

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.031

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.031>

# Notch3 在非肿瘤性肾病中作用机制的研究进展

常凯利 综述 刘学光 审校

(复旦大学基础医学院病理学系, 上海 200032)

**[摘要]** Notch受体属于表皮细胞生长因子样家族的跨膜蛋白, 广泛表达于细胞表面且呈高度保守, 其与相邻细胞的配体相结合后参与多种细胞生命活动及器官发育。其中, Notch3受体在多种肾小球疾病、肾小管-间质疾病以及肾小球硬化或肾纤维化过程中呈显著活化, 通过经典或非经典信号通路参与疾病的发生与发展。

**[关键词]** Notch3; 肾小球疾病; 肾小管间质损伤; 纤维化

## Advances in the mechanisms of Notch3 in non-neoplastic kidney diseases

CHANG Kaili, LIU Xueguang

*(Department of Pathology, School of Basic Medical Sciences, Fudan University, Shanghai 200032, China)*

**Abstract** Notch receptors are transmembrane proteins of the epidermal growth factor (EGF)-like families. They are widely expressed on the cell surface and highly conserved. Notch receptors modulate various cell life activities and organ development after binding to ligands of adjacent cells. Among them, Notch3 is significantly activated in various glomerular diseases, renal tubulointerstitial diseases, glomerulosclerosis or renal fibrosis, and participates in the development of kidney diseases through its canonical or non-canonical signaling pathways.

**Keywords** Notch3; glomerular diseases; tubulointerstitial injury; fibrosis

Notch受体是一种广泛分布于多种细胞表面、呈高度保守的信号分子, 在与相邻细胞的配体相结合后被活化, 调控细胞增殖、分化、迁移以及器官发育等生物学过程<sup>[1]</sup>。Notch受体有4种亚型Notch1~4, 其异常活化后介导多种疾病的发生与发展, 例如脂肪肝、肾纤维化、多种恶性肿瘤等。目前有关Notch受体在非肿瘤性肾病中作用机制的研究主要集中于Notch1, 2两种亚型, 然而近

年对足细胞<sup>[2]</sup>、肾小管上皮细胞<sup>[3]</sup>等的研究显示: Notch3异常活化在多种肾小球、肾小管-间质疾病中发挥重要的调控作用, 且直接影响肾病的预后与转归。

### 1 Notch 信号通路

Notch信号通路由Notch受体、配体及其下游转

收稿日期 (Date of reception): 2019-01-08

通信作者 (Corresponding author): 刘学光, Email: glxg69@shmu.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81100505)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81100505).

录因子组成, 相邻细胞之间的受体与配体结合后激活下游靶基因转录, 从而发挥多种生物学作用<sup>[4]</sup>。

### 1.1 Notch 受体

Notch受体属单次I型跨膜蛋白, 其胞外段包含29~36个EGF样重复序列, 主要发挥识别和结合配体、启动Notch信号转导通路的作用; 跨膜段包含由3个Lin-Notch重复序列构成的负调控区域, 含有与释放胞内段相关的关键受体结合点; 胞内段含有多种与信号转录活化有关的结构域和功能区<sup>[5]</sup>。根据胞外段EGF样重复序列长度及胞内段反式激活区末端保守模序(praline-glutamate-serine-threonine-rich domain, PEST)长度的不同<sup>[6]</sup>, 哺乳动物Notch受体被分为Notch1~4四个亚型, 其中Notch1和Notch2的EGF样重复序列长度接近, Notch3, Notch4的EGF样重复序列最短; Notch1的PEST区最长, Notch2, Notch4次之, Notch3的PEST区最短(图1)。以上分子结构差异导致Notch受体亚型在疾病中表达具有组织差异性, 且分别介导其特异的经典或非经典信号通路。

与其他Notch受体相比, Notch3胞外段特异性缺乏EGF样重复序列21以及序列2和3的部分片段<sup>[7]</sup>, 因此在正常成年个体中, Notch3仅表达于血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)、中枢神经系统和胸腺细胞亚群中<sup>[8]</sup>。

