

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.09.008  
文章编号: 1005-8982 (2023) 09-0051-07

综述

## Notch信号通路在肾脏疾病中作用机制的研究进展\*

唐安琪, 吴玲, 徐博君, 赵良斌, 李明权  
(成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610072)

**摘要:** Notch是一条进化保守的信号通路,在细胞的生长、分化、迁移及程序性死亡等过程中具有关键作用。随着研究的深入,越来越多证据表明Notch信号通路是肾脏发育、损伤或修复的关键调节因子。该文从炎症反应、调控细胞死亡、肾脏纤维化、调控足细胞损伤、血管相关性病变等5个方面阐述Notch信号通路对肾脏的作用,并总结了干预Notch通路的多个靶点及相关药物,为提高肾脏疾病防治水平提供新的思路或策略。

**关键词:** 肾脏疾病; Notch信号通路; 作用机制

**中图分类号:** R692;R363.2

**文献标识码:** A

## Research progress on mechanism of Notch signaling pathway in kidney disease\*

Tang An-qi, Wu Ling, Xu Bo-jun, Zhao Liang-bin, Li Ming-quan  
(Department of Nephropathy, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 610072, China)

**Abstract:** Notch is an evolutionarily conserved signaling pathway with key roles in cell growth, differentiation, migration, and programmed death. As research progresses, there is increasing evidence that the Notch signaling pathway is a key regulator of kidney development, injury, or repair. In this paper, we describe the key effects of Notch signaling pathway on kidney disease from five aspects, including involvement in inflammatory response, regulation of fibrosis, regulation of cell death, regulation of podocyte injury, and involvement in vascular-associated lesions, and summarize multiple targets and related drugs that interfere with Notch pathway to provide new ideas or strategies to improve the prevention and treatment of kidney disease.

**Keywords:** kidney disease; notch signaling pathway; mechanism

肾脏疾病是指各种原因导致肾小球、肾小管或肾间质等肾组织结构或功能遭受破坏,包括慢性肾小球肾炎、肾病综合征等原发性肾病及糖尿病肾病、狼疮肾炎等继发性肾病。临床以慢性肾病最为常见,且发病率随着高血压、糖尿病患者人数的增加而逐年攀升。据估计,我国现有慢

性肾脏病患者数高达1.598亿,其中终末期肾病患者数约为2640万<sup>[1]</sup>。慢性肾脏病进入终末期需行肾脏替代治疗如血液透析、腹膜透析或肾移植,患者面临巨大的经济负担及社会压力,因此,延缓慢性肾脏疾病的进展尤为重要。目前,常见的治疗措施包括治疗原发病、控制血糖血压、抑制

收稿日期: 2022-11-09

\* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(No:81973831); 四川省科技计划重点研发项目(No:2020YFS0367); 四川省中医药管理局科学技术研究专项(No:2021MS054); 成都中医药大学附属医院科研项目(No:H2021107)

[通信作者] 李明权, E-mail: lmq863@126.com; Tel: 18980880102

肾素血管紧张素系统激活，以及改善肾脏预后等。由于以上治疗效果具有局限性，延缓肾脏疾病恶化的有效靶点有待进一步研究。

Notch 基因被发现已有百余年，是一条进化高度保守的信号通路，可参与调控多种器官的发育和组织损伤过程。随着研究的深入，越来越多证据表明 Notch 信号通路是肾脏发育、损伤或修复的关键调节因子。尽管国外对 Notch 信号通路有相关研究，但针对 Notch 对肾脏疾病的相关作用机制尚未阐明，且缺少针对该通路的关键靶点或药物的总结。因此，本文从炎症反应、调控细胞死亡、肾脏纤维化、调控足细胞损伤、血管相关性病变 5 个方面阐述 Notch 信号通路对肾脏的作用，并总结了干预 Notch 通路的多个靶点及相关药物，以期对肾脏疾病的防治提供新的思路或策略。

