

· 综 述 ·

Notch4 受体对血管新生的影响

刘卓, 李益亮, 张志, 孙绍裘

(湖南中医药大学第二附属医院, 湖南 长沙 410005)

摘 要 血管新生是创伤修复的重要病理过程, Notch 信号通路对其具有关键性的调控作用, 而 Notch4 受体是 Notch 受体中特异性分布在血管内皮并且是分布在毛细血管内皮上的唯一受体。Notch4 受体信号通路可促进血管新生; Notch4 受体的正常表达是血管正常发育的必备条件, 过度表达则可能导致血管发育缺陷, 表达不足时可与 Notch1 受体相互代偿。本文对 Notch4 受体对血管新生的影响进行了综述。

关键词 受体; Notch; 信号传导; 血管新生; 综述

在生物进化过程中 Notch 信号通路是一条高度保守的信号通路, 参与包括细胞增殖、存活、凋亡、血管发生和侵袭在内的多种生物学过程^[1-3]。随着人们对 Notch 信号通路地深入研究, Notch 信号通路在血管新生过程中的调节作用逐渐明确^[4], 其主要作用包括抑制内皮细胞扩增和凋亡、调节尖细胞和干细胞分化、调节动静脉分化、血管周细胞动员和促分化。而 Notch 信号通路中 Notch 受体和配体在血管组织中的分布主要是 Notch4 受体和 Delta 样配体^[5]。本文对 Notch4 受体对血管新生的影响进行综述。

1 Notch 信号通路概述

1.1 Notch 信号通路组成 Notch 信号通路包括 Notch 受体 (Notch1 受体、Notch2 受体、Notch3 受体、Notch4 受体)、Notch 配体 (Jagged1 配体、Jagged2 配体、Delta1 配体、Delta3 配体和 Delta4 配体) 和 CSL (一种 DNA 结合蛋白) 3 部分^[6]。

1.2 Notch 信号通路传导过程 Notch 信号由细胞外 Notch 受体与邻近细胞外的 Notch 配体相互作用而激活, 受体与配体的结合导致受体构象发生改变, 经过 2 次酶切形成转录活化因子, 活化下游靶基因 HES 家族和 HRT 家族, 进而阻碍细胞特异性分化效应基因的表达, 最终影响细胞分化、增殖和凋亡^[7]。另外有研究证明, Notch 信号通路中 Notch 受体与配体结合后能促进 HRT1 和 HRT2 的表达, 但是当 HRT1 和 HRT2 积累到一定浓度后, 就会反过来抑制其自身及 Notch 下游靶基因的表达, 即 Notch 信号通路本身存在负反馈调节机制^[8]。

2 Notch4 受体对血管新生的影响

2.1 Notch4 受体正常表达是血管正常发育的必备条件 Notch4 受体作为 Notch 家族成员之一, 是血管内皮细胞特异性受体, 与邻近的配体结合后在血管生成、发育和成熟过程中起重要调节作用^[9]。Uyttendaele 等^[10]证实 Notch4 受体在内皮细胞的正常发育中具有十分重要的作用。在转基因小鼠中 Notch1 受体内皮细胞持续性表达 Notch4 受体可致转基因小鼠胚胎血管发生畸形; 成年小鼠内皮细胞过度表达 Notch4 能够促进静脉表达动脉分子标志 ephrinB2, 从而造成动静脉畸形^[11]。这些结果表明, Notch4 受体信号的上调和下调都会导致血管发育异常, 维持正常的 Notch4 受体信号是血管发育的必备条件。

2.2 Notch4 受体过度表达可致血管发育缺陷 Limbourg 等^[12]运用基因敲除技术敲除 Notch1 受体基因, 发现胚胎血管发育产生严重缺陷, 从而证明血管内皮细胞中 Notch1 受体的缺失是导致胚胎血管发育缺陷的主要原因之一。与之相同的是, Notch4 受体的过度表达也可导致动物发育阶段血管缺陷。Uyttendaele 等^[10]运用基因敲除技术敲除 Notch1 和 Notch4 受体双基因, 发现小鼠因严重血管塑性缺陷而导致胚胎死亡, 而内皮细胞过度表达 Notch4 受体时小鼠也出现了与之类似的结果。在鼠模型中用四环素抑制体系作用于内皮细胞, 可导致多器官特异性动静脉血管畸形和继发死亡, 而抑制 Notch4 受体表达可逆转这种血管异常的发生^[13]。