### 1.2 配体

与Notch受体相结合的配体, 在果蝇中为Delta

和Serrate, 在线虫中为Lag-2。在哺乳动物中, 与Delta呈高度同源性的配体称为Delta样配体(Delta-like ligand, Dll, 包括Dll1, 3, 4), 与Serrate呈高度同源性的配体为Jagged配体(包括Jagged1, 2)。这些配体在结构上均具有EGF样重复序列、与Notch受体结合所必需的DSL(Delta, Serrate, Lag-2)功能域及一段跨膜域<sup>[9]</sup>(图1)。

### 1.3 Notch 信号通路的活化

Notch受体与其配体相结合后, 在由去整合素-金属蛋白酶及 $\gamma$ -分泌酶等组成的复合酶体的介导下, 经过连续3次蛋白酶酶解切割后发生活化, 释放其胞内段(Notch intracellular domain, NICD)。NICD作为活化的Notch, 经细胞内吞作用和膜泡运输进入细胞核, 进而激活其下游转录因子。在Notch的经典信号通路中, NICD与转录激活因子CSL[C端启动子结合因子-1(C promoter binding factors-1, CBF-1)、无毛抑制因子(suppressor of hairless)、淋巴细胞活化基因(lymphocyte-activation gene-1, LAG-1)]结合, 形成转录活化复合体, 进而激活其下游靶基因*Hes*, *Hey*等的转录<sup>[10]</sup>。在非经典Notch信号通路中, NICD可分别与NF- $\kappa$ B及CSL/Delta形成转录活化复合体, 或激活其他不依赖于NICD的多种靶基因, 甚至可在无配体结合及转录活化的条件下在翻译后水平调控Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路<sup>[11]</sup>。Notch信号通路所介导的生物学效应与细胞种类、Notch受体亚型表达特异性及细胞周围环境密切相关。

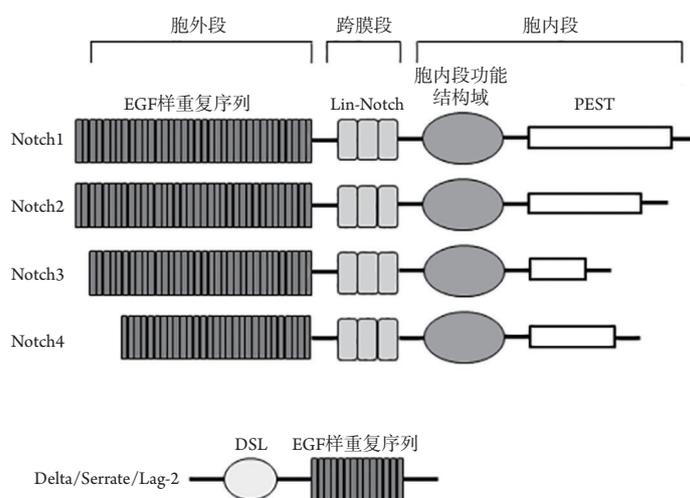


图1 Notch受体及其配体结构示意图

Figure 1 Structural schematic diagram of Notch receptors and their ligands

Notch信号通路参与肾发育的全过程<sup>[12]</sup>, 随着肾发育成熟, Notch信号表达逐渐下降甚至消失。在成年肾中, 仅有极低的Notch1, 2受体和配体Delta的表达<sup>[13]</sup>; Notch3仅表达于肾血管平滑肌细胞<sup>[14]</sup>, 而肾小球和肾小管上皮细胞内均检测不到其表达<sup>[7]</sup>。尽管NICD转基因小鼠出生后2周即出现肾小球硬化及严重蛋白尿<sup>[15]</sup>, 但Notch3基因敲除小鼠的肾发育并未出现明显的结构和功能异常<sup>[3]</sup>。

## 2 Notch3与肾脏血管病变

Notch3表达于各器官VSMC, 对于维持血管结构完整性和功能稳定性发挥重要作用, 尤其对大脑血管和肾血管等以自我调节为主要调控方式的血管的影响更显著<sup>[16]</sup>。Notch3基因突变者因动脉平滑肌细胞发育不良而导致成人发生大脑常染色体显性动脉病伴皮层下梗死和白质脑病(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL)<sup>[8]</sup>, 且CADASIL患者可同时伴发严重的肾动脉硬化、肾纤维化及慢性肾病<sup>[17]</sup>。Boulos等<sup>[18]</sup>经尾静脉注射去甲肾上腺素建立小鼠高血压模型发现, 与野生型小鼠相比, Notch3基因敲除小鼠的肾血管不仅管壁厚度明显降低, 且其收缩及舒张能力均显著下降; 当野生型小鼠被给予 $\gamma$ -分泌酶抑制剂{N-[N-(3,5-Difluorophenacetyl)-L-alanyl]-S-phenylglycine t-butyl ester, DAPT}以抑制Notch3活性后, 亦出现类似表现。其可能机制为敲除Notch3后导致细胞骨架蛋白的重要调控激酶之一RhoA激活不足, 下调肌球蛋白轻链的磷酸化水平, 引起VSMC细胞骨架可塑性下降, 继而导致肾血管调节能力减弱<sup>[18]</sup>。

