

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.034

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.034>

Notch 信号通路在呼吸道疾病及细胞免疫中的研究进展

郭乐¹, 胡瑞成^{1,2}, 朱黎明^{1,2}, 蒋永亮^{1,3}, 李洁² 综述 戴爱国^{1,4} 审校

(1. 南华大学临床医学系, 湖南 衡阳 421001; 2. 湖南省人民医院马王堆院区呼吸内科, 长沙 410016;
3. 湖南省人民医院天心阁院区呼吸内科, 长沙 410005; 4. 长沙医学院呼吸疾病研究所, 长沙 410219)

[摘要] Notch信号通路是一个在进化过程中高度保守的信号通路, 参与大部分无脊椎动物和脊椎动物的配体分化发育, 该信号通路是通过细胞之间的直接接触发挥作用, 调控机体的细胞识别、凋亡、增殖和分化。近年来, Notch信号通路与许多疾病的发生发展关系已成为研究热点之一。

[关键词] Notch信号通路; 呼吸道疾病; 细胞免疫; 进展

Research progress on Notch signaling pathway in respiratory diseases and cellular immunity

GUO Le¹, HU Ruicheng^{1,2}, ZHU Liming^{1,2}, JIANG Yongliang^{1,3}, LI Jie², DAI Aiguo^{1,4}

(1. Department of Clinical Medicine, University of South China, Hengyang Hunan 421001; 2. Department of Respiratory Medicine, Mawangdui District, Hunan People's Hospital, Changsha 410016; 3. Department of Respiratory Medicine, Tianxin'ge District, Hunan People's Hospital, Changsha 410005; 4. Institute of Respiratory Diseases, Changsha Medical University, Changsha 410219, China)

Abstract Notch signal pathway is the one which is highly conservative in evolution, it involves in ligand differentiation and development of most invertebrates and vertebrates. Notch signal pathway works through direct contact between cells, which regulates and controls the recognition, apoptosis, proliferation and differentiation of many cell bodies. In recent years, Notch signal pathway is related to the occurrence and development of many diseases, which becomes one of the research hotspots.

Keywords Notch signaling pathway; respiratory disease; cellular immunity; progress

Notch基因1917年第一次在果蝇体内发现, 因其部分功能缺失使果蝇翅膀边缘造成缺口(Notch)而得名^[1]。Artavanis-Tsakonas等^[2]于1985年左右第一次克隆了Notch基因。Notch家族成员在进化上具备有高度的保守性, 存在于各种动物中。Notch

信号通路不仅在正常细胞机体的细胞识别、凋亡、增殖和分化中发挥重大作用, 而且在各种呼吸道疾病及细胞免疫中也发挥不可小视的作用。因此, 研究该信号通路可能为呼吸道疾病及细胞免疫的治疗提供新的方案。

收稿日期 (Date of reception): 2018-01-15

通信作者 (Corresponding author): 戴爱国, Email: daiaguo2003@163.com

1 Notch 信号通路相关概述

1.1 Notch 信号通路的结构特点

Notch信号通路由Notch受体、Notch配体、细胞内效应分子、其他效应物以及调节分子组成。有研究^[3]发现Notch信号通路包含4种受体和5种配体,受体分别为Notch1, Notch2, Notch3, Notch4, 5种配体是Jagged1, Jagged2, Delta1, Delta3及Delta4。Notch受体是一种I型跨膜蛋白,其组成包括胞外域、跨膜域和胞内域。胞外域的主要作用是通过和Notch配体结合从而开启Notch信号通路,其结构包括3个富含半胱氨酸重复序列以及含29~36个表皮生长因子(EGF)样重复序列。跨膜区是Notch信号通路在此转导的一个功能区域。胞内区是由各种结构域、蛋白样重复序列、定位信号、激活区等结构组成,通过该区域可将Notch信号传入细胞核内发挥作用^[2,4-5]。Notch信号通路是由Notch配体与细胞表面的Notch受体相结合,从而激活下游靶基因发挥作用^[6]。