### 1 Notch 信号通路

Notch 信号通路通过相邻细胞之间的作用传递信息，配体 Jagged 或 Delta 与 Notch 受体（包括

Notch1、Notch2、Notch3、Notch4）结合后，被肿瘤坏死因子- $\alpha$  转化酶（tumour necrosis factor- $\alpha$  converting enzyme, TACE）或去整合素金属蛋白酶（a disintegrin and metalloproteinase, ADAM）裂解，然后在跨膜结构域被  $\gamma$ -分泌酶裂解并生成 Notch 的胞内结构域（intracellular domain of Notch, NICD），被释放的 NICD 可易位到细胞核，与转录因子 RBP-JK 结合后，即可表达 Notch 靶基因如 Hes、Hey 等（见图 1）。Notch 在早期肾脏发育中具有关键作用：缺乏 Notch 信号的肾元祖细胞不能形成近端小管、远端小管、Henle 环及足细胞。此外，有研究在 RBP-J 缺失的肾脏中也发现了基本相似的表现，即 RBP-J 缺失后肾元祖细胞不能分化为任何肾单元节段<sup>[2]</sup>。Jagged1 或 Notch2 突变会导致常染色体显性遗传病 Alagille 综合征的发生，该病可累及多个系统，其中肾脏受累包括肾脏发育不良、肾小管酸中毒、膀胱输尿管反流、蛋白尿和高血压。

除了在肾脏发育的早期阶段发挥关键作用外，Notch 信号通路还继续参与肾单位形态发育的后期

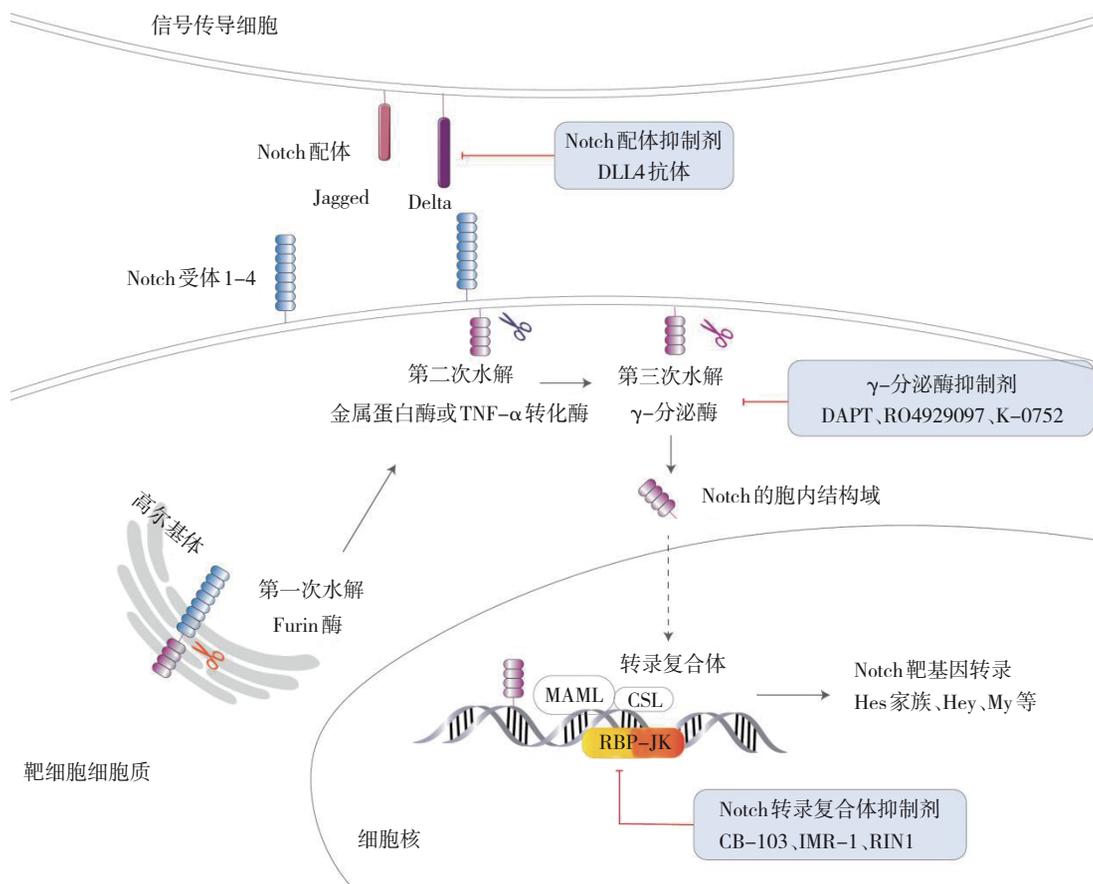


图 1 Notch 信号通路

阶段: Notch 信号的缺失导致肾单位的分化和增殖出现异常, 导致近端小管囊肿和微腺瘤的形成<sup>[3]</sup>; 而研究发现 Notch3 异常激活可促进上皮细胞增殖, 导致囊肿的形成和生长<sup>[4]</sup>, 提示 Notch 信号通路对肾脏的发育可能具有双向作用。