## 3 Notch3与足细胞损伤性肾小球疾病

足细胞损伤见于多种原发性及继发性肾小球疾病, 其中以原发性局灶节段性肾小球硬化(primary focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)最为典型。多种损伤因素导致足细胞广泛丢失、凋亡或死亡, 继而内衬于鲍曼囊的壁层上皮细胞(parietal epithelial cells, PECs)被活化并发生增殖、分泌细胞外基质(extracellular matrix, ECM)、上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)等生物学行为, 最终导致肾小球发生节段性

硬化乃至球性硬化<sup>[19]</sup>。

### 3.1 足细胞

在正常肾小球中无法检测到Notch3表达, 然而在受损足细胞中其表达显著升高。在FSGS及狼疮性肾炎患者的肾活检组织中, Notch3显著表达于足细胞的细胞核和胞质中<sup>[20]</sup>。在由阿霉素所诱导的FSGS小鼠模型中, 足细胞的Notch3显著活化, 伴动物尿蛋白增加、足细胞数减少及肾小球硬化; 以DAPT抑制Notch信号通路, 可明显改善损伤期小鼠蛋白尿及足细胞的丢失<sup>[20]</sup>。本课题组在嘌呤霉素氨基核苷(puromycin aminonucleoside, PAN)所诱导的FSGS大鼠模型中发现, 肾上腺髓质肽可通过抑制Notch3活化而发挥保护足细胞的作用<sup>[21]</sup>。在急性肾小球肾炎(rapidly progressive glomerulonephritis, RPGN)小鼠模型中<sup>[7]</sup>, 足细胞的Notch3 mRNA表达上调, 伴肾小球新月体数量显著增加、小鼠尿蛋白水平及间质炎症细胞浸润亦显著加重; 这与Notch3活化后可促进核转录因子NF- $\kappa$ B的活性亚单位p65的表达相关。敲除Notch3基因或使用靶向反义寡脱氧核苷酸(oligodeoxynucleotides, ODNs)进行治疗后, 新月体数量、蛋白尿水平及肾间质炎症均得到明显改善。

体外研究<sup>[7]</sup>显示: 转染Notch3活化片段(Notch3 intracellular domain, N3ICD)不仅可促进足细胞迁移, 且可下调细胞周期蛋白p21和p27转录水平、促进细胞周期进程, 但由于无法组装具备正常功能的有丝分裂纺锤体, 足细胞最终因有丝分裂灾难(mitotic catastrophe)而死亡<sup>[20]</sup>。

### 3.2 PECs

与年轻肾相比, 老年肾PECs密度显著降低, 伴PECs的活化标志物(CD44, p-ERK)、EMT标志物( $\alpha$ -SMA, vimentin等)及Notch3的表达显著升高<sup>[22]</sup>。McNicholas等<sup>[23]</sup>应用老龄小鼠建立急性足细胞丢失模型, 发现抑制雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)可显著升高PECs密度、新月体形成及肾小球硬化程度, 该作用可能与其上调Notch3活性、促进PECs发生活化及EMT相关。本课题组在PAN所诱导的FSGS大鼠模型中亦发现, PECs发生显著活化伴随Notch3表达显著升高<sup>[21]</sup>。在体外培养的PECs中, 转染N3ICD可下调P27表达, 促使细胞周期进入有丝分裂, PECs发生增生<sup>[20]</sup>。

以上研究结果提示: 抑制Notch3活化或过度表达可发挥保护足细胞、抑制PECs活化的作用, 这可能是治疗FSGS, RPGN等足细胞或PECs损伤性疾病的新型靶点。