2.3 Notch4 受体表达不足可与 Notch1 受体相互代偿 在小鼠胚胎期, Notch1 受体和 Notch4 受体主要表达于动脉内皮细胞, Notch1 受体的突变能够导致小

鼠心血管发育异常而使小鼠死于胚胎期^[10]。运用基因敲除技术对内皮细胞特异性的 Notch1 受体基因进行敲除可导致胚胎动脉形成缺陷,甚至导致小鼠心血管畸形而造成小鼠在胚胎期死亡^[14],但 Notch4 受体基因和 Notch1 受体基因双敲除造成小鼠胚胎期血管的缺陷明显比单独敲除 Notch1 受体基因严重^[15]。说明在血管发育中,Notch1 受体基因和 Notch4 受体基因在表达不足的情况下有明显的相互代偿作用。

Krebs 等^[16]对 Notch1 受体和 Notch4 受体与血管发育的研究发现,运用基因敲除技术对 Notch1 受体基因敲除的纯合子小鼠出现了血管发育缺陷,但与此相反,Notch1 受体基因敲除的杂合子小鼠和 Notch4 受体基因敲除的纯合子小鼠并未发生血管发育异常,仅表现出发育延迟,再联合敲除 Notch1 受体基因和 Notch4 受体基因的纯合子小鼠可造成血管发育更为严重的缺陷,提示不同的 Notch4 受体和 Notch1 受体表达不足情况下,在功能上相互有所代偿,但并不完全相同。

2.4 Notch4 受体信号通路可促进血管新生 Notch4 受体是 Notch 受体中特异性分布在血管内皮并且是分布在毛细血管内皮上的唯一受体^[17],可抑制细胞分化,刺激造血干(祖)细胞增殖^[18],在促进血管新生方面也具有重要作用^[19]。Notch4 受体通过抑制后期血管分支发育从而调控血管发育后期血管网形成和发育成熟。张树君等^[20]对小鼠胚胎的早期造血相关组织的 Notch4 受体基因和蛋白的表达进行检测,发现毛细血管发生活跃、微血管网大量形成时,Notch4 受体表达逐渐下降,同时 Notch 信号对血管分支的抑制作用也减弱。Hardy 等^[21]从血管生成拟态方面发现,Notch4 受体的表达能够促进血管生成拟态的形成,而抑制 Notch4 受体则能够有效地干扰血管生成拟态形成。程锐等^[22]对肝癌血管生成拟态方面的研究也表明,Notch4 受体基因表达可促进肝癌血管生成拟态形成。

3 小结和展望

目前有关 Notch 信号通路与血管新生的研究主要集中于肿瘤的血管形成方面,在皮瓣移植、组织再生血管化方面的研究相对较少。尽管肿瘤病变过程中血管的新生与皮瓣移植、组织再生血管化有相似的过程,但肿瘤的血管生成是血管异常增生并导致肿瘤局部环境恶性变化^[23],而皮瓣移植、组织再生血管化则要求生成有功能的血管,且有利于改善局部血供,二者存在根本区别。

Notch4 受体和 Delta 样配体是 Notch 信号通路在血管组织中分布的主要受体和配体。目前的研究表明,Notch4 受体信号通路可促进血管新生,它的正常表达是血管正常发育的必备条件、过度表达则可致血管发育缺陷、表达不足时可与 Notch1 受体相互代偿,但对于 Notch4 受体信号调控血管形成的具体分子机制仍不明确。进一步探讨 Notch4 受体信号通路调控血管形成的分子机制及其在皮瓣移植、组织再生血管化方面的应用将是今后研究的方向。

