

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.030

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.030>

Notch 信号通路参与调节血管再生的研究进展

唐玉君 综述 熊国祚 审校

(南华大学附属第二医院血管外科, 湖南 衡阳 421001)

[摘要] Notch信号通路在血管再生过程中起重要作用, 已逐渐成为近年来研究的热点。它参与募集血管内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)到缺血组织, 降解基底膜, 促进EPCs分化, 促进血管稳定和成熟, 并在心, 脑, 下肢缺血后血管新生中占重要位置。本文在深入了解Notch信号通路的基础上, 阐述以其作为靶点药物促进血管再生的研究进展和意义。

[关键词] 血管再生; Notch信号通路; 缺血

Research progress in Notch signal pathway regulation of angiogenesis

TANG Yujun, XIONG Guozuo

(Department of Vascular Surgery, Secondary Affiliated Hospital of South China University, Hengyang Hunan 421001, China)

Abstract Notch signaling pathway plays an important role in angiogenesis. It has gradually become a research hotspot in recent years. It participates in collecting endothelial progenitor cells (EPCs) to ischemic tissue, degrading basement membrane, promoting EPCs differentiation, vascular stability and maturation. In the heart, brain, and lower limb ischemia, it plays an important role in angiogenesis. On the basis of in-depth understanding of Notch signaling pathway, this paper expounds the research progress and significance of using it as a target drug to promote angiogenesis.

Keywords angiogenesis; notch signal pathway; ischemic

血管运输血液、供应氧气和营养物质并运走代谢废物, 是体内分布最广泛的器官。血管结构、数量或功能异常伴随着许多疾病, 血管再生不足会加重缺血性疾病如心肌梗死、中风、外周血管动脉硬化闭塞症的进展, 血管再生过多则会加速眼睛退行性病变。随着人们生活水平的提

高, 缺血性疾病的发病率逐年上升。血管再生的主要方式是从已存在的血管芽生出新血管, 是缺血器官功能恢复的关键。Notch信号通路广泛地参与各种组织细胞的分化、增殖和凋亡, 在血管新生过程中参与协调血管内皮细胞的多方面功能, 对血管网的形成和重塑起关键作用。

收稿日期 (Date of reception): 2017-08-30

通信作者 (Corresponding author): 熊国祚, Email: 55752528@qq.com

1 Notch 信号通路概述

Notch信号通路在进化上高度保守, 广泛存在于无脊椎动物到哺乳动物等多种生物, 首先在果蝇基因突变引起的缺口翼中被发现。哺乳动物包含有5个配体(Dll1, Dll3, Dll4, Jagged1以及Jagged2), 4个受体(Notch1~4)。Notch配体的DSL(Delta/Serrate/Lag2)区域与受体的表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)样结构域结合是经典Notch信号通路发挥生物学效应的第一步, 然后经过3次剪切, 由 γ 分泌酶催化释放胞内段(Notch intracellular domain, NICD)入胞质, 并进入细胞核与转录因子CSL[CBF-1(C-promoter binding protein-1), Su(H)(Suppressor of Hairless), Lag1]结合, 形成NICD/CSL转录激活复合体, 从而激活多毛增强基因(hairy/enhancer of split, HES), HES相关的YRPW基因(Hey-hairy/enhancer-of-split related with YRPW, HEY), 高半胱氨酸应答常驻内质网蛋白基因(Homocysteine-responsive ER-resident protein gene, HERPG)等靶基因, 发挥生物学作用(图1)^[1]。一般情况下, 相邻细胞高表达配体或者受体, 通过细胞-细胞相互接触调控Notch信号通路; 也可通过外泌体的形式进行信息传输, 缺氧诱导因子- α (hypoxia inducible factor α , HIF- α)促进间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)分泌外泌体, 外泌体中包含有Jagged1配体, 促进血管再生^[2]。

