

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.20.008  
文章编号: 1005-8982 (2022) 20-0049-05

综述

## Notch 信号通路在自身免疫性疾病中的作用机制研究进展\*

李晓靖<sup>1</sup>, 朱文伟<sup>2</sup>, 周永明<sup>2</sup>

(1. 上海中医药大学, 上海 201203; 2. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海 200437)

**摘要:** Notch 信号通路与多种免疫细胞、传导通路、分子等调控机制密切相关。Notch 信号通路在包含类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、系统性硬化症、炎症性肠病等多种自身免疫性疾病发生、发展中发挥着至关重要的作用。该文就 Notch 信号通路的结构与生理学特征、调控功能及其在自身免疫性疾病中的作用进行相关综述。

**关键词:** 自身免疫性疾病; Notch 信号通路; 调控机制

**中图分类号:** R593.2

**文献标识码:** A

## Research progress of Notch signaling pathway in autoimmune diseases

Xiao-jing Li<sup>1</sup>, Wen-wei Zhu<sup>2</sup>, Yong-ming Zhou<sup>2</sup>

(1. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China)

**Abstract:** Notch signaling pathway is closely related to a variety of regulatory mechanisms in the levels of immune cells, signal transduction pathways and molecules. It has been revealed that Notch signaling pathway plays an important role in the occurrence and progression of various autoimmune diseases, including rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, and inflammatory bowel disease. This review summarizes the composition, physiological characteristics, and regulatory function of Notch signaling pathway and its roles in autoimmune diseases.

**Keywords:** autoimmune diseases; Notch signaling pathway; regulatory mechanism

自身免疫性疾病 (autoimmune diseases, AID) 是指机体对自身抗原的免疫耐受丧失, 自身抗体生成过多, 而导致免疫异常的慢性系统性疾病, 对人们的健康及生活质量造成严重的影响<sup>[1]</sup>。目前, AID 的发病机制尚未完全阐明, 多是由于异常的免疫细胞、炎症因子、自身抗体等因素介导的机体免疫耐

受功能失调而发病<sup>[2]</sup>。针对其病因、病机, 已有激素、免疫调节剂及新型生物制剂等多种药物用于 AID 的治疗, 然而部分患者耐受性差且未能得到完全缓解<sup>[3]</sup>。Notch 信号通路参与免疫细胞发育、分化及功能的调控, 对辅助性 T 细胞、调节性 T 细胞 (Treg)、B 淋巴细胞、巨噬细胞、树突状细胞及相关

收稿日期: 2022-01-27

\* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 8167150921, No: 81973798); 上海市临床重点专科建设项目 (No: shslczdk05201)

[通信作者] 周永明, E-mail: yongmingz@sohu.com

细胞因子等具有调节作用<sup>[4-5]</sup>。近年来,大量研究发现,Notch 信号通路在包含有类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、系统性硬化症、炎症性肠病等多种 AID 发生、发展中发挥着重要作用<sup>[6-8]</sup>。本文就 Notch 信号通路的结构与生理学特征、调控功能及其在 AID 中的作用进行综述。

## 1 Notch 信号通路的结构与生理学特征

Notch 信号通路是在进化中具有高度保守性的信号传导通路,可对细胞的增殖、分化、发育、迁移、凋亡等过程产生重要影响,并且对组织稳态和内环境稳定具有调节作用<sup>[9]</sup>。Notch 信号通路的组成主要包含有 Notch 受体、配体和效应器分子,在哺乳动物体内,Notch 主要有 4 种受体(Notch1 ~ Notch4)和 5 种配体(Jagged1、Jagged2、Delta1、Delta3 和 Delta4)<sup>[10]</sup>。并且,Notch 信号通路的活化途径主要是依赖和非依赖细胞转录因子 CSL 两种方式。其中依赖 CSL 活化方式起始于细胞间相互接触,Notch 配体与受体相结合后,金属蛋白酶与  $\gamma$ -分泌酶复合物对其产生作用,之后发生 2 次裂解,在 Notch 胞内结构域(Notch intracellular domain, NICD)中释放,继而被转移至细胞核,与 CSL 蛋白和 MAML 形成三聚体复合物,将 CSL 蛋白从转录抑制物向转录激活物转化,从而激活 Notch 信号通路的下游靶基因发状分裂相关增强子(hairy and enhancer of split, HES)。另外,非依赖 CSL 活化方式通过使 Notch 信号通路中 NICD 在胞浆中与其他主要信号通路,如  $\beta$ -catenin、磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/Akt/mTOR 等通路相互作用,对相关蛋白的表达进行调控,进而影响细胞分化、组织发育等进程<sup>[11]</sup>。

