

# Notch信号通路对肝纤维化EMT环节的影响

黄颖而, 许嘉彬, 安海燕

## ■背景资料

Notch信号通路是一条进化上高度保守的通路, 广泛存在于各种生物细胞中, 精确介导细胞间信息交流, 与肿瘤发生发展、组织纤维化等病理过程联系紧密。肝纤维化形成过程中存在上皮-间充质现象(epithelium-mesenchymal transition, EMT), 这是细胞受到外界刺激而引起的应激反应。已有研究表明EMT是肝纤维化过程中的重要环节并受Notch信号通路调控, Notch信号通路与其他信号通路共同作用可调控EMT从而介导肝纤维化的形成。

## ■同行评议者

鲁玉辉, 副教授,  
福建中医药大学  
中医学院

黄颖而, 许嘉彬, 安海燕, 南方医科大学中医药学院 广东省广州市 510515  
国家级大学生创新创业训练计划基金资助项目, No. 201212121053  
高等学校博士学科点专项科研基金资助项目, No. 20134433120009  
作者贡献分布: 本文综述由黄颖而与许嘉彬完成; 安海燕审核。  
通讯作者: 安海燕, 主治医师, 讲师, 510515, 广东省广州市白云区广州大道北1838号, 南方医科大学中医药学院。  
anhaiyan@fimmu.com  
电话: 020-61648246  
收稿日期: 2014-08-05 修回日期: 2014-09-02  
接受日期: 2014-09-21 在线出版日期: 2014-10-28

## Notch signaling regulates epithelial-mesenchymal transition in hepatic fibrosis

Ying-Er Huang, Jia-Bin Xu, Hai-Yan An

Ying-Er Huang, Jia-Bin Xu, Hai-Yan An, School of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China  
Supported by: the National Training Programs of Innovation and Entrepreneurship for College Students of China, No. 201212121053; Specialized Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education, No. 20134433120009  
Correspondence to: Hai-Yan An, Attending Physician, School of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, 1838 Guangzhou Avenue North, Baiyun District, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China. anhaiyan@fimmu.com  
Received: 2014-08-05 Revised: 2014-09-02  
Accepted: 2014-09-21 Published online: 2014-10-28

## Abstract

Notch signaling is a conserved cellular interaction mechanism that widely exists in many kinds of cells. It can influence proliferation, differentiation and apoptotic cell fates, mediating interaction between cells. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) is a process in which cells lose their epithelial phenotype and acquire mesenchymal cellular characteristics that enhance migration and invasion. This process is mediated by several cell signaling pathways. It has been proved that Notch signaling regulates EMT in hepatic fibrosis. This article will discuss how Notch signaling regulates EMT in hepatic fibrosis.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Hepatic fibrosis; Notch signaling; Epithelium-mesenchymal transition

Huang YE, Xu JB, An HY. Notch signaling regulates epithelial-mesenchymal transition in hepatic fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(30): 4588-4592  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4588.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i30.4588>

## 摘要

Notch信号通路是一条进化上高度保守的通路, 广泛存在于各种生物细胞中, 参与细胞增殖、分化等环节, 精确介导细胞间信息交流。上皮-间充质现象(epithelium-mesenchymal transition, EMT)是细胞受到外界刺激而引起的应激反应, 即上皮细胞在接受刺激后, 激活一系列信号通路, 最终向间充质细胞转化的过程。已有研究表明EMT是肝纤维化过程中的重要环节并受Notch信号通路调控, 这说明Notch信号通路可以通过调控EMT介导肝纤维化的形成。本文就Notch信号通路在肝纤维化EMT环节中的具体作用机制作一综述。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 肝纤维化; Notch信号通路; 上皮-间充质现象

**核心提示:** Notch与转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor  $\beta$ , TGF $\beta$ )信号通路相互作用的具体环节: Notch信号通路被激活后, 最终胞内活化域(Notch intracellular domain, NICD)和Smad3结合, 成为TGF $\beta$ 信号通路中的胞内转录诱导因子, 从而诱导激活含有Smad3或CSL结合位点的合成启动子。在CSL和NICD作用下, Smad3被招募到DNA上的CSL结合位点, 形成多聚体。

