

本文引用: 柴奥慙, 杨晶晶, 廖海含, 等. Hippo 信号通路在心肌梗死中的作用及其研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(2): 175-179.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-02-0175-05

· 文献综述 ·

Hippo 信号通路在心肌梗死中的作用及其研究进展

柴奥慙^{1,2}, 杨晶晶³, 廖海含⁴, 冯永文⁵

(广州医科大学附属深圳市第二人民医院 1. 全科医学科, 5. 重症医学科, 广东省深圳市 518035;
2. 深圳市罗湖医院集团, 广东省深圳市 518001; 3. 广东省人民医院内科, 广东省广州市 510080;
4. 武汉大学人民医院心血管内科, 湖北省武汉市 430060)

[关键词] Hippo 信号通路; 心肌梗死; 心肌细胞

[摘要] 心血管疾病是威胁人类健康的头号疾病, 心肌梗死通常发病急且死亡率高, 给病人及其家属带来了巨大负担。如何减少心肌细胞死亡是治疗心肌梗死主要的方式。虽然冠状动脉介入治疗可以在心肌梗死后重建冠状动脉血流, 但由血运重建带来的缺血再灌注损伤同样会损伤心肌细胞, 导致心肌细胞死亡。Hippo 信号通路具有多种作用, 包括促进细胞增殖、调节细胞凋亡, 因此能否通过调控 Hippo 信号通路以促进心肌梗死患者心肌细胞增殖、减轻心肌细胞凋亡、改善心功能成为研究的热点。本文综述了 Hippo 信号通路在心肌梗死中的作用及其研究进展, 为临床治疗心肌梗死提供新的思路。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

The roles of Hippo signaling pathway in myocardial infarction and its research progress

CHAI Aomin^{1,2}, YANG Jingjing³, LIAO Haihan⁴, FENG Yongwen⁵

(1. Department of General Practice, 5. Department of Critical Care Medicine, Shenzhen Second People's Hospital Affiliated to Guangzhou Medical University, Shenzhen, Guangdong 518035, China; 2. Shenzhen Luohu Hospital Group, Shenzhen, Guangdong 518001, China; 3. Department of Internal Medicine, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou, Guangdong 510080, China; 4. Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China)

[KEY WORDS] Hippo signaling pathway; myocardial infarction; cardiomyocyte

[ABSTRACT] Cardiovascular disease is the number one disease threatening human health. Myocardial infarction usually has an acute onset and high mortality, which brings a huge burden to patients and their families. How to reduce myocardial cell death is the main way to treat myocardial infarction. Although coronary intervention can reconstruct coronary blood flow after myocardial infarction, ischemia-reperfusion injury caused by revascularization will also damage cardiomyocytes and lead to cardiomyocyte death. Hippo signaling pathway has many functions, including promoting cell proliferation and regulating cell apoptosis. Therefore, whether Hippo signaling pathway can promote cardiomyocyte proliferation, reduce cardiomyocyte apoptosis and improve cardiac function in patients with myocardial infarction has become a research hotspot. This paper reviews the role and research progress of Hippo signaling pathway in myocardial infarction, so as to provide new ideas for clinical treatment of myocardial infarction.

心血管疾病所致死亡率仍高于肿瘤等其他疾病, 占各疾病之首, 中国心血管疾病患病人数约 2.9 亿, 其中冠心病患者 1 100 万^[1]。部分心肌梗死的患者, 受医疗资源分布不均衡的限制, 会首诊于社

区医疗机构, 这给全科医师带来了巨大的挑战, 因此尽可能地采取有效且简便的治疗措施对全科医师来说尤为重要。社区医疗机构缺乏早期恢复冠状动脉血流的设备及技术人员, 因此如何减轻心肌

[收稿日期] 2020-11-07

[修回日期] 2021-01-10

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(81800217)

[作者简介] 柴奥慙, 硕士研究生, 研究方向为全科常见疾病, E-mail 为 chaiaomin@sina.com。通信作者冯永文, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为危急重症疾病, E-mail 为 fengyongwen2008@126.com。