4 参考文献

- [1] Guo F, Lv S, Lou Y, et al. Bone marrow stromal cells enhance the angiogenesis in ischaemic cortex after stroke: involvement of notch signalling [J]. *Cell Biol Int*, 2012, 36(11):997-1004.
- [2] Al Haj Zen A, Madeddu P. Notch signalling in ischaemia-induced angiogenesis [J]. *Biochem Soc Trans*, 2009, 37(Pt 6):1221-1227.
- [3] Liu W, Jin G, Long C, et al. Blockage of Notch signaling inhibits the migration and proliferation of retinal pigment epithelial cells [J]. *ScientificWorldJournal*, 2013:178708.
- [4] Chappell JC, Mouillesseaux KP, Bautch VL. Flt-1 (vascular endothelial growth factor receptor-1) is essential for the vascular endothelial growth factor-Notch feedback loop during angiogenesis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(8):1952-1959.
- [5] 姜萌, 何奔. Notch 信号对血管新生调控作用的研究进展 [J]. *上海交通大学学报:医学版*, 2010, 30(5):589-591.
- [6] 林念慈, 孙绍裘, 李益亮. Notch 信号通路配体对血管新生的影响 [J]. *中医正骨*, 2015, 27(5):70-72.
- [7] 纵单单, 陈平, 陈燕. Notch 信号通路在血管生成中的作用研究进展 [J]. *国际呼吸杂志*, 2012, 32(4):299-303.
- [8] Greenwald I, Kovall R. Notch signaling: genetics and structure [J]. *WormBook*, 2013, 17:1-28.
- [9] 陈虹, 张声, 陈余朋. 膀胱尿路上皮癌 Notch4 表达和微血管密度的相关性 [J]. *福建医科大学学报*, 2012, 46(5):319-322.
- [10] Uyttendaele H, Ho J, Rossant J, et al. Vascular patterning defects associated with expression of activated Notch4 in embryonic endothelium [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(10):5643-5648.
- [11] Carlson TR, Yan Y, Wu X, et al. Endothelial expression of constitutively active Notch4 elicits reversible arteriovenous malformations in adult mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(28):9884-9889.
- [12] Limbourg FP, Takeshita K, Radtke F, et al. Essential role of

- endothelial Notch1 in angiogenesis [J]. Circulation, 2005, 111(14):1826-1832.
- [13] Carlson TR, Yan Y, Wu X, et al. Endothelial expression of constitutively active Notch4 elicits reversible arteriovenous malformations in adult mice [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(28):9884-9889.
- [14] Moya IM, Umans L, Maas E, et al. Stalk cell phenotype depends on integration of Notch and Smad1/5 signaling cascades [J]. Dev Cell, 2012, 22(3):501-514.
- [15] Krebs LT, Xue Y, Norton CR, et al. Notch signaling is essential for vascular morphogenesis in mice [J]. Genes Dev, 2000, 14(11):1343-1352.
- [16] Krebs LT, Shutter JR, Tanigaki K, et al. Haploinsufficient lethality and formation of arteriovenous malformations in Notch pathway mutants [J]. Genes Dev, 2004, 18(20):2469-2473.
- [17] Taichman DB, Loomes KM, Schachtner SK, et al. Notch1 and jagged1 expression by the developing pulmonary vasculature [J]. Dev Dyn, 2002, 225(2):166-175.
- [18] James AC, Szot JO, Iyer K, et al. Notch4 reveals a novel mechanism regulating Notch signal transduction [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1843(7):1272-1284.
- [19] 张红梅, 胡建鹏, 王键, 等. 局灶性脑缺血再灌注大鼠额顶叶脑皮质 Notch3、Notch4、Frizzled2 和 Tead1 蛋白表达的变化 [J]. 中华医学杂志, 2015, 95(46):3766-3769.
- [20] 张树君, 陈建斌, 杨春秀, 等. Notch4 信号在小鼠胚胎早期造血发育的表达 [J]. 重庆医科大学学报, 2011, 36(4):398-400.
- [21] Hardy KM, Kirschmann DA, Seftor EA, et al. Regulation of the embryonic morphogen Nodal by Notch4 facilitates manifestation of the aggressive melanoma phenotype [J]. Cancer Res, 2010, 70(24):10340-10350.
- [22] 程锐, 柯坤, 蔡欣然, 等. NOTCH4 基因表达对肝细胞癌血管生成拟态形成的影响 [J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(2):244-247.
- [23] Potente M, Gerhardt H, Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis [J]. Cell, 2011, 146(6):873-887.

