doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2510086

综述

Hippo 信号通路在先天性心脏病发生中的调控作用及其机制研究进展

李清秀[1,2]　陈佳怡[1,2]　综述　　朱怡冰[1]　李海波[1,2]　审校

（1.福建省妇幼保健院/福建医科大学妇儿临床医学院，福建福州　350001；
2.福建医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系，福建福州　350001）

［摘要］先天性心脏病（congenital heart disease, CHD）是最常见的出生缺陷，发病机制复杂，与遗传、环境及信号通路异常等多种因素相关。Hippo 信号通路是进化高度保守、调控器官大小与组织稳态的关键通路，其核心组分哺乳动物不育系 20 样激酶 1/2、大肿瘤抑制激酶 1/2 可通过磷酸化 Yes 相关蛋白/转录共激活因子 PDZ 结合基序蛋白，调控细胞增殖、分化及凋亡。Hippo 通路功能异常与多种 CHD 的发生发展密切相关。该文综述 Hippo 通路的核心组成与调控机制，阐述该通路在心脏发育过程中的作用，以及其诱发室间隔缺损、法洛四联症、心肌致密化不全等 CHD 的分子机制，以期为 CHD 的早期诊疗提供新的理论依据。

［中国当代儿科杂志，2026，28（8）：1025-1030］

［关键词］先天性心脏病；Hippo 信号通路；心脏发育；室间隔缺损

Research progress on the regulatory role and mechanisms of the Hippo signaling pathway in the pathogenesis of congenital heart disease

LI Qing-Xiu, CHEN Jia-Yi, ZHU Yi-Bing, LI Hai-Bo. Fujian Maternity and Child Health Hospital/College of Clinical Medicine for Obstetrics & Gynecology and Pediatrics, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China (Li H-B, Email: haiboli89@163.com)

Abstract: Congenital heart disease (CHD) is the most common birth defect, with a complex pathogenesis involving genetic, environmental, and signaling pathway abnormalities. The Hippo signaling pathway is an evolutionarily conserved key regulator of organ size and tissue homeostasis. Its core components mammalian sterile 20-like kinase 1/2 and large tumor suppressor kinase 1/2 phosphorylate the downstream effectors YAP/TAZ, regulating cell proliferation, differentiation, and apoptosis. Dysfunction of the Hippo pathway is closely related to the occurrence and development of multiple CHD types. This review summarizes the core components and regulatory mechanisms of the Hippo pathway, describes its role in cardiac development, and elucidates the molecular mechanisms by which it contributes to ventricular septal defect, tetralogy of Fallot, and left ventricular noncompaction cardiomyopathy, aiming to provide a new theoretical basis for the early diagnosis and treatment of CHD.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2026, 28(8): 1025-1030]

Key words: Congenital heart disease; Hippo signaling pathway; Cardiac development; Ventricular septal defect

先天性心脏病（congenital heart disease, CHD）是临床最常见的人类发育出生缺陷，指胎儿在胚胎时期心脏发育异常，通常伴有大血管发育不良，其发病机制复杂，目前尚未完全阐明。据统计，2021 年全球 5 岁以下儿童 CHD 患病人数已超 418 万例，较 1990 年增长 3.4%[1]。CHD 不仅显著增加围生期胎儿和婴幼儿的致残、死亡风险，严重阻碍儿童体格与智力发育，还会导致其成年后

［收稿日期］2025-10-19；［接受日期］2026-06-04
［基金项目］国家自然科学基金青年科学基金（82304156）；福建省自然科学基金（2025J01200）。
［作者简介］李清秀，女，硕士研究生。
［通信作者］李海波，男，博士，副研究员。Email：haiboli89@163.com。

认知功能下降、精神问题高发及癫痫风险升高[2]。在中低收入国家，CHD是婴儿死亡的重要诱因，疾病负担与高收入国家的差距显著，已成为日益严峻的全球性儿童健康问题，对出生人口质量提升及人群健康发展构成持续挑战[3]。