梗死后心功能恶化和促进心肌细胞再生成为全科医师的一个重要工作内容。Hippo 信号通路具有调控细胞周期的作用,那么是否可以通过调节 Hippo 信号通路来促进心肌梗死后心肌细胞再生,成为全科医师一个重要的研究方向。

1 Hippo 信号通路

20 年前,Hippo 信号通路最初在黑腹果蝇组织生长筛选中被发现,近年来在果蝇和哺乳动物中被广泛研究^[2]。Hippo 信号通路被证实参与多种生理及疾病过程,包括组织发育、干细胞分化和细胞凋亡等^[3]。随着对 Hippo 信号通路研究不断深入,已经有超过 30 种该信号通路组成成分被发现,Hippo 信号通路成分大致可以分为 3 个组成部分:上游输入信号、核心激酶级联反应链、下游转录活化共因子^[4]。

1.1 Hippo 信号通路上游输入信号

Hippo 信号通路受到多种因素调节,包括细胞间接触、细胞极性、细胞骨架、细胞内能量状态、机械牵拉以及部分 G 蛋白偶联受体的配体等^[3]。在生理情况下,器官发育受到细胞间相互接触影响,而这一过程受到 Hippo 信号通路调节,在细胞密度较低、细胞间相互接触较少时,Yes 相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)/具有 PDZ 结合序列的转录活化共因子(transcriptional coactivator with PDZ-binding motif, TAZ)主要定位于细胞核内,促进细胞增殖相关基因转录。相反,在细胞密度较高、细胞间相互接触较多时,YAP/TAZ 主要定位于细胞质内,其促进增殖相关基因转录的能力受到抑制,细胞增殖减慢^[5]。多种细胞极性分子如细胞黏附分子和紧密连接蛋白等参与 Hippo 信号通路的调控,血管动蛋白(angiomotin, AMOT)、非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶 14 和 α -连环蛋白(α -catenin)可以在细胞连接处隔离 YAP/TAZ,阻断 YAP/TAZ 在核内发挥功能,抑制细胞增殖,促进凋亡^[6]。此外,溶血磷脂酸、凝血酶和内皮素 1 等均可通过结合 G 蛋白偶联受体上调 YAP/TAZ 活性^[7]。

1.2 Hippo 信号通路核心激酶级联反应链

Hippo 信号通路核心激酶主要由 2 类蛋白激酶和 2 种衔接蛋白构成,2 类蛋白激酶分别为哺乳动物 Ste-20 样 1 和 2(mammalian ste 20-like 1 and 2, MST1/2)和大肿瘤抑制因子 1 和 2(large tumor suppressor 1 and 2, LATS1/2),2 种衔接蛋白分别为 SAV1(salvador homolog 1)和 MOB1(Mps one binder 1a)^[8-9]。YAP/TAZ 作为 Hippo 信号通路的核心蛋白,在生理条件下

其活性受到抑制。TAO 激酶(TAO kinase, TAOK)可以启动 Hippo 信号通路激酶级联反应,TAOK 可以磷酸化 MST1/2-SAV1 复合物中的 MST1 第 183 位苏氨酸和 MST2 第 180 位苏氨酸,活化 MST1/2^[2]。此外,MST1/2 还可以通过形成同源二聚体自身磷酸化激活^[10],因此上游激酶磷酸化 MST1/2 并非 MST1/2 活化的唯一途径。活化的 MST1/2-SAV1 复合物可以磷酸化 LATS1 第 1 079 位苏氨酸和 LATS2 第 1 041 位苏氨酸位点,从而激活 LATS1/2-MOB1 复合物^[2]。LATS1/2-MOB1 复合物激活后,可以磷酸化失活 YAP/TAZ,被磷酸化的 YAP/TAZ 与细胞质的 14-3-3 蛋白结合,导致 YAP/TAZ 停留在细胞质内,无法进入细胞核发挥功能^[11]。LATS1/2 介导的 YAP/TAZ 磷酸化可以触发酪蛋白激酶 1 δ/ϵ 进一步磷酸化 YAP/TAZ,导致 YAP/TAZ 被 SCF(β -TrCP) E3 泛素连接酶介导的泛素化降解^[12]。此外,自噬可以降解 YAP/TAZ,从而调节 Hippo 信号通路^[13]。Hippo 信号通路处于关闭状态时,未被磷酸化的 YAP/TAZ 进入细胞核,与 TEA 域转录因子 1-4(TEA domain transcription factor 1-4, TEAD1-4)结合,调节 Hippo 信号通路下游相关基因的表达^[14]。

