

Hippo-YAP/TAZ与Notch信号通路在肝纤维化中的作用

王莉, 赵秀萍, 谢娇娇, 何燕芳, 郭才, 郑兰兰, 马燕花*

(甘肃中医药大学第一临床医学院, 兰州 730000)

摘要: 病毒性或代谢性慢性肝病引起的肝纤维化是全球健康的一大挑战。Hippo-YAP/TAZ通路与Notch信号通路在肝纤维化进展中发挥了至关重要的作用。经典的Hippo通路核心激酶级联在大量外界信号的作用下, 通过磷酸化使转录共激活因子YAP/TAZ失活, 从而调控细胞的生长与增殖以及干细胞再生、肿瘤形成等过程。Notch信号通路通过调控脂质代谢、IR、氧化应激、自噬、炎症与纤维化等方面参与肝病的发生与发展。该文就Hippo-YAP/TAZ与Notch信号通路在肝纤维化过程中对肝星状细胞、巨噬细胞、肝脂质代谢等方面的影响及两条通路的交互作用进行了详细地综述。概括了2条通路在肝纤维化中的研究现状, 总结分析了交互作用研究中存在的问题和未来的方向, 旨在为肝纤维化的防治提供新的靶点和理论依据。

关键词: Hippo-YAP/TAZ; Notch信号通路; 肝纤维化

The role of Hippo-YAP/TAZ and Notch signaling pathway in liver fibrosis

WANG Li, ZHAO Xiuping, XIE Jiaojiao, HE Yanfang, GUO Cai, ZHENG Lanlan, MA Yanhua*

(The First Clinical Medical College of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

Abstract: Hepatic fibrosis caused by viral or metabolic chronic liver disease is a major global health challenge. Hippo-YAP/TAZ pathway and Notch signaling pathway play a crucial role in the progression of hepatic fibrosis. The classical core kinase cascade of Hippo pathway inactivates transcription coactivator YAP/TAZ through phosphorylation under the action of a large number of external signals, thus regulating cell growth and proliferation, stem cell regeneration, tumor formation and other processes. Notch signaling pathway is involved in the occurrence and development of liver disease by regulating lipid metabolism, IR, oxidative stress, autophagy, inflammation and fibrosis. In this paper, the effects of Hippo-YAP/TAZ and Notch signaling pathways on hepatic stellate cells, macrophages, hepatic lipid metabolism and the interaction between the two pathways in the process of hepatic fibrosis were reviewed in detail. This paper not only summarizes the research status of the two pathways in hepatic fibrosis, but also summarizes and analyzes the existing problems and future directions in the study of interaction, aiming at providing new targets and theoretical basis for the prevention and treatment of hepatic fibrosis.

Key Words: Hippo-YAP/TAZ; Notch signaling pathway; liver fibrosis

收稿日期: 2023-02-22

基金项目: 国家自然科学基金地区基金项目(81860821); 2019年甘肃省高等学校创新能力提升项目(2019B-104); 甘肃中医药大学第一临床医学院2021年度研究生创新基金项目(LCCX2021001)

第一作者: E-mail: 574634991@qq.com

*通信作者: E-mail: 617747928@qq.com

肝纤维化是所有慢性肝病的共同病理基础,是进展为肝硬化的必要阶段。进行性肝纤维化可由慢性乙肝病毒或丙肝病毒感染、酗酒、非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)/非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)和其他相对罕见的疾病引起^[1]。纤维化是肝脏对于各种慢性刺激的损伤修复反应,主要以肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSCs)受到外界刺激被活化从而产生大量细胞外基质(extracellular matrix protein, ECM)沉积、正常肝小叶结构破坏为主要特点^[2]。过去十年的科学研究发现改变了人们对肝纤维化机制的认识,但目前尚无批准的肝纤维化治疗方法。

Hippo信号通路的下游关键效应因子Yes相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)/具有PDZ结合基序的转录共激活因子(transcriptional co-activator with PDZ binding motif, TAZ, 基因名称为*WWTR1*) 在肝纤维化的HSCs及肌成纤维细胞中存在显著的核累积。此外, YAP/TAZ的信号传导在肝纤维化和HCC之间扮演了十分重要的角色^[3,4]。Zhu等^[5]研究发现,在肝脏发育过程中Notch信号通常处于休眠状态,但在肥胖和NASH情况下被异常激活,作为一种促进纤维化发展的适应不良修复信号。Hippo-YAP/TAZ通路及Notch信号通路在肝脏疾病包括肝脏炎症、再生、胆管发育以及肝癌,尤其是肝纤维化进展中发挥了至关重要的作用。因此,我们就上述两信号通路在肝纤维化中的作用进行了归纳和总结。