## 2 Notch 信号通路的调控功能

Notch 信号通路与多种免疫细胞、传导通路、分子等调控机制密切相关。Notch 是一种参与免疫应答调节的信号通路,可对骨髓树突状细胞的发育、Th1 与 Th17 等辅助性 T 淋巴细胞分化发挥着重要的调控机能。此外,其可调节机体内中枢和外周淋巴器官中 T 细胞、B 细胞发育的多个复杂过程以及促进自然杀伤(natural killer, NK)细胞的免疫功能<sup>[12-13]</sup>。同时,Notch 信号通路与 NF- $\kappa$ B、PI3K/Akt、JAK/STAT、STAT3、血管内皮生长因子(vascular

endothelial growth factor, VEGF)等其他主要的通路之间有密切联系,其相互作用共同参与疾病的发生、发展<sup>[14]</sup>。NF- $\kappa$ B 和 Notch 信号通路共同对反应性 B 淋巴细胞的活化发挥调节作用,2 个通路激活后,使骨髓内 B 细胞水平减低,然而可诱导脾脏中 B 细胞转化并增加其表达<sup>[15]</sup>。DDR 是基于蛋白激酶的一种较为复杂的信号通路,由 PI3K 相关激酶进行调控。作为 Notch 信号通路下游靶点的 DDR 与 Notch 共同调控细胞的发育,此外 Notch1 可以激活 T 细胞急性淋巴细胞白血病中的 cMyc 和 PI3K-Akt-mTOR1 信号通路,参与疾病进展<sup>[16]</sup>。

非编码 RNAs 是来源于基因组转录而不进行蛋白质编码的一类 RNA,可参与机体组织各个生物学功能的调节,是体内重要的调节因子。而 miRNA 是参与基因表达的非编码 RNA 的关键组成,是包含 21 ~ 23 个核苷酸的单链非编码 RNA,对 Notch 通路具有重要的调节作用。研究发现 miR-146a 通过靶向 Notch 通路的受体 NUMB mRNA,激活 Notch 信号通路,进而促进人黑色素瘤细胞的增殖、分化与迁移<sup>[17]</sup>。另外,DNA 甲基化是目前研究较为广泛的表观遗传学机制,通常启动子区 CpG 的甲基化与基因表达的失活相关,作为一种抑制性标记,能够直接调节 Notch 受体的表达,对肿瘤的进展产生影响<sup>[18]</sup>。

## 3 Notch 信号通路 with AID

Notch 信号通路通过与多种机制相互作用,调控机体免疫应答,对免疫细胞的发育、增殖、分化、功能调节及免疫稳态的维持具有重要的作用。Notch 通路参与免疫调控的机制障碍,该通路激活失常使相关 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、巨噬细胞极化、树突状细胞及细胞因子等数量和功能异常,使机体失去免疫耐受,相关病理产生变化,进而发生多种 AID<sup>[19]</sup>。

### 3.1 Notch 信号通路 with 类风湿性关节炎

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种临床常见的以关节慢性炎症、软骨与骨发生渐进性破坏为特征的 AID<sup>[20]</sup>。免疫调节机能紊乱及相关炎症因子异常可能是 RA 的关键病机,而 Notch 信号通路在 RA 机制中发挥重要的调控作用。胶原诱导的关节炎(collagen-induced arthritis, CIA)模型小鼠被广泛用于模拟 RA,以便科学地研究其相关机制及治