#### 4 Notch3 与系膜细胞损伤

系膜细胞位于肾小球轴心部即系膜区, 具有收缩、吞噬、以及合成酶类、细胞因子、ECM等多种功能。系膜细胞受损后发生增生及系膜基质合成增多, 可见于多种肾小球疾病, 包括IgA肾病、膜增生性肾小球肾炎等, 而该过程与Notch3异常活化显著相关。

Djudjaj等<sup>[3]</sup>应用转化生长因子 $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)刺激体外培养的人肾小球系膜细胞, 或在IgA肾病患者肾活检组织的分离肾小球中, 发现Notch3 mRNA及蛋白表达水平均较其他Notch亚型显著升高, 伴其配体Jagged2及下游靶基因Y-box-1结合蛋白(YB-1, 冷休克蛋白家族多效性功能蛋白之一, 参与DNA结合和转录调控)转录水平显著上调, 且两者呈显著正相关。YB-1是Notch3受体的一种新型的非经典配体<sup>[24]</sup>。Ute等<sup>[25]</sup>应用血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF-BB)刺激体外培养的系膜细胞发现: 表达上调的YB-1蛋白与Notch3受体的胞外域结合导致Notch3发生活化; 然而, 无论使用YB-1单克隆抗体以抑制YB-1活性, 抑或是靶向敲除YB-1基因, Notch3表达均呈显著上调。该结果提示: 在Notch3-YB-1两者的相互作用中存在一种自主调控机制, 这可能会阻碍通过抑制配体与Notch3受体的结合来治疗系膜增生性肾炎的疗效。

体内研究<sup>[25]</sup>显示: 在经尾静脉注射anti-Thy1.1单克隆抗体构建的大鼠系膜增生性肾炎模型中, 实验组Notch3及其下游靶基因Hes2, Hey2的mRNA与蛋白表达水平均较对照组显著升高, 且系膜细胞增殖与Notch3表达同时达到峰值。免疫组织化学染色显示: 在以系膜细胞增生伴系膜基质合成增多为典型病理改变的IgA肾病患者的肾小球内, Notch3主要表达于系膜细胞<sup>[3]</sup>。

#### 5 Notch3 与肾小管 - 间质损伤及肾纤维化

肾小管-间质损伤的特点为肾小管上皮细胞变性、坏死或EMT, 间质炎症细胞浸润、ECM沉

积、成纤维细胞发生活化及增生; 当病变进行性发展时, 最终结局为肾纤维化。

##### 5.1 急性肾损伤

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是一组以短时间内(7 d)发生急性肾功能衰竭为特征的临床综合征, 主要原因是各种损伤因素所致的肾小管损伤或坏死。Kramer等<sup>[26]</sup>在经夹闭两侧肾动脉所致的肾缺血再灌注(ischemia reperfusion, I/R)小鼠模型中发现, 肾小管上皮细胞的Notch3及其下游靶基因Hes1, Hey2等mRNA表达上调, 伴受损肾小管数量增多、血肌酐水平升高; 以 $\gamma$ -分泌酶抑制剂DBZ阻断Notch信号通路后, Notch2, 4表达无明显改变, 而Notch3, Dll4, Jagged1, Notch1的表达发生下调, 受损肾小管数量及血肌酐均显著降低。结果提示, Notch3活化不利于AKI的肾脏修复。Kavvadas等<sup>[27]</sup>在类似的I/R小鼠模型中发现, 受损肾近端小管上皮细胞中Notch3及中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)的mRNA水平均显著升高, 且Notch3启动子与p65的结合显著增强, 提示p65是诱导Notch3活化的起始信号。敲除Notch3或使用Notch3反义ODNs可显著减轻I/R小鼠的肾功能衰竭。此外, 研究者将肾小管上皮细胞与肾源性巨噬细胞进行体外共培养, 发现不仅受损肾小管的Notch3 mRNA表达上调, 且巨噬细胞的Notch3和多种促炎因子(MCP-1等)的mRNA表达明显上调, 提示受损肾小管细胞可通过Notch3介导巨噬细胞促炎作用, 加重肾小管-间质的炎症反应。

##### 5.2 多囊肾

多囊肾(polycystic kidney disease, PKD)是一种常染色体显性(累及成人, ADPKD)或隐性(累及儿童, ARPKD)遗传性肾病, 表现为双侧肾实质被大量囊肿所取代。由于编码细胞膜相关蛋白polycystin-1/2的基因(PKD1/2)发生突变, 造成肾小管上皮细胞纤毛功能障碍, 进而干扰重吸收或细胞成熟, 最终导致囊肿形成<sup>[28]</sup>。