1 Hippo-YAP/TAZ信号通路

1.1 Hippo-YAP/TAZ信号通路的组成及功能

Hippo通路是黑腹果蝇器官发育和组织生长的重要调节因子,在哺乳动物中高度保守^[6]。

经典的哺乳动物Hippo通路核心激酶级联在大量外界信号的作用下,如G蛋白偶联受体、细胞黏附和(机械)应激^[7]等,丝/苏氨酸激酶1/2(mammalian sterile 20-like kinase 1/2, MST1/2)——支架蛋白1(salvador family WW domain containing protein 1, SAV1)复合体磷酸化并激活肿瘤抑制激酶LATS1/2(large tumor suppressor kinase 1/2)-MOB1A/B(MOB kinase activator 1A/B)复合体,之

后LATS1/2-MOB1A/B复合体磷酸化并使转录共激活因子YAP/TAZ失活^[8,9]。磷酸化的YAP/TAZ与14-3-3蛋白结合滞留在胞质以及蛋白酶体的介导使YAP/TAZ降解、失活,此时Hippo信号通路呈打开状态^[10]。MST1/2、LATS1/2是Hippo信号通路激酶链中的核心蛋白,而SAV1、MOB1A/B作为衔接蛋白,增强了MST1/2和LATS1/2的活化和磷酸化^[11]。因此,过表达MST1/2、SAV1、LATS1/2或MOB1A/B将导致YAP和TAZ的细胞质定位和降解增加。

当Hippo通路受抑制时,去磷酸化的YAP/TAZ进入细胞核并与TEAD1/2/3/4(TEA domain transcription factor 1/2/3/4)转录因子结合, YAP/TAZ-TEAD复合体主要通过与末端增强子的结合来控制下游基因表达,调控细胞的生长与增殖以及干细胞再生、肿瘤形成等过程^[12]。因此, YAP/TAZ的蛋白水平和亚细胞定位经常被用来解读Hippo通路活性。此外, YAP/TAZ还可以与其他转录因子相结合,其活性受到Hippo途径以外的多种微环境信号的调节。

1.2 Hippo-YAP/TAZ信号通路与肝脏纤维化

1.2.1 YAP对肝脏纤维化的影响

YAP/TAZ在Hippo信号通路中可作为一个中心枢纽调控多条信号通路,影响肝纤维化的发生与发展^[13]。有研究表明,基因敲除*YAP/TAZ*可削弱成纤维细胞的基质合成、收缩与增殖功能,其活性能间接反映细胞的黏附和应对ECM机械信号刺激能力。因此, YAP/TAZ也是成纤维细胞活化与基质形成的关键调节因子^[14]。陈雅静等^[15]的研究发现,肝脏特异性敲除*YAP*基因可通过抗氧化作用改善CCl₄诱发的肝纤维化。引人注目的是, Mannaerts等^[16]的研究发现, YAP的特异性阻断剂维替泊芬(verteporfin, VP)单剂量注射治疗CCl₄诱导的肝纤维化大鼠3周,可显著减少纤维化胶原沉积以及I型胶原蛋白(collagen type I alpha 1, COL1A1)、肌球蛋白调节轻链9(myosin regulatory light chain 9, MYL9)和结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)的表达;并发现CTGF是成纤维细胞和癌细胞系中YAP的靶基因,也是HSC激活的指标。2019年的一项研究发现,在HSC活化的初期YAP激活并进入细胞核与TEAD1/2/3/4

家族相结合,诱导激活的HSCs中靶基因:心肌锚蛋白重复结构域1抗体(antibody to cardiac ankyrin repeat domain 1, Ankrd1)和CTGF表达的强烈上调促进肝纤维化^[17]。有趣的是,Ankrd1和CTGF比经典的HSC激活标记更早被诱导,YAP可能在HSC激活的早期阶段调节基因的表达。由此发现,YAP在HSC早期激活、增殖以及肝纤维化发生中扮演了十分重要的角色,但其具体调控机制还有待于进一步研究。

