

## · 综 述 ·

## Notch 信号通路配体对血管新生的影响

林念慈, 孙绍裘, 李益亮

(湖南中医药大学第二附属医院, 湖南 长沙 410005)

**摘 要** 血管的新生影响机体伤口愈合的好坏以及一些病理过程的进展, 而 Notch 信号通路对于血管的发生与形成具有重大的影响作用。本文对 Notch 信号通路配体进行了简要介绍, 并从抑制内皮细胞的增生和凋亡、调节细胞分化、调节动静脉分化、动员和促进血管周细胞的分化 4 个方面对 Notch 信号通路配体对血管新生的影响进行了综述。

**关键词** 受体; Notch; 配体; 信号传导; 血管新生; 综述

在伤口愈合、女性经期以及一些病理过程如癌症、机体异常增殖中, 血管的生长情况往往决定了疾病的预后。Notch 信号通路作为进化中高度保守的信号传导通路, 具有调控各组织和器官增殖、分化和凋亡的作用。目前, 人们对于 Notch 信号通路在血管新生过程中的内皮细胞 (endothelial cells, EC) 分化、增殖、迁移、动静脉分化以及肿瘤瘤体中的血管生长等方面的研究已经逐步深入。国内外研究证实, 通过激活 Notch 信号通路, 可调控血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达, 改变血管 EC 应答, 使局部血管形成增加。因此, 利用 Notch 信号进行干预, 通过定向激活 Notch 信号通路配体, 诱导血管的形成与生长, 可为促进伤口愈合以及控制肿瘤瘤体生长等提供新的治疗方法。现就 Notch 信号通路配体对血管新生影响的研究进展综述如下。

## 1 Notch 信号通路配体

20 世纪初期, 研究人员在进行果蝇发育的研究中, 发现了一条能传导细胞间相互作用的信号途径——Notch 信号通路, 该基因的部分缺失可导致果蝇翅膀缺损。1983 年, Notch 信号通路基因被成功克隆, 并发现其编码一类大的跨膜受体, 即 Notch 受体。经过不断深入的研究, 发现在无脊椎动物及哺乳动物等多个物种体内也存在 Notch 信号。Notch 信号传导通路由 Notch 受体、Notch 配体和细胞内效应器分子 CSL (CBF-1、Suppressor of hairless 和 Lag 的合称) - DNA 结合蛋白 3 部分组成, 目前在哺乳动物中已鉴定出 5 个 Notch 配体, 即 Delta-like1、Delta-like3、Delta-

like4、Jagged1、Jagged2。

Notch 信号通路配体又称 DSL (Delta、Serrate 和 Lag2 的合称) 蛋白, 属于 I 型跨膜蛋白, 由一组串联排列、数量不同的表皮生长因子样重复序列, 以及与 Notch 受体结合并激活 Notch 必需的、高度保守的 DSL 结构域组成胞外区。DSL 结构域作用于介导与受体的结合, 通过 E3 泛素连接酶催化该结构域的泛素化, 实现 Notch 配体活化。当 Notch 信号通路被激活, 受体与配体结合后, 与胞核的 CSL 结合, 进入细胞核发挥生物学作用<sup>[1]</sup>, 最终影响细胞的分化、增殖和凋亡。

## 2 Notch 信号通路配体对血管新生的影响

**2.1 抑制 EC 的增生和凋亡** 血管主要由血管 EC、血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMC) 以及不同的细胞外基质组成。机体血管网的生成必需通过血管 EC 分化, 组装成无功能的血管迷路。在已经存在的毛细血管后微静脉中, 血管 EC 芽殖形成血管腔; 基膜再生, 形成新生血管。因此血管新生之始乃是血管 EC 的增殖与分化。