在由肌酸磷酸激酶基因突变所诱导的ARPKD小鼠模型<sup>[29]</sup>中, 与对照组相比, 免疫染色显示Notch3在肾小球和肾小管中呈广泛表达且肾小管囊性上皮细胞明显增多, 且主要定位于扩张的近端小管和集合管上皮细胞。以环磷酸腺苷cAMP激

动剂forskolin处理体外培养的ADPKD患者肾小管上皮细胞, 囊性上皮细胞呈显著增生且细胞外调节蛋白激酶(MAPK/Erk kinase-extracellular regulated protein kinases, MEK-ERK)通路被活化, Notch3与增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)共定位于囊性上皮细胞, 提示Notch3活化可促进囊性上皮细胞增殖, 从而增加囊肿形成。单独使用DAPT抑制Notch3并不影响囊肿形成, 而联合使用DAPT及forskolin可降低MEK-ERK, PCNA的表达, 从而减低囊肿表面积。提示Notch3可通过forskolin激活的cAMP-MEK-ERK通路增加囊肿上皮细胞的增殖及肾囊肿的形成, 且Notch3靶向抑制剂是PKD的有效疗法。

### 5.3 肾纤维化

肾纤维化是各种肾病发展至终末期的病理改变, 以ECM显著沉积为特征<sup>[9]</sup>。多种动物模型研究结果显示, Notch3活化后促进肾小管上皮细胞及间质成纤维细胞发生增生及EMT, 是导致肾间质纤维化的关键因子。Djudjaj等<sup>[3]</sup>通过单侧输尿管阻塞(unilateral ureteral obstruction, UUO)建立进行性肾小管间质纤维化小鼠模型, 发现受损肾小管上皮细胞的Notch3及其下游靶基因Hes-5, HeyL和Hey-2的mRNA表达均上调, Notch3基因敲除小鼠的肾间质纤维化及间质炎症细胞浸润程度均显著低于野生型小鼠。Huang等<sup>[30]</sup>在UUO肾间质纤维化大鼠模型中, 经免疫组织化学染色显示: 肾小管上皮细胞Notch3呈高表达, 伴随TGF- $\beta$ 1/Smad以及间质成纤维细胞中 $\alpha$ -SMA表达显著升高, 间质纤维化程度加重; 在使用TGF $\beta$ 1抑制剂后, Notch3表达和肾间质纤维化程度均显著减低。许辉等<sup>[31]</sup>在自发性高血压性肾纤维化大鼠模型中发现: 肾小管及间质细胞中Notch3与EMT关键转录因子Snail的蛋白及核酸水平均显著升高, 伴肾间质ECM沉积增多及肾功能减退。

对人体肾活检组织的研究发现: 在IgA肾病、狼疮性肾炎、膜性肾病等肾小球疾病, 或肾盂积水<sup>[3]</sup>等阻塞性肾病<sup>[30]</sup>中, 肾小管上皮细胞及肾间质细胞的Notch3均呈显著表达。体外研究<sup>[3]</sup>结果显示: 无论在肾小管上皮细胞(NRK-S2E)及成纤维细胞(NRK-49F)的培养液中加入Jagged1/Fc蛋白作为Notch受体的配体, 抑或转染N3ICD, 细胞均呈显著增生, ECM合成增多。当应用TGF $\beta$ 1刺激肾近

端小管上皮细胞(HK-2)时, Notch3出现瞬时表达上调<sup>[30]</sup>, 提示TGF- $\beta$ 1可能是Notch3发生活化的起始因子。

以上研究结果提示: Notch3信号通路可能与其他促肾纤维化信号分子存在相互作用。TGF $\beta$ 1-Notch3高表达已被证实是促使肾纤维化发生发展的重要因素<sup>[32]</sup>, 而抑制Notch3表达是缓解肾间质纤维化的有效治疗措施。