1.2.2 TAZ对肝脏纤维化的影响

有相关文献报道肝细胞胆固醇升高会上调TAZ的表达,其作用机制为胆固醇通过增加TAZ而促进NASH纤维化发生^[18]。Wang等^[19]的研究发现,TAZ及基因靶标印度刺猬(Indian Hedgehog, IHH)在NASH患者肝脏中高表达,TAZ的沉默可以预防或逆转肝脏炎症、肝细胞死亡和纤维化,但不能阻止脂肪变性。IHH作为一种激活HSCs中纤维化基因的分泌因子,与TAZ交互作用在NASH相关肝纤维化进展中发挥了举足轻重的作用。有趣的是,还有学者发现,TAZ上调似乎仅限于NASH患者,因为在CCl₄诱导的肝损伤中TAZ蛋白表达没有增加^[20]。TAZ因子似乎是一种以前从未被认识到的重要因素,可能通过多个机制影响纤维化形成。在脂肪变性向NASH相关肝纤维化进展的关键过程中起作用,其具体机制需要我们深入的探索。

2 Notch信号通路

2.1 Notch信号通路的组成及功能

Notch通路是一条在多个物种表达、古老且高度保守的信号通路,对细胞分化、增殖和凋亡以及干细胞的维持具有广泛的影响^[21]。在哺乳动物中Notch通路由4种Notch受体:Notch1、Notch2、Notch3和Notch4,5种配体:Delta-like1(DLL1)、Delta-like3(DLL3,是一种抑制因子)、Delta-like4(DLL4)、Jagged1和Jagged2(激活剂),以及下游靶基因Hes、Hey等组成^[22]。其中,配体、受体均含有细胞外表皮生长因子(extracellular epidermal growth factor, EGF)样的结构域。Notch受体最早在内质网中产生,经过运输、糖基化、内吞等作用并在解整合素金属蛋白酶(a disintegrin and

metalloproteinase, ADAM)和 γ -分泌酶的介导下,经历了2次连续的酶切割,配体-受体相互作用导致Notch胞内结构域(Notch intracellular domain, NICD)的受体蛋白水解、释放,并进入细胞核与DNA结合蛋白反应,引起靶基因Hes1与Hes5等的转录^[23]。

人类和小鼠有5种已知的Notch配体: DLL1、DLL3、DLL4、Jagged1、Jagged2,所有这些都具有独特的功能^[24]。例如, DLL1可控制细胞分化和细胞间通讯, DLL3通过诱导凋亡抑制细胞的生长。DLL4激活核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号以促进血管内皮因子的分泌和肿瘤转移^[25], Jagged1促进血管生成, Jagged2促进细胞存活和增殖^[26]。Notch配体也是跨膜蛋白,与受体的结构部分相似;胞外结构域包含多个EGF样重复序列,这决定了与相应受体的串扰。

2.2 Notch信号通路与肝脏纤维化

2.2.1 Notch信号通路对HSC的影响

早期的研究报道显示,当静止型HSC活化成为肌成纤维细胞时,受体Notch2/3以及下游靶基因Hes2表达显著上升,而使用 γ -分泌酶抑制剂后可抑制HSC活化^[27]。同时, Aimaity等^[28]的研究发现,外源性转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)激活小鼠HSC后,细胞中的Notch1、Jagged1和靶基因Hes1呈现高表达。还有研究表明, Notch1抑制了HSC-T6细胞中 α -SMA、collagen I 和collagen II 启动子活性^[29]。有证据表明,昼夜节律基因的失调与肝纤维化密切相关;神经元PAS结构域蛋白2(neuronal PAS domain protein 2, NPAS2)是促进肝癌细胞增殖的核心昼夜节律分子之一,在肝纤维化形成中起重要作用。NPAS2在纤维化损伤后的HSC中上调,其通过直接转录激活Hes1发挥促纤维化作用, Hes1是HSC中纤维化形成过程中Notch信号的关键转录因子^[30]。因此, Notch信号通路中相关受体与配体的结合以及下游靶基因的转录在HSC活化与增殖中扮演了十分重要的角色。