CHD根据临床表现可分为非发绀型和发绀型两大类，非发绀型CHD主要包括室间隔缺损（ventricular septal defect, VSD）、房间隔缺损、动脉导管未闭、轻中度肺动脉瓣狭窄及主动脉缩窄等；发绀型CHD多为重症CHD，包括法洛四联症（tetralogy of Fallot, TOF）、肺动脉闭锁、完全性大动脉转位等[4]。约15%的CHD由遗传因素所致，多数CHD的病因尚未明确。除遗传因素外，宫内环境因素及表观遗传因素也可能在CHD的发生发展中发挥重要作用[5]。

Hippo信号通路最初在果蝇中被发现，是调控器官大小、组织内稳态及再生过程的关键通路，其可整合广泛的细胞内与细胞外信号，进而调节Yes相关蛋白（Yes-associated protein, YAP）/含PDZ基序转录共激活因子（transcriptional coactivator with PDZ-binding motif, TAZ）转录共激活因子的活性[6]。近年来，有研究表明Hippo信号通路在心肌层细胞中表达，其核心效应因子YAP可激活胎儿样基因程序，在心脏发育中发挥显著作用[7]。一项涉及体外和体内实验的研究发现，YAP和TAZ在神经嵴细胞发育过程中发挥了关键作用[8]，而神经嵴细胞发育异常会导致包括心脏畸形在内的多种出生缺陷[9]。另一项生物信息学研究对来自对照组和CHD患者心室组织行单核RNA测序，结果显示左心发育不全综合征患者心肌成纤维细胞具备活化心肌成纤维细胞所特有的低Hippo通路活性、高YAP表达的细胞状态[10]。

鉴于Hippo信号通路在心脏发育中的重要作用及其与CHD的潜在关联，本综述旨在系统总结Hippo信号通路在CHD发生中的作用及其分子机制的研究现状，为深入理解CHD的发病机制及潜在治疗靶点提供理论依据。

1 Hippo信号通路的核心组分及基本功能

哺乳动物的Hippo信号通路在核心组分上高度保守，与果蝇具有高度一致性。其核心为激酶级联反应，主要由哺乳动物不育系20样激酶1/2（mammalian sterile 20-like kinase 1/2, MST1/2）及其支架蛋白含WW结构域的salvador家族蛋白1（salvador family WW domain-containing protein 1, SAV1）、大肿瘤抑制激酶1/2（large tumor suppressor kinase 1/2, LATS1/2）及其共激活适配蛋白Mps one结合蛋白激酶激活物样1（Mps one binder kinase activator-like 1, MOB1）组成。这些组分通过磷酸化级联反应，最终调控下游效应因子YAP/TAZ的活性[11]。当Hippo通路被激活时，LATS1/2磷酸化YAP/TAZ，使其与14-3-3蛋白结合滞留于细胞质，部分分子经泛素化–蛋白酶体途径降解，从而抑制细胞增殖；而当Hippo通路被抑制时，未磷酸化的YAP/TAZ进入细胞核，作为转录共激活因子与TEA结构域转录因子（TEA domain transcription factor, TEAD）结合，YAP/TAZ可竞争性取代TEAD结合的共抑制因子，从而激活下游靶基因的转录，最终促进细胞增殖并抑制细胞凋亡[6]。

2 Hippo信号通路在正常心脏发育中的作用

2.1 心脏大小控制

Hippo信号通路是调控心脏发育与大小的核心机制。在胎儿期及出生后早期，Hippo通路通过MST1/2-LATS1/2激酶级联反应磷酸化并抑制YAP/TAZ活性，限制心肌细胞的增殖，确保心脏大小与机体发育相适应。遗传学研究表明，通过*Nkx2.5-Cre*或*Tnnt2-Cre*介导的心肌细胞条件性敲除*Sav1*、*Mst1*/*Mst2*或*Lats2*等Hippo通路核心组分，可解除通路对YAP的抑制，增强其核内转录活性，促进心肌细胞增殖，进而导致心脏显著增大[12]。此外，通过*Nkx2.5-Cre*介导的心脏特异性敲除*Sav1*、*Lats1*/*Lats2*或*Mst1*/*Mst2*，均可导致胚胎心脏异常增大，表现为心室壁增厚和心肌小梁扩张，*Sav1*敲除模型还伴随心室腔扩张[11]。相反，通过*Tnnt2-Cre*介导的*Yap*心肌特异性敲除导致胚胎于胚胎发育第16.5天前死亡，呈现心脏发育不全，可见心室腔缩小、VSD、心包积液及外周水肿，这与YAP失活、心肌细胞增殖受抑制有关[11]。