疗靶点。研究发现,在 RA 滑膜细胞内 Notch1、Notch3 的表达水平显著增加,并且 Notch 信号异常激活与 CIA 小鼠踝关节炎的严重程度密切相关<sup>[21]</sup>。在应用  $\gamma$ -分泌酶抑制剂处理 CIA 模型小鼠相关研究中发现,其处理后血清中促炎细胞因子肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、 $\gamma$ -干扰素(Interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、单核细胞趋化蛋白 1、白细胞介素 6(Interleukin-6, IL-6)、IL-12、IL-17 以及自身相关抗体免疫球蛋白 G1、免疫球蛋白 G2a 水平降低,Treg 的数量及免疫抑制功能提高,进而显著减少 CIA 小鼠关节内滑膜炎、软骨侵蚀和中性粒细胞浸润,延缓关节炎进展<sup>[22-23]</sup>。Notch 信号通路在 RA 关节中介导 VEGF、血管生成素 2 和缺氧诱导的血管生成与侵袭,促进成纤维细胞样滑膜细胞生成,致使关节软骨破坏<sup>[24]</sup>。Notch1 抑制剂通过抑制 Notch 表达而降低 siRNA-NPs 表达水平,减轻 CIA 小鼠体内炎症,延缓小鼠骨侵蚀和软骨损伤的进展,改善 CIA 小鼠关节炎<sup>[25]</sup>。MANSOUR 等<sup>[26]</sup>发现,RBPJ 基因的上游单核苷酸多态性 rs874040 与 RA 发病风险增加相关联;Notch 受体激活后,NICD 通过 RAM 结构域转移到细胞核,与 RBPJ 蛋白之间相互作用,激活炎症因子的表达,诱发、加重关节内炎症,破坏骨与软骨,介导 RA 发病。KEVIN 等<sup>[27]</sup>研究发现,活动性 RA 滑膜成纤维细胞中 NOTCH 靶基因的 mRNA 和蛋白水平显著上调,使 Notch3 的基因缺失或 Notch3 信号的单克隆抗体阻断,减轻关节炎小鼠的关节炎严重程度及关节肿胀,显著减少骨侵蚀,从而防止关节损伤,并进一步阐明 Notch3 为 RA 滑膜成纤维细胞分化和病理扩张的关键受体。Notch 信号通路在 RA 中表达异常升高,通过调节多种机制参与疾病发生、发展。

### 3.2 Notch 信号通路与系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)属于可累及全身多系统、多脏器的慢性 AID,主要以结缔组织黏液样水肿、纤维蛋白样变性、坏死性血管炎等为病理变化基础<sup>[28]</sup>。SLE 病机尚不完全明确,多是由于淋巴细胞、针对核抗原(如双链 DNA、小核糖核蛋白)的免疫耐受丧失<sup>[29]</sup>。在活动期 SLE 患者不同 T 细胞亚群中,Notch-1 的 mRNA 和蛋白质表达显著降低,并且 Notch-1 转录数量与 SLE 患者的疾病活动性呈负相关<sup>[30]</sup>。DANIEL 等<sup>[31]</sup>发现系统性红斑狼疮模型小鼠肾脏中 Jagged 表达水平降低,并且 Notch3 与 IL-10 在脾脏中表达关系密切,免

疫调节因子 YB-1 通过激活 Notch3,促进抑炎细胞因子 IL-10 与 TGF- $\beta$ 1 等分泌,抑制机体免疫反应,减轻组织、血管等发生病理损害,对 SLE 发挥重要的保护作用。另外研究显示,解整合素金属蛋白酶 10(a disintegrin and metalloprotease 10, ADAM10)是 Notch 信号通路重要调节因子,在 SLE 小鼠模型中 B 细胞的 ADAM10 表达缺失,Notch 信号通路激活异常,导致生发中心反应受抑制,针对抗 dsDNA 的抗体水平降低,使 ADAM10 抑制,可对 SLE 起到有利的治疗作用<sup>[32]</sup>。然而 TIMOTHY 等<sup>[33]</sup>却发现,ADAM10 激活可抑制 SLE 内异常的 B 细胞活性,减少自身抗体的生成,减轻全身多脏器的免疫病理反应,改善病情。

