

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.03.023

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2015.03.023>

Notch信号通路在脑缺血的研究进展

周强 综述 李朝晖 审校

(暨南大学附属珠海医院, 珠海市人民医院神经内科, 广东 珠海 519000)

[摘要] Notch信号通路对中枢神经系统、血管细胞及免疫细胞生长分化发挥重要的调节作用。脑血管疾病引起的脑缺血激活Notch信号通路, 活化的Notch信号通路调控神经前体细胞增殖和分化、介导炎症介质释放和促进血管细胞生成等在神经损伤修复、炎症反应、血管缺血区血管生成等起重要的调节作用。此外, Notch还与遗传性疾病CADASIL发病有关。本文就Notch信号通路在脑血管病中的作用及机制进行了分析。

[关键词] Notch信号通路; 脑血管疾病; 神经损伤修复; 血管生成

The advance of notch signal-pathway in cerebral ischemia

ZHOU Qiang, LI Zhaohui

(Department of Neurology, Zhuhai Hospital of Jinan University, Zhuhai People's Hospital, Zhuhai Guangdong 519000, China)

Abstract Notch signal-pathway exerts a significance regulatory role in central nervous system, vascular cells, and immune cell. Notch signal-pathway activated by cerebral ischemia regulates nerve damage repair, inflammation, and angiogenesis in vascular ischemia area through regulating the proliferation and development of neuronal precursor cell, mediating inflammatory factors releasing, and promote angiogenesis. Additionally, Notch signal-pathway is associated with the development of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy. In the present, the mechanism of notch signal-pathway involved in cerebrovascular disease is analyzed.

Keywords Notch signal-pathway; cerebral ischemia; nervous damage repair; angiogenesis

Notch基因最早是由Morgan及其同事在1917年发现的, 它的突变将导致果蝇翅膀出现缺口(Notch), 因此而得名。大量研究^[1]表明, Notch广泛存在于从无脊椎动物到哺乳动物等多个生物, 并精确调控细胞增殖、凋亡、分化, 在细胞生长和生理功能等发挥着重要作用。新近研究表明, Notch基因及其介导的信号通路参与脑血管疾病发生、发展, 且发挥重要作用。本文就Notch信号通路在脑血管病中的作用的研究进展进行综述。

1 Notch 信号通路

在长期进化的历史中, 成熟的大脑使用了一系列通路来管理认知功能, 例如Notch信号通路。这条通路的表达贯穿动物的一生, 从胚胎发育到成人并且和其他的通路发生相互作用^[1]。Notch信号通路属于进化上十分保守的跨膜受体蛋白家族, 主要由配体、受体、CSL-DNA结合蛋白以及其它的效应物和Notch的调节分子等构成。

收稿日期 (Date of reception): 2014-12-04

通信作者 (Corresponding author): 李朝晖, Email: 2478863904@qq.com

1.1 Notch 的配体

Notch配体为I型跨膜蛋白, 在果蝇体内Notch配体有2个同源物Delta和Serrate, 在线虫中的配体为Lag-2, 取Delta、Serrate和Lag-2的首位字母, 故又称Notch配体为DSL蛋白。哺乳动物体内中的Notch配体与Delta同源性高的称为Delta或Delta-like(DLL), 与Serrate同源性高的被称作Jagged, 目前发现人DSL蛋白包括DLL1、3、4及Jagged1、2。配体的胞外区含有数量不等的EGF-R结构域和富含半胱氨酸的DSL结构域, DSL结构域在配体家族中高度保守, 与Notch受体的相互作用中起关键性作用^[2]。配体胞内区域较短, 功能尚不明确, 近来研究发现Delta1胞内域能够诱导细胞的生长停滞^[3], Jagged1胞内段通过Fbw7 E3连接酶降解Notch1受体的胞内段^[4]。

1.2 Notch 的受体

哺乳动物细胞含有4个Notch同源受体, 分别为Notch1~4。Notch受体, 属于I型跨膜蛋白, 由胞外区、跨膜区、胞内区组成。胞外结构域含29~36个串联EGF样重复序列(tandem epidermal growth factor-like repeats, EGF-R)和3个富含半胱氨酸LNR重复序列(Lin/Notch repeats, LNR)。胞外区是受体与配体结合并进一步激活Notch通路的重要部位。胞外区LNR介导与跨膜区之间的Ca²⁺依赖的非共价键结合, 从而形成异源二聚体。Notch受体胞内区由RAM (RBJ-associated molecular, RAM)结构域、锚蛋白重复序列(ankyrin repeats, ANK)、核定位序列(nuclear localization, NLS)和PEST结构域(proline glutamate serine threonine rich domain, PEST)组成, RAM结构域是CBF1/RBPJκ主要的结合部位, 能够促进Notch受体胞内段(notch intercellular domain, NICD)与下游转录因子相互作用, Ank序列为CSL-DNA蛋白的结合区, PEST结构域则与泛素介导的NICD降解相关。