## 6 结语

Notch3异常活化促使多种肾小球固有细胞、肾小管上皮细胞、间质成纤维细胞发生增生、ECM合成增多及EMT, 介导多种肾小球疾病、肾小管-间质疾病的发生发展。尽管抑制Notch3信号通路可减轻肾组织损伤, 然而由于在疾病修复期时前体细胞增生被显著抑制, 该治疗措施反而可导致肾组织修复受阻及肾功能恶化<sup>[20]</sup>。由于Notch受体的不同亚型之间存在功能重叠、相互串话, 且目前学者们多采用非特异性 $\gamma$ -分泌酶抑制剂进行研究, 因此对相应研究结果的解释存在一定的局限性及不确定性。最近, 学者们开始利用Notch3反义ODNs靶向抑制Notch3活化进行研究, 且已出现针对Notch信号通路的特异性抗体<sup>[33]</sup>, 这不仅有助于学者们得到更为精准的Notch3信号通路的分子机制, 且可设计更为特异的治疗措施来治疗Notch3基因突变相关疾病。未来对于Notch3受体的典型及非典型信号通路, 以及不同Notch受体之间及其与下游靶基因的相互调控作用的研究, 将对有效治疗Notch3过度活化所致疾病提供更丰富的实验和理论依据。

## 参考文献

1. Xiao W, Gao Z, Duan Y, et al. Notch signaling plays a crucial role in cancer stem-like cells maintaining stemness and mediating chemotaxis in renal cell carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 41.
2. Niranjana T, Bielez B, Gruenwald A, et al. The Notch pathway in podocytes plays a role in the development of glomerular disease[J]. *Nat Med*, 2008, 14(3): 290.
3. Djudjaj S, Chatziantoniou C, Raffetseder U, et al. Notch-3 receptor activation drives inflammation and fibrosis following tubulointerstitial kidney injury[J]. *J Pathol*, 2012, 228(3): 286-299.