通过小鼠缺血模型的研究发现, 在血流灌注正常的微血管 EC 中 Delta-like 配体呈弱表达, 但在缺血后出芽的毛细血管 EC 中表达增强<sup>[2]</sup>。在血管 EC 上表达的 Jagged1 配体能激活血管平滑肌细胞的 Notch3 受体, 通过 Jagged1 - Notch3 的结合促进血管 EC 和 VSMC 之间的连接以及细胞交流, 进而促进 VSMC 分化与成熟<sup>[3]</sup>。此外, 血管 EC 上的 Jagged1 配体同时可上调 VSMC 上 Jagged1 的表达, 这对募集新一层的 VSMC 起着重大作用。用  $\gamma$ -分泌酶抑制剂阻断 Notch 信号后, 体外培养的人脐静脉 EC 凋亡率上升<sup>[4]</sup>。Notch 信号激活可以限制管腔的扩大和血管萌

芽,继而抑制血管新生;而通过阻断 Notch 信号可诱发血管 EC 增生<sup>[5-6]</sup>。因此,可以通过控制 Notch 信号通路开放,抑制血管 EC 增生和凋亡,进而控制血管的发生与形成。

**2.2 调节细胞分化** 血管的新生是由已存在的血管延伸发展而成,由尖细胞和茎细胞引导新生血管的发育。其中具有高度迁移活性的尖细胞,沿血管中 VEGF 浓度梯度向前方伸出丝状伪足,指示心血管分支的延伸方向,茎细胞紧随其后,通过增殖分化形成新血管管腔<sup>[7]</sup>。

尖端细胞和茎细胞由 EC 而来,受 VEGF 与 Notch 信号通路配体共同调控。EC 分化为尖端细胞受 VEGF 的诱导作用,Notch 信号通路则是通过调节尖细胞控制血管出芽和分支形成。VEGF 与 Notch 信号 Delta-like 配体存在负反馈机制。通过观察急性髓系白血病患者,发现个体中 Delta-like 样配体表达增加,继而抑制 VEGF 诱导的 EC 增殖和血管生成<sup>[8]</sup>。Notch 信号通过抑制新生血管出芽以及分支发生,能够有效地调控血管腔化的过程。

**2.3 调节动静脉分化** 当血管与心脏联接,心脏跳动,泵出血液,血管网的结构在血流和压力的作用下继而发生改变:接受心脏射血的一端发育为动脉,回流血液入心脏的一端发育为静脉,正是由于血流动力学的改变,才导致动静脉的形态分化<sup>[9]</sup>。然而,随着对 Notch 信号通路认识的加深,人们意识到新生血管的动静脉分化不仅仅是依靠血流物理学的特性来调节的<sup>[10]</sup>。Notch 信号分子的表达异常也会影响血管的发育,甚则导致 EC 死亡。当上调 Delta-like 配体表达时,血流量将受到抑制,而血流量的减少可导致 EC 中 Notch 信号表达增加<sup>[11]</sup>。Siekman 等<sup>[12]</sup>通过调节斑马鱼 Mib 基因,使 Notch 信号通路变异,导致在静脉中特异性标记的表达下调,结果显示这些异常的表达会导致血管畸形的发生。Nus 等<sup>[13]</sup>的动物实验研究显示,Delta-like4 基因敲除后小鼠动脉出现背主动脉狭窄、破裂或闭锁以及动脉分支缺陷等动脉畸形。郑名哲等<sup>[14]</sup>通过实验将人脑动静脉畸形切片与正常血管组织切片进行比较,结果发现在动静脉畸形血管团中可见 Notch 信号通路表达下调,Delta-like1 与 Delta-like4 配体更为显著。