1.3 Hippo 信号通路下游转录活化共因子

TEAD 广泛存在于全身各个组织,TEAD 作为一种转录因子,可以调控多个基因的表达,包括杆状病毒 IAP 重复蛋白 5、结缔组织生长因子和 Cyt61 等,从而调控细胞增殖、凋亡、组织器官分化等过程^[15]。

1.4 Hippo 信号通路与心脏发育

大量研究报道 Hippo 信号通路在心脏发育过程中具有重要作用,在小鼠体内,特异性敲除心肌细胞 YAP1 或 MST1/2 后心脏发育不全,表现为室间隔缺损、心功能异常^[16]。心肌细胞特异性敲除 LATS1/2 的小鼠,无法存活至胚胎期第 15.5 天,心脏体积和心肌厚度明显低于对照组小鼠^[17]。

2 Hippo 信号通路在心肌梗死中的作用及机制

Hippo 信号通路已经被证实在心血管疾病中发挥重要作用,在长期压力负荷诱导的小鼠心力衰竭模型中,MST1 和 LATS2 功能缺陷使小鼠心功能恶化^[18]。有趣的是,Triastuti 等^[19]使用 MST1/2 抑制剂 XMU-MP-1 可以改善由压力负荷诱导的心功能不全,表现为心脏收缩功能好转、心肌细胞凋亡减少、纤维化程度减轻。此外,Hippo 信号通路在心肌梗死的发生发展过程中也具有重要作用^[16]。

2.1 Hippo 信号通路促进心肌增殖

在哺乳动物发育过程中,心脏是最先形成的器官。传统的观点认为心肌细胞是不可再生的细胞,但是随着对心脏研究的不断深入,越来越多的研究证明心肌细胞具有再生能力,但是其再生能力非常有限^[20]。促进心肌细胞再生成为治疗心肌梗死及其后遗症最具有前景的疗法。Hippo 信号通路具有调节细胞增殖的功能,在心肌细胞再生的过程中发挥重要作用,通过调节 Hippo 信号通路来促进心肌细胞再生成为研究的热点。Khalafalla 等^[21]研究发现,P2Y2 核苷酸受体可以引起 YAP 及其下游效应分子激活导致心肌祖细胞活化,为心肌梗死及心力衰竭的治疗提供新的方向。Pi3kcb 作为磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidyl inositol-3-kinase, PI3K)的催化亚基,可以通过 Hippo 信号通路调节心肌细胞增殖, Pi3kcb 敲低可以抑制 YAP 促有丝分裂活性,而 Pi3kcb 过表达则上调 YAP 及其下游效应分子,促进心肌细胞增殖^[22]。将 YAP 蛋白第 112 位苏氨酸突变为丙氨酸后, YAP 失去磷酸化位点,表现为持续活性形式,心脏特异性过表达 YAP(S112A)的成年小鼠在 16 周龄时表现为心脏体积增大,同时增加心肌梗死后心肌细胞再生能力, YAP(S112A)促进心肌梗死后心肌细胞再生能力被证明与 YAP 上调胰岛素样生长因子(insulin like growth factor, IGF)信号通路和 PI3K/丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶(serine-threonine protein kinase, Akt)信号通路有关^[23]。Lin 等^[24]通过腺相关病毒亚型 9 构建心脏特异性过表达人源 YAP 蛋白的小鼠,在接受心肌梗死造模后,心脏特异性过表达人源 YAP 蛋白可改善心肌梗死后心功能,提高小鼠生存率, YAP 过表达所带来的有益效应来自于 YAP 促进心肌细胞增殖。Hara 等^[25]合成一种新的 YAP 激动剂 TT-10($C_{11}H_{10}FN_3OS_2$),经过 TT-10 处理的心肌梗死小鼠心肌梗死面积降低,心功能明显改善,同时促进已有心肌细胞增殖。衔接蛋白 Salvador 是 Hippo 信号通路中的重要组成部分, Salvador 蛋白功能缺陷将导致 YAP 磷酸化水平下降。Leach 等^[26]将 Salvador 心脏特异性敲除小鼠进行心肌梗死造模后,与对照组相比, Salvador 心脏特异性敲除小鼠心肌梗死边缘区域血管密度较高、纤维化程度减轻和心脏泵血功能保留程度较高,同时伴有心肌梗死边缘区新生心肌细胞数量增加。微小 RNA(micro RNA, miRNA)在心肌梗死的发生发展过程中具有重要作用,得到广泛的关注^[27]。miRNA302-367 在心脏发育过程中和成年心脏中均具有促进心肌细胞增殖的作用, miRNA302-367 缺失