2.2 心肌细胞增殖与分化

Hippo通路通过调控YAP活性参与心肌细胞的增殖调控。在哺乳动物中，YAP多以磷酸化形式滞留于细胞质，使其增殖能力受限；而YAP持续激活可促进心肌细胞增殖[13]。除调控增殖外，

YAP还参与心肌细胞分化。在人类胚胎干细胞中，YAP通过抑制*SOX17*的表达，阻碍其向心脏中胚层分化；而在心外膜细胞中，*Lats1*/*Lats2*缺失导致YAP激活，上调丝氨酸蛋白酶*Dpp4*和脱氢酶*Dhrs3*，阻碍心外膜来源祖细胞向心脏成纤维细胞分化，从而导致冠状动脉血管发育缺陷[11]。除此之外，Hippo通路上游调控因子神经纤维蛋白2可通过激活MST1抑制YAP活性，在成年心肌细胞中，神经纤维蛋白2经肌球蛋白磷酸酶靶亚基1介导发生去磷酸化，与MST1、LATS2的结合能力增强，进一步限制YAP介导的增殖反应，从而维持心肌细胞终末分化状态[14]。

2.3 心脏结构形成

2.3.1 心肌小梁形成 当Hippo通路失活时，非磷酸化的YAP转入细胞核，与β-联蛋白形成转录复合物，激活*Sox2*、*Snai2*等靶基因，驱动心肌细胞过度增殖，导致心脏增大、心肌小梁扩张及心室壁增厚[15]。而*Yap*敲除可抑制心肌细胞增殖，导致心室壁变薄、心肌小梁减少甚至心脏发育不全[11]。在斑马鱼中，*Wwtr1*（TAZ）的核质分布受Hippo激酶调控，其缺失会破坏致密层心肌细胞骨架及细胞连接，进而影响心肌小梁形态[16]。

2.3.2 瓣膜发育 Hippo通路通过MST1/2-SAV1-LATS1/2-MOB1级联调控YAP/TAZ活性，参与心内膜垫形成及瓣膜间质细胞命运调控[17]。心内膜Hippo信号还可通过调控神经调节蛋白表达影响心肌生长，间接影响瓣膜微环境[18]。此外，Hippo通路通过LATS1/2调控YAP活性，影响心脏成纤维细胞增殖及细胞外基质（extracellular matrix, ECM）合成；ECM动态重塑与间质细胞命运调控是瓣膜成熟的关键微环境基础，该通路可能通过调控瓣膜发育所需的ECM微环境及间质细胞分化间接影响瓣膜发育[19]。

2.3.3 冠状动脉发育 在心外膜中，YAP/TAZ为冠状动脉发育所必需；抑制YAP/TAZ活性会损伤心外膜上皮-间充质转化（epithelial-mesenchymal transition, EMT），降低心外膜细胞增殖能力并阻碍其向内皮细胞的分化。而心外膜特异性敲除*Lats1*/*Lats2*可导致胚胎致死，伴随冠状动脉重塑缺陷[12]。该敲除使YAP核定位增强，上调*Dhrs3*和*Dpp4*，*Dhrs3*可通过抑制视黄酸信号阻碍心外膜来源祖细胞向成纤维细胞分化；*Dpp4*可通过降解C-X-C基序趋化因子配体12抑制内皮细胞迁移，从而导致冠状动脉发育缺陷[19]。此外，核内YAP/TAZ可上调骨形态发生蛋白（bone morphogenetic protein, BMP）2、BMP4、BMP6的表达，BMP2诱导心垫EMT促进瓣膜和隔膜发育，BMP4/6通过血管内皮生长因子/血管内皮生长因子受体2信号促进内皮细胞迁移与管形成，两者共同为冠状动脉发育提供结构基础[20]。