**2.4 动员和促进血管周细胞的分化** 血管周细胞与充质干细胞作用相似,在机体修复时可在一定条件下

转化成其他组织细胞<sup>[15]</sup>。血管周细胞围绕在 EC 周围形成完整的新血管,并介导新生血管的稳定性<sup>[16]</sup>。Notch 配体和受体在 EC 和血管周细胞中均有表达。当血管受损后,血管 EC 基因的表达会发生一定的改变,而 Notch 信号通路分子的表达量改变,会对新生内膜的形成产生一定的影响<sup>[17-18]</sup>。谢雄伟等<sup>[19]</sup>利用 Wistar 大鼠急性心肌梗死模型进行骨髓间充质干细胞心肌移植实验,结果发现通过激活 Notch 信号通路新生毛细血管会明显增多,可见 Notch 信号对骨髓间充质干细胞向 EC 的分化有促进作用。晋金兰等<sup>[20]</sup>研究结果显示,Notch 信号在大鼠骨髓间充质干细胞向 EC 分化过程中可能具有重要作用,阻断 Notch 信号通路传导可增强诱导 EC 的功能。乔莉娜等<sup>[21]</sup>通过观察肺动脉高压大鼠肺组织 Notch 信号的变化,发现 Notch 信号参与了肺动脉高压肺血管重构过程,使用  $\gamma$ -分泌酶抑制剂阻断 Notch 配体激活,可导致血管重构下降,壁细胞凋亡率增加。

### 3 展望

目前大量的研究已证实,Notch 信号通路通过其受体、配体、下游信号等各种蛋白共同作用于血管的发生与形成的整个过程。深入研究在血管新生机制中 Notch 信号通路的确切作用,利用其对血管新生的影响,有选择地定向促进血管生成,将为皮片移植术后促进皮片存活提供新的靶向治疗手段。利用 Notch 信号通路的促血管新生作用来提高断指、断肢移植的存活率,将为创伤外科开辟更广阔的发展前景。

### 4 参考文献

- [1] Bridges E, Oon CE, Harris A. Notch regulation of tumor angiogenesis[J]. Future Oncology, 2011, 7(4): 569-588.
- [2] Al Haj Zen A, Oikawa A, Bazan - Peregrino M, et al. Inhibition of delta-like-4-mediated signaling impairs reparative angiogenesis after ischemia[J]. Circ Res, 2010, 107(2): 283-293.
- [3] Li L, Li L, Xie F, et al. Jagged-1/notch3 signaling transduction pathway is involved in apelin-13-induced vascular smooth muscle cells proliferation[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2013, 45(10): 875-881.
- [4] 梁振兴, 杨阳, 李悦, 等.  $\gamma$ -分泌酶抑制剂对人脐静脉内皮细胞系增殖凋亡的影响[J]. 临床医学工程, 2012, 19(6): 872-875.
- [5] 史少阳, 李迅, 裴存文, 等. Delta 样配体 4 单克隆抗体对视网膜新生血管形成和血管内皮生长因子表达的影响

- [J]. 中华实验眼科杂志, 2013, 31(8): 723 - 728.
- [6] 孟晓, 宋颖, 刘云鹏, 等. 大鼠骨髓源内皮祖细胞分化过程 Notch 信号通路活化及榄香烯干预机制的探讨[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19(7): 489 - 493.
- [7] Jubb AM, Soilleux EJ, Turley H, et al. Expression of vascular notch ligand delta-like 4 and inflammatory markers in breast cancer[J]. Am J Pathol, 2010, 176(4): 2019 - 2028.
- [8] Zhang J, Ye J, Ma D, et al. Cross-talk between leukemic and endothelial cells promotes angiogenesis by VEGF activation of the Notch/Dll4 pathway[J]. Carcinogenesis, 2013, 34(3): 667 - 677.
- [9] Niessen K, Zhang G, Ridgway JB, et al. The notch1 - Dll4 signaling pathway regulates mouse postnatal lymphatic development[J]. Blood, 2011, 118(7): 1989 - 1997.
- [10] 石毅, 赵小红, 许云云, 等. Notch 信号在血流动力学对血管发育与疾病中的作用[J]. 解剖学研究, 2011, 33(1): 59 - 63.
- [11] Watson O, Novodvorsky P, Gray C, et al. Blood flow suppresses vascular Notch signalling via dll4 and is required for angiogenesis in response to hypoxic signalling[J]. Cardiovasc Res, 2013, 100(2): 252 - 261.
- [12] Siekmann AF, Lawson ND. Notch signalling limits angiogenic cell behaviour in developing zebrafish arteries[J]. Nature, 2007, 445(7129): 781 - 784.
- [13] Nus M, Macgrogan D, Martínez - Poveda B, et al. Diet-induced aortic valve disease in mice haploinsufficient for the Notch pathway effector RBPIK/CSL[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31(7): 1580 - 1588.
- [14] 郑名哲, 陈衍城, 汤海亮, 等. Notch 信号通路基因在人脑动静脉畸形和周围脑组织中的差异表达[J]. 中国临床神经科学, 2012, 20(6): 625 - 631.
- [15] 俞晓燕. 血管周细胞与间充质干细胞关系的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2014, 41(1): 85 - 88.
- [16] 邓鑫, 罗茂, 李蓉, 等. 血管周细胞在肿瘤血管生成和转移过程中的作用研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2013, 40(8): 483 - 485.
- [17] 余小梅, 陈静, 王梦龙, 等. Notch 信号通路在血管损伤修复中的作用[J]. 医学分子生物学杂志, 2011, 8(5): 451 - 454.
- [18] 拓步雄, 李超民, 叶明霞, 等. 二十二碳六烯酸对白介素 1 $\beta$  诱导的动脉平滑肌细胞增殖和迁移的影响及机制探究[J]. 中国医药导报, 2014, 11(27): 21 - 25.
- [19] 谢雄伟, 马树人. 激活 Notch 信号的骨髓间充质干细胞心肌移植促进血管新生[J]. 江苏医药, 2011, 37(14): 1623 - 1626.
- [20] 晋金兰, 庄汉屏, 韦建瑞, 等. Notch 信号在大鼠骨髓间充质干细胞向内皮细胞分化中的作用研究[J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(6): 355 - 358.
- [21] 乔莉娜, 王献民, 刘忠强, 等. 抑制 Notch 信号对血小板源衍生生长因子诱导的肺血管重构的影响[J]. 四川大学学报: 医学版, 2011, 42(6): 766 - 770.