将降低心肌细胞增殖能力, Tian 等^[28]研究发现, miRNA302-367 可以与 MST1、LATS2 和 MOB1b 的 mRNA 3'-端非翻译区结合,从而下调对应蛋白的水平, YAP 磷酸化水平降低, YAP 得以发挥心肌梗死后促进心肌细胞增殖的功能。此外, Xu 等^[29]报道, miRNA-302d 可以通过抑制 LATS2 促进人多功能干细胞来源的心肌细胞增殖, 这为临床治疗心肌梗死提供了新的思路。

2.2 Hippo 信号通路的抗凋亡作用

冠状动脉阻塞后如果长期不能恢复血流灌注, 心肌细胞在缺血缺氧的情况下会启动凋亡程序, 心肌细胞凋亡在心肌梗死的发病过程中具有重要作用^[30]。大量的研究表明, 减轻心肌细胞凋亡可以明显改善心肌梗死后心功能, 因此, 减轻心肌细胞凋亡可能成为改善心肌梗死患者预后的一种治疗方法。Hippo 信号通路被广泛报道在多种生理过程和疾病中具有抗凋亡作用^[31], 通过调节 Hippo 信号通路来减少缺血时心肌细胞凋亡可能成为治疗心肌梗死的一种潜在方式。Del 等^[32]的研究证实 Hippo 信号通路在心肌梗死中具有重要作用, 他们报道 1 条染色体缺失 YAP 的杂合小鼠在接受心肌梗死造模后, 心肌细胞凋亡和心脏纤维化程度明显高于对照组, 而代偿性心肌肥厚程度明显低于对照组。此外, 过表达 YAP 的 AC16 心肌细胞可以通过抑制心肌细胞凋亡, 减轻缺血再灌注损伤^[33]。Ashokkumar 等^[34]研究发现, 在异丙肾上腺素诱导的心肌梗死模型中, 牡荆素可以下调 p-YAP 及 p-MST1 水平, 减轻内质网应激和心肌梗死后心肌细胞凋亡, 从而发挥心肌细胞保护功能。MST1/2 可以被 Caspase 依赖的途径激活, 而活性氧(reactive oxygen species, ROS)是 Caspase 强有力的激活剂, 当心肌细胞经受缺血再灌注损伤时, ROS 大量产生, 最终 MST1/2 被磷酸化激活, 在小鼠心肌细胞特异性过表达显性负突变的 MST1 后, MST1/2 活化受阻, 心肌细胞凋亡以及梗死面积显著减少^[35-36]。Hippo 信号通路可以通过多种途径调节心肌细胞内 ROS 的含量, 从而间接调节由 ROS 介导的心肌梗死后心肌细胞凋亡, YAP 可以与叉头框蛋白 O1(forkhead box protein O1, FoxO1)在细胞核内形成功能复合物, 该功能复合物可以结合抗氧化基因的启动子并促进抗氧化基因的转录, 从而发挥抗氧化、清除 ROS 的功能^[37]; 然而, 配对样同源域转录因子 2 可以与 YAP 相互结合, 影响 YAP 发挥抗氧化应激功能, 加重心肌细胞损伤^[38](图 1)。