2.2.2 Notch信号通路对巨噬细胞的影响

HSC被认为是肝纤维化过程中ECM的主要生产者,但巨噬细胞的激活也是纤维化启动的重要步骤,它们被认为是纤维化的阳性调节因子。值

得注意的是, Notch信号通路可能通过调节炎症反应和巨噬细胞的功能参与肝纤维化^[31]。Notch通路成分在TGF- β 激活的HSC、炎性M1巨噬细胞以及小鼠和人纤维化肝脏中被发现显著上调, 若使用 γ -分泌酶抑制剂后可抑制巨噬细胞极化^[32]。Notch3在巨噬细胞分化过程中选择性高表达, 而在巨噬细胞分化过程中Notch3的沉默降低了促炎基因的转录。此外, 抑制Notch1/Jagged1信号通路可以阻断巨噬细胞M2极化, 改善日本血吸虫鼠模型肝脏肉芽肿和纤维化^[33]。由此发现, Notch信号是肝纤维化中巨噬细胞极化的关键决定因素, 有效干预Notch信号通路, 可能成为潜在治疗肝纤维化的有效靶点。

2.2.3 Notch信号通路对肝脏脂质代谢的影响

Notch蛋白及其配体的表达与肝脏脂质代谢途径关系密切。在严重肥胖和NAFLD患者中发现, 靶基因*Hes5*的表达显著下调, 并与*Hes1*、*Hey1*及*Notch3*的肝脏表达呈正相关; 其中, Notch3与肝脂代谢相关基因表达呈正相关^[34]。随后, 在NAFLD患者病情进展为肝纤维化的研究中发现, Notch3/*Hes1*随纤维化程度的加重而表达升高^[35]。2018年一项在肥胖和NASH患者中的研究发现, Notch通常作为一种失调的修复信号被异常激活而促进纤维化的发展, 可通过Notch抑制剂加以改善^[36]。还有研究报道, 特异性Jagged1的过表达加重了高脂或NASH饮食小鼠肝纤维化^[37]。Xu等^[38]总结了Notch信号通路可在脂质代谢、胰岛素抵抗、氧化应激、自噬、炎症与纤维化等方面调控着肝病的发生与发展。因此, 选择性中断这些Notch相关靶点可能为肝纤维化提供更多治疗策略。

3 YAP/TAZ与Notch信号通路在肝脏疾病中的“交互”作用

无论在饮食(HFD、FCP)或化学物质(CCL₄)诱导的肝损伤导致肝脏炎症以及NAFLD和NASH相关的纤维化中, YAP/TAZ在疾病进展过程中的病理中起着至关重要的作用。既往的遗传学实验表明, Notch信号与Hippo信号效应器YAP/TAZ形成正反馈环, 促进肝肿大和肝癌的发生^[34]。Wu等^[39]发现, Notch信号传导是Hippo信号通路的下游效应器之一, 可用于调节肝内胆管发育。在人类HCC

中发现, 配体Jagged1已被确定为YAP下游的直接靶点, 有助于肿瘤中Notch信号的高活性^[40]。在肝脏再生的研究中发现, YAP/TEAD可直接控制Notch2受体的表达调节信号转导。此外, YAP/TEAD还可调节SRY相关高迁移率族盒蛋白9(SRY-related high-mobility group box 9, Sox9)的表达, 而Sox9本身就是Notch靶点, 这表明YAP不仅仅作用于Notch的上游, 而是在祖细胞/导管形成过程中存在多层信号串扰^[41]。相关文献还报道, 肝脏特异性失活Hippo通路肿瘤抑制因子神经纤维蛋白2(neurofibromin 2, NF2), 继而上调内源性YAP/TAZ活性促进胆管细胞中的Notch信号转导, 并增加Notch2和Notch靶基因*Hes1*和*Sox9*的表达^[42]。

溴域和外膜蛋白(bromodomain and extraterminal, BET)在抑制YAP/TAZ表达时, 导致Jagged1、Notch1表达显著降低以及NICD的细胞核易位明显减少; 同时, 发现下游基因*Hey1*、*Hes1*和*Sox9*表达显著下调。上述现象揭示了YAP/TAZ-Notch1-NICD轴在肝细胞和肝脏再生中的新机制, 其中Notch1在肝细胞中被YAP正向调节。YAP/TAZ与Notch信号通路在肝脏疾病中存在大量串扰; 但是, 目前YAP/TAZ与Notch信号通路在NAFLD及肝纤维化等疾病中的交互作用未见相关文献报道, 可作为将来研究的方向。