1.3 CSL-DNA 结合蛋白

CSL为CBF1(C promoter Binding Factor-1, CBF1)、Su(H)、Lag-1首字母的缩写。CSL-DNA蛋白在哺乳动物或人命名为CBF1或RBP-J(recombination signal binding protein-J, RBP-J), 在果蝇为Su(H), 在线虫中为Lag-1, 在Notch信号的核内转录起重要作用。CSL为转录抑制因子, 所有CSL蛋白家族成员都能在结构上与NICD的RAM和Ank区结合, 形成复合物, 使得CSL从转录抑制变为转录激活, 从而激活下游基因的转录。Notch信号通路下游靶基因

主要有HES(hairy/enhancer of split)、XHey-1(hairy related-1)及BLBP(brain lipid binding protein)^[5], 在哺乳动物中主要为HES家族, 有7个成员, 其中HES-1、HES-3、HES-5在Notch在通路中发挥作用。近来研究^[6]表明, HES-1和HES-5与维持神经干细胞的未分化状态关系密切。

经典Notch通路除了包括Notch配体、Notch受体和CSL-DNA结合蛋白外, 还包括其他一些调节分子, 如糖基转移酶Fringe、Mam蛋白、膜相关蛋白Numb及TLE蛋白, 对Notch通路的信号转导起激活或抑制的调节作用。

1.4 Notch 信号通路的激活与相互调节

Notch信号通路为细胞之间的信号传导, 不需要第二信使等的参与, 可直接接收临近细胞的信号, 虽然没有信号放大的效果, 但却能对细胞分化过程起精确的调控。新近研究^[7]表明, Notch信号通路的活化经过以下步骤: 首先Notch前体在内质网中被Furin蛋白酶切割成相对分子量为180 000的胞外区和120 000的跨膜区和胞内区小片段, 两者通过Ca²⁺依赖非共价键结合成为异源二聚体, 随后转移到细胞膜上。当受体与配体结合后, Notch受体被解聚素和金属蛋白酶(a disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein, ADAM-17或ADAM-10)水解, 胞外区由表达配体细胞内吞, 而跨膜区和胞内区则由γ-分泌酶复合体催化为Notch胞内区(Notch intracellular domains, NICD), 释放到细胞外。NICD进入胞核后, 通过RAM结构域和Ank重复序列与转录抑制因子CBF-1/RBP-Jκ结合^[8]。在组蛋白乙酰基转移酶催化蛋白MAML-1(mastermind-like protein-1)和P300/CBP(CREB-binding protein)的作用下, RBP-Jκ水解成SKIP(ski-interacting protein)、核受体辅阻遏子2(nuclear receptor corepressor 2, NCoR)和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)。NICD与SKIP、MAML1组成激活复合物, 激活下游基因的转录。Notch信号靶基因多为碱性螺旋-环-螺旋(basic-helix-loop-helix, bHLH)基因家族, 其中主要的为HES(hairy/enhancer of split, HES)和Hey家族分子, 另外也有证据^[9]表明存在有RBP-J非依赖途径。

近来研究^[10]发现, Notch信号通路受一些酶类蛋白分子调节。糖基转移酶Fringe蛋白能促进Notch胞外区的EGF-R进行糖基化, 从而阻止配体诱导的蛋白裂解, 抑制Notch的活化。Mam蛋白是Notch信号通路的必要成员, 它直接与Notch的

ANK机构域结合, 发挥协同转录激活子的作用。Numb是一种膜相关蛋白, 研究^[11]发现Numb可通过活化细胞对Notch内吞作用而下调了Notch信号。除经典Notch-CSL途径, Notch通路还存在CSL非依赖型通路^[12]。此类通路通过一种胞浆内衔接蛋白Deltex与Notch通路的锚蛋白重复序列结合, 而介导一系列的生物学功能, Deltex是这条通路的调节蛋白。