### 3.3 Notch 信号通路与系统性硬化症

系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)是以皮肤、心脏、肺及肾脏的纤维化为主要特征的一种 AID,其间质和血管周围呈进行性纤维化,是临床死亡率最高的结缔组织病之一<sup>[34]</sup>。研究发现 SSc 患者血清中 Notch2 水平显著升高, $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)是肌成纤维细胞的标志物,基质金属蛋白酶-1(matrix metalloproteinase-1, MMP-1)、MMP-8 可使原纤维胶原裂解,miR-16-5p 抑制剂通过抑制 SSc 患者体外细胞内 Notch2 通路表达,进而降低  $\alpha$ -SMA 水平,提升 MMP-1 与 MMP-8 的表达,降低肌成纤维细胞活化<sup>[35]</sup>。WASSON 等<sup>[36]</sup>通过体外研究发现,SSc 成纤维细胞中 Notch1、Hes1 的 RNA 水平升高,表明在 SSc 中组蛋白 3 甲基化诱导因子 EZH2 通过依赖性抑制 miRNA-34a 表达,促使 Notch 通路激活,诱导真皮成纤维细胞促纤维细胞活化,进而促使 SSc 发生、发展。另外在 SSc 模型小鼠的研究中发现,Notch-1 与 Jagged-2 在 SSc 模型小鼠中表达升高,致使小鼠皮肤纤维化,促进皮肤硬化进展,而抑制 Notch 信号通路激活,可抑制小鼠体内炎症、硬化皮肤的血管变化,减轻小鼠皮肤纤维化,延缓其皮肤硬化的进程<sup>[37]</sup>。皮肤成纤维细胞中多药和毒素挤出蛋白 1 是伊马替尼的主要转运体,阻断 SSc 真皮成纤维细胞中的 Notch 通路可提高其表达和伊马替尼摄取,提升药物治疗 SSc 的疗效<sup>[38]</sup>。Notch 通路在 SSc 中表达显著增加,导致机体组织发生纤维化,参与疾病的病变进程。

### 3.4 Notch 信号通路与其他 AID

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种机制未明的以腹痛、腹泻及肠外症状等为特征

的慢性 AID, 主要包括溃疡性结肠炎和克罗恩病。Notch 通路在 IBD 中异常激活, 致使免疫细胞失衡, 诱发肠道炎症反应, 弱化肠黏膜屏障作用, 导致疾病发生<sup>[39]</sup>。原发性免疫性血小板减少症 (immune thrombocytopenia, ITP) 是以皮肤、黏膜甚至内脏出血为主要症状的疾病, 研究表明, lncRNA PVT1 激活可通过抑制 Notch1 水平, 致使维甲酸相关孤儿核受体  $\gamma$ t 降低, 叉头/翼状螺旋转录因子 3 升高, 使 Treg/Th17 免疫平衡恢复, 阻止血小板破坏, 缓解 ITP 病变<sup>[40]</sup>。在实验性自身免疫性神经炎中, Notch1 及其下游靶分子 Hes 异常增高, 给予 Notch 抑制剂后, M2 型抑炎巨噬细胞表达增加, 炎症细胞因子释放减少, 进而减轻神经炎症浸润程度<sup>[41]</sup>。巨细胞动脉炎是以 CD4<sup>+</sup>T 细胞和巨噬细胞在血管壁形成肉芽肿为病变特点的一类慢性血管炎, 血管内 Notch 的异常表达则使免疫特权被破坏, 介导管壁内肉芽肿生成<sup>[42]</sup>。研究显示, 白塞病中 miR-23b 通过降低 Notch 信号通路减少 Th17 及相关炎症因子 IL-17、IFN- $\gamma$  表达, 降低患者免疫反应, 减少溃疡的发生<sup>[43]</sup>。在实验性自身免疫性葡萄膜炎模型小鼠研究中发现, Notch 信号激活导致 Th17/Treg 比例紊乱, 而抑制 Notch 信号可使小鼠的免疫失衡恢复, 进而改善葡萄膜炎的炎症反应<sup>[44]</sup>。

#### 4 结语

综上所述, 有大量研究发现多种 AID 中 Notch 信号通路表达异常, 并且与其他主要信号通路、免疫细胞、分子等相关机制之间关系密切, 靶向 Notch 信号通路是 AID 更有效的治疗策略。然而目前关于不同 AID 的潜在治疗靶点的研究尚且不够深入, 因此未来需要更深入地探究 Notch 信号通路对 AID 发病机制的作用, 阐明内在病机, 为其深入研究和临床治疗提供广阔的思路。

#### 参 考 文 献 :

[1] CONRAD K, SHOENFELD Y, FRITZLER M J. Precision health: a pragmatic approach to understanding and addressing key factors in autoimmune diseases[J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(5): 102508.  
 [2] THURMAN J M, YAPA R. Complement therapeutics in autoimmune disease[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 672.  
 [3] WOLFE R M, ANG D C. Biologic therapies for autoimmune and connective tissue diseases[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*,

2017, 37(2): 283-299.