1.2 Notch 信号通路活化通路

经典Notch信号激活途径,是经由细胞和细胞间的相互作用产生,Notch受体与Notch配体(Jagged或Delta)相结合,Notch再通过两步水解,激活Notch信号通路。经过两次水解,释放出NICD(活化的Notch)输送至细胞核内,由RAM区和ankyrin重复序列和DNA结合蛋白CSL之间的相互作用,调控下游转录因子表达水平^[7]。在核内活化的Notch与结合蛋白CSL结合并吸引MAML-1,转录辅助因子形成转录活化因子,从而激活Notch下游HES和HERP,编码碱性-螺旋-环-螺旋蛋白,不断调控下游基因的表达,发挥其功能及作用^[8]。Notch信号通路不仅在正常细胞机体中发挥重大作用,而且在各种呼吸系统疾病相关的细胞中也起至关重要的作用。

2 Notch 信号通路与其细胞免疫的进展

2.1 Notch 信号通路与其慢性阻塞性肺疾病

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstruction pulmonary disease, COPD)是一种以气流受限为特征的慢性气道炎症,当前全球第3大死亡原因。近年研究发现其发病与细胞免疫相关,T细胞免疫的失衡可影响COPD的发生发展,尤其是其中Treg细胞的上调与失活与其关系密切,Treg细胞通过抑制免疫炎症

反应维持体内免疫平衡。有研究^[9]表明Notch配体活化的胞内段可结合于Foxp3的启动子,其信号通路可通过启动Treg细胞上的启动子调节T细胞的分化发育。

COPD患者杯状细胞化生,气道黏液分泌过多,且存在T细胞免疫失衡,而Notch通路可影响T淋巴细胞的分化,因此可通过激活Notch信号通路,减缓COPD发展进程^[10]。Notch信号通路能决定各类细胞的命运,是控制杯状细胞的关键因素之一,内源性Notch信号影响在出生后肺部发生的杯状细胞分化过程。遗传和体外相结合的方法证明Notch在限制出生后气道上皮杯状细胞分化中的作用。在tgfb3-crel表达小鼠中,基本Notch通路成分Pofut1(蛋白o-fucosyltransferase1)的条件失活导致了一种异常气道表型,其特点是有标记的杯状细胞化生,克拉拉细胞数目减少,纤毛细胞增多,表明Notch信号通路的参与。杯状细胞起源于克拉拉细胞的亚群,主要存在于Notch影响的近端气道,数据^[11]表明Notch信号通路的活化能防止克拉拉细胞分化为杯状细胞。研究者用采用PCR分析COPD患者Notch基因表达的变化,用免疫组织化学方法检测呼吸道上皮细胞Notch蛋白的表达。结果表明:COPD患者气道上皮Jagged1, Notch2基因表达明显下调,COPD患者的基因下调率高于健康吸烟者。COPD患者Notch通路基因表达下调^[12]。Notch信号通路可在体外影响Treg细胞分化及作用,COPD患者存在免疫应答,因此研究^[13-14]发现Notch信号通路与COPD免疫相关。揭示Notch在限制出生后气道上皮杯状细胞分化中起作用。研究^[15]表明:Notch在维持肺平衡和防止黏液高分泌至关重要,Notch信号通路的抑制可致组织黏膜上皮化生、杯状细胞化生和气道上皮黏液高分泌状态等,导致COPD的发生。有研究^[16]发现使用GSI抑制剂作用于COPD小鼠中,可部分逆转COPD小鼠免疫炎症反应,与抑制Notch信号通路的活化相关,GSI阻断Notch信号可能参与调控COPD的发生发展。