黄颖而, 许嘉彬, 安海燕. Notch信号通路对肝纤维化EMT环节的影响. *世界华人消化杂志* 2014; 22(30): 4588-4592 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4588.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i30.4588>

## 0 引言

肝脏受到各种损伤因素如病毒、酒精、药物或

化学毒物的刺激时会发生肝细胞坏死、再生, 之后逐渐形成肝纤维化<sup>[1-3]</sup>。其中, 肝纤维化是以细胞外基质(extracellular matrix, ECM)大量沉积为主要特点, 这一过程的关键是肝星状细胞(hepatic satellite cell, HSC)的增殖活化和表型转变并分泌大量ECM<sup>[4,5]</sup>。作为肝脏疾病发展进程中普遍存在的现象, 已有大量研究表明肝纤维化在去除损伤因素后是可以逆转的<sup>[6-10]</sup>。上皮-间充质现象<sup>[11,12]</sup>(epithelium-mesenchymal transition, EMT)是肝纤维化表型转变环节中存在多种肝源细胞的现象, 其作用机制为肝源细胞转变为间充质细胞, 并逐渐分化为肌成纤维细胞(myofibroblast, MFB)、促成纤维性肝星状细胞(myofibroblastic hepatic stellate cells, MF-HSC)等, 后者分泌大量ECM沉积于肝脏, 从而诱导肝纤维化的形成。因此调控EMT是逆转肝纤维化的重要手段。最新研究证明<sup>[13-15]</sup>Notch通路在其中起着重要作用。从EMT现象研究肝纤维化的发生发展机制, 有必要清楚了解Notch信号通路对肝纤维化EMT环节中的分子作用机制。

## 1 肝纤维化中的上皮-间充质现象

在肝纤维化过程中, EMT是指肝源细胞如肝细胞、HSC、肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cells, LSECs)、胆管细胞等受到外界因素刺激后细胞进行损伤修复的保护性反应, 长期存在可导致组织纤维化<sup>[16-18]</sup>。在此过程中, 细胞间将启动一系列信号传导, 主要表现为上皮细胞获得间充质细胞特性, 如细胞间连接减弱、骨架蛋白合成下降, E-钙黏蛋白(E-cadherin)、角蛋白表达下降等, 而间质标志物N-钙黏蛋白、波形蛋白的表达则上升, 并最终转化为MFB等, 分泌大量胶原纤维, 破坏肝脏原有正常结构<sup>[19,20]</sup>。E-cadherin存在人与动物的上皮细胞内, 介导细胞的连接与相关的信号通路, 他的缺失是EMT发生的特异性标志<sup>[21]</sup>。锌指蛋白转录因子Snail是EMT进程中的关键分子, 其表达的增加可使E-cadherin的表达下降<sup>[14,22]</sup>, 表现为Snail基因含有的CAG-GTG核心, 可与E-cadherin启动子上的E-box元件结合, 抑制E-cadherin转录, 使E-cadherin表达下降, 肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)表达上升, 从而促进肝纤维化EMT的发展。所以, Snail和E-cadherin的表达可以反映EMT的进程。