(2016-04-06 收稿 2016-05-03 修回)

· 通 知 ·

全国水针刀微创技术及中医筋骨三针法学习班通知

水针刀微创技术、中医筋骨三针疗法是由北京世针联中医微创针法研究院院长吴汉卿教授经过 30 余年潜心研究, 在传统九针、刀针、水针疗法、针挑疗法、运动针法及太极针法基础上, 根据中医经筋学说及软组织解剖学所总结的融中西医针法于一体的中医微创技术。该技术已被纳入国家中医药管理局“中医医疗适宜技术”, 写入全国高等中医药院校创新教材, 确定为中医药 I 类继续教育推广项目。该技术问世以来, 全国性培训班已成功举办 200 余期, 培训学员数万名, 学员来自国内包括台湾、香港等地区及国外, 如: 马来西亚、新加坡、韩国、俄罗斯、澳大利亚、美国等, 其“短、平、快”的治疗特点受到了国内外专家及广大学员的好评。为满足广大医师要求, 继续举办学习班, 培训内容如下。

水针刀微创技术、三氧融盘技术 ①水针刀微创技术结合三氧融盘技术治疗软组织损伤病, 如: 颈椎病、肩关节周围炎、肘关节病变、腕管综合征、腰椎间盘突出症、膝关节病变、坐骨神经痛、臀上皮神经痛、风湿类风湿关节炎、腱鞘炎、跟痛症等骨伤疼痛疾病。②水针刀尸体解剖微创入路内容: 该班在医学院解剖馆进行, 结合新鲜尸体全面讲解人体全身三维解剖以及三针法定位、进针方向、针下层次、危险区的划分、常用针法及操作技巧等内容, 学员能自己动手练习。

中医筋骨三针疗法 中医筋骨三针疗法分为微型筋骨三针疗法与巨型筋骨三针疗法 2 种, 微型筋骨三针疗法的优点: 该针具针体细如银针, 创伤微、痛苦小, 融合了中医针法和西医刀法, 定位独特, 针法灵活多变, 既有微创针刀的松解分离功能, 又有针灸的补泻候气、疏通经络功能; 该疗法主治: 中风偏瘫、失语症、三叉神经痛、面瘫、肋间神经痛、坐骨神经痛、皮神经卡压症、四肢末端病等。巨型筋骨三针疗法的优点: 该针法有钝性松解、安全可靠、通透力强、松解力度大等特点。其主要针法有: 筋膜扇形撬拨法、筋骨减压术、椎间孔针旋转术等 10 大针法; 该疗法主治: 颈腰椎术后综合征、腰椎管狭窄症、强直性脊柱炎驼背、颈 1 横突综合征、颈 7 棘突综合征等临床疑难病。同时培训水针刀松解埋线技术内容: 脊背九大诊疗区, 应用水针刀松解、注射、磁线留置并配合整脊手法快速治愈颈性心脏病、颈性咽炎、面瘫、癫痫病、慢性支气管炎、哮喘、胃炎、胃溃疡、结肠炎、生殖疾病等; 并教授三氧自血疗法治疗心脑血管疾病, 乙肝、丙肝、脂肪肝等肝病, 妇科疾病及皮肤病性病等。

培训时间: 每月 1 日正式上课, 学期 12 天, 请提前 1 天报到。

培训方式及待遇: 学习班由吴汉卿教授主讲, 采用小班授课, 理论结合临床实习和尸体解剖操作, 学期结束后颁发培训证书及 I 类继续教育学分证书。

培训地址: ①北京班地址: 北京市东城区广渠门内夕照寺街东玖大厦 B 座 703 室, 北京世针联中医微创针法研究院。②河南南阳班地址: 河南省南阳市仲景路与天山路口, 水针刀研究院。

联系电话: 400 8377 618 **联系人:** 黄建老师 13721820657, 0377-63282507

网址: www.shuizhendao.com (中华水针刀微创网)