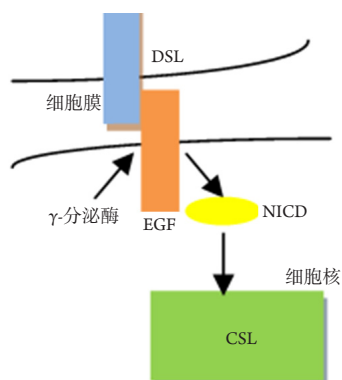


图1 Notch信号通路传导机制

Figure 1 Notch signal path conduction mechanism

2 Notch 信号通路在血管中的表达及作用

Notch信号通路在多方面参与哺乳动物血管生理、病理改变。Notch1在很多组织中表达, 包括

心肌细胞和血管内皮细胞等, 它的缺失将导致胚胎第9.5天死亡, 因为动脉标志物 ephrinB2 异位表达于静脉, 引起动静脉畸形致死。Notch3主要在动脉平滑肌细胞中表达, 成年小鼠Notch3基因突变会引起动脉平滑肌细胞成熟障碍^[3]。研究^[4]表明: 人类Notch3基因异常会引起常染色体显性遗传脑动脉病(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL), 常伴皮质下梗死和白质脑病。Notch4目前已知只在血管内皮细胞中表达, 不仅缺乏转导信号的能力, James等^[5]还首次证明其可抑制Notch1信号通路的转导。将编码Notch4的基因全部沉默后, 小鼠依然存活, 但是视网膜血管延迟出现, 证明Notch4有微调血管再生的作用。Dll4在动脉表型分化早期、成人血管再生过程中有重要作用, Dll4的一个拷贝的丢失导致胚胎致死性与广泛的血管生成缺陷, 包括心包水肿、主动脉闭锁以及颈内动脉和卵黄囊血管的丧失^[6]。Jagged1和Dll1不仅在血管内皮细胞中表达, 还在平滑肌细胞中表达。Jagged1促进血管再生, 促进SMCs前体细胞分化, 人类Jagged1基因突变会引起Alagille综合征(动脉-肝发育不良综合征)^[7]。Dll1是维持动脉表型的重要配体, 特异性敲除小鼠内皮细胞Dll1基因, 将导致动脉标志物 EphrinB2 减少, 静脉标志物COUP-TFII上调^[8]。Notch配体的作用不是冗余的, 它们调控血管再生与周围环境密切相关, 表现出协同、独特甚至完全相反的作用。Jagged1(主要在柄细胞中表达)促进血管再生, 而Dll4(主要在尖细胞中表达)对血管再生有拮抗作用^[9]。

3 Notch 信号通路参与调节血管再生

缺血会引起全身反应, 诱导骨髓来源的内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)归巢到缺血部位, 参与血管再生。研究^[10]表明Jagged1蛋白的缺失将导致EPCs的增殖受损, 侵袭迁移到缺血组织的能力降低。EPCs迁移到缺血部位后分化为内皮细胞(endothelial cells, EPs), 血浆中高浓度生长因子A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA)将诱导尖细胞分化, 产生新的血管萌芽并且决定血管生长方向, 尖细胞高表达Dll4配体, 以旁分泌的方式兴奋邻近柄细胞中的Notch1受体, 使柄细胞中生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)浓