## 2 Notch 信号通路对肾脏的作用

除了调控肾脏的生长发育, Notch 信号通路还可从炎症反应、调控细胞死亡、肾脏纤维化、调控足细胞损伤、血管相关性病变 5 个方面对肾脏疾病的发生、发展产生关键影响 (见图 2)。

### 2.1 炎症反应

肾缺血/再灌注损伤中存在 Notch2/Hes-1 信号通路的激活, 促使核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)、单核细胞趋化蛋白-1 等炎症相关蛋白高表达, 肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (Interleukin 6, IL-6) 和 N-乙酰- $\beta$ -D-葡萄糖苷酶等促炎细胞因子水平升高<sup>[5]</sup>。体外和体内实验皆证实, 脂多糖通过激活 Notch 信号通路可诱导的 IL-1 $\beta$ 、IL-6 等炎症细胞因子大量产生<sup>[6]</sup>。此外, Notch 信号通路还可调节免疫细胞 Th17 的分化和相关细胞因子如 IL-17 的产生<sup>[7]</sup>, 而这两者通过炎症反应在早期肾损伤及后期修复中

发挥双向调节作用。

除了经典的 Notch 信号通路传导途径, 还存在与 Notch 信号通路相互串联的“非典型”信号通路。例如: Notch 信号通路与 NF- $\kappa$ B 相互作用可激活巨噬细胞, 导致其分泌大量的炎症细胞因子, 促使肾纤维化和细胞坏死, 而抑制 Notch 通路可减轻上述病理改变<sup>[8]</sup>。而 Notch4 结构域缺失可以抑制 NF- $\kappa$ B 诱导的炎症因子如 IL-6 生成, 减轻人类免疫缺陷病毒相关肾病的炎症反应<sup>[9]</sup>。此外, DONGRE 等<sup>[10]</sup>研究表明,  $\gamma$ -分泌酶抑制剂可独立于 RBP-J 调节外周 T 细胞, 并提出这种“非典型” Notch 信号通路很可能通过调控 NF- $\kappa$ B 间接实现。又有研究发现 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4) 与 Notch1 信号串扰, 增加了 IgA 肾病中的炎症反应, 导致了肾组织中 Notch1、NICD1 和 Jagged1 表达升高<sup>[11]</sup>。而过表达 microRNA-201-5p 可抑制 TLR4/Notch3 信号通路, 抑制脂多糖诱导的肾细胞炎症反应和凋亡<sup>[12]</sup>。综上所述, Notch1、Notch2、Notch3、Notch4 受体被激活后都可以通过 Notch 通路诱导炎症反应, 并且还可能存在与 Notch 相互串联的“非典型”信号通路级联放大炎症, 因此抑制 Notch 通路的激活可能成为减轻肾脏炎症反应的关键靶点。