2 Notch 信号通路 with 脑血管疾病

2.1 Notch 信号通路的功能

Notch信号通路对中枢神经系统、血管细胞及免疫细胞的生长分化起重要的作用。在中枢神经系统发育过程中, Notch信号通路通过Notch-Hes系统来维持神经干细胞的未分化状态和自我更新^[13], bHLH基因在此过程中起重要作用。bHLH基因家族主要由HES-1、HES-3和HES-5等抑制型基因及Math、Mash1/Hash1、Ngn等促进型基因构成, 两类基因相互促进, 共同调节神经干细胞的分化^[14]。当抑制型bHLH基因表达时, HES-1和HES-5基因的表达上调, 抑制神经干细胞分化成为神经元和胶质细胞, 从而保持神经元和神经胶质细胞合适的数目与比例。当抑制型bHLH基因表达缺失时, 促进型bHLH基因表达则上调, 如HES-1/HES-5基因缺失小鼠, 神经干细胞出现过早分化为神经元, 神经胶质细胞数目减少, 神经干细胞甚至消耗殆尽, 出现细胞形态及脑结构异常的情况。当促进型bHLH基因表达上调时, 可促使神经元的生成, 诱导Notch配体的表达, 这些配体可以活化邻近细胞Notch信号通路, 上调其HES-1、HES-3和HES-5表达, 从而保持其在未分化状态, 这种相互作用被称为侧抑制^[15]。 γ -分泌酶蛋白在Notch通路中起重要作用, 而早老素(presenilin, PS)是 γ -分泌酶复合物的主要成分。有研究^[16]表明, 在胚胎发育过程中PS对于神经干细胞周期及增殖是不可缺少的, 同时PS在神经干细胞自我更新中发挥着重要作用。Shh蛋白作为Notch通路下游的效应器, 在大脑发育过程中的起到促进前体细胞有丝分裂的作用, 在海马齿状回Shh的过分表达会增加海马亚颗粒区细胞的增殖和神经发生^[17]。

Notch信号通路对血管生成的调节主要表现为以下几方面: 第一, 调节尖细胞和茎细胞及动静脉的分化。研究^[18]表明DLL4-Notch通路能够抑制尖端细胞形成, 从而减少由尖端细胞增生引起的血管分支数目过度增多。第二, 调节动脉分化。

EphrinB2和EphB4是Notch通路在调节动脉分化的主要靶基因, EphrinB2主要表达于动脉系的血管细胞及内皮细胞中, 常作为动脉标记物, 其受体为EphB4, 主要表达于静脉系的内皮细胞中, 常作为静脉标记物。Lawson等的研究^[19]表明, Notch通路主要抑制EphB4的表达, 而EphrinB2的表达并未上调, 由此可知Notch通路N对血管正常的动脉-静脉分化的影响主要表现为对静脉细胞的抑制方面。第三, 对内皮祖细胞(endothelial progenitor cell, EPC)的调控。内皮祖细胞是血管内皮细胞的前体细胞, 属于干细胞, Notch通路通过调节干细胞在骨髓(bone marrow, BM)微环境中的功能动力学来刺激成人的新血管形成^[20]。Notch1表达的下降可以提高增加内皮祖细胞的迁移, 同时适当的减少Notch1的表达, 可以减少内皮祖细胞的凋亡^[21]。

Notch信号通路对T、B淋巴细胞分化有重要的影响。CD4⁺分化为Th1和Th2细胞, Th1调节细胞免疫, Th2细胞调节体液免疫。Notch通过RBP-J依赖性通路, 激活Th2特异性转录基因Gata3, 促进T细胞分化为Th2, 同时促进IL-4、IL-5和IL-13等细胞因子分泌, 调节免疫反应^[22]。研究^[23]表明, Notch1受体可增强INF- γ 诱导的STAT1依赖转录, 上调INF- γ 调控因子, 抑制ICAM1(intercellular adhesion molecule1)和MHC-II(major histocompatibility complex classII)分子的表达, 从而在细胞的炎症反应中起调控作用。

2.2 Notch 信号通路 with 缺血性脑损伤

在正常的情况下, Notch通路维持神经干细胞未分化状态和自我更新。在脑缺血后, Notch信号通路在神经细胞凋亡、血管缺血区血管生成、炎症反应这三方面发挥调控作用。

2.2.1 Notch 信号通路参与神经细胞凋亡

脑缺血后, NICD1、JNK(c-Jun N-terminal kinases)/cJun、P38-MAPK(Mitogen-activated protein kinase)和促凋亡标志物均会增加, 而过表达的NICD能够促进JNK/cJun信号通路的激活加重细胞凋亡^[24]。