2.2 Notch 信号通路与其哮喘

哮喘与气道炎症和重塑及T细胞免疫有关,多可自愈或通过药物缓解。近年研究发现哮喘的发生与细胞免疫紊乱相关,Notch信号通路在T细胞发生、发育及凋亡中至关重要^[13,17]。多位研究者发现Notch信号通路可以通过激活靶基因Hes1促使Th1/Th2细胞向Th2细胞分化,从而促进哮喘的发生^[18-20]。同时还有研究^[21]用哮喘模型小

鼠研究CD4(+)T细胞的表达, 观察Notch抑制剂在这样的CD4(+)T细胞的增殖情况, 发现Notch抑制剂抑制CD4(+)T细胞呈时间及剂量依赖性, 表明Notch信号通路影响T细胞平衡, 与哮喘相关。有研究者^[22]将48只SD大鼠随机分成对照组和实验组(哮喘组), 选用免疫组织化学和PCR检测Hes蛋白及mRNA的表达水平, 结果显示哮喘组Hes-1蛋白及其mRNA的表达增加, 说明激活Notch信号通路能引发哮喘。哮喘患者Notch1和Notch2受体表达增强, 通过抑制其通路可防止哮喘进展^[23]。Zhang等^[24]和辛娜等^[25]用卵白蛋白(ovabumin, OVA)诱导小鼠哮喘模型, 发现GSI改善了OVA诱导哮喘的发展, 包括抑制气道炎症反应和减轻临床症状的严重程度。这些结果提示: 在哮喘小鼠模型中, GSI通过抑制Notch信号通路直接抑制Th17, 抑制哮喘的发生。有研究^[26]证实Jagged1可竞争性抑制Notch通路, 与其他配体竞争性抑制Th1和Th17, 表明Notch及其信号通路参与T细胞的免疫调节从而影响哮喘的发展。研究^[27]测定哮喘大鼠CD4(+)T细胞中3个边缘同源物的表达水平, 发现Fringe蛋白通过Notch信号通路调控Th1和Th2的分化。表明Fringe可作为过敏性哮喘的一种治疗策略。

2.3 Notch 信号通路与肺动脉高压

肺动脉高压是一种常见病、多发病, 主要由于肺动脉压力升高超过一定界值所致。导致肺动脉高压的病因多样, 与遗传、各种呼吸道疾病、左心疾病等均有关, 其发病机制复杂。

有研究^[28]探讨Notch信号通路和肺动脉高压的关系。用SD大鼠建立肺动脉高压模型, 检测肺血管壁Jagged2, Notch3, Hes5蛋白和mRNA表达的变化, 发现模型组肺小动脉的上述指标表达显著增高。说明Notch信号通路的激活可能促进肺动脉高压发生。Thistlethwaite等^[29]发现肺动脉高压患者肺血管平滑肌Notch3的表达上升, 提示Notch信号通路在肺动脉高压中起重要作用。该研究者还表明肺动脉高压患者小肺动脉平滑肌细胞过度表达Notch3, 而严重程度与肺Notch3蛋白的数量有关。进一步证明纯合缺失的Notch3的小鼠, 在缺氧刺激下不会发展为肺动脉高压, 这些结果表明Notch3信号通路通过介导下游靶基因Hes5对肺动脉高压的发展至关重要, 为治疗干预提供了靶向途径^[30]。Qiao等^[31]在大鼠缺氧诱导的肺动脉高压模型中, 利用Notch信号转导抑制剂检测Notch及其下游因子的表达, 并分析其对血管重建的影响和潜在的治疗价值。结果显示在肺组织不同类

型细胞中检测到Notch 1~4, 如平滑肌细胞和肺动脉、支气管、肺泡内皮细胞。此外, 在肺动脉高压诱导后, 肺动脉中所有的Notch1, Notch3, Notch4受体, 以及下游因子HERP1 mRNA的表达在1~2周时达峰值。此外, 低氧诱导大鼠的血管壁厚度在培养8 d后增加, DAPT约降低30%, 且凋亡因子(caspase-3, Bax)表达水平显著升高, 血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)表型从合成向收缩转化。综上所述提示Notch通路在肺血管重塑中起重要的作用^[31]。