4. Asfahani RI, Tahoun MM, Miller-Hodges EV, et al. Activation of podocyte Notch mediates early Wt1 glomerulopathy[J]. *Kidney Int*, 2018, 93(4): 903-920.
5. 张彬, 孟祥宝, 陈亚萍, 等. Notch信号通路在糖尿病并发症中的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(4): 463-467.  
ZHANG Bin, MENG Xiangbao, CHEN Yaping, et al. Research progress on Notch signaling pathway and diabetic complications[J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2016, 32(4):463-467.
6. 卢庭婷. 人体Notch家族4种蛋白的结构与功能比较[J]. *医学分子生物学杂志*, 2013, 10(5): 304-310.  
LU Tingting. Comparison structure and functions of 4 Notch proteins in human[J]. *Journal of Medical Molecular Biology*, 2013, 10(5): 304-310.
7. EL Machhour F, Keuylian Z, Kavvadas P, et al. Activation of Notch3 in glomeruli promotes the development of rapidly progressive renal disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(7): 1561-1575.
8. Aburjania Z, Jang S, Whitt J, et al. The role of Notch3 in cancer[J]. *Oncologist*, 2018, 23(8): 900-911.
9. Reidy K, Kang HM, Hostetter T, et al. Molecular mechanisms of diabetic kidney disease[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(6): 2333-2340.
10. 冯定浩, 李均. Notch 1、Notch 2在肾脏发育及肾纤维化中的作用研究进展[J]. *广西医学*, 2017, 39(12): 1905-1907.  
FENG Dinghao, LI Jun. The role of Notch 1 and Notch 2 in renal development and renal fibrosis[J]. *Guangxi Medical Journal*, 2017, 39(12): 1905-1907.
11. Edeling M, Ragi G, Huang S, et al. Developmental signalling pathways in renal fibrosis: the roles of Notch, Wnt and Hedgehog[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(7): 426-439.
12. Asanuma K, Trejo JAO, Tanaka E. The role of Notch signaling in kidney podocytes[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2017, 21(1): 1-6.
13. Sweetwyne MT, Tao J, Susztak K. Kick it up a notch: Notch signaling and kidney fibrosis[J]. *Kidney Int Suppl* (2011), 2014, 4(1): 91-96.
14. Tikka S, Baumann M, Siitonen M, et al. CADASIL and CARASIL[J]. *Brain Pathol*, 2014, 24(5): 525-544.
15. Waters A, Wu MT, Scutaru J, et al. Ectopic notch activation in developing podocytes causes glomerulosclerosis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(6): 1139-1157.
16. Baron-Menguy C, Domenga-Denier V, Ghezali L, et al. Increased Notch3 activity mediates pathological changes in structure of cerebral arteries[J]. *Hypertension*, 2017, 69(1): 60-70.
17. Hu B, Phan SH. Notch in fibrosis and as a target of anti-fibrotic therapy[J]. *Pharmacol Res*, 2016, 108: 57-64.
18. Boulous N, Helle F, Dussaule J, et al. Notch3 is essential for regulation of the renal vascular tone[J]. *Hypertension*, 2011, 57(6): 1176-1182.
19. Jolanta K. Pathology of recurrent diseases in kidney allografts: membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2013, 18(3): 313-318.
20. Laura L, Lara B, Maria Lucia A, et al. Notch activation differentially regulates renal progenitors proliferation and differentiation toward the podocyte lineage in glomerular disorders[J]. *Stem Cells*, 2010, 28(9): 1674-1685.
21. 薛汝群, 杨望, 张敏, 等. 肾上腺髓质肽在大鼠足细胞损伤模型中调控肾小球壁层上皮细胞分化[J]. *复旦学报(医学版)*, 2018, 45(5): 611-619.  
XUE Ruqun, YANG Wang, ZHANG Min, et al. Adrenomedullin regulates the differentiation of glomerular parietal epithelial cells in podocyte-injured rat model[J]. *Fudan University Journal of Medical Sciences*, 2018, 45(5): 611-619.
22. Roeder SS, Stefanska A, Eng DG, et al. Changes in glomerular parietal epithelial cells in mouse kidneys with advanced age[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2015, 309(2): 144-2015.
23. McNicholas BA, Eng DG, Lichtnekert J, et al. Reducing mTOR augments parietal epithelial cell density in a model of acute podocyte depletion and in aged kidneys[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2016, 311(3): F626-F639.
24. Rauen T, Raffetseder U, Frye BC, et al. YB-1 acts as a ligand for Notch-3 receptors and modulates receptor activation[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(39): 26928-26940.
25. Ute R, Thomas R, Peter B, et al. Extracellular YB-1 blockade in experimental nephritis upregulates Notch-3 receptor expression and signaling[J]. *Nephron Exp Nephrol*, 2010, 118(4): e100-e108.
26. Kramer J, Schwanbeck R, Pagel H, et al. Inhibition of Notch signaling ameliorates acute kidney failure and downregulates platelet-derived growth factor receptor  $\beta$  in the mouse model[J]. *Cells Tissues Organs*, 2016, 201(2): 109-117.
27. Kavvadas P, Keuylian Z, Prakoura N, et al. Notch3 orchestrates epithelial and inflammatory responses to promote acute kidney injury[J]. *Kidney Int*, 2018, 94(1): 126-138.
28. Torres VE, Harris PC. Strategies targeting cAMP signaling in the treatment of polycystic kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(1): 18-32.
29. Idowu J, Home T, Patel N, et al. Aberrant regulation of Notch3 signaling pathway in polycystic kidney disease[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3380.
30. Huang M, Zhang J, Xu H, et al. The TGF $\beta$ -ERK pathway contributes to Notch3 upregulation in the renal tubular epithelial cells of patients with obstructive nephropathy[J]. *Cell Signal*, 2018, 51: 139-151.
31. 许辉, 张瑾, 郑理, 等. Notch3的表达与高血压肾纤维化[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2013, 38(11): 1130-1134.  
XU Hui, ZHANG Jin, ZHENG Li, et al. Expression of Notch3 and

- hypertensive renal fibrosis[J]. Journal of Central South University (Medical Sciences), 2013, 38(11): 1130-1134.
32. Meng X, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF- $\beta$ : the master regulator of fibrosis[J]. Nat Rev Nephrol, 2016, 12(6): 325-338.
33. Machuca-Parra AI, Bigger-Allen AA, Sanchez AV, et al. Therapeutic antibody targeting of Notch3 signaling prevents mural cell loss in CADASIL[J]. J Exp Med, 2017, 214(8): 20161715.