Notch通路增加神经细胞的易损性, 抑制Notch通路激活能有效减少神经细胞的损伤及脑功能的损失^[25-26]。有研究^[27]提示, 在脑缺血后, 缺血半暗带可以观察到, Numb的高表达会促进细胞凋亡。Numb亚型不同的磷酸酪氨酸结合(phosphotyrosine-binding, PTB)结构域均可以调节细胞凋亡信号级联反应, 从而影响神经元细胞对有害刺激的灵敏度。

脑缺血之后神经元分化与Notch通路有紧密联系, 如果过早的抑制Notch信号通路, 神经前体细胞增殖不够, 过早地发育成神经元, 导致神经元数量减少。同时, 如果Notch通路激活被不适宜的延长, 又将导致神经元细胞发育延迟或停滞。因此, 在脑缺血后适当时机激活或抑制Notch, 对新生细胞达到形态学和功能的成熟至关重要^[28]。

2.2.2 Notch 信号通路与炎症反应

Notch通路能够调控细胞的炎症反应。在脑缺血后, Notch通路会激活小胶质细胞, 并刺激白细胞的炎性浸润。有研究^[29]表明, 在脑缺血后, Notch通路和NF- κ B通路两者均会激活。活化的NF- κ B转移至细胞核, 与靶基因结合, 以促进促炎细胞因子的表达及白细胞粘附和迁移, 并扩大的炎症反应。NF- κ B是促进缺血性卒中后的脑损伤的关键因素。Notch1通路通过Jagged-1和NF- κ B控制器I κ B α 调控NF- κ B通路。给予 γ -分泌酶抑制剂能够显著抑制NF- κ B通路蛋白的表达。同时, Notch通路在脑缺血后与NF- κ B发生串联, 激活小胶质细胞, 产生促炎介质表达, 显著增加小胶质细胞的神经毒性反应^[30]。与之相似的另一研究^[31]提示, Notch1是直接参与星型胶质细胞增殖, 加重缺血半暗带的炎性细胞侵袭。

2.2.3 Notch 信号通路与脑缺血后血管生成的关系

Notch通路在生理状态下调节血管尖细胞与茎细胞的分化, 调控动静及血管平滑肌的形成, 同时在损伤后病理性血管生成也起着重要的作用。研究^[32]发现, 在缺血局部组织中出芽毛细血管出现DLL4高表达, 如果将DLL4表达抑制, 则出现缺血组织中毛细血管网紊乱及低灌注, 血流恢复延迟, 从而导致组织缺氧与变性。组织缺血后常常伴有缺氧, 而低氧水平则使缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)激活, 从而诱导Notch通路的激活, 使得Hey1, Hey2和DII4表达增加。HIF与Notch在缺氧组织中相互协调对血管修复及重建进行调控^[33]。

Arboleda-Velasquez等^[34]报道, Notch3可能通过调节血管平滑肌细胞功能参与了脑卒中的发生、发展。Carlén^[35]等发现, 正常动物前脑室管膜细胞处于静息状态, 一旦发生卒中, 室管膜细胞被激活, 分化成为神经母细胞和星形胶质细胞, 从而参与脑损伤的修复。

2.3.3 Notch 信号通路与CADASIL的关系

常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮层下梗死白质脑病(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy,

CADASIL)与Notch通路有极为密切的关系。CADASIL临床表现为年轻人中反复发作的TIA、腔隙性卒中、有先兆型偏头痛以及认知障碍和痴呆。引起该病的主要原因为Notch3的基因突变, 在生理情况下Notch3主要表达于血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC), 对动脉分化和平滑肌细胞成熟起作用, 确保小动脉结构和功能完整。Notch3基因有33个外显子, 其病变基因一般是在2~24号外显子, 尤其3、4外显子EGFR(EGF-like repeats)序列突变尤为常见, 约95%的基因突变为错义突变, 余下多为小框内缺失, 所有的突变均导致EGFR重复序列中半胱氨酸残基数量异常, 这使得原有二硫键形成受到影响, 从而改变蛋白空间构象, 阻碍Notch通路受体与配体的结合。CADASIL的病理学特点为血管平滑肌细胞变性和嗜银颗粒在血管壁内的沉积。Arboleda-Velasquez等^[36]通过对CADASIL患者尸检, 发现在血管中存在丛集胶原蛋白18 α 1/内皮抑素的聚集, 这些研究提示CADASIL与Notch3的亚等位基因有密切的联系。Monet等研究^[37]发现, 过量的Notch3受体胞外段(Notch3 ectodomain, Notch3ECD)可募集在脑内小血管整合功能上重要作用的蛋白质, 如金属蛋白酶3(tissue inhibitor of metalloproteinases-1, TIMP3), 形成Notch3ECD-TIMP3复合物, 而TIMP3的活性增高能够显著提高小鼠的CADASIL的风险。因此Notch3 ECD的累积在脑中血管是一个中央事件, 促进功能上重要的细胞外基质蛋白的异常募集最终可能导致多方面的毒性。