3 Hippo信号通路异常与CHD的关联

3.1 VSD

VSD是最常见的CHD之一，Hippo通路异常与该病发生密切相关。人体标本研究发现，YAP及其下游靶基因*CTGF*、*AXL*表达显著下调，非心肌细胞增殖水平降低，提示YAP表达下降可能通过抑制*CTGF*和*AXL*介导的非心肌细胞增殖，影响室间隔融合，从而导致VSD[21]。YAP作为Hippo通路核心效应因子，参与调控心肌细胞增殖与心内膜-间充质转化，其功能异常可致心室壁变薄、心内膜垫发育不全，进而引发VSD等CHD表型[17]。动物模型研究进一步证实，心肌特异性敲除*Sav1*可导致心脏增大、心肌细胞过度增殖及部分VSD发生[15]。此外，孕期感染柯萨奇病毒B3型（coxsackievirus B3, CVB3）可抑制心肌细胞增殖并诱发VSD，CVB3感染胎儿心脏内Hippo通路差异表达显著，提示该通路参与CVB3诱导CHD的病理过程[22]。心脏神经嵴特异性敲除模型研究进一步证实，*Yap*与*Taz*缺失可致包括VSD在内的多种心脏缺陷，且二者具有基因剂量效应[23]。

3.2 TOF

TOF是一类常见的复杂性CHD，包括VSD、主动脉骑跨、肺动脉狭窄和右心室肥厚四个主要特征。YAP/TAZ作为Hippo信号通路下游核心效应因子，在心脏神经嵴衍生的心脏形成中发挥关键作用，可调控心脏神经嵴细胞迁移，影响流出道、主肺动脉隔等结构发育；其功能异常可能间接参与TOF等神经嵴缺陷相关CHD的发生[23]。除此之外，Hippo通路还可通过维持心肌与心脏成纤维细胞稳态，调控心脏组织架构。一项基于多组学整合分析的研究对TOF等CHD患者的心脏组织进行了单细胞核RNA测序，发现了一种与Hippo通路活性降低相关的特异性心脏成纤维细胞状态，该状态呈现促炎、促纤维化特征。上述发现为阐释TOF心脏结构异常提供了新视角，即Hippo通路失调导致的细胞组成失衡与组织紊乱可能协同参与了TOF

复杂病理表型的形成[10]。

3.3 左心室致密化不全

左心室致密化不全（left ventricular non-compaction, LVNC）常合并多种CHD，包括动脉导管未闭、房间隔缺损、Ebstein畸形、左心发育不良综合征等；在染色体异常疾病（如1p36缺失综合征、22q11.2缺失综合征、18三体、13三体）中也常伴随LVNC[24]。Hippo信号通路过度激活是类泛素化修饰（neddylation）缺陷引发LVNC的核心机制。研究证实，neddylation通过激活其底物CUL7，介导Hippo通路激酶MST1发生泛素化降解，从而抑制Hippo通路、维持YAP转录活性，促进心肌细胞增殖[25]。心肌细胞特异性敲除neddylation关键E1酶，可破坏上述修饰过程，导致MST1蓄积、Hippo通路过度激活，促进YAP-Ser127磷酸化并使其滞留于胞质，进而抑制心肌细胞增殖，阻碍心室肌小梁致密化，最终出现心室致密层变薄、小梁过度增生等典型LVNC表型，并导致心力衰竭与围产期死亡[25]。然而，Hippo另一效应因子 *Wwtr1*（TAZ）功能异常则可导致心肌细胞黏附连接紊乱、皮质肌动蛋白网络失调，影响致密壁形态发生与小梁形成，表现为小梁减少，而非典型LVNC的小梁过度增生[26]。