度降低, 从而抑制其向尖细胞分化, 使血管沿着一个方向生长, 促进管腔形成(图2)^[11]。NoxO1是Nox1复合物(还原型辅酶II氧化酶)的亚基, Brandes等^[12]的研究表明: 特异性敲除肺血管内皮细胞的NoxO1基因后, Dll4浓度升高, 但受体裂解产生的NICD浓度并没有升高, 促进尖细胞表型的转换, 再一次证明抑制Notch/Dll4信号通路有利于血管发芽。Dll4浓度在单个细胞中动态变化, 对血管发芽及伸长至关重要。Ubezio等^[13]观察高浓度VEGFA刺激胚胎干细胞, 发现相邻细胞之间的Dll4浓度动态波动变得同步升高, 最终导致血管分支被破坏, 管径变粗, 引起血管畸形。在血管发芽过程中, 尖细胞迁移需要降解基底膜, 从而在现有的血管中出现。研究表明囊体在基底膜降解中发挥重要作用, Spuul等^[14]用siRNA转染人微血管内皮细胞, 靶向抑制Dll4表达, 发现囊体增加(图3), 首次证明尖细胞形成囊体降解基底膜胶原蛋白VI的过程受Notch信号通路密切调控。血管成熟的一个基本特征是招募壁细胞(包括平滑肌细胞、周细胞)形成完整的血管壁。Chang等^[15]研究发现Tie1+前体细胞可以在所有血管床中分化为平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSCM), 主导样蛋白显性负突变体(Mastermind-like protein dominant negative mutant, DNMM1)阻止Notch转录复合物在核内的组装而抑制Tie1+前体细胞内Notch信号的持续激活, 导致胚胎发育期大鼠局部出血。Jagged1, Notch2及Notch3还参与血管平滑肌表型(收缩表型、合成表型、静止表型)的分化, 不同的表型在不同的阶段都有着重要作用。合成型平滑肌细胞可以生成血管壁基底膜的细胞外基质, 维持血管结构完整性^[16]。一旦血管网络正式建立, 内皮细胞便进入静止状态以防止过多的血管出芽形成。重组信号结合蛋白JK(recombination signal binding protein-JK, RBP-J)是转录抑制因子, 作为Notch信号通路的下游靶基因, 其可能是维持血管内环境稳定的关键因素, 成年大鼠特异性敲除RBP-J基因将引起视网膜、角膜和内脏(如肝、肺), 自发性的血管再生^[17]。PTEN蛋白是一种脂质/蛋白磷酸酶, 同样是Notch通路的下游信号分子, 不参与血管内皮细胞的分化, 可抑制柄细胞增殖, 如果在EPs中沉默PTEN蛋白, 则柄细胞对Notch的抗增殖信号变得不敏感, 并显示出无限制的生长, 因此扰乱了发芽长度, 导致严重的血管增生^[18]。综上所述, Notch信号在血管再生的不同时期发挥重要作用。

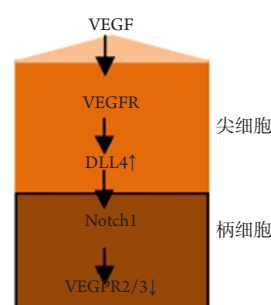


图2 Notch信号通路参与内皮细胞分化机制

Figure 2 Notch signaling pathway involved in endothelial cell differentiation mechanisms

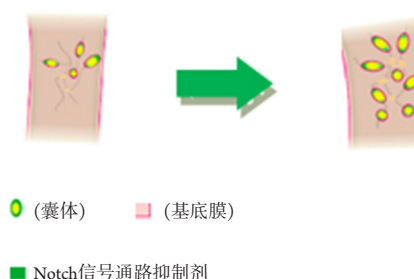


图3 Notch信号通路与囊体形成

Figure 3 Notch signaling pathway and cyst formation

4 Notch 信号通路参与缺血器官的血管再生

4.1 Notch 信号通路参与心肌梗死后血管再生

冠心病是死亡的主要原因, 长期心肌缺血诱导心肌细胞凋亡、心脏功能障碍。促进梗死区域血管再生, 可以减少心脏损伤, 从而减慢心力衰竭的发作。心源性祖细胞是心脏多功能干细胞的主要来源, 可以从心房或心内膜中分离。Chen等^[19]的研究表明Notch1配体的激活, 促进心源性祖细胞转化为平滑肌细胞参与缺血性心肌病冠状动脉再生。Boopathy等^[20]将Jagged1水凝胶递送到梗死的大鼠心脏, 激活Notch通路改善心脏功能, 减少纤维化, 增加内皮血管面积和ki67表达, 从而发挥心肌保护作用。Huang等^[21]向结扎左冠状动脉的C57BL/6老鼠心肌内注射过表达miRNA-126的MSC导致Dll-4的上调, 其抑制血管生成分支, 但增强管腔形成功能性的微血管, 恢复心肌功能。Apelin-13是血管紧张素AT1相关受体(putative receptor protein related to the angiotensin receptor AT1, APJ)的内源性配体参与激活Notch3/Jagged1信号通路, 有助于在心肌梗死后形成管径较大的成熟新生小动脉^[22]。