(2014-11-16 收稿 2015-01-18 修回)

(上接第 69 页)

- [3] 杜春林, 王庆普, 黄沪, 等. 腰椎小关节紊乱临床症状与影像学相关性的研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2010, 18(10): 20 - 21.
- [4] 张睿. 介绍一种新的腰椎斜扳法 - 腰椎定点牵扳法[J]. 中医正骨, 2010, 22(5): 63 - 64.
- [5] 韦以宗. 中国整脊学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 312.
- [6] Schütz U, Cakir B, Dreinhöer K, et al. Diagnostic value of lumbar facet joint injection; a prospective triple cross-over study[J]. PLoS One, 2011, 6(11): 27991.
- [7] 黄辉, 丁逵, 朱佩新, 等. 腰椎脊神经后内侧支阻滞治疗腰椎后关节紊乱综合征的疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(32): 4108 - 4110.
- [8] Van Kleef M, Vanelderen P, Cohen SP, et al. Pain originating from the lumbar facet joints[J]. Pain Pract, 2010, 10(5): 459 - 469.
- [9] Manchikanti L, Singh V, Falco FJ, et al. Evaluation of lumbar facet joint nerve blocks in managing chronic low back pain; a randomized, double-blind, controlled trial with a 2-year follow-up[J]. Int J Med Sci, 2010, 7(3): 124 - 135.
- [10] 陈荣振, 常华. 腰椎定点旋转扳法治疗腰椎间盘突出症[J]. 按摩与导引, 1997, 12(4): 31 - 32.
- [11] 段春岳, 吕红斌, 胡建中. 基于影像学及计算机图像处理方法研究活体腰椎小关节结构三维分布[J]. 医用生物力学, 2012, 27(2): 159 - 165.
- [12] Kuo CS, Hu HT, Lin RM, et al. Biomechanical analysis of the lumbar spine on facet joint force and intradiscal pressure—a finite element study[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2010, 11(5): 151.
- [13] 冯天有. 中西医结合治疗软组织损伤的临床研究[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2002: 33 - 35.
- [14] 秦雪飞, 王泉巖, 熊定邦, 等. 中药涂擦按摩配合电针治疗腰椎关节突关节紊乱[J]. 中医正骨, 2014, 26(8): 32 - 33.

(2014-12-31 收稿 2015-03-13 修回)