4 Hippo通路在CHD发病中的分子机制

4.1 心肌细胞增殖失衡机制

4.1.1 Hippo通路过度激活致心肌细胞增殖不足

在孤立性VSD中，Hippo信号通路呈过度激活状态，表现为YAP蛋白总量降低、核定位减少，导致YAP下游靶基因（如 *CTGF*、*AXL*）表达下调；同时非心肌细胞增殖能力显著不足，该现象可能影响胚胎室间隔融合过程，参与孤立性VSD的发生[21, 27]。除此之外，一项2021年的研究发现，孕早期（胚胎发育第7~9天）发生CVB3感染可诱发CHD，其机制与胎鼠心肌细胞增殖受抑制有关。感染后胎鼠心肌细胞有丝分裂指数显著降低（胚胎发育第11天感染组为7.8%，对照组为15.8%，P=0.0006）；而核糖核酸测序与京都基因与基因组百科全书富集分析显示，Hippo信号通路是感染组胎儿心脏中表达最显著富集的通路之一，提示其可能参与CVB3诱导的心脏发育异常[22]。

4.1.2 Hippo通路抑制致心肌细胞增殖过度

当Hippo通路抑制（如核心组分 *Sav1*、*Mst1*/*Mst2*、*Lats1*/*Lats2*缺失）时，YAP在Ser127位点的磷酸化水平降低，核定位能力增强并进入细胞核，与TEAD等转录因子结合，激活下游靶基因（如 *Sox2*、*Snai2*、*Birc5*、*Cdc20*）表达，进而导致心肌细胞过度增殖、心脏过度生长，表现为心室壁增厚、小梁扩张，部分模型（如 *Sav1*缺失）还会出现VSD等心肌过度生长相关表型[15, 28]。值得注意的是，动物研究证实，抑制Hippo通路可显著促进心肌细胞增殖，但增殖是否过度取决于抑制强度和递送方式：中度抑制与梗死边缘区靶向递送可实现可控的心肌细胞增殖；而过度抑制通路或采取非靶向递送，则可能导致心肌细胞过度增殖，引发心室结构异常、心律失常，甚至造成死亡[29]。

4.2 心外膜细胞分化异常机制

Hippo通路在心脏发育中不仅调控心肌细胞增殖，还在心外膜细胞分化中发挥关键作用。通路异常（如 *Lats1*/*Lats2*缺失）导致YAP核定位增加，上调可抑制视黄酸信号的 *Dhrs3* 和ECM蛋白酶 *Dpp4* 表达，阻碍心外膜来源细胞向心脏成纤维细胞分化，最终诱发冠状动脉发育缺陷[19]。心外膜特异性敲除 *Yap*/*Taz* 会损害心外膜来源细胞向内皮与平滑肌分化。该过程伴随心外膜发育及EMT过程相关调控基因（如 *Twist1*、*Snail1*、*Slug*、*Zeb1*、*N-cadherin*）的下调及上皮钙黏素的上调，导致冠状动脉血管网络严重发育异常并引发胚胎致死。机制层面，YAP可直接结合并转录激活 *Tbx18* 和 *Wt1* 启动子，而TAZ仅能激活 *Tbx18* 启动子；二者是调控心外膜细胞增殖、EMT及命运决定的关键因子。在 *Yap*/*Taz* 缺失突变体中，*Tbx18* 与 *Wt1* 表达显著下降，从而进一步加剧分化障碍[30]。

4.3 Hippo通路与其他通路交互导致的心脏发育异常

4.3.1 Hippo通路与Wnt通路的交互失衡

Hippo与Wnt通路交互失衡可通过异常调控心肌细胞增殖引发CHD。在心脏发育过程中，Hippo通路通过SAV1、MST1/2、LATS1/2等介导YAP磷酸化，使其滞留于胞质，抑制心肌细胞的过度增殖[31]。该通路失活后，非磷酸化YAP入核，与β-联蛋白形成复合物，激活 *Sox2*、*Snai2* 等Wnt靶基因，提升心肌细胞增殖率，引发心脏增生，部分胚胎合并VSD，且多在出生后因心脏功能异常死亡。降低β-联蛋白剂量可逆转该表型，提示通路交互失衡是CHD的重要致病机制[15]。此外，桥粒破坏可激活Hippo通路，促使YAP磷酸化；该变化同时抑