## 2 肝纤维化中的Notch信号通路

在多种组织中, Notch信号通路参与相邻细胞间

信息传导, 具有调控细胞增殖、分化和凋亡的作用<sup>[23,24]</sup>, 其作用靶点包括p21Cip/Waf、Cyclin D1、CyclinA等, 同时影响核因子(nuclear factor-kappa B, NF- $\kappa$ B)家族<sup>[25]</sup>, 也与炎症趋化因子如雌激素受体 $\alpha$ (estrogen receptor- $\alpha$ )、erbB-2和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等存在信号传导<sup>[26,27]</sup>, 经典的Notch信号通路<sup>[28]</sup>包括定位于细胞表面的4个异源二聚体跨膜受体(Notch1、2、3和4)和5个配体(D11、D13、D14、Jagged1和Jagged2), 具体环节为Notch受体与配体结合后发生两次蛋白裂解过程, 最终胞内活化域(Notch intracellular domain, NICD)释放并转位到细胞核中。在细胞核中, NICD与转录因子RBP-J $\kappa$ 结合并激活Hes1、Hey1、Hey2等靶基因的转录, 从而激活细胞周期, 促进细胞进入分化状态<sup>[24,26,29,30]</sup>。在哺乳动物胚胎时期, 肝组织中Notch信号通路表达活跃, 当肝脏分化发育成熟后, Notch通路在肝组织几乎不表达<sup>[23]</sup>。在胆管闭锁引起的肝硬化及原发性胆汁性肝硬化患者肝组织中, Notch通路被重新激活<sup>[31]</sup>。这一现象说明了Notch信号通路在肝硬化过程中发挥了重要的作用。肝纤维化作为肝硬化发展过程中的必经环节, 也受到Notch信号通路的调控。Wang等<sup>[32]</sup>发现Notch/RBP-J信号通路通过调节再生肝组织中LSECs的增殖和分化参与肝纤维化的形成。叶超等<sup>[33]</sup>也证实, Notch1、Jagged1可能参与肝纤维化的发生、发展, 并且其表达水平与肝纤维化严重程度密切相关。这说明Notch信号通路从不同方面影响着肝纤维化的进程。

## 3 Notch信号通路对EMT环节的作用机制

3.1 Notch信号通路对EMT的影响 上文提及, Snail的表达增加是EMT发生的标志。Notch信号通路上调Snail表达的途径<sup>[34]</sup>有: (1)Notch作为跨膜蛋白激活后, NICD作用于Snail的启动子上调其表达; (2)Notch上调低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor 1, HIF-1), 后者作用于赖氨酸酰氧化酶(lysyl oxidase, LOX)基因的启动子促进Snail的稳定。另外, HIF-1是肝纤维化中一种重要的促血管生成因子<sup>[35]</sup>。因此, 我们推测Notch除了影响EMT进程外, 还可以通过调节血管生成来影响肝纤维化的进程。赵文冰等<sup>[14]</sup>研究发现, 在大鼠肝组织中, Notch1、Jagged1与Snail1的表达水平呈正相关, 与E-cadherin呈负相关, 这提示Notch信号通路可能通过上调Snail的表达参与肝纤维

### ■研究前沿

Notch信号通路广泛参与多种组织纤维化的EMT环节, 目前认为其与转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor  $\beta$ , TGF $\beta$ )、Hedgehog等信号通路存在联系, 但其参与肝纤维化的EMT的环节分子机制尚未被研究清楚。除了本文所述的两条与Notch有关的信号通路, 是否还存在其他信号通路共同介导肝纤维化EMT这一环节, 也有待更多的研究。而最新研究发现Notch信号通路和NF- $\kappa$ B相关的通路存在相互作用, 从而促进肝纤维化的进程。因此, Notch信号通路参与各种组织纤维化的EMT环节的具体机制对研究肝纤维化有很好的借鉴作用。

## ■创新盘点

本文着重从EMT环节入手介绍肝纤维化,并以Notch信号通路这一较少研究结果的通路作为切入点,重点阐述了Notch信号通路与TGF $\beta$ 、Hedgehog的联系,并说明了Notch与TGF $\beta$ 相互作用的具体环节。