4.2 Notch 信号通路与脑梗塞后血管再生

每年约79.5万人新出现或复发性脑卒中, 87%的卒中是缺血性的脑卒中。缺血性脑梗死往往会引起患者代偿性血管再生, 诱导内源性恢复机制。Meg3是长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA), 抗血管再生因子, 其在SD大鼠大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)后表达下调, 激活Notch信号通路释放NICD, 表达Hes-1和Hey-1靶基因, 促进内皮细胞增殖、迁移, 有利于脑新生血管管腔形成^[23]。缺氧诱导miRNA-210上调, 使得体外培养的人脐静脉内皮细胞高表达Notch1蛋白, 促进脑血管再生^[24]。Guo等^[25]首次证实MSCs通过增强Notch1蛋白在血管内皮细胞中表达, 促使脑新生血管增多。

4.3 Notch 信号通路参与糖尿病下肢缺血后血管再生

糖尿病足是糖尿病微血管及神经病变的常见并发症, 全世界每年非创伤性截肢患者中有25%~90%的病因是糖尿病足^[26], 术后5年的存活率也只有31%^[27]。糖尿病Notch蛋白异常表达会引起下肢血管病变。如前所述, 正常血管新生时, 柄细胞会低表达VEGFR, 保持柄细胞对血管新生刺激的低应答, 维持适当比例的尖细胞和柄细胞, 有利于血管新生, 柄细胞中表达的Jagged1蛋白会进一步维持并且强化这一状态^[28]。但是高糖会诱导Jagged1蛋白过度表达, 此时这种强化关系就会转变成顺式拮抗作用, 使下肢血管管腔缩小^[29]。同时, VSCM中Jagged1蛋白浓度降低, 引起柄细胞中Notch/Dll4信号通路活性减弱, 血管发芽受阻^[28]。众所周知, 糖尿病患者EPCs数量减少, 功能失调。分离培养糖尿病大鼠EPCs, 发现其分化及迁移能力降低, 可能与Notch1蛋白的过度表达有关^[30]。Sawada等^[31]研究表明糖尿病血管ECs诱导转录共激活因子PGC-1 α 表达, 进一步激活Notch/Dll4信号通路, 抑制内皮细胞迁移。糖尿病患者血管硬化风险比正常人高出2~3倍^[27]。研究^[32]表明血管壁剪切应力的增加和炎症反应是成人动脉闭塞时动脉再生的关键性驱动因子, 结扎大鼠股动脉后血管壁剪切力的增加激活内皮细胞核因子 κ B(NF- κ B)级联反应, 上调基础DLL4浓度, 可以防止血管之间过度互连, 影响远端血运。

5 Notch 信号通路成为治疗缺血性疾病新靶点

恢复血流是治疗缺血性疾病的关键。但腔

内手术、旁路血管重建后虽可迅速恢复血流, 但是存在再灌注损伤、费用昂贵、术后再狭窄等缺点。VEGF, 碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)和肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)等基因治疗也存在严重的毒性反应如血栓栓塞、肾衰竭、肠穿孔、神经损伤等, 临床随机对照研究^[33]显示这些基因治疗对缺血组织血运的改善有限。体外细胞培养及动物研究^[34-40]提示: γ -分泌酶抑制剂(γ -secretase inhibitors, GSI)、可溶性Notch类似物、前列腺素E2受体亚型3(E-prostanoid 3, EP3)衍生物、抗脂蛋白apoA-I结合蛋白(apoA-I binding protein, AIBP)制剂有望成为新型促血管再生药物。

