup>。所以,沿M1和M2方向调控巨噬细胞的极化有望起到影响炎症和再生微环境的作用,从而调节骨结合进程(图1)。因此,经典的分型方式仍然适用。除巨噬细胞以外,还有一些其他的免疫细胞同样在讨论范畴之内,如T淋巴细胞<sup>[13]</sup>和肥大细胞<sup>[14]</sup>等,这些细胞也有望在骨免疫介导的骨结合中发挥其独特的作用。

## 2 Hippo-YAP通路对骨免疫相关细胞的调控作用及其机制

### 2.1 Hippo-YAP信号对成骨相关细胞的影响

Hippo-YAP信号对骨髓间充质干细胞(bone



mesenchymal stem cells, BMSCs)的成骨分化有着显著的影响。研究者们发现 Hippo 通路被激活后,在 Hippo-YAP 轴的介导下, BMSCs 的成骨分化被显著抑制<sup>[15]</sup>。在降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 的诱导下,受体活性修饰蛋白 1 (receptor activity modifiyins protein, RAMP1) 通过 Hippo-YAP 通路促进 BMSCs 成骨分化<sup>[16]</sup>。进一步研究发现, Hippo 通路在 MSCs 成脂肪、成骨的竞争性分化中具有重要的影响,即 YAP 可促进 MSCs 骨向分化而抑制其成脂分化<sup>[17]</sup>。然而,与上述结果不同的是, Seo 等<sup>[18]</sup>观察到, SOX2-YAP1 轴对 BMSCs 的成骨分化具有明显的抑制作用,其机制可能与分泌型蛋白 Dickkopf-1 (DKK1) 介导的 YAP1/ $\beta$ -catenin 对 Wnt 信号转导的破坏有关。

Hippo-YAP 通路还可通过多种分子机制参与成骨细胞的分化。YAP 抑制可导致 MSCs 中配体 BMP2a 表达水平降低,从而使周围成骨细胞中的 BMP 信号受到严重损伤,即 YAP 通过非细胞自主的方式下调成骨细胞的骨向分化<sup>[19]</sup>。另一体内研究表明,抑制先天性脊柱侧凸患者中错义突变基因表达,可导致 YAP 核易位,从而通过促进相关靶基因的表达加速成骨细胞的矿化过程<sup>[20]</sup>。尽管已

有一定证据表明 Hippo-YAP 在骨代谢和骨形成中起关键作用,但研究者们对于 Hippo-YAP 通路在成骨细胞分化中具体的调节效果仍有所争议。实验证明,钛离子发挥对局部骨组织毒性的机制是通过诱导 YAP 的去磷酸化及其在细胞核中的表达,从而抑制成骨细胞的成骨分化,最终导致周围骨组织的损伤,而敲除 YAP 则在一定程度上降低了这种钛离子对骨组织的损害;但同时也必须明确, Hippo-YAP 并非调节成骨细胞行为的唯一生物信号<sup>[21]</sup>。

骨形成和骨吸收之间的动态平衡对建立理想的骨结合具有重要意义,而越来越多的证据表明, Hippo-YAP 轴可调节破骨细胞生成和骨吸收活性,从而影响骨稳态。骨髓来源的巨噬细胞 (bone marrow-derived macrophages, BMMs) 中 MST2 缺失促进了破骨细胞的分化,相反 MST2 的过表达则会抑制其分化<sup>[22]</sup>。研究证实,抑制 YAP1 及其与主要转录因子 TEADs 的联系减少了破骨细胞的形成及其骨吸收<sup>[23]</sup>。由此猜想, Hippo-YAP 轴可能是研究破骨细胞形成精细调控机制的切入点之一<sup>[24]</sup>。成骨细胞和破骨细胞之间的相互作用以非细胞自主的模式影响着骨重塑。研究发现,成骨细胞中的机械

传感蛋白 PIEZO1 可促进 YAP 的核易位,并通过 PIEZO1-YAP 轴增加 II 型和 IX 型胶原的表达,从而对破骨细胞的吸收活性产生抑制作用<sup>[25]</sup>。