化的EMT环节。

3.2 Notch和TGF $\beta$ 信号通路的相互作用 Zavadil等<sup>[36]</sup>发现在上皮细胞的EMT过程中,转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor  $\beta$ , TGF $\beta$ )直接诱导早期*Hey1*基因的转录,而由延迟合成的Jagged1则间接调控的后期*Hey1*的基因表达。这说明TGF $\beta$ 信号通路参与Notch信号通路介导EMT过程。在器官纤维化中<sup>[37,38]</sup>,TGF $\beta$ 1可以诱导上调*Notch1*、*Notch4*和*Jagged1*、*Jagged2*等基因的表达。研究发现TGF $\beta$ 信号通路的下游分子Smad3结合靶基因启动子上的Smad结合元件(Smad binding elements, SBEs)的同时,又可结合Notch信号通路的下游的DNA结合因子CSL(CBF-1、Suppressor of hairless及Lag的合称)<sup>[39]</sup>,这一具体环节存在于TGF $\beta$ 信号通路上调*Hes1*基因表达的过程中,且该环节依赖于Notch信号通路的调控。Notch信号通路被激活后,NICD和Smad3结合,成为TGF $\beta$ 信号通路中的胞内转录诱导因子,从而诱导激活含有Smad3或CSL结合位点的合成启动子。在CSL和NICD作用下,Smad3被招募到DNA上的CSL结合位点,形成多聚体<sup>[40]</sup>。DAPT<sup>[41]</sup>是一种 $\gamma$ 分泌素( $\gamma$ -secretase)抑制物。在大鼠肝星状细胞(HSC-T6)中,DAPT能降低Notch通路活性,下调MFB的表达,同时下调TGF $\beta$ 、*Snail*、间质细胞的基因表达,上调E-cadherin的表达<sup>[42,43]</sup>。因此,TGF $\beta$ 1是EMT最主要的促发因子之一,其受体阻滞剂可以逆转EMT,改善肝纤维化。而E-cadherin的缺失又可以反过来上调TGF $\beta$ 1及其下游基因的水平。这说明TGF $\beta$ 通路在Notch介导的肝纤维化EMT环节具有重要的调控作用。

3.3 Notch和Hedgehog信号通路的相互作用 Hedgehog信号通路<sup>[44]</sup>主要由Hh配体、Patched(Ptc)受体、Smoothered(Smo)跨膜蛋白、核转录因子Gli构成。Hh配体有3种: Sonic Hedgehog(Shh)、Indian Hedgehog(Ihh)、Dessert Hedgehog(Dhh)。Ptc受体有Ptc1和Ptc2两种,均能与Hh配体结合发挥作用。另外,在Hedgehog信号通路效应的细胞表面存在一种Hedgehog相互作用蛋白(Hedgehog-interacting protein, Hip),其能与Ptc竞争结合Hh配体,抑制Hedgehog信号通路的活性<sup>[45]</sup>。Hedgehog信号通路活化,Gli表达增加可导致*Snail*过表达,进而发生EMT<sup>[46]</sup>。这与Notch信号通路参与肝纤维化的EMT环节存在共同作用靶点,因此我们推测这两条通路存在相互作用。越来越多的证据提示在受损伤肝脏

中能产生促成纤维化的Hh配体<sup>[47,48]</sup>并大量增殖能导致静止肝星状细胞(quiescent hepatic stellate cell, Q-HSC)转化为成MF-HSC<sup>[48]</sup>。同时,Shh作为一个自分泌生长因子,可加强MF-HSC生存活性和增殖能力<sup>[49]</sup>。在胰腺癌细胞中<sup>[50]</sup>,用三羟异黄酮能抑制Notch1的表达,同时减低Shh mRNA和蛋白的水平,增强Hip mRNA的转录,其对Hip转录的调节机制可能由Notch1间接通过Hes或Hey及转录因子bHLH(basic helix-loop-helix)实现的。在骨髓间质细胞<sup>[51]</sup>中,20-羟基胆固醇(20S)能诱导Notch信号通路中*Hes1*、*Hey1*和*Hey2* mRNA的表达。但Hedgehog信号通路的阻滞剂环巴胺却能阻断这一过程,提示Hedgehog信号通路影响着Notch信号通路的靶基因表达。Xie等<sup>[52]</sup>发现在肝损伤中,Notch和Hedgehog信号通路通过介导EMT环节共同调控HSC。在HSC中,Notch信号通路被激活的同时,Hedgehog信号通路也被激活,而Hedgehog信号通路的激活又提高了Notch通路的活性。阻断Notch信号通路能下调Hedgehog靶基因*Gli1*和*Ptc*的表达,Hedgehog信号通路的活性被抑制。阻断Hedgehog信号通路中的Smo,Notch2、Jagged1和Notch信号通路的靶基因的表达均下降。这表明在肝纤维化中,Notch信号通路和Hedgehog信号通路共同参与了HSC的EMT环节,但其具体机制仍有待研究。