5.1 GSI

GSI是Notch信号通路抑制剂, 有大量实验证实GSI可促使缺血组织侧枝血管再生, 可以减轻缺血损害, 延长对缺氧敏感器官如: 脑等的治疗的时间窗。Li等^[34]的研究中结扎新生大鼠的颈动脉后注射GSI, 发现神经元细胞凋亡减少, 脑梗塞灶边缘的血管密度增加, 缺血面积减小。Abbas等^[35]将大鼠背部一约9 cm \times 3 cm大小皮瓣抬起并缝合到初始位置, 术后3 d连续静脉注射10 mg/kg GSI, 10 d后发现皮瓣存活率提高约21%。与正常血管不同, 抑制Notch信号通路可促进肿瘤非功能性、低灌注血管再生, 原因可能是Notch抑制剂的剂量过高, 或者是肿瘤血管本身具有不规则性、渗漏性这些区别于正常血管的特征, 因此GSI抑制肿瘤生长。目前有关GSI药物主要用于抑制 β 物淀粉酶合成, 治疗阿尔兹海默病^[36]。可以尝试局部注射GSI, 减轻全身用药的不良反应, 达到促进血管再生的目的。

5.2 可溶性 Notch 类似物

一般来说, Notch配体和受体中最小长度结构域, 在信号转导中无明显作用, 不能传输完整的信息。当作为可溶性肽应用时, 确能干扰Notch信号转导。Klose等^[37]在体外培养的人脐静脉内皮细胞和成肌细胞中证实, 可溶性无论是包含完整的胞内结构域还是仅仅只有DSL结构域的Dll1, Dll4和Jagged1配体蛋白均可抑制Notch信号通路, 促进血管再生。可溶性Notch1受体蛋白具有更复杂的功能, 在二维静态培养基中, Notch信号转导被抑制, 促进血管再生。这项研究^[37]表明可溶性Dll1, Dll4, Jagged1和Notch1有促血管再生的作用。Trindade等^[38]也曾证实低剂量sDll4(0.025~

0.1 mg/kg), 可以增加局部血液供应, 有利于伤口愈合。

5.3 EP3 衍生物

EP3抑制蛋白激酶(PKA), 下调 β -连环蛋白靶基因DII4的表达。在斑马鱼胚胎期脉管系统发育过程中, 注射吗啉抑制DII4基因表达显著恢复EP3缺陷型斑马鱼的背侧纵向吻合血管的减少, 充分证明EP3衍生物可能抑制Notch/DII4成为治疗糖尿病下肢缺血的新靶点^[39]。

5.4 抗 AIBP 制剂

Mao等^[40]最近的研究揭示以前未被认识的胆固醇代谢和斑马鱼血管形成之间的关系, 发现AIBP可参与胆固醇代谢, 促进 γ -分泌酶从脂筏转移到非脂筏区域, 并裂解Notch产生NICD, 激活Notch/DII4信号通路, 抑制血管再生。特异性敲除股动脉结扎大鼠的AIBP基因后, 在不影响血管的完整性和功能的情况下, 加速大鼠后肢功能的恢复。进一步研究^[40]发现急性心肌梗死患者AIBP显著增加, 提示病理条件下AIBP可能作为调节血管生成的药物靶点。

6 结语

研究Notch信号通路增加对血管生物学的了解, 但仍有许多问题需继续探究, 如Notch信号通路参与多种细胞间的生物转导, 且会受到其它信号通路的干扰, 因而特异性Notch抑制剂会产生明显的毒副作用, 需要克服这些不良反应。探讨Notch信号通路靶向治疗将为缺血性疾病开辟新的领域, 具有广阔的应用前景。