3 展望

脑缺血后Notch信号通路可以通过增加神经元的易损性与NF- κ B相互作用, 参与炎症反应。同时, Notch信号通路也能上调血管内皮生长因子表达促进血管生成, 并与HIF相互作用, 调控血管的重建。

目前Notch通路介导神经细胞凋亡的机制仍有部分尚不清楚。脑缺血后出现Ca²⁺超载, 虽然Notch通路关键蛋白 γ -分泌酶的重要组成部分早老素蛋白突变引起内Ca²⁺水平升高和细胞凋亡, 但Notch通路与缺血后Ca²⁺超载是否相关, 仍缺乏相关证据。脑缺血后激活或抑制Notch信号通路时间节点仍不是十分清楚。关于Notch2和Notch4受体相互作用机制及其介导的生物学功能也缺乏研究, 有文献^[38]提示其多与炎症反应有关, 但其是否参与脑

缺血后的神经损伤尚无证据。尽管Notch信号通路研究尚有许多细节不明确, 但当前已有研究成果将为脑缺血损伤的防治研究提供新的思路。

参考文献

1. de la Pompa JL, Wakeham A, Correia KM, et al. Conservation of the Notch signalling pathway in mammalian neurogenesis[J]. *Development*, 1997, 124(6): 1139-1148.
2. Purow BW, Haque RM, Noel MW, et al. Expression of Notch-1 and its ligands, Delta-like-1 and Jagged-1, is critical for glioma cell survival and proliferation[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(6): 2353-2363.
3. Kolev V, Kacer D, Trifonova R, et al. The intracellular domain of Notch ligand Delta1 induces cell growth arrest[J]. *FEBS Lett*, 2005, 579(25): 5798-5802.
4. Kim MY, Jung J, Mo JS, et al. The intracellular domain of Jagged-1 interacts with Notch1 intracellular domain and promotes its degradation through Fbw7 E3 ligase[J]. *Exp Cell Res*, 2011, 317(17): 2438-2446.
5. Keilani S, Sugaya K. Reelin induces a radial glial phenotype in human neural progenitor cells by activation of Notch-1[J]. *BMC Dev Biol*, 2008, 8: 69.
6. Basak O, Taylor V. Identification of self-replicating multipotent progenitors in the embryonic nervous system by high Notch activity and Hes5 expression[J]. *Eur J Neurosci*, 2007, 25(4):1006-1022.
7. Alberi L, Hoey SE, Brai E, et al. Notch signaling in the brain: in good and bad times[J]. *Ageing research reviews*, 2013, 12(3): 801-814.
8. Selkoe D, Kopan R. Notch and Presenilin: regulated intramembrane proteolysis links development and degeneration[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2003, 26: 565-597.
9. Weinmaster G. Notch signaling: direct or what?[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 1998, 8(4): 436-442.
10. Kojika S, Griffin JD. Notch receptors and hematopoiesis[J]. *Exp Hematol*, 2001, 29(9): 1041-1052.
11. Jafar-Nejad H, Norga K, Bellen H. Numb: "Adapting" notch for endocytosis[J]. *Dev Cell*, 2002, 3(2): 155-156.
12. Martinez Arias A, Zecchini V, Brennan K. CSL-independent Notch signalling: a checkpoint in cell fate decisions during development?[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2002, 12(5): 524-533.
13. Yoon K, Gaiano N. Notch signaling in the mammalian central nervous system: insights from mouse mutants[J]. *Nat Neurosci*, 2005, 8(6): 709-715.
14. Kageyama R, Ohtsuka T, Hatakeyama J, et al. Roles of bHLH genes in neural stem cell differentiation[J]. *Exp Cell Res*, 2005, 306(2): 343-348.
15. Beatus P, Lendahl U. Notch and neurogenesis[J]. *J Neurosci Res*, 1998, 54(2): 125-136.
16. Kim WY, Shen J. Presenilins are required for maintenance of neural stem cells in the developing brain[J]. *Mol Neurodegener*, 2008, 3: 2.
17. Lai K, Kaspar BK, Gage FH, et al. Sonic hedgehog regulates adult neural progenitor proliferation in vitro and in vivo[J]. *Nat Neurosci*, 2003, 6(1): 21-27.
18. Hellström 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.
19. Lawson ND, Scheer N, Pham VN, et al. Notch signaling is required for arterial-venous differentiation during embryonic vascular development[J]. *Development*, 2001, 128(19): 3675-3683.
20. 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.
21. Ii M, Takeshita K, Ibusuki K, et al. Notch signaling regulates endothelial progenitor cell activity during recovery from arterial injury in hypercholesterolemic mice[J]. *Circulation*, 2010, 121(9): 1104-1112.
22. Amsen D, Antov A, Jankovic D, et al. Direct regulation of Gata3 expression determines the T helper differentiation potential of Notch[J]. *Immunity*, 2007, 27(1): 89-99.
23. Monsalve E, Pérez MA, Rubio A, et al. Notch-1 up-regulation and signaling following macrophage activation modulates gene expression patterns known to affect antigen-presenting capacity and cytotoxic activity[J]. *J Immunol*, 2006, 176(9): 5362-5373.
24. Cheng YL, Choi Y, Seow WL, et al. Evidence that neuronal Notch-1 promotes JNK/c-Jun activation and cell death following ischemic stress[J]. *Brain Res*, 2014, 1586: 193-202.
25. Arumugam TV, Chan SL, Jo DG, et al. Gamma secretase-mediated Notch signaling worsens brain damage and functional outcome in ischemic stroke[J]. *Nat Med*, 2006, 12(6): 621-623.
26. Yin J, Li H, Feng C, et al. Inhibition of brain ischemia-caused notch activation in microglia may contribute to isoflurane postconditioning-induced neuroprotection in male rats[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2014, 13(4): 718-732.
27. Kyriazis GA, Belal C, Madan M, et al. Stress-induced switch in Numb isoforms enhances Notch-dependent expression of subtype-specific transient receptor potential channel[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(9): 6811-6825.
28. Oya S, Yoshikawa G, Takai K, et al. Attenuation of Notch signaling promotes the differentiation of neural progenitors into neurons in the hippocampal CA1 region after ischemic injury[J]. *Neuroscience*, 2009, 158(2): 683-692.
29. Li S, Zyang X, Wang Y, et al. DAPT protects brain against cerebral ischemia by down-regulating the expression of Notch 1 and nuclear