## 4 结论

Notch信号通路广泛参与多种组织纤维化的EMT环节。尽管目前关于肝纤维化中Notch信号通路参与EMT的环节的分子机制尚未被研究清楚,但Notch信号通路参与各种组织纤维化的EMT环节的机制对研究肝纤维化有很好的借鉴作用。本文着重阐述了在肝纤维化的EMT环节中,Notch与TGF $\beta$ 、Hedgehog信号通路的相互作用。从EMT环节入手,研究不同细胞信号转导通路的具体作用,相信能给肝纤维化的治疗靶点带来新观点。

## 5 参考文献

- 1 Mitchell SJ, Hilmer SN Associate Professor. Drug-induced liver injury in older adults. *Ther Adv Drug Saf* 2010; 1: 65-77 [PMID: 25083196]
- 2 Koppe SW. Obesity and the liver: nonalcoholic fatty liver disease. *Transl Res* 2014; 164: 312-322 [PMID: 25028077 DOI: 10.1016/j.trsl.2014.06.008]
- 3 Chrostek L, Panasiuk A. Liver fibrosis markers in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8018-8023 [PMID: 25009372 DOI: 10.3748/wjg.



- v20.i25.8018]
- 4 吴晓玲, 曾维政, 蒋明德, 王丕龙. 肝纤维化的信号转导通路. 世界华人消化杂志 2006; 14: 2223-2228
  - 5 Gressner OA, Gao C. Monitoring fibrogenic progression in the liver. *Clin Chim Acta* 2014; 433: 111-122 [PMID: 24607331 DOI: 10.1016/j.ccca.2014.02.021]
  - 6 陈芳艳. 肝纤维化发生发展及逆转过程中kupffer细胞表型的研究. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2013
  - 7 李政通, 李俊, 黄成, 李浩, 章圣鹏, 黄艳, 陶辉. CCL4诱导的大鼠肝纤维化模型肝纤维化逆转与MAPK信号通路的研究. 中国药理学通报 2011; 27: 809-814
  - 8 Ueberham E, Löw R, Ueberham U, Schönig K, Bujard H, Gebhardt R. Conditional tetracycline-regulated expression of TGF-beta1 in liver of transgenic mice leads to reversible intermediary fibrosis. *Hepatology* 2003; 37: 1067-1078 [PMID: 12717387]
  - 9 Issa R, Zhou X, Trim N, Millward-Sadler H, Krane S, Benyon C, Iredale J. Mutation in collagen-1 that confers resistance to the action of collagenase results in failure of recovery from CCl4-induced liver fibrosis, persistence of activated hepatic stellate cells, and diminished hepatocyte regeneration. *FASEB J* 2003; 17: 47-49 [PMID: 12475903]
  - 10 Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HW, Woessner M, Stephenson SL, Gardner S, Gray DF, Schiff ER. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003; 124: 105-117 [PMID: 12512035]
  - 11 Cicchini C, Amicone L, Alonzi T, Marchetti A, Mancone C, Tripodi M. Molecular mechanisms controlling the phenotype and the EMT/MET dynamics of hepatocyte. *Liver Int* 2014 Apr 25. [Epub ahead of print] [PMID: 24766136 DOI: 10.1111/liv.12577]
  - 12 Xie G, Diehl AM. Evidence for and against epithelial-to-mesenchymal transition in the liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305: G881-G890 [PMID: 24157970 DOI: 10.1152/ajpgi.00289.2013]
  - 13 张秋霞, 孔心涓, 姜英俊, 徐永红, 李新华, 武军. Notch通路在大鼠肝纤维化发生发展中作用的初探. 现代生物医学进展 2012; 12: 2046-2048
  - 14 赵文冰, 孔心涓, 姜英俊, 赵文君. Notch通路及Snail在大鼠肝纤维化发生发展中的作用. 齐鲁医学杂志 2014; 29: 22-25
  - 15 Huang M, Chang A, Choi M, Zhou D, Anania FA, Shin CH. Antagonistic interaction between Wnt and Notch activity modulates the regenerative capacity of a zebrafish fibrotic liver model. *Hepatology* 2014 Jul 4. [Epub ahead of print] [PMID: 24995814 DOI: 10.1002/hep.27285]
  - 16 Lee SJ, Kim KH, Park KK. Mechanisms of fibrogenesis in liver cirrhosis: The molecular aspects of epithelial-mesenchymal transition. *World J Hepatol* 2014; 6: 207-216 [PMID: 24799989 DOI: 10.4254/wjh.v6.i4.207]
  - 17 Xue ZF, Wu XM, Liu M. Hepatic regeneration and the epithelial to mesenchymal transition. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1380-1386 [PMID: 23538893 DOI: 10.3748/wjg.v19.i9.1380]
  - 18 Reichl P, Haider C, Grubinger M, Mikulits W. TGF-beta in epithelial to mesenchymal transition and metastasis of liver carcinoma. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 4135-4147 [PMID: 22630087]