4 总结与展望

Hippo-YAP/TAZ与Notch信号通路在肝脏疾病发生、发展中存在着复杂的交互作用。在这里, 我们分别总结了Hippo-YAP/TAZ与Notch信号通路在肝纤维化中的相关研究发现, YAP/TAZ信号在上述肝脏疾病进展中直接或间接调控Notch信号通路, 他们之间形成了复杂的交互网络。目前我们尚不清楚: (1)关于Hippo-YAP/TAZ与Notch信号通路的交互作用是否同样存在于肝纤维化疾病中? YAP/TAZ是如何准确调控Notch信号通路靶点的? (2)肝脏疾病中Hippo-YAP/TAZ与Notch信号通路相互作用同时, 还调控其他信号通路及靶向因子? (3)TAZ似乎与胆固醇具有十分密切的关系, TAZ在NASH及相关肝纤维化中的具体作用机制尚不清楚。要在肝脏复杂的微环境中探讨这些问题, 还需要进一步的研究。在这种情况下, 探索YAP/

TAZ与Notch信号通路在肝纤维化进展中的作用显得尤为重要,更有望为肝纤维化患者带来福音。

参考文献

- [1] Seki E, Brenner DA. Recent advancement of molecular mechanisms of liver fibrosis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2015, 22(7): 512-518
- [2] 黎敏航, 蔡碧莲, 蒋云霞, 等. 基于蛋白质组学的肝纤维化大鼠血清对肝星状细胞的作用靶点及信号通路研究. *肝脏*, 2021, 26(7): 737-741, 753
- [3] Zhangdi HJ, Su SB, Wang F, et al. Crosstalk network among multiple inflammatory mediators in liver fibrosis. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(33): 4835-4849
- [4] Higashi T, Friedman SL, Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis. *Adv Drug Deliver Rev*, 2017, 121: 27-42
- [5] Zhu C, Ho YJ, Salomao MA, et al. Notch activity characterizes a common hepatocellular carcinoma subtype with unique molecular and clinicopathologic features. *J Hepatol*, 2021, 74(3): 613-626
- [6] Driskill JH, Pan D. The Hippo pathway in liver homeostasis and pathophysiology. *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 2021, 16(1): 299-322
- [7] Budel SJ, Penning MM, Penning LC. Hippo signaling pathway in companion animal diseases, an under investigated signaling cascade. *Vet Q*, 2021, 41(1): 172-180
- [8] Wu Z, Guan KL. Hippo signaling in embryogenesis and development. *Trends Biochem Sci*, 2021, 46(1): 51-63
- [9] 潘火珍, 廖明, 宋鹏书. YAP/TAZ调控多信号通路参与肝纤维化的发生与发展. *中南大学学报(医学版)*, 2018, 43(3): 313-319
- [10] Wang R, Zhu G. A narrative review for the Hippo-YAP pathway in cancer survival and immunity: the Yin-Yang dynamics. *Transl Cancer Res TCR*, 2022, 11(1): 262-275
- [11] Zheng Y, Pan D. The Hippo signaling pathway in development and disease. *Dev Cell*, 2019, 50(3): 264-282
- [12] Barry ER, Simov V, Valtingoer I, et al. Recent therapeutic approaches to modulate the Hippo pathway in oncology and regenerative medicine. *Cells*, 2021, 10(10): 2715
- [13] Driskill JH, Pan D. The Hippo pathway in liver homeostasis and pathophysiology. *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 2021, 16(1): 299-322
- [14] Liu Y, Lu T, Zhang C, et al. Activation of YAP attenuates hepatic damage and fibrosis in liver ischemia-reperfusion injury. *J Hepatol*, 2019, 71(4): 719-730
- [15] 陈雅静, 郝鹏, 代玉娇, 等. 肝特异性敲除Yes相关蛋白基因可通过抗氧化作用改善小鼠的肝纤维化. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(17): 2316-2319
- [16] Martin K, Pritchett J, Llewellyn J, et al. PAK proteins and YAP-1 signalling downstream of integrin beta-1 in myofibroblasts promote liver fibrosis. *Nat Commun*, 2016, 7(1): 12502
- [17] Yu H, Yao Y, Bu F, et al. Blockade of YAP alleviates hepatic fibrosis through accelerating apoptosis and reversion of activated hepatic stellate cells. *Mol Immunol*, 2019, 107: 29-40
- [18] Wang X, Cai B, Yang X, et al. Cholesterol stabilizes TAZ in hepatocytes to promote experimental non-alcoholic steatohepatitis. *Cell Metab*, 2020, 31(5): 969-986
- [19] Wang X, Zheng Z, Caviglia JM, et al. Hepatocyte TAZ/WWTR1 promotes inflammation and fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Cell Metab*, 2016, 24(6): 848-862
- [20] Schwabe RF, Tabas I, Pajvani UB. Mechanisms of fibrosis development in nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*, 2020, 158(7): 1913-1928
- [21] Fang ZQ, Ruan B, Liu JJ, et al. Notch-triggered maladaptation of liver sinusoidal endothelium aggravates nonalcoholic steatohepatitis through endothelial nitric oxide synthase. *Hepatology*, 2022, 76(3): 742-758
- [22] Nowell CS, Radtke F. Notch as a tumour suppressor. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(3): 145-159
- [23] 张望, 万义鹏, 朱莹. Notch信号通路在肝纤维化中的研究进展. *天津医药*, 2021, 49(7): 773-777
- [24] Zhou B, Lin W, Long Y, et al. Notch signaling pathway: architecture, disease, and therapeutics. *Sig Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 95
- [25] Pitulescu ME, Schmidt I, Giaimo BD, et al. Dll4 and Notch signalling couples sprouting angiogenesis and artery formation. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(8): 915-927
- [26] Capaccione KM, Pine SR. The Notch signaling pathway as a mediator of tumor survival. *Carcinogenesis*, 2013, 34(7): 1420-1430
- [27] Zhang QD, Xu MY, Cai XB, et al. Myofibroblastic transformation of rat hepatic stellate cells: the role of Notch signaling and epithelial-mesenchymal transition regulation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(21): 4130-4138
- [28] Aimaiti Y, Yusufkadi M, Li W, et al. TGF- β 1 signaling activates hepatic stellate cells through Notch pathway. *Cytotechnology*, 2019, 71(5): 881-891
- [29] Zhang K, Zhang YQ, Ai WB, et al. *Hes1*, an important gene for activation of hepatic stellate cells, is regulated by Notch1 and TGF- β /BMP signaling. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(3): 878-887
- [30] Yang T, Yuan P, Yang Y, et al. NPAS2 contributes to liver fibrosis by direct transcriptional activation of *Hes1* in hepatic stellate cells. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 18: 1009-1022
- [31] Kimball AS, Joshi AD, Boniakowski AE, et al. Notch