- factor κ B in rats[J]. *Neurol Sci*, 2012, 33(6): 1257-1264.
30. Wei Z, Chigurupati S, Arumugam TV, et al. Notch activation enhances the microglia-mediated inflammatory response associated with focal cerebral ischemia[J]. *Stroke*, 2011, 42(9): 2589-2594.
31. Shimada IS, Borders A, Aronshtam A, et al. Proliferating reactive astrocytes are regulated by Notch-1 in the peri-infarct area after stroke[J]. *Stroke*, 2011, 42(11): 3231-3237.
32. 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.
33. Diez H, Fischer A, Winkler A, et al. Hypoxia-mediated activation of Dll4-Notch-Hey2 signaling in endothelial progenitor cells and adoption of arterial cell fate[J]. *Exp Cell Res*, 2007, 313(1): 1-9.
34. Arboleda-Velasquez JF, Zhou Z, Shin HK, et al. Linking Notch signaling to ischemic stroke[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2008, 105(12): 4856-4861.
35. Carlén M, Meletis K, Göritz C, et al. Forebrain ependymal cells are Notch-dependent and generate neuroblasts and astrocytes after stroke[J]. *Nat Neurosci*, 2009, 12(3): 259-267.
36. Arboleda-Velasquez JF, Manent J, Lee JH, et al. Hypomorphic Notch 3 alleles link Notch signaling to ischemic cerebral small-vessel disease[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(21): E128-E135.
37. Monet-Leprêtre M, Haddad I, Baron-Menguy C, et al. Abnormal recruitment of extracellular matrix proteins by excess Notch3 ECD: a new pathomechanism in CADASIL[J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 6): 1830-1845.
38. Sakata-Yanagimoto M, Chiba S. Notch2 and immune function[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2012, 360: 151-161.

本文引用: 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. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.03.023

Cite this article as: ZHOU Qiang, LI Zhaohui. The advance of notch signal-pathway in cerebral ischemia[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2015, 35(3): 449-454. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.03.023