本文引用: 常凯利, 刘学光. Notch3在非肿瘤性肾病中作用机制的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(7): 1564-1570. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.031

**Cite this article as:** CHANG Kaili, LIU Xueguang. Advances in the mechanisms of Notch3 in non-neoplastic kidney diseases[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(7): 1564-1570. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.031

## 本刊常用词汇英文缩写表 (按英文字母排序)

从 2012 年第 1 期开始, 本刊对大家较熟悉的以下常用词汇, 允许直接使用缩写, 即首次出现时可不标注中文。

ABC 法	抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	FN	纤连蛋白	NF- $\kappa$ B	核因子- $\kappa$ B
ACh	乙酰胆碱	GFP	绿色荧光蛋白	NK 细胞	自然杀伤细胞
AIDS	获得性免疫缺陷综合征	GSH	谷胱甘肽	NO	一氧化氮
ALT	丙氨酸转氨酶	HAV	甲型肝炎病毒	NOS	一氧化氮合酶
AngII	血管紧张素 II	Hb	血红蛋白	NS	生理氯化钠溶液
APTT	活化部分凝血活酶时间	HBcAb	乙型肝炎病毒核心抗体	PaCO <sub>2</sub>	动脉血二氧化碳分压
AST	天冬氨酸氨基转移酶	HBcAg	乙型肝炎病毒核心抗原	PaO <sub>2</sub>	动脉血氧分压
ATP	三磷酸腺苷	HBeAb	乙型肝炎病毒 e 抗体	PBS	磷酸盐缓冲液
bFGF	碱性成纤维细胞转化生长因子	HBeAg	乙型肝炎病毒 e 抗原	PCR	聚合酶链反应
BMI	体质指数	HBsAb	乙型肝炎病毒表面抗体	PI3K	磷脂酰肌醇 3 激酶
BP	血压	HBsAg	乙型肝炎病毒表面抗原	PLT	血小板
BSA	牛血清白蛋白	HBV	乙型肝炎病毒	PT	凝血酶原时间
BUN	尿素氮	HCG	人绒毛膜促性腺激素	RBC	红细胞
BUN	血尿素氮	HCV	丙型肝炎病毒	RNA	核糖核酸
CCr	内生肌酐清除率	HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇	ROS	活性氧
CCU	心脏监护病房	HE	苏木精-伊红染色	RT-PCR	反转录-聚合酶链反应
COX-2	环氧化酶-2	HGF	肝细胞生长因子	SABC 法	链霉抗生物素蛋白-生物素酶复合物法
Cr	肌酐	HIV	人类免疫缺陷病毒	SARS	严重急性呼吸综合征
CRP	C-反应蛋白	HRP	辣根过氧化物酶	SCr	血肌酐
CT	计算机 X 线断层照相技术	HSP	热休克蛋白	SO <sub>2</sub>	血氧饱和度
CV	变异系数	IC <sub>50</sub>	半数抑制浓度	SOD	超氧化物歧化酶
ddH <sub>2</sub> O	双蒸水	ICAM	细胞间黏附分子	SP 法	标记的链霉抗生物素蛋白-生物素法
DMSO	二甲基亚砷	ICU	加强监护病房	STAT3	信号转导和转录激活因子 3
DNA	脱氧核糖核酸	IFN	干扰素	Tbil	总胆红素
ECG	心电图	IL	白细胞介素	TC	总胆固醇
ECL	增强化学发光法	iNOS	诱导型一氧化氮合酶	TG	三酰甘油
ECM	细胞外基质	IPG	固相 pH 梯度	TGF	转化生长因子
EDTA	乙二胺四乙酸	JNK	氨基末端激酶	Th	辅助性 T 细胞
EEG	脑电图	LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇	TLRs	Toll 样受体
EGF	表皮生长因子	LOH	杂合性缺失	TNF	肿瘤坏死因子
ELISA	酶联免疫吸附测定	LPS	内毒素/脂多糖	TT	凝血酶时间
eNOS	内皮型一氧化氮合酶	MAPK	丝裂原活化蛋白激酶	TUNEL	原位末端标记法
ERK	细胞外调节蛋白激酶	MDA	丙二醛	VEGF	血管内皮生长因子
ESR	红细胞沉降率	MMP	基质金属蛋白酶	VLDL-C	极低密度脂蛋白胆固醇
FBS	胎牛血清	MRI	磁共振成像	vWF	血管性血友病因子
FDA	美国食品药品监督管理局	MIT	四甲基偶氮唑盐微量酶反应	WBC	白细胞
FLTC	异硫氰酸荧光素	NADPH	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	WHO	世界卫生组织