2.4 Notch 信号通路与肺癌

肺癌是危害最大的恶性肿瘤之一, 其发病率和病死率很高。Notch信号通路广泛参与肺部恶性肿瘤, 影响其治疗及预后。因此, 调控Notch受体是一种重要的治疗策略^[32-34]。有研究^[35]发现Treg产生的TGF- β , IL-10, IL-6和IL-17等细胞因子能够促进肺癌的发生发展, Notch信号通路可启动Treg细胞的分化, 因此, 其通路可影响肺癌的发生。

小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)恶性程度高, 拥有分化程度低、初期容易转移和对放疗敏感等特征^[36]。有研究^[37-38]发现在小细胞肺癌中过表达Notch1可激活Notch信号从而抑制肿瘤的增殖, 促进其凋亡。Hassan等^[39]在后来的研究中发现Notch3表达为阴性SCLC细胞系H1688细胞中, 高表达活化的胞内段可促进细胞凋亡。在小细胞肺癌中Notch3多不表达, 发挥着抗癌作用。还有研究者^[40-41]使用小干扰RNA技术下调小细胞肺癌中Notch1的表达, 发现Notch1控制细胞增殖和凋亡, 表明在SCLC中, Notch1上调抑制细胞生长。研究^[42]显示通过Notch信号通路在小细胞肺癌中的作用机制, 可研究以其为靶点的各种抗肿瘤新药物。非小细胞肺癌(non-small cell carcinoma, NSCLC)中ILT4表达增加的共抑制分B7-H3通过激活PI3K/Akt/mTOR信号, 促进Foxp3的表达, 可能参与了非小细胞肺癌的发生发展。

NSCLC是我国常见的恶性肿瘤^[43], 病死率约为75%^[44]。在NSCLC中常表达Notch1, Notch2^[45-46]。Zhang等^[47-48]研究发现Notch3基因在肿瘤细胞增殖的作用也许是NSCLC治疗的靶点。有研究^[47]发现: 用Western印迹, qRT-PCR分别检测Notch1和Notch3蛋白和mRNA表达, 与非肿瘤相邻组织相比, 肿瘤组织Notch1和Notch3明显上调, 表明Notch激活可促进NSCLC的发生。表皮生长因子受体(EGFR)的过表达和激活是NSCLC的特征, 通过Notch1激活调节EGFR表达和激活, 促进非小

细胞肺癌的发生^[49-50]。Allen等^[51]研究探讨了激活的Notch1的致癌潜在在肺的发展,发现需共激活Notch和小鼠肺泡上皮细胞MYC才能导致肺腺癌的发生。

3 结语

自从20世纪90年代以来,众多研究者发现Notch通路的上调及下调与呼吸道疾病及细胞免疫可能相关。可通过激活Notch信号通路,防治COPD的发生发展。相反,Notch信号通路的激活可能促进肺动脉高压发生。另外Notch信号通路可影响Th1/Th2, Th1/Th7的平衡,而哮喘患者其平衡是失调的,通过用Notch抑制剂抑制Notch信号通路,使得T细胞向Th1发展,从而调控哮喘的发作,为治疗哮喘提供新的思路。而Notch信号通路在不同肺癌中的作用不尽相同,SCLC中其通路的激活可抑制肺癌的发展,而NSCLC则相反。由此可以看出,Notch信号通路参与众多呼吸道疾病的发生及发展过程,通过干预这一信号通路影响疾病的进展,为呼吸疾病的预防和治疗提供新的思路。但大部分实验仍处于动物实验阶段,临床应用尚需进一步深入研究。且近年来Notch信号在细胞免疫及呼吸道疾病中是一个研究热点,相信将来Notch信号通路能作为一种新的靶点,为呼吸道疾病及细胞免疫提供有效的治疗方法。