- [4] KEEWAN E, NASER S A. The role of Notch signaling in macrophages during inflammation and infection: implication in rheumatoid arthritis?[J]. *Cells*, 2020, 9(1): 111.  
 [5] MINTER L M, OSBORNE B A. Canonical and non-canonical Notch signaling in CD4<sup>+</sup> T cells[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2012, 360: 99-114.  
 [6] CHEN J H, CHENG W X, LI J, et al. Notch-1 and Notch-3 mediate hypoxia-induced activation of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(10): 1810-1819.  
 [7] LI X J, LIU F, ZHANG X F, et al. Notch-Hes-1 axis controls TLR7-mediated autophagic death of macrophage via induction of P62 in mice with lupus[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(8): e2341.  
 [8] KUNO R, ITO G, KAWAMOTO A, et al. Notch and TNF- $\alpha$  signaling promote cytoplasmic accumulation of OLFM4 in intestinal epithelium cells and exhibit a cell protective role in the inflamed mucosa of IBD patients[J]. *Biochem Biophys Res*, 2021, 25: 100906.  
 [9] RANGANATHAN P, WEAVER K L, CAPOBIANCO A J. Notch signalling in solid tumours: a little bit of everything but not all the time[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(5): 338-351.  
 [10] GHAFOURI-FARD S, GLASSY M C, ABAK A, et al. The interaction between miRNAs/lncRNAs and Notch pathway in human disorders[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 138: 111496.  
 [11] SIEBEL C, LENDAHL U. Notch signaling in development, tissue homeostasis, and disease[J]. *Physiol Rev*, 2017, 97(4): 1235-1294.  
 [12] TSAOULI G, BARBARULO A, VACCA A, et al. Molecular mechanisms of Notch signaling in lymphoid cell lineages development: NF- $\kappa$ B and beyond[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1227: 145-164.  
 [13] SHANG Y L, SMITH S, HU X Y. Role of Notch signaling in regulating innate immunity and inflammation in health and disease[J]. *Protein Cell*, 2016, 7(3): 159-174.  
 [14] MAJIDINIA M, DARBAND S G, KAVIANI M, et al. Cross-regulation between Notch signaling pathway and miRNA machinery in cancer[J]. *DNA Repair (Amst)*, 2018, 66-67: 30-41.  
 [15] XIU Y, DONG Q Z, FU L, et al. Coactivation of NF- $\kappa$ B and Notch signaling is sufficient to induce B-cell transformation and enables B-myeloid conversion[J]. *Blood*, 2020, 135(2): 108-120.  
 [16] VERMEZOVIC J, ADAMOWICZ M, SANTARPIA L, et al. Notch is a direct negative regulator of the DNA-damage response[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2015, 22(5): 417-424.  
 [17] FORLONI M, DOGRA S K, DONG Y Y, et al. miR-146a promotes the initiation and progression of melanoma by activating Notch signaling[J]. *Elife*, 2014, 3: e01460.  
 [18] AITHAL M G S, RAJESWARI N. Role of Notch signalling pathway in cancer and its association with DNA methylation[J]. *J Genet*, 2013, 92(3): 667-675.  
 [19] GRATTON R, TRICARICO P M, D'ADAMO A P, et al. Notch