制经典Wnt通路、降低β-联蛋白的核转位及其转录活性。磷酸化YAP可分别与β-联蛋白及γ-联蛋白相互作用，协同抑制YAP-TEAD与β-联蛋白-TCF/LEF转录程序，促进心脏脂肪生成，造成心肌纤维脂肪替代，最终导致心律失常与心功能障碍[32]。

4.3.2 Hippo通路与BMP/TGF-β通路的交互失衡 Hippo通路与BMP通路交互失衡主要通过YAP/TAZ功能异常干扰心脏发育。YAP/TAZ维持正常表达水平对EMT至关重要，其过度激活可诱导BMP拮抗剂生成，削弱BMP信号对心内膜垫心内膜–间充质转化的调控，导致瓣膜与室间隔发育障碍；同时，YAP/TAZ异常介导的BMP配体信号紊乱可影响心脏静脉极形成及血管发育，最终导致VSD等CHD表型[20]。CVB3感染所致CHD中，Hippo通路与BMP/TGF-β通路异常激活发挥关键作用。CVB3经胎盘侵袭胎鼠心脏后，转录组提示上述通路基因集显著富集，*Tgf-β1*、*Bmp2*及*Smad1*/*Smad5*/*Smad9*表达上调。两类通路协同抑制心肌细胞增殖，阻碍室间隔形成及小梁成熟，进而引发VSD、心肌致密化不全等CHD表型[22]。

4.3.3 Hippo通路与机械信号转导通路的交互失衡 Hippo通路与机械信号转导在心脏流出道主动脉瓣发育中起关键作用，其异常可导致瓣膜发育缺陷。机械信号通过Piezo1及TRP通道感知血流剪切力与拉伸力；Hippo通路效应因子YAP在内皮细胞及平滑肌细胞中均有表达。YAP功能缺失可致瓣膜增厚、发育延迟甚至瓣膜缺失[33]。机械信号转导异常时，一方面平滑肌前体细胞中YAP及成熟标志物*Fn1*、*Elnb*表达下调，破坏对瓣膜结构的支撑作用；另一方面内皮细胞*Klf2a*表达失衡，影响Notch信号，干扰瓣膜小叶形成。二者协同失衡破坏内皮–平滑肌细胞间交互及瓣膜组织重塑，最终引发CHD[34]。

5 总结与展望

综上所述，Hippo信号通路是心脏发育过程中至关重要的“精密调谐器”。其通过响应机械应力、细胞间连接及多种胞外信号，精准调控YAP/TAZ的核质穿梭，从而调控心肌细胞的增殖、分化、凋亡和命运决定，进而影响心脏大小、瓣膜形成和冠状动脉发育。该通路功能异常会破坏心脏发育的有序进程，导致VSD、TOF、LVNC等多种CHD。

作者贡献声明：李清秀与陈佳怡负责文献收集分析、初稿撰写与修改；朱怡冰与李海波负责研究的总体构思、论文设计与最终审校。所有作者均阅读并认可最终稿件。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

［参 考 文 献］

[1] Xu J, Li Q, Deng L, et al. Global, regional, and national epidemiology of congenital heart disease in children from 1990 to 2021[J]. Front Cardiovasc Med, 2025, 12: 1522644. PMID: 40454242. PMCID: PMC12122482. DOI: 10.3389/fcvm.2025.1522644.

[2] 刘玉梅, 刘天钰, 农绍汉, 等. 先天性心脏病相关性神经发育障碍的研究进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2024, 26(11): 1231-1237. PMID: 39587754. PMCID: PMC11601115. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2406063.

[3] Deng L, Li Q, Cheng Z. Evaluating the global, regional, and national burden of congenital heart disease in infants younger than 1 year: a 1990-2021 systematic analysis for the GBD study 2021[J]. Front Pediatr, 2025, 13: 1467914. PMID: 40182005. PMCID: PMC11966173. DOI: 10.3389/fped.2025.1467914.

[4] 赵趣鸣, 黄国英. 先天性心脏病的早期发现、诊断和治疗原则[J]. 中华儿科杂志, 2024, 62(2): 190-192. PMID: 38264824. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20231031-00337.