有关骨细胞中 Hippo-YAP 信号转导机制的研究并不多见。但实际上,骨细胞在骨陷窝-小管系统的结构基础上相互连接和沟通,其功能活性对于维持骨代谢与骨重塑的长期稳定具有关键作用。研究显示,骨细胞中缺乏 YAP/TAZ 可导致体内骨量累积受阻、骨基质胶原蛋白减少及机械强度降低,而这种影响可能与骨陷窝-小管系统重塑过程受损有关<sup>[26]</sup>。但 Hippo-YAP 通路对骨细胞更深层的作用机制及这一过程所涉及到的其他信号转导还有待进一步阐明。

## 2.2 Hippo-YAP 通路对免疫细胞的调节

巨噬细胞作为骨免疫进程的主要参与者,可通过响应多种生物信号以适应微环境的变化,包括 Hippo-YAP 信号。但据目前已发表的文献,研究者们对于 YAP 在巨噬细胞向 M1 和 M2 表型极化中所起的作用仍有争议。有研究认为,Wnt5a 通过诱导 YAP/TAZ 可促进巨噬细胞 M2 极化<sup>[27]</sup>,且在髓系 YAP 特异性敲除的小鼠中,M1 特征性促炎因子肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和白细胞介素 1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 的表达增强,同时 M2 特征性抗炎因子 IL-10 和转化生长因子  $\beta$ 1 (transforming growth factor - $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1) 的表达减弱<sup>[28]</sup>。然而,另有研究发现,YAP 对巨噬细胞的极化具有相反的调节方向。Zhou 等<sup>[29]</sup> 研究结果指出,YAP 可促进巨噬细胞向 M1 型极化,并抑制其 M2 极化;在特异性敲除髓系 YAP 后,IL-10 表达显著升高,同时 IL-1 $\beta$  的表达被抑制,但 TNF- $\alpha$ 1 的水平却未受明显影响,与上述研究相矛盾。

除巨噬细胞外,还有一些其他类型的免疫细胞也属于讨论范围之内,因为这些细胞主导了植入早期的炎症反应。而目前,有关这些免疫细胞的研究大多尚未涉及到种植体的骨结合过程。在今后的研究中,可就 Hippo-YAP 通路在种植体周早期炎症反应中的作用进行探究,以进一步丰富 Hippo-YAP 调节种植体周骨免疫进程的机制。

## 3 Hippo-YAP 在成骨相关细胞中作用差异的潜在机制

首先,Hippo-YAP 通路可能在骨细胞的不同成熟阶段发挥不同作用,即 YAP 的成骨促进效应是依赖于骨细胞成熟度的,这也解释了为什么在骨

细胞分化早期(MSCs 和成骨细胞)中会出现负面结果。在间充质干细胞和早期成骨细胞中,YAP/TAZ 抑制它们向成熟成骨细胞分化,从而导致骨量减少;然而,成熟成骨细胞和骨细胞中 YAP/TAZ 的表达则增加了成骨细胞的数量并促进了新骨的形成<sup>[30]</sup>。而这种抑制成骨行为的效应可能与 YAP 破坏了 Wnt 信号的转导有关<sup>[18,30]</sup>。

Hippo-YAP 不仅能通过细胞自主调节影响细胞的成骨功能,而且可通过“非细胞自主模式”发挥对周围细胞成骨行为的调控作用<sup>[19,25]</sup>。此外,有研究提示 YAP 对成骨行为的调节可能与健康和炎症状态下的局部骨组织微环境差异有关<sup>[31]</sup>。

目前研究者们似乎很难就引起 Hippo-YAP 成骨作用差异的内在机制达成共识。因此笔者建议,未来的研究可重点关注 Hippo-YAP 促进成骨的条件,这对于深入理解 Hippo-YAP 通路功能及挖掘其潜在临床价值具有重要意义。

## 4 YAP 对巨噬细胞极化的影响尚待阐明

如前所述,目前不同的研究对于巨噬细胞中 YAP 的表达及 YAP 对巨噬细胞极化的影响存在争议。笔者对导致这些研究得出不同结论的原因进行了分析,为揭示巨噬细胞 YAP 的表达规律及其更深层次的内涵提供思路,同时也对未来的研究方向进行了一些展望。