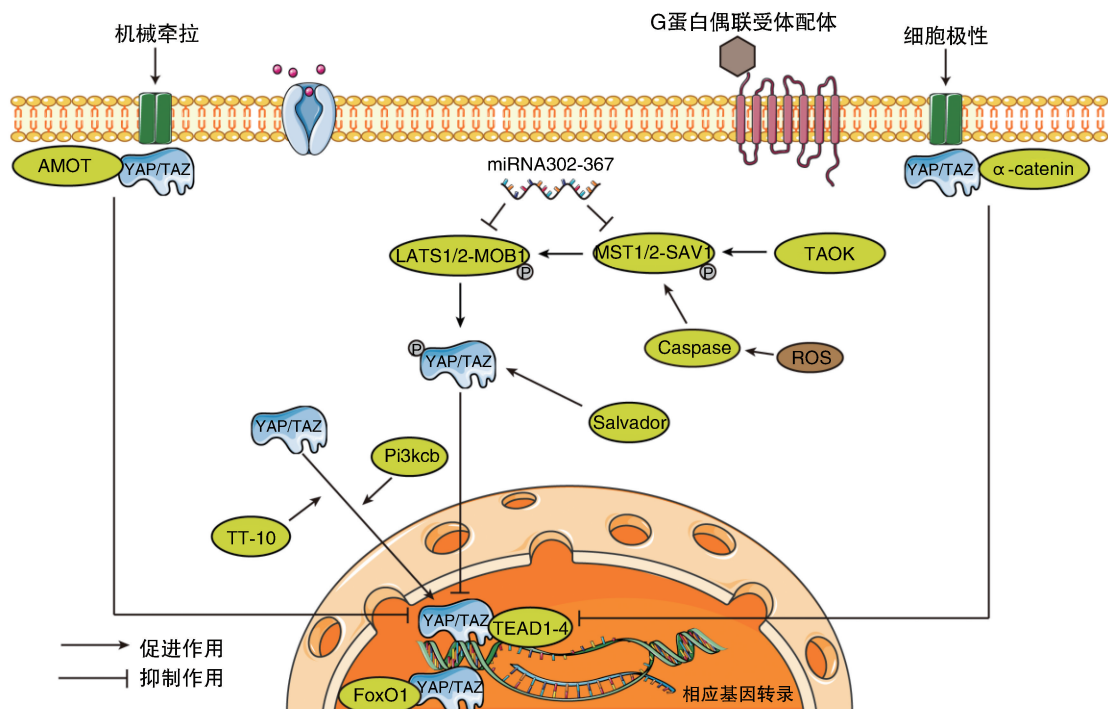


图 1. 心肌梗死后 Hippo 信号通路调控示意图

Figure 1. Schematic diagram of Hippo signal pathway regulation after myocardial infarction

2.3 心肌梗死时 Hippo 信号通路对非心肌细胞的调节作用

越来越多的研究证实,非心肌细胞在心肌梗死的发生发展过程中具有重要作用。心肌梗死后炎症反应影响心肌梗死预后,肿瘤抑制因子 RASSF1A (Ras association domain family 1A) 通过负性调控 YAP 来抑制巨噬细胞核因子 κ B 信号通路活化,从而减轻心肌梗死后炎症反应对心脏造成的损伤^[39]。此外,Ramjee 等^[40]研究证实,心外膜上皮 YAP/TAZ 缺陷的小鼠在接收心肌梗死造模后,表现为比对照组更为严重的炎症反应和纤维化,这一过程与 γ 干扰素下调有关, γ 干扰素下调导致调节性 T 细胞浸润减少,从而导致过度的炎症反应,使心功能恶化。

3 展望

尽管在心血管疾病的发病机制取得了一系列成就,但是其发病机制尚未阐明,缺乏有效且简便易行的药物在广大社区健康服务中心推广,不能使心肌梗死患者在第一时间在社区得到治疗。此外,心肌梗死后心力衰竭严重影响患者生活生存质量,且尚无有效治疗心力衰竭的方式。心肌再生被认为是治疗心肌梗死及心肌梗死后心力衰竭最具有前景的方式,Hippo 信号通路具有调节细胞增殖