- signaling regulation in autoinflammatory diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): 8847.
- [20] SMOLEN J S, ALETAHA D, MCINNES I B. Rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*, 2016, 388(10055): 2023-2038.
- [21] CHEN J H, LI J, CHEN J Q, et al. Treatment of collagen-induced arthritis rat model by using Notch signalling inhibitor[J]. *J Orthop Translat*, 2021, 28: 100-107.
- [22] HEO R, PARK J S, JANG H J, et al. Hyaluronan nanoparticles bearing  $\gamma$ -secretase inhibitor: in vivo therapeutic effects on rheumatoid arthritis[J]. *J Control Release*, 2014, 192: 295-300.
- [23] CHOI B Y, CHOI Y, PARK J S, et al. Inhibition of Notch1 induces population and suppressive activity of regulatory T cell in inflammatory arthritis[J]. *Theranostics*, 2018, 8(17): 4795-4804.
- [24] GAO W, SWEENEY C, WALSH C, et al. Notch signalling pathways mediate synovial angiogenesis in response to vascular endothelial growth factor and angiopoietin 2[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(6): 1080-1088.
- [25] KIM M J, PARK J S, LEE S J, et al. Notch1 targeting siRNA delivery nanoparticles for rheumatoid arthritis therapy[J]. *J Control Release*, 2015, 216: 140-148.
- [26] MANSOUR S, MAHDIEH O, RASOUL S, et al. Association of a functional single nucleotide polymorphism (rs874040) in the RBPJ gene with susceptibility to rheumatoid arthritis in iranian population[J]. *Avicenna J Med Biotechnol*, 2021, 13(3): 166-170.
- [27] KEVIN W, ILYA K, JENNIFER L M, et al. Notch signalling drives synovial fibroblast identity and arthritis pathology[J]. *Nature*, 2020, 582(7811): 259-264.
- [28] MATHIAS L M, STOHL W. Systemic lupus erythematosus (SLE): emerging therapeutic targets[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2020, 24(12): 1283-1302.
- [29] PISETSKY D S. Evolving story of autoantibodies in systemic lupus erythematosus[J]. *J Autoimmun*, 2020, 110: 102356.
- [30] RAUEN T, GRAMMATIKOS A P, HEDRICH C M, et al. cAMP-responsive element modulator  $\alpha$  (CREM $\alpha$ ) contributes to decreased Notch-1 expression in T cells from patients with active systemic lupus erythematosus (SLE) [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(51): 42525-42532.
- [31] DANIEL M B, VERA J, KIM O, ET al. The YB-1: notch-3 axis modulates immune cell responses and organ damage in systemic lupus erythematosus[J]. *Kidney Int*, 2020, 97(2): 289-303.
- [32] LOWNIK J C, WIMBERLY J L, CONRAD D H, et al. B cell ADAM10 controls murine lupus progression through regulation of the ICOS: ICOS ligand axis[J]. *J Immunol*, 2019, 202(3): 664-674.
- [33] TIMOTHY M S, ANUJ T, REBECCA K M. Targeting ADAM10 in cancer and autoimmunity[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 499.
- [34] ZMORZYŃSKI S, STYK W, FILIP A A, et al. The significance of NOTCH pathway in the development of fibrosis in systemic sclerosis[J]. *Ann Dermatol*, 2019, 31(4): 365-371.
- [35] YAO Q C, XING Y X, WANG Z Y, et al. MiR-16-5p suppresses myofibroblast activation in systemic sclerosis by inhibiting NOTCH signaling[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 13(2): 2640-2654.
- [36] WASSON C W, ABIGNANO G, HERMES H, et al. Long non-coding RNA HOTAIR drives EZH2-dependent myofibroblast activation in systemic sclerosis through miRNA 34a-dependent activation of NOTCH[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(4): 507-517.
- [37] SU M H, TIAN F, OUYANG B C, et al. Bufei Qingyu Granules inhibit the development of systemic sclerosis via Notch-1/Jagged-2 signaling pathway[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 6709278.
- [38] HARRACH S, BARZ V, PAP T, et al. Notch signaling activity determines uptake and biological effect of imatinib in systemic sclerosis dermal fibroblasts[J]. *J Invest Dermatol*, 2019, 139(2): 439-447.
- [39] PU Z N, YANG F, WANG L, et al. Advancements of compounds targeting Wnt and Notch signalling pathways in the treatment of inflammatory bowel disease and colon cancer[J]. *J Drug Target*, 2021, 29(5): 507-519.
- [40] YU L, ZHANG L Q, JIANG Z Y, et al. Decreasing lncRNA PVT1 causes Treg/Th17 imbalance via NOTCH signaling in immune thrombocytopenia[J]. *Hematology*, 2021, 26(1): 734-740.
- [41] XU L, LI L, ZHANG C Y, et al. Natural diterpenoid oridonin ameliorates experimental autoimmune neuritis by promoting anti-inflammatory macrophages through blocking Notch pathway[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 272.
- [42] WEN Z K, SHEN Y, BERRY G, et al. The microvascular niche instructs T cells in large vessel vasculitis via the VEGF-Jagged1-Notch pathway[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(399): eaal3322.
- [43] QI J, YANG Y, HOU S P, et al. Increased Notch pathway activation in Behçet's disease[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53(5): 810-820.
- [44] YIN X W, WEI H X, WU S S, et al. DAPT reverses the Th17/Treg imbalance in experimental autoimmune uveitis in vitro via inhibiting Notch signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 79: 106107.

(李科 编辑)

本文引用格式: 李晓靖, 朱文伟, 周永明. Notch 信号通路在自身免疫性疾病中的作用机制研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(20): 49-53.

Cite this article as: LI X J, ZHU W W, ZHOU Y M. Research progress of Notch signaling pathway in autoimmune diseases[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(20): 49-53.