巨噬细胞的不同来源可能导致实验结果的差异。前述某些研究并没有对骨髓来源的巨噬细胞(bone marrow-derived macrophages, BMMs)和腹腔巨噬细胞(peritoneal macrophages, PMs)进行区分<sup>[29]</sup>。但事实上,巨噬细胞的极化特征可能受到来源差异的影响。由于 BMMs 和 PMs 中编码巨噬细胞的表面标记和可溶性介质的 M1/M2 相关基因的表达水平不同,BMMs 和 PMs 表型和细胞功能便可能存在一定差异<sup>[32]</sup>。此外,研究人员比较发现 BMMs 和 PMs 在三维环境中的吞噬和移行能力也有所不同<sup>[33-34]</sup>。

因此,评估不同来源的巨噬细胞的异质性对提高相关研究(尤其是涉及到巨噬细胞向 M1、M2 极化倾向性的研究)的严谨性与应用价值具有重要意义;而如何选择最合适的细胞模型来模拟体内巨噬细胞的极化过程,发掘其在疾病中的作用机制,也仍待进一步阐明。

近年来在巨噬细胞的研究中,现有的分型模式也越来越丰富。考虑到不同巨噬细胞群之间巨大的生物学差异,研究人员在 M1/M2 二分法的基

基础上确定了更多的亚型,扩展了巨噬细胞分型的定义。例如,M2可根据不同的激活因子细分为M2a、M2b和M2c,且表现出不同的生物学特征与效应<sup>[35]</sup>。除此之外,还有更多的分型方式被不断提出,从而更加精准地描述特定的巨噬细胞群,如抗酒石酸酸性磷酸酶阳性(tartrate-resistant acid phosphatase-positive, TRAP<sup>+</sup>)巨噬细胞<sup>[36]</sup>。巨噬细胞的分型方式已不再单一,在未来的研究中,可考虑根据实验目的将更多的分型方式纳入考量。

## 5 小结

理想的骨结合本质上取决于良好的骨免疫特性,而Hippo-YAP信号通路可通过影响种植体周的骨免疫响应在骨结合进程中发挥着多重调节作用。综上所述,以Hippo-YAP信号轴为切入点探究改善骨结合的方式,有望为临床上骨结合不佳病例的治疗提供新思路。

**【Author contributions】** Zhou AQ wrote the article. Liu JY designed the figure. Jia YN collected the references. Xiang L revised the article. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