参考文献

- 周强, 李朝晖. Notch信号通路在脑缺血的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(3): 449-454.
ZHOU Qiang, LI Zhaohui. The advance of notch signal-pathway in cerebral ischemia[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2015, 35(3): 449-54.
- Gonzalez-King H, Garcia NA, Ontoria-Oviedo I, et al. Hypoxia inducible factor-1 α potentiates jagged 1-mediated angiogenesis by mesenchymal stem cell-derived exosomes[J]. Stem Cells, 2017, 35(7): 1747-1759.
- Joutel A, Corpechot C, Ducros A, et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia[J]. Nature, 1996, 383(6602): 707-710.
- Domenga V, Fardoux P, Lacombe P, et al. Notch3 is required for arterial identity and maturation of vascular smooth muscle cells[J]. Genes Dev, 2004, 18(22): 2730-2735.
- 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.
- Cristofaro B, Shi Y, Faria M, et al. Dll4-notch signaling determines the formation of native arterial collateral networks and arterial function in mouse ischemia models[J]. Development, 2013, 140(8): 1720-1729.
- Huppert SS. A faithful jagged1 haploinsufficiency mouse model of arteriohepatic dysplasia (alagille syndrome) after all[J]. Hepatology, 2016, 63(2): 365-367.
- Sorensen I, Adams RH, Gossler A. Dll1-mediated notch activation regulates endothelial identity in mouse fetal arteries[J]. Blood, 2009, 113(22): 5680-5688.
- Pedrosa AR, Trindade A, Fernandes AC, et al. Endothelial jagged1 antagonizes dll4 regulation of endothelial branching and promotes vascular maturation downstream of dll4/notch1[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(5): 1134-1146.
- Kwon SM, Eguchi M, Wada M, et al. Specific Jagged-1 signal from bone marrow microenvironment is required for endothelial progenitor cell development for neovascularization[J]. Circulation, 2008, 118(2): 157-165.
- Hellstrom M, Phng LK, Hofmann JJ, et al. Dll4 signalling through Notch1 regulates formation of tip cells during angiogenesis[J]. Nature, 2007, 445(7129): 776-780.
- Brandes RP, Harenkamp S, Schurmann C, et al. The cytosolic NADPH oxidase subunit NoxO1 promotes an endothelial stalk cell phenotype [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2016, 36(8): 1558-1565.
- Ubezio B, Blanco RA, Geudens I, et al. Synchronization of endothelial Dll4-Notch dynamics switch blood vessels from branching to expansion[J]. Elife, 2016, 5: e12167.
- Spuul P, Daubon T, Pitter B, et al. VEGF-A/Notch-induced podosomes proteolyse basement membrane collagen-IV during retinal sprouting angiogenesis[J]. Cell Rep, 2016, 17(2): 484-500.
- Chang L, Noseda M, Higginson M, et al. Differentiation of vascular smooth muscle cells from local precursors during embryonic and adult arteriogenesis requires Notch signaling[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(18): 6993-6998.
- Lin CH, Lilly B. Notch signaling governs phenotypic modulation of smooth muscle cells[J]. Vascul Pharmacol, 2014, 63(2): 88-96.
- Dou GR, Wang YC, HU XB, et al. RBP-J, the transcription factor downstream of Notch receptors, is essential for the maintenance of vascular homeostasis in adult mice[J]. FASEB J, 2008, 22(5): 1606-1617.
- Serra H, Chivite I, Angulo-Urarte A, et al. PTEN mediates Notch-