参考文献

- Kojika S, Griffin JD. Notch receptors and hematopoiesis[J]. *Exp Hematol*, 2001, 29(9): 1041-1052.
- Artavanis-Tsakonas S, Matsuno K, Fortini ME. Notch signaling[J]. *Science*, 1995, 268(5208): 225-232.
- Bray SJ. Notch signalling: a simple pathway becomes complex[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7(9): 678-689.
- Schroeter EH, Kisslinger JA, Kopan R. Notch-1 signalling requires ligand-induced proteolytic release of intracellular domain[J]. *Nature*, 1998, 393(6683): 382-386.
- Kopan R, Ilagan MX. The canonical notch signaling pathway: unfolding the activation mechanism[J]. *Cell*, 2009, 137(2): 216-233.
- Gazave E, Lapébie P, Richards GS, et al. Origin and evolution of the Notch signalling pathway: an overview from eukaryotic genomes[J]. *BMC Evol Biol*, 2009, 9(1): 249.
- Iso T, Kedes L, Hamamori Y. HES and HERP families: multiple effectors of the Notch signaling pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2003, 194(3):237-255.
- IStylianou S, Clarke RB, Brennan K. Aberrant Activation of Notch signaling in human breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(3): 1517-1525.
- Ou-Yang HF, Zhang HW, Wu CG, et al. Notch signaling regulates the FOXP3 promoter through RBP-J- and Hes1-dependent mechanisms[J]. *Mol Cell Biochem*, 2009, 320(1/2): 109-114.
- Guseh JS, Bores SA, Stanger BZ, et al. Notch signaling promotes airway mucous metaplasia and inhibits alveolar development[J]. *Development*, 2009, 136(10): 1751-1759.
- Tilley AE, Harvey BG, Heguy A, et al. Down-regulation of the Notch pathway in human airway epithelium in association with smoking and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179(6): 457-466.
- Radtke F, Fasnacht N, Macdonald AH. Notch signaling in the immune system[J]. *Immunity*, 2010, 32(1): 14-27.
- 赵兰婷. NOTCH信号通路对慢性阻塞性肺疾病炎症反应的影响及机制研究[D].兰州:兰州大学, 2015.
ZHAO Lanting. The research about the influence that Notch signal pathway has on Chronic obstructive pulmonary disease inflammation[D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2015.
- Tsao PN, Wei SC, Wu MF, et al. Notch signaling prevents mucous metaplasia in mouse conducting airways during postnatal development[J]. *Development*, 2011, 138(16): 3533-3543.
- Tilley AE, Harvey BG, Heguy A, et al. Down-regulation of the Notch pathway in human airway epithelium in association with smoking and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*, 2009, 179(6):457-466.
- 杨鑫娜, 刘晓菊, 赵兰婷, 等. Notch信号通路在慢性阻塞性肺疾病免疫失衡中的作用及机制研究[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(11):881-885.
YANG Xinna, LIU Xiaoju, ZHAO Lanting, et al. Effects and mechanisms of Notch signaling pathway on immune imbalance in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2016, 39 (11): 881-885.
- Auderset F, Coutaz M, Tacchini-Cottier F. The role of notch in the differentiation of CD4+, T helper cells[M]//Notch regulation of the immune system. Berlin: Springer Berlin Heidelberg, 2012: 115-134.
- Amsen D, Antov A, Flavell RA. The different faces of Notch in T-helper-cell differentiation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(2): 116-124.
- 周敏, 郭雪君. γ -促分泌酶抑制剂阻断Notch信号对支气管哮喘模型小鼠气道炎症的影响[J]. *国际呼吸杂志*, 2012, 32(3): 7-11.
ZHOU Min, GUO Xuejun. γ -secretase inhibitor by intravenous injection suppresses airway inflammation in asthmatic mouse[J]. *International Journal of Respiration*, 2012, 32(3): 7-11.
- Amsen D, Antov A, Flavell RA. The different faces of Notch in T-helper