与凋亡的作用,因此 Hippo 信号通路在心肌梗死中得到越来越多的关注。越来越多的研究证明,通过调节 Hippo 信号通路,增加细胞核内 YAP/TAZ 含量可以促使心肌细胞再生,同时减少心肌细胞凋亡。YAP 激动剂以及部分针对 Hippo 信号通路核心激酶级联反应链的 miRNA 均可明显改善小鼠心肌梗死后心功能,使通过调控 Hippo 信号通路治疗心肌梗死成为了可能。但是在调节 Hippo 信号通路促进心肌细胞再生的同时,是否会引起其他组织形成肿瘤还有待更加全面和广泛的研究去探索。

【参考文献】

- [1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220.
- [2] MENG Z, MOROISHI T, GUAN K L. Mechanisms of Hippo pathway regulation[J]. Genes Dev, 2016, 30(1): 1-17.
- [3] MA S, MENG Z, CHEN R, et al. The Hippo pathway: biology and pathophysiology[J]. Annu Rev Biochem, 2019, 88: 577-604.
- [4] WEI C, WANG Y, LI X. The role of Hippo signal pathway in breast cancer metastasis[J]. Onco Targets Ther, 2018, 11: 2185-2193.
- [5] YU F X, ZHAO B, GUAN K L. Hippo pathway in organ size control, tissue homeostasis, and cancer[J]. Cell, 2015, 163(4): 811-828.
- [6] YU F X, GUAN K L. The Hippo pathway: regulators and regulations[J]. Genes Dev, 2013, 27(4): 355-371.
- [7] LUO J, YU F X. GPCR-Hippo signaling in cancer[J]. Cells, 2019, 8(5): 426.
- [8] MOROISHI T, HAYASHI T, PAN WW, et al. The Hippo pathway