- dependent stalk cell arrest in angiogenesis [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7935.
19. Chen L, Ashraf M, Wang Y, et al. The role of notch 1 activation in cardiosphere derived cell differentiation[J]. *Stem Cells Dev*, 2012, 21(12): 2122-2129.
 20. Boopathy AV, Martinez MD, Smith AW, et al. Intramyocardial delivery of notch ligand-containing hydrogels improves cardiac function and angiogenesis following infarction[J]. *Tissue Eng Part A*, 2015, 21(17/18): 2315-2322.
 21. Huang F, Zhu X, Hu XQ, et al. Mesenchymal stem cells modified with mir-126 release angiogenic factors and activate notch ligand delta-like-4, enhancing ischemic angiogenesis and cell survival[J]. *Int J Mol Med*, 2013, 31(2): 484-492.
 22. Li L, Zeng H, Chen JX. Apelin-13 increases myocardial progenitor cells and improves repair postmyocardial infarction[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 303(5): H605-H618.
 23. Liu J, Li Q, Zhang KS, et al. Downregulation of the long non-coding RNA meg3 promotes angiogenesis after ischemic brain injury by activating notch signaling[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, Epub ahead of print.
 24. Lou YL, Guo F, Liu F, et al. Mir-210 activates notch signaling pathway in angiogenesis induced by cerebral ischemia[J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 370(1/2): 45-51.
 25. 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.
 26. Gonzalez-Curiel I, Trujillo V, Montoya-Rosales A, et al. 1,25-dihydroxyvitamin d3 induces ll-37 and hbd-2 production in keratinocytes from diabetic foot ulcers promoting wound healing: An in vitro model[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e111355.
 27. Yazdanpanah L, Nasiri M, Adarvishi S. Literature review on the management of diabetic foot ulcer[J]. *World J Diabetes*, 2015, 6(1): 37-53.
 28. Lee S, Yu LH, Lim LR, et al. Down regulation of jag-1 in vsmcs contributes to impaired angiogenesis under high glucose condition: Experimental study using aortic rings of rats[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2015, 61(3): 497-511.
 29. Yoon CH, Choi YE, Koh SJ, et al. High glucose-induced jagged 1 in endothelial cells disturbs notch signaling for angiogenesis: A novel mechanism of diabetic vasculopathy[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 69: 52-66.
 30. Sukmawati D, Tanaka R, Ito-Hirano R, et al. The role of notch signaling in diabetic endothelial progenitor cells dysfunction[J]. *J Diabetes Complications*, 2016, 30(1): 12-20.
 31. Sawada N, Jiang A, Takizawa F, et al. Endothelial pgc-1alpha mediates vascular dysfunction in diabetes[J]. *Cell Metab*, 2014, 19(2): 246-258.
 32. Sweet DT, Chen Z, Givens CS, et al. Endothelial shc regulates arteriogenesis through dual control of arterial specification and inflammation via the notch and nuclear factor-kappa-light-chain-enhancer of activated b-cell pathways[J]. *Circ Res*, 2013, 113(1): 32-39.
 33. Veliceasa D, Biyashev D, Qin G, et al. Therapeutic manipulation of angiogenesis with mir-27b[J]. *Vasc Cell*, 2015, 7: 6.
 34. Li Z, Wang J, Zhao C, et al. Acute blockage of notch signaling by DAPT induces neuroprotection and neurogenesis in the neonatal rat brain after stroke[J]. *Transl Stroke Res*, 2016, 7(2): 132-140.
 35. Abbas OL, Borman H, Terzi YK, et al. Inhibition of the Notch pathway promotes flap survival by inducing functional neoangiogenesis[J]. *Ann Plast Surg*, 2015, 75(4): 455-462.
 36. 鄢浩, 姜凤超. γ -分泌酶抑制剂研究进展[J]. *化学进展*, 2006, 18(2): 355-362.
YAN Hao, JIANG Fengchao. Recent advances in the research of γ -secretase inhibitors[J]. *Progress in Chemistry*, 2006, 18(2): 355-362.
 37. Klose R, Berger C, Moll I, et al. Soluble notch ligand and receptor peptides act antagonistically during angiogenesis[J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 107(1): 153-163.
 38. Trindade A, Djokovic D, Gigante J, et al. Low-dosage inhibition of dll4 signaling promotes wound healing by inducing functional neoangiogenesis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e29863.
 39. Chen D, Tang J, Wan Q, et al. E-prostanoid 3 receptor mediates sprouting angiogenesis through suppression of the protein kinase a/beta-catenin/notch pathway[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(5): 856-866.
 40. Mao R, Meng S, Gu Q, et al. Aibp limits angiogenesis through gamma-secretase-mediated upregulation of notch signaling[J]. *Circ Res*, 2017, 120(11): 1727-1739.

本文引用: 唐玉君, 熊国祚. Notch信号通路参与调节血管再生的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(11): 2466-2472. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.030

Cite this article as: TANG Yujun, XIONG Guozuo. Research progress in Notch signal pathway regulation of angiogenesis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(11): 2466-2472. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.030