  - 19 Jiang L, Wang H, Li J, Fang X, Pan H, Yuan X, Zhang P. Up-regulated FASN expression promotes transcoelomic metastasis of ovarian cancer cell through epithelial-mesenchymal transition. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 11539-11554 [PMID: 24979135 DOI: 10.3390/ijms150711539]
  - 20 Wen SL, Gao JH, Yang WJ, Lu YY, Tong H, Huang ZY, Liu ZX, Tang CW. Celecoxib attenuates hepatic cirrhosis through inhibition of epithelial-to-mesenchymal transition of hepatocytes. *J Gastroenterol Hepatol* 2014 Jun 9. [Epub ahead of print] [PMID: 24909904 DOI: 10.1111/jgh.12641]
  - 21 Adhikary A, Chakraborty S, Mazumdar M, Ghosh S, Mukherjee S, Manna A, Mohanty S, Nakka KK, Joshi S, De A, Chattopadhyay S, Sa G, Das T. Inhibition of Epithelial to Mesenchymal Transition by E-cadherin Up-regulation via Repression of Slug Transcription and Inhibition of E-cadherin Degradation: Dual Role of Scaffold/Matrix Attachment Region-Binding Protein 1 (Smar1) in Breast Cancer Cells. *J Biol Chem* 2014; 289: 25431-25444 [PMID: 25086032]
  - 22 Kaufhold S, Bonavida B. Central role of Snail1 in the regulation of EMT and resistance in cancer: a target for therapeutic intervention. *J Exp Clin Cancer Res* 2014; 33: 62 [PMID: 25084828]
  - 23 Bassil R, Orent W, Elyaman W. Notch signaling and T-helper cells in EAE/MS. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 570731 [PMID: 24324509 DOI: 10.1155/2013/570731]
  - 24 Hori K, Sen A, Artavanis-Tsakonas S. Notch signaling at a glance. *J Cell Sci* 2013; 126: 2135-2140 [PMID: 23729744 DOI: 10.1242/jcs.127308]
  - 25 He F, Guo FC, Li Z, Yu HC, Ma PF, Zhao JL, Feng L, Li WN, Liu XW, Qin HY, Dou KF, Han H. Myeloid-specific disruption of RBP-J ameliorates hepatic fibrosis by attenuating inflammation through cylindromatosis in mice. *Hepatology* 2014 Aug 22. [Epub ahead of print] [PMID: 25145286 DOI: 10.1002/hep.27394]
  - 26 Ferrari R, Rizzo P. The Notch pathway: a novel target for myocardial remodelling therapy? *Eur Heart J* 2014; 35: 2140-2145 [PMID: 24970336]
  - 27 Rizzo P, Miele L, Ferrari R. The Notch pathway: a crossroad between the life and death of the endothelium. *Eur Heart J* 2013; 34: 2504-2509 [PMID: 22645188 DOI: 10.1093/eurheartj/ehs141]
  - 28 Andersson ER, Lendahl U. Therapeutic modulation of Notch signalling--are we there yet? *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13: 357-378 [PMID: 24781550 DOI: 10.1038/nrd4252]
  - 29 颜君, 郭安源, 贾海波, 刘剑峰. HEY转录因子的研究进展. 现代生物医学进展 2013; 13: 763-768
  - 30 魏铭, 王国栋, 郑国旭, 郑甲, 杨帆, 史圣甲, 席文锦, 杨安钢, 温伟红, 秦卫军. Notch1及其下游靶分子Hes1在肾细胞癌组织中的表达及其临床意义. 细胞与分子免疫学杂志 2014; 30: 417-420
  - 31 Kavian N, Servettaz A, Mongaret C, Wang A, Nicco C, Chéreau C, Grange P, Vuiblet V, Birembaut P, Diebold MD, Weill B, Dupin N, Batteux F. Targeting ADAM-17/notch signaling abrogates the development of systemic sclerosis in a murine model. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 3477-3487 [PMID: 20583103]
  - 32 Wang L, Wang CM, Hou LH, Dou GR, Wang YC, Hu XB, He F, Feng F, Zhang HW, Liang YM, Dou KF, Han H. Disruption of the transcription factor recombination signal-binding protein-Jkappa (RBP-J) leads to veno-occlusive disease and interfered liver regeneration in mice. *Hepatology* 2009; 49: 268-277 [PMID: 19065680 DOI: 10.1002/hep.22579]