[5] Dotson A, Covas T, Halstater B, et al. Congenital heart disease [J]. Prim Care, 2024, 51(1): 125-142. PMID: 38278566. DOI: 10.1016/j.pop.2023.07.007.

[6] Guo P, Wan S, Guan KL. The hippo pathway: organ size control and beyond[J]. Pharmacol Rev, 2025, 77(2): 100031. PMID: 40148032. DOI: 10.1016/j.pharmr.2024.100031.

[7] 顾燕妮, 谢春毅. Hippo信号通路与心脏病[J]. 国际心血管病杂志, 2021, 48(5): 281-284. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6583.2021.05.007.

[8] Zhao X, Tang L, Le TP, et al. Yap and Taz promote osteogenesis and prevent chondrogenesis in neural crest cells *in vitro* and *in vivo*[J]. Sci Signal, 2022, 15(757): eabn9009. PMID: 36282910. PMCID: PMC9938793. DOI: 10.1126/scisignal.abn9009.

[9] Kibalnyk Y, Afanasiev E, Noble RMN, et al. The chromatin regulator Ankrd11 controls cardiac neural crest cell-mediated outflow tract remodeling and heart function[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 4632. PMID: 38951500. PMCID: PMC11217281. DOI: 10.1038/s41467-024-48955-1.

[10] Hill MC, Kadow ZA, Long H, et al. Integrated multi-omic characterization of congenital heart disease[J]. Nature, 2022, 608 (7921): 181-191. PMID: 35732239. PMCID: PMC10405779. DOI: 10.1038/s41586-022-04989-3.

[11] 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. PMID: 32390875. PMCID: PMC7191303. DOI: 10.3389/fphys.2020.00389.

[12] Zhong Z, Jiao Z, Yu FX. The Hippo signaling pathway in development and regeneration[J]. Cell Rep, 2024, 43(3): 113926. PMID: 38457338. DOI: 10.1016/j.celrep.2024.113926.

[13] 肖红, 宋亚锋, 黄燕君 . 增殖分化视角下成年哺乳动物心肌再生研究进展[J]. 生命科学, 2023, 35(2): 203-211. DOI: 10.13376/j.cbls/2023027.

[14] Flinn MA, Link BA, O'Meara CC. Upstream regulation of the Hippo-Yap pathway in cardiomyocyte regeneration[J]. Semin Cell Dev Biol, 2020, 100: 11-19. PMID: 31606277. PMCID: PMC7263368. DOI: 10.1016/j.semcdb.2019.09.004.

[15] Heallen T, Zhang M, Wang J, et al. Hippo pathway inhibits Wnt signaling to restrain cardiomyocyte proliferation and heart size [J]. Science, 2011, 332(6028): 458-461. PMID: 21512031. PMCID: PMC3133743. DOI: 10.1126/science.1199010.

[16] Lai JKH, Collins MM, Uribe V, et al. The Hippo pathway effector *Wwtr1* regulates cardiac wall maturation in zebrafish[J]. Development, 2018, 145(10): dev159210. PMID: 29773645. DOI: 10.1242/dev.159210.

[17] Li Y, Du J, Deng S, et al. The molecular mechanisms of cardiac development and related diseases[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 368. PMID: 39715759. PMCID: PMC11666744. DOI: 10.1038/s41392-024-02069-8.

[18] Artap S, Manderfield LJ, Smith CL, et al. Endocardial hippo signaling regulates myocardial growth and cardiogenesis[J]. Dev Biol, 2018, 440(1): 22-30. PMID: 29727635. PMCID: PMC5989000. DOI: 10.1016/j.ydbio.2018.04.026.

[19] Xiao Y, Hill MC, 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. e6. PMID: 29689192. PMCID: PMC5947860. DOI: 10.1016/j.devcel.2018.03.019.

[20] Chen X, Yuan W, Li Y, et al. Role of Hippo-YAP1/TAZ pathway and its crosstalk in cardiac biology[J]. Int J Biol Sci, 2020, 16 (13): 2454-2463. PMID: 32760212. PMCID: PMC7378646. DOI: 10.7150/ijbs.47142.