- regulates macrophage-mediated inflammation in diabetic wound healing. *Front Immunol*, 2017, 8: 635
- [32] Bansal R, van Baarlen J, Storm G, et al. The interplay of the Notch signaling in hepatic stellate cells and macrophages determines the fate of liver fibrogenesis. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 18272
- [33] Zheng S, Zhang P, Chen Y, et al. Inhibition of Notch signaling attenuates schistosomiasis hepatic fibrosis via blocking macrophage M2 polarization. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0166808
- [34] Auguet T, Bertran L, Binetti J, et al. Hepatocyte Notch signaling deregulation related to lipid metabolism in women with obesity and nonalcoholic fatty liver. *Obesity*, 2020, 28(8): 1487-1493
- [35] 陈曦, 严茂祥, 蔡月琴, 等. Notch3/Hes1在沙鼠非酒精性脂肪性肝纤维化形成中的变化. *浙江中医药大学学报*, 2017, 41(3): 175-178
- [36] Zhu C, Kim KJ, Wang X, et al. Hepatocyte Notch activation induces liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Sci Transl Med*, 2018, 10(468): eaat0344
- [37] Yu J, Zhu C, Wang X, et al. Hepatocyte TLR4 triggers inter-hepatocyte Jagged1/Notch signaling to determine NASH-induced fibrosis. *Sci Transl Med*, 2021, 13(599): eabe1692
- [38] Xu H, Wang L. The role of Notch signaling pathway in non-alcoholic fatty liver disease. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 792667
- [39] Tschaharganeh DF, Chen X, Latzko P, et al. Yes-associated protein up-regulates Jagged-1 and activates the Notch pathway in human hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2013, 144(7): 1530-1542
- [40] Yimlamai D, Christodoulou C, Galli GG, et al. Hippo pathway activity influences liver cell fate. *Cell*, 2014, 157(6): 1324-1338
- [41] Wu N, Nguyen Q, Wan Y, et al. The Hippo signaling functions through the Notch signaling to regulate intrahepatic bile duct development in mammals. *Lab Invest*, 2017, 97(7): 843-853
- [42] Liu C, Cheng X, Chen J, et al. Suppression of YAP/TAZ-Notch1-NICD axis by bromodomain and extraterminal protein inhibition impairs liver regeneration. *Theranostics*, 2019, 9(13): 3840-3852