## ■应用要点

本文着重阐述了在肝纤维化的EMT环节中, Notch与TGFβ、Hedgehog信号通路的相互作用. 从EMT环节入手, 研究不同细胞信号转导通路的具体作用, 相信能给肝纤维化的治疗靶点带来新观点.

# ■同行评价

本文综述了Notch信号通路在肝纤维化EMT环节中的具体作用机制,对肝纤维化的EMT环节中Notch与TGFβ、Hedgehog信号通路的相互作用做了较全面的介绍,具有一定指导意义。

- 33 叶超,陈永平,金晓芝,程媛,戴志娟,林镭,王晓东,李文渊. Notch/Jagged信号通路在肝纤维化大鼠模型中的动态表达及意义. 张家界:第二十次全国中西医结合肝病学术会议, 2011
- 34 Sahlgren C, Gustafsson MV, Jin S, Poellinger L, Lendahl U. Notch signaling mediates hypoxia-induced tumor cell migration and invasion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 6392-6397 [PMID: 18427106 DOI: 10.1073/pnas.0802047105]
- 35 Hsu SJ, Wang SS, Hsin IF, Lee FY, Huang HC, Huo TI, Lee WS, Lin HC, Lee SD. Green tea polyphenol decreases the severity of portosystemic collaterals and mesenteric angiogenesis in rats with liver cirrhosis. *Clin Sci (Lond)* 2014; 126: 633-644 [PMID: 24063570 DOI: 10.1042/CS20130215]
- 36 Zavadil J, Cermak L, Soto-Nieves N, Böttinger EP. Integration of TGF-beta/Smad and Jagged1/Notch signalling in epithelial-to-mesenchymal transition. *EMBO J* 2004; 23: 1155-1165 [PMID: 14976548]
- 37 孙彬. Notch1/Jagged1在肾间质纤维化发病机制中的作用及干预的研究. 南京:南京医科大学, 2005
- 38 Morrissey J, Guo G, Moridaira K, Fitzgerald M, McCracken R, Tolley T, Klahr S. Transforming growth factor-beta induces renal epithelial jagged-1 expression in fibrotic disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1499-1508 [PMID: 12039979]
- 39 张凯,艾文兵,柳长柏,吴江锋. Notch信号通路与HSC活化关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3611-3616
- 40 Blokzijl A, Dahlqvist C, Reissmann E, Falk A, Moliner A, Lendahl U, Ibáñez CF. Cross-talk between the Notch and TGF-beta signaling pathways mediated by interaction of the Notch intracellular domain with Smad3. *J Cell Biol* 2003; 163: 723-728 [PMID: 14638857]
- 41 Li LC, Peng Y, Liu YM, Wang LL, Wu XL. Gastric cancer cell growth and epithelial-mesenchymal transition are inhibited by γ-secretase inhibitor DAPT. *Oncol Lett* 2014; 7: 2160-2164 [PMID: 24932308]
- 42 Chen YX, Weng ZH, Zhang SL. Notch3 regulates the activation of hepatic stellate cells. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1397-1403 [PMID: 22493555 DOI: 10.3748/wjg.v18.i12.1397]