- kinases LATS1/2 suppress cancer immunity[J]. *Cell*, 2016, 167(6): 1525-1539.
- [9] BAE S J, LUO X. Activation mechanisms of the Hippo kinase signaling cascade[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(4): BSR20171469.
- [10] NI L, LI S, YU J, et al. Structural basis for autoactivation of human Mst2 kinase and its regulation by RASSF5[J]. *Structure*, 2013, 21(10): 1757-1768.
- [11] RAJ N, BAM R. Reciprocal crosstalk between YAP1/Hippo pathway and the p53 family proteins: mechanisms and outcomes in cancer[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7: 159.
- [12] SHANZER M, ADLER J, RICARDO-LAX I, et al. The nonreceptor tyrosine kinase c-Src attenuates SCF (beta-TrCP) E3-ligase activity abrogating Taz proteasomal degradation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(7): 1678-1683.
- [13] PAVEL M, RENNA M, PARK S J, et al. Contact inhibition controls cell survival and proliferation via YAP/TAZ-autophagy axis[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2961.
- [14] ELISI G M, SANTUCCI M, D'ARCA D, et al. Repurposing of drugs targeting YAP-TEAD functions[J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(9): 329.
- [15] CRAWFORD J J, BRONNER S M, ZBIEG J R. Hippo pathway inhibition by blocking the YAP/TAZ-TEAD interface: a patent review[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2018, 28(12): 867-873.
- [16] CHEN X, LI Y, LUO J, et al. Molecular mechanism of Hippo-YAP1/TAZ pathway in heart development, disease, and regeneration[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 389.
- [17] XIAO Y, HILL M C, ZHANG M, et al. Hippo signaling plays an essential role in cell state transitions during cardiac fibroblast development[J]. *Dev Cell*, 2018, 45(2): 153-169.
- [18] IKEDA S, MIZUSHIMA W, SCIARRETTA S, et al. Hippo deficiency leads to cardiac dysfunction accompanied by cardiomyocyte dedifferentiation during pressure overload[J]. *Circ Res*, 2019, 124(2): 292-305.
- [19] TRIASTUTI E, NUGROHO A B, ZI M, et al. Pharmacological inhibition of Hippo pathway using XMU-MP-1 protects the heart against adverse effects during pressure overload[J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(20): 3956-3971.
- [20] HIROSE K, PAYUMO A Y, CUTIE S, et al. Evidence for hormonal control of heart regenerative capacity during endothermy acquisition[J]. *Science*, 2019, 364(6436): 184-188.
- [21] KHALAFALLA F G, GREENE S, KHAN H, et al. P2Y2 nucleotide receptor prompts human cardiac progenitor cell activation by modulating Hippo signaling[J]. *Circ Res*, 2017, 121(11): 1224-1236.
- [22] LIN Z, ZHOU P, VON GISE A, et al. PI3Kcb links Hippo-YAP and PI3K-Akt signaling pathways to promote cardiomyocyte proliferation and survival[J]. *Circ Res*, 2015, 116(1): 35-45.
- [23] PAPIZAN J B, OLSON E N. Hippo in the path to heart repair[J]. *Circ Res*, 2014, 115(3): 332-334.
- [24] LIN Z, VON GISE A, ZHOU P, et al. Cardiac-specific YAP activation improves cardiac function and survival in an experimental murine MI model[J]. *Circ Res*, 2014, 115(3): 354-363.
- [25] HARA H, TAKEDA N, KONDO M, et al. Discovery of a small molecule to increase cardiomyocytes and protect the heart after ischemic injury[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2018, 3(5): 639-653.
- [26] LEACH J P, HEALLEN T, ZHANG M, et al. Hippo pathway deficiency reverses systolic heart failure after infarction[J]. *Nature*, 2017, 550(7675): 260-264.
- [27] 凌琳, 凌子成, 顾少华. 高表达 microRNA-22 改善小鼠心肌梗死后心功能[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(5): 457-462.
- [28] TIAN Y, LIU Y, WANG T, et al. A microRNA-Hippo pathway that promotes cardiomyocyte proliferation and cardiac regeneration in mice[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(279): 238r-279r.
- [29] XU F, YANG J, SHANG J, et al. MicroRNA-302d promotes the proliferation of human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes by inhibiting LATS2 in the Hippo pathway[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133(13): 1387-1399.
- [30] 刘滴, 吴辉. 细胞程序性死亡与心肌缺血再灌注损伤[J]. *巴楚医学*, 2019, 2(2): 109-112.
- [31] FU C Y, CHEN M C, TSENG Y S, et al. Fisetin activates Hippo pathway and JNK/ERK/AP-1 signaling to inhibit proliferation and induce apoptosis of human osteosarcoma cells via ZAK overexpression[J]. *Environ Toxicol*, 2019, 34(8): 902-911.
- [32] DEL R D, YANG Y, NAKANO N, et al. Yes-associated protein isoform 1 (Yap1) promotes cardiomyocyte survival and growth to protect against myocardial ischemic injury[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(6): 3977-3988.
- [33] KHAN K, MAKHOUL G, YU B, et al. The cytoprotective impact of Yes-associated protein 1 after ischemia-reperfusion injury in AC16 human cardiomyocytes[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2019, 244(10): 802-812.
- [34] ASHOKKUMAR R, JAMUNA S, SAKEENA S M, et al. Vitexin protects isoproterenol induced post myocardial injury by modulating hipposignaling and ER stress responses[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 496(2): 731-737.
- [35] ODASHIMA M, USUI S, TAKAGI H, et al. Inhibition of endogenous Mst1 prevents apoptosis and cardiac dysfunction without affecting cardiac hypertrophy after myocardial infarction[J]. *Circ Res*, 2007, 100(9): 1344-1352.
- [36] ZHOU Q, LI L, ZHAO B, et al. The Hippo pathway in heart development, regeneration, and diseases[J]. *Circ Res*, 2015, 116(8): 1431-1447.
- [37] SHAO D, ZHAI P, DEL R D, et al. A functional interaction between Hippo-YAP signalling and FoxO1 mediates the oxidative stress response[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3315.
- [38] TAO G, KAHR P C, MORIKAWA Y, et al. Ptx2 promotes heart repair by activating the antioxidant response after cardiac injury[J]. *Nature*, 2016, 534(7605): 119-123.
- [39] FRANCISCO J, BYUN J, ZHANG Y, et al. The tumor suppressor RASSF1A modulates inflammation and injury in the reperfused murine myocardium[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(35): 13131-13144.
- [40] RAMJEE V, LI D, MANDERFIELD L J, et al. Epicardial YAP/TAZ orchestrate an immunosuppressive response following myocardial infarction[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(3): 899-911.