[21] Ye L, Yin M, Xia Y, et al. Decreased Yes-associated protein-1 (YAP1) expression in pediatric hearts with ventricular septal defects[J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0139712. PMID: 26426694. PMCID: PMC4591351. DOI: 10.1371/journal.pone.0139712.

[22] Sharma V, Goessling LS, Brar AK, et al. Coxsackievirus B3 infection early in pregnancy induces congenital heart defects through suppression of fetal cardiomyocyte proliferation[J]. J Am Heart Assoc, 2021, 10(2): e017995. PMID: 33440998. PMCID: PMC7955305. DOI: 10.1161/jaha.120.017995.

[23] Erhardt S. Yap and Taz are required for neural crest-derived cardiovascular development[D]. Houston: The University of Texas, 2022.

[24] Di Toro A, Giuliani L, Smirnova A, et al. Myths to debunk: the non-compacted myocardium[J]. Eur Heart JSuppl, 2020, 22 (Suppl L): L6-L10. PMID: 33654460. PMCID: PMC7904063. DOI: 10.1093/eurheartj/suaa124.

[25] Zou J, Ma W, Li J, et al. Neddylation mediates ventricular chamber maturation through repression of Hippo signaling[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(17): E4101-E4110. PMID: 29632206. PMCID: PMC5924905. DOI: 10.1073/pnas.1719309115.

[26] Srivastava S. Domain-specific roles of Gpr126 in ventricular chamber development[D]. Erlangen: Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, 2021.

[27] Mia MM, Singh MK. The Hippo signaling pathway in cardiac development and diseases[J]. Front Cell Dev Biol, 2019, 7: 211. PMID: 31632964. PMCID: PMC6779857. DOI: 10.3389/fcell.2019.00211.

[28] Liu S, Tang L, Zhao X, et al. Yap promotes noncanonical Wnt signals from cardiomyocytes for heart regeneration[J]. Circ Res, 2021, 129(8): 782-797. PMID: 34424032. PMCID: PMC8513110. DOI: 10.1161/circresaha.121.318966.

[29] Liu S, Li K, Wagner Florencio L, et al. Gene therapy knockdown of Hippo signaling induces cardiomyocyte renewal in pigs after myocardial infarction[J]. Sci Transl Med, 2021, 13(600): eabd6892. PMID: 34193613. PMCID: PMC9476348. DOI: 10.1126/scitranslmed.abd6892.

[30] Singh A, Ramesh S, Cibi DM, et al. Hippo signaling mediators Yap and Taz are required in the epicardium for coronary vasculature development[J]. Cell Rep, 2016, 15(7): 1384-1393. PMID: 27160901. PMCID: PMC4871746. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.04.027.

[31] Peralta M, Ortiz Lopez L, Jerabkova K, et al. Intraflagellar transport complex B proteins regulate the Hippo effector Yap1 during cardiogenesis[J]. Cell Rep, 2020, 32(3): 107932. PMID: 32698004. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.107932.

[32] Kohela A, van Rooij E. Fibro-fatty remodelling in arrhythmogenic cardiomyopathy[J]. Basic Res Cardiol, 2022, 117 (1): 22. PMID: 35441328. PMCID: PMC9018639. DOI: 10.1007/s00395-022-00929-4.

[33] Simard C, Aize M, Chaigne S, et al. Ion channels in the development and remodeling of the aortic valve[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(6): 5860. PMID: 36982932. PMCID: PMC10055105. DOI: 10.3390/ijms24065860.

[34] Duchemin AL, Vignes H, Vermot J. Mechanically activated piezo channels modulate outflow tract valve development through the Yap1 and Klf2-Notch signaling axis[J]. Elife, 2019, 8: e44706. PMID: 31524599. PMCID: PMC6779468. DOI: 10.7554/eLife.44706.

（本文编辑：杨丹）

（©《中国当代儿科杂志》编辑部，开放获取CC BY-NC-ND 4.0协议）
（© Editorial Office of *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. OA under CC BY-NC-ND 4.0 license）