- 43 Chen Y, Zheng S, Qi D, Zheng S, Guo J, Zhang S, Weng Z. Inhibition of Notch signaling by a γ-secretase inhibitor attenuates hepatic fibrosis in rats. *PLoS One* 2012; 7: e46512 [PMID: 23056328 DOI: 10.1371/journal.pone.0046512]
- 44 Omenetti A, Choi S, Michelotti G, Diehl AM. Hedgehog signaling in the liver. *J Hepatol* 2011; 54: 366-373 [PMID: 21093090 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.10.003]
- 45 黄继锦,李长福. Hedgehog信号通路在肝癌中的研究进展. 中国中医药现代远程教育 2014; 12: 156-158
- 46 Zhou BP, Hung MC. Wnt, hedgehog and snail: sister pathways that control by GSK-3beta and beta-Trcp in the regulation of metastasis. *Cell Cycle* 2005; 4: 772-776 [PMID: 15917668]
- 47 Witek RP, Yang L, Liu R, Jung Y, Omenetti A, Syn WK, Choi SS, Cheong Y, Fearing CM, Agboola KM, Chen W, Diehl AM. Liver cell-derived microparticles activate hedgehog signaling and alter gene expression in hepatic endothelial cells. *Gastroenterology* 2009; 136: 320-330.e2 [PMID: 19013163 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.09.066]
- 48 Choi SS, Omenetti A, Witek RP, Moylan CA, Syn WK, Jung Y, Yang L, Sudan DL, Sicklick JK, Michelotti GA, Rojkind M, Diehl AM. Hedgehog pathway activation and epithelial-to-mesenchymal transitions during myofibroblastic transformation of rat hepatic cells in culture and cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 297: G1093-G1106 [PMID: 19815628 DOI: 10.1152/ajpgi.00292.2009]
- 49 Yang L, Wang Y, Mao H, Fleig S, Omenetti A, Brown KD, Sicklick JK, Li YX, Diehl AM. Sonic hedgehog is an autocrine viability factor for myofibroblastic hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2008; 48: 98-106 [PMID: 18022723]
- 50 廖宇圣. 三羟异黄酮对胰腺癌细胞Notch-1和Hedgehog信号通路活性影响的实验研究. 华中科技大学, 2008
- 51 Kim WK, Meliton V, Tetradis S, Weinmaster G, Hahn TJ, Carlson M, Nelson SF, Parhami F. Osteogenic oxysterol, 20(S)-hydroxycholesterol, induces notch target gene expression in bone marrow stromal cells. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 782-795 [PMID: 19839776]
- 52 Xie G, Karaca G, Swiderska-Syn M, Michelotti GA, Krüger L, Chen Y, Premont RT, Choi SS, Diehl AM. Cross-talk between Notch and Hedgehog regulates hepatic stellate cell fate in mice. *Hepatology* 2013; 58: 1801-1813 [PMID: 23703657]

编辑 田滢 电编 闫晋利