- cell differentiation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(2):116-124.
21. Zhang W, Nie Y, Chong L, et al. PI3K and Notch signal pathways coordinately regulate the activation and proliferation of T lymphocytes in asthma[J]. *Life Sci*, 2013, 92(17-19): 890-895.
 22. 强巴措珍, 谢亮, 刘瀚旻, 等. Hes-1与哮喘大鼠气道炎症和气道重塑的关系研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2014, 16(6): 648-653.
QIANG Bacuozen, XIE Liang, LIU Hanmin, et al. Relationship between Hes-1 and airway inflammation and remodeling in a rat model of asthma[J]. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 2014, 16(6): 648-653.
 23. Chong L, Zhang W, Nie Y, et al. Protective effect of cur-cumin on acute airway inflammation of allergic asthma in mice through Notch1-GATA3 signaling pathway[J]. *Inflammation*, 2014, 37(5): 1476-1485.
 24. Zhang W, Zhang X, Sheng A, et al. γ -secretase inhibitor alleviates acute airway inflammation of allergic asthma in mice by downregulating Th17 cell differentiation[J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 258168.
 25. 辛娜, 李敬梅, 王永峰, 等. γ -分泌酶抑制剂DAPT对哮喘小鼠气道炎症的调控作用分析[J]. *临床医学研究与实践*, 2017, 2(20): 4-5.
XIN Na, LI Jingmei, WANG Yongfeng, et al. Regulatory effect of γ -secretase inhibitor DAPT on airway inflammation in asthmatic mice[J]. *Clinical Research and Practice*, 2017, 2(20): 4-5.
 26. Piggott K, Deng J, Warrington K, et al. Blocking the Notch pathway inhibits vascular inflammation in large vessel vasculitis[J]. *Circulation*, 2011, 123(3): 309-318.
 27. Gu W, Xu W, Ding T, et al. Fringe controls naive CD4(+)T cells differentiation through modulating notch signaling in asthmatic rat models[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47288.
 28. 常成, 靳鹏, 郑薇, 等. 野百合碱诱导大鼠肺动脉高压时对肺血管壁Jagged2/Notch3信号分子表达的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2015, 31(1): 12-17.
CHANG Cheng, JIN Peng, ZHENG Wei, et al. Expression of Jagged2/Notch3 signaling molecules in pulmonary hyper-tensive rats induced by monocrotaline[J]. *Chinese Journal of Pathophysiology*, 2015, 31(1): 12-17.
 29. Thistlethwaite PA, Li X, Zhang X. Notch signaling in pulmonary hypertension.[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2010, 661: 279-298.
 30. Li X, Zhang X, Leathers R, et al. Notch3 signaling promotes the development of pulmonary arterial hypertension[J]. *Nat Med*, 2009, 15(11): 1289-1297.
 31. Qiao L, Liang X, Shi K, et al. Notch signaling change in pulmonary vascular remodeling in rats with pulmonary hypertension and its implication for therapeutic intervention[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e51514.
 32. Konishi J, Kawaguchi KS, Vo H, et al. Gamma-secretase inhibitor prevents Notch3 activation and reduces proliferation in human lung cancers[J]. *Cancer Res*, 2007, 67: 8051-8057.
 33. ISullivan JP, Spinola M, Dodge M, et al. Aldehyde dehydrogenase activity selects for lung adenocarcinoma stem cells dependent on notch signaling[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(23): 9937-9948.
 34. Konishi J, Yi F, Chen X, et al. Notch3 cooperates with the EGFR pathway to modulate apoptosis through the induction of bim[J]. *Oncogene*, 2010, 29(4): 589-596.
 35. 王晓银, 王金岩. CD4⁺CD25⁺Treg与肺癌的发生发展[J]. *解剖科学进展*, 2016(2):214-219.
WANG Xiaoyin, WANG Jinyan. CD4⁺CD25⁺Treg cells with the initiation, progression and metastasis of lung cancer[J]. *Progress of Anatomical Sciences*, 2016 (2): 214-219.
 36. Sharp A, Bhosle J, Abdelraouf F, et al. Development of molecularly targeted agents and immunotherapies in small cell lung cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 60: 26-39.
 37. Sriuranpong V, Borges MW, Ravi RK, et al. Notch signaling induces cell cycle arrest in small cell lung cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(7): 3200-3205.
 38. Ito T, Kudoh S, Ichimura T, et al. Small cell lung cancer, an epithelial to mesenchymal transition (EMT)-like cancer: significance of inactive Notch signaling and expression of achaete-scute complex homologue 1[J]. *Hum Cell*, 2017, 30(1): 1-10.
 39. Hassan WA, Yoshida R, Kudoh S, et al. Evaluation of role of Notch3 signaling pathway in human lung cancer cells[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142(5): 981-993.
 40. Wael H, Yoshida R, Kudoh S, et al. Notch1 signaling controls cell proliferation, apoptosis and differentiation in lung carcinoma[J]. *Lung Cancer*, 2014, 85(2): 131-140.
 41. Wang Z, Li Y, Ahmad A, et al. Targeting Notch signaling pathway to overcome drug resistance for cancer therapy[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1806(2):258-267.
 42. Li H, Da LJ, Fan WD, et al. Transcription factor glioma-associated oncogene homolog 1 is required for transforming growth factor- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition of non-small cell lung cancer cells[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(5): 3259-3268.
 43. Xu MM, Mao GX, Liu J, et al. Low expression of the FoxO4 gene may contribute to the phenomenon of EMT in non-small cell lung cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(9): 4013-4028.
 44. Collins BJ, Kleeberger W, Ball DW. Notch in lung development and lung cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2004, 14(5): 357-364.
 45. Westhoff B, Colaluca IN, D'Ario G, et al. Alterations of the Notch pathway in lung cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(52): 22293-22298.
 46. Zheng Y, de la Cruz CC, Sayles LC, et al. A rare population of CD24(+)ITGB4(+)Notch(hi) cells drives tumor propagation in NSCLC and requires Notch3 for self-renewal[J]. *Cancer Cell*, 2013, 24(1): 59-74.
 47. Zhang JX, Han YP, Bai C, et al. Notch1/3 and p53/p21 are a potential