## 参考文献

- [1] Bai L, Du Z, Du J, et al. A multifaceted coating on Titanium dictates osteoimmunomodulation and osteo/angio-genesis towards ameliorative osseointegration[J]. *Biomaterials*, 2018, 162(162): 154-169. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.02.010.
- [2] Insua A, Monje A, Wang HL, et al. Basis of bone metabolism around dental implants during osseointegration and peri-implant bone loss[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2017, 105(7): 2075-2089. doi: 10.1002/jbm.a.36060.
- [3] Bai L, Liu Y, Du Z, et al. Differential effect of hydroxyapatite nanoparticle versus nano-rod decorated Titanium micro-surface on osseointegration[J]. *Acta Biomater*, 2018, 76: 344-358. doi: 10.1016/j.actbio.2018.06.023.
- [4] Xiang L, Yu H, Zhang X, et al. The versatile hippo pathway in oral-maxillofacial development and bone remodeling[J]. *Dev Biol*, 2018, 440(2): 53-63. doi: 10.1016/j.ydbio.2018.05.017.
- [5] 郭佩佩, 王长琛, 杨美蓉, 等. Hippo通路在颅面器官发育中的作用[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2020, 28(2): 223-225. doi: 10.13404/j.cnki.cjbhh.2020.02.033.  
Guo PP, Wang CC, Yang MR, et al. Hippo signaling pathway in craniofacial organ development[J]. *Chin J Birth Health Hered*, 2020, 28(2): 223-225. doi: 10.13404/j.cnki.cjbhh.2020.02.033.
- [6] Arron JR, Choi Y. Bone versus immune system[J]. *Nature*, 2000, 408(6812): 535-536. doi: 10.1038/35046196.
- [7] Tsukasaki M, Takayanagi H. Osteoimmunology: evolving concepts in bone-immune interactions in health and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(10): 626-642. doi: 10.1038/s41577-019-0178-8.
- [8] 张欣, 谢加兵. 骨髓间充质干细胞旁分泌: 在血管生成、免疫及炎症调整方面的作用[J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(1): 139-143. doi: 10.3969/j.issn.2095-4344.0527.  
Zhang X, Xie JB. Paracrine actions of bone marrow mesenchymal stem cells: angiogenesis, immunoregulation, and inflammatory regulation[J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2019, 23(1): 139-143. doi: 10.3969/j.issn.2095-4344.0527.
- [9] Lee JWY, Bance ML. Physiology of osseointegration[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2019, 52(2): 231-242. doi: 10.1016/j.otc.2018.11.004.
- [10] Brown BN, Haschak MJ, Lopresti ST, et al. Effects of age-related shifts in cellular function and local microenvironment upon the innate immune response to implants[J]. *Semin Immunol*, 2017, 29(29): 24-32. doi: 10.1016/j.smim.2017.05.001.
- [11] Davies LC, Taylor PR. Tissue-resident macrophages: then and now [J]. *Immunology*, 2015, 144(4): 541-548. doi: 10.1111/imm.12451.
- [12] Yuan Y, Jiang Y, Wang B, et al. Deficiency of calcitonin gene-related peptide affects macrophage polarization in osseointegration [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 733. doi: 10.3389/fphys.2020.00733.
- [13] Singhatanadgit W, Toso M, Pratheepsawangwong B, et al. Titanium dioxide nanotubes of defined diameter enhance mesenchymal stem cell proliferation via JNK-and ERK-dependent up-regulation of fibroblast growth factor-2 by T lymphocytes[J]. *J Biomater Appl*, 2019, 33(7): 997-1010. doi: 10.1177/0885328218816565.
- [14] Marcatti AW, Marino MV, Tambasco DP, et al. Nanotextured Titanium surfaces stimulate spreading, migration, and growth of rat mast cells: Nanotextured Titanium surfaces stimulate mast cells[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2017, 105(8): 2150-2161. doi: 10.1002/jbm.a.36076.
- [15] An J, Li G, Zhang J, et al. GNAS knockdown suppresses osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells via activation of Hippo signaling pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12): 22299-22310. doi: 10.1002/jcp.28796.
- [16] Zhang Q, Guo Y, Yu H, et al. Receptor activity-modifying protein 1 regulates the phenotypic expression of BMSCs via the Hippo/Yap pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 13969-13976. doi: 10.1002/jcp.28082.
- [17] Lorthongpanich C, Thumanu K, Tangkiettrakul K, et al. YAP as a key regulator of adipo-osteogenic differentiation in human MSCs [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 402. doi: 10.1186/s13287-019-1494-4.
- [18] Seo E, Basu-Roy U, Gunaratne PH, et al. SOX2 regulates YAP1 to maintain stemness and determine cell fate in the Osteo-Adipo lineage[J]. *Cell Rep*, 2013, 3(6): 2075-2087. doi: 10.1016/j.celrep.2013.05.029.
- [19] Brandão AS, Bensimon-Brito A, Lourenço R, et al. Yap induces osteoblast differentiation by modulating Bmp signalling during zebrafish caudal fin regeneration[J]. *J Cell Sci*, 2019, 132(22): jcs231993. doi: 10.1242/jcs.231993.
- [20] Murakami K, Kikugawa S, Kobayashi Y, et al. Olfactomedin-like protein OLFML1 inhibits Hippo signaling and mineralization in osteoblasts[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 505(2): 419-

425. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.09.112.
- [21] Zhu W, Ming P, Qiu J, et al. Effect of Titanium ions on the hippo/YAP signaling pathway in regulating biological behaviors of MC3T3-E1 osteoblasts: regulation of osteoblasts by Ti ions via hippo/YAP[J]. *J Appl Toxicol*, 2018, 38(6): 824-833.
- [22] Lee J, Youn B, Kim K, et al. Mst2 controls bone homeostasis by regulating osteoclast and osteoblast differentiation[J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30(9): 1597-1607. doi: 10.1002/jbmr.2503.
- [23] Zhao L, Guan H, Song C, et al. YAP1 is essential for osteoclastogenesis through a TEADs-dependent mechanism[J]. *Bone*, 2018, 110(110): 177-186. doi: 10.1016/j.bone.2018.01.035.
- [24] Li S, Li Q, Zhu Y, et al. GDF15 induced by compressive force contributes to osteoclast differentiation in human periodontal ligament cells[J]. *Exp Cell Res*, 2020, 387(1): 111745. doi: 10.1016/j.yexcr.2019.111745.
- [25] Wang L, You X, Lotinun S, et al. Mechanical sensing protein PIEZO1 regulates bone homeostasis via osteoblast - osteoclast crosstalk[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 282. doi: 10.1038/s41467-019-14146-6.
- [26] Kegelman CD, Coulombe JC, Jordan KM, et al. YAP and TAZ mediate osteocyte perilacunar/canalicular remodeling[J]. *J Bone Miner Res*, 2020, 35(1): 196-210. doi: 10.1002/jbmr.3876.
- [27] Feng Y, Liang Y, Zhu X, et al. The signaling protein Wnt5a promotes TGF $\beta$ 1-mediated macrophage polarization and kidney fibrosis by inducing the transcriptional regulators Yap/Taz[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(50): 19290-19302. doi:10.1074/jbc.RA118.005457.
- [28] Li C, Jin Y, Wei S, et al. Hippo signaling controls NLR family pyrin domain containing 3 activation and governs immunoregulation of mesenchymal stem cells in mouse liver injury[J]. *Hepatology*, 2019, 70(5): 1714-1731. doi: 10.1002/hep.30700.
- [29] Zhou X, Li W, Wang S, et al. YAP aggravates inflammatory bowel disease by regulating M1/M2 macrophage polarization and gut microbial homeostasis[J]. *Cell Rep*, 2019, 27(4): 1176-1189.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2019.03.028.
- [30] 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(112): 1-9. doi: 10.1016/j.bone.2018.04.001.
- [31] Yang B, Sun H, Xu X, et al. YAP1 inhibits the induction of TNF- $\alpha$ -stimulated bone-resorbing mediators by suppressing the NF- $\kappa$ B signaling pathway in MC3T3-E1 cells[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(5): 4698-4708. doi: 10.1002/jcp.29348.
- [32] Bisgaard LS, Mogensen CK, Rosendahl A, et al. Bone marrow-derived and peritoneal macrophages have different inflammatory response to oxLDL and M1/M2 marker expression-implications for atherosclerosis research[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 35234. doi:10.1038/srep35234.
- [33] Linehan E, Dombrowski Y, Snoddy R, et al. Aging impairs peritoneal but not bone marrow-derived macrophage phagocytosis[J]. *Aging Cell*, 2014, 13(4): 699-708.
- [34] Cougoule C, Van Goethem E, Le Cabec V, et al. Blood leukocytes and macrophages of various phenotypes have distinct abilities to form podosomes and to migrate in 3D environments[J]. *Eur J Cell Biol*, 2012, 91(11/12): 938-949. doi: 10.1016/j.ejcb.2012.07.002.
- [35] Mantovani A, Sica A, Sozzani S, et al. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization[J]. *Trends Immunol*, 2004, 25(12): 677-686. doi: 10.1016/j.it.2004.09.015.
- [36] Gao B, Deng R, Chai Y, et al. Macrophage-lineage TRAP+ cells recruit periosteum-derived cells for periosteal osteogenesis and regeneration[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(6): 2578-2594. doi: 10.1172/JCI98857.

(编辑 罗燕鸿)



官网



公众号