- therapeutic target for APS-induced apoptosis in non-small cell lung carcinoma cell lines[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(8): 12539-12547.
48. Baumgart A, Seidl S, Vlachou P, et al. ADAM17 regulates epidermal growth factor receptor expression through the activation of Notch1 in non-small cell lung cancer.[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(13): 5368-5378.
49. Giannopoulou E, Nikolakopoulos A, Kotsirilou D, et al. Epidermal growth factor receptor status and Notch inhibition in non-small cell lung cancer cells[J]. *J Biomed Sci*, 2015, 22: 98.
50. 周蕾, 武世伍, 俞岚, 等. 非小细胞肺癌中CD133和Notch1的表达及其临床病理意义[J]. *南方医科大学学报*, 2015, 35(2):196-201.
- ZHOU Lei, WU Shiwu, YU Lan, et al. Expression of CD133 and Notch1 in non-small cell lung cancer and the clinicopathological significance[J]. *Journal of Southern Medical University*, 2015, 35(2): 196-201.
51. Allen TD, Rodriguez EM, Jones KD, et al. Activated NOTCH1 induces lung adenomas in mice and cooperates with MYC in the generation of lung adenocarcinoma[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(18): 6010-6018.

本文引用: 郭乐, 胡瑞成, 朱黎明, 蒋永亮, 李洁, 戴爱国. Notch信号通路在呼吸道疾病及细胞免疫中的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(5): 1109-1114. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.034

Cite this article as: GUO Le, HU Ruicheng, ZHU Liming, JIANG Yongliang, LI Jie, DAI Aiguo. Research progress on Notch signaling pathway in respiratory diseases and cellular immunity[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(5): 1109-1114. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.034