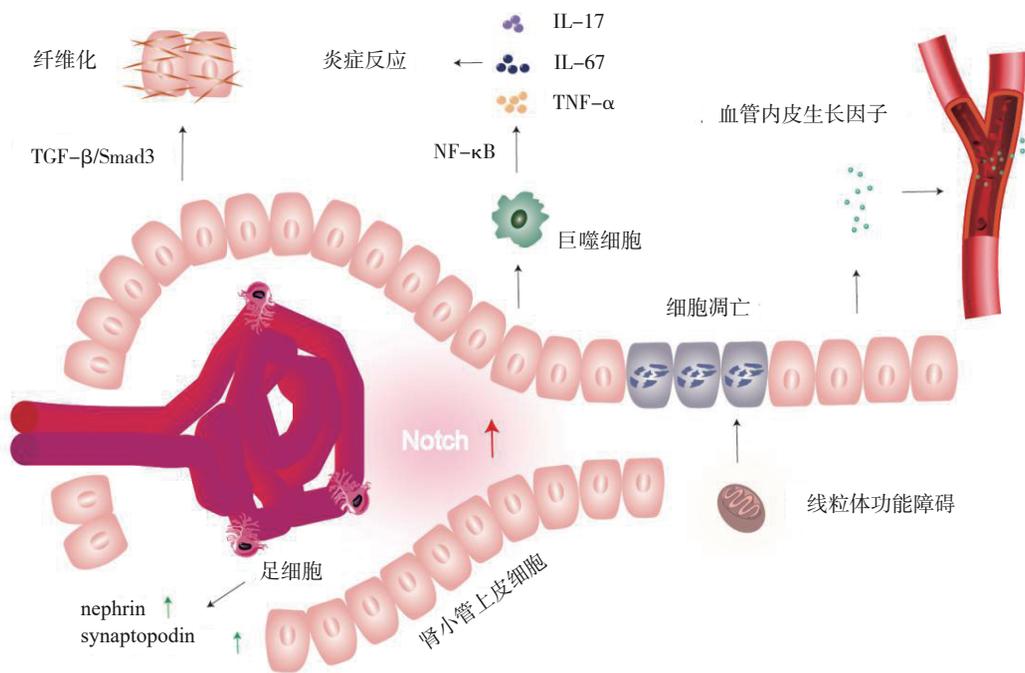


图2 Notch 信号通路在肾脏疾病中的作用机制

## 2.2 调控细胞死亡

Notch 信号通路与细胞凋亡密切相关, 细胞凋亡相关基因 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 与抗凋亡基因 Bax 通过控制线粒体膜的通透性来调节细胞凋亡, 而  $\gamma$ -分泌酶抑制剂 3, 5-二氟苯乙酰基)-L-丙氨酰基-L-2-苯基甘氨酸叔丁酯 {N-[N-(3, 5-difluorophenacetyl)-alanyl]-S-phenylglycine t-butyl ester, DAPT} 可通过提高 Bcl-2 与 Bax 比值减轻缺血/再灌注损伤相关的肾小管细胞凋亡, 提示 Notch 通路在线粒体诱导的细胞凋亡中发挥重要作用。尽管胰岛移植可减轻高糖诱导的肾损伤, 但在高度激活的 Notch1 信号通路下, 胰岛移植后损伤的肾组织恢复欠佳, 因此 JING 等<sup>[13]</sup>进一步研究发现 Jagged1/Notch1 信号通路可能通过调控线粒体动力蛋白和生物发生基因, 导致高糖诱导的肾小管上皮细胞氧化损伤和凋亡。同 JING 等研究结果一致, HAN 等<sup>[14]</sup>也发现 NICD1 高表达也可导致线粒体结构和生物发生缺陷, 并使纤维化、促凋亡基因表达增加。

阻断 Notch 信号通路有助于减轻凋亡,  $\gamma$ -分泌酶抑制剂 DPAT 可减少活性氧、丙二醛的产生, 维持线粒体膜电位稳定, 改善 Bcl-2 介导的易损性凋亡。除了  $\gamma$ -分泌酶抑制剂, 干扰该信号通路上的基因的转录也可阻断 Notch 信号通路, 如沉默 RNA 如 Notch1 siRNA 可干扰 Notch1 mRNA 的转录从而抑制因顺铂激活的 Notch/Hes-1 信号通路, 减少细胞凋亡, 减轻急性肾损伤<sup>[15]</sup>。综上所述, Notch 信号通路可以通过线粒体途径诱导细胞凋亡, 然而死亡受体通路、内质网通路与 Notch 信号的关系有待进一步研究。

## 2.3 肾脏纤维化

在肾小管损伤中, Notch 信号通路的激活可促进肾小管间质纤维化, 诱导异常上皮修复过程, 其中 Notch1、Notch3、Notch4 皆与肾脏纤维化、肾小球硬化关系密切<sup>[16-17]</sup>。GUPTA 等<sup>[18]</sup>使用大鼠缺血再灌注模型, 发现 Notch 信号通路 Delta 样配体 4 (notch ligand delta-like-4, DLL4) 预处理的大鼠损伤后恢复更快, 细胞增殖率更高。但是以上试验尚未解释 DLL4 下游 Notch 信号通路的变化, 而在另一项采用类似模型的研究中, KOBAYASHI 等<sup>[19]</sup>发现

缺血性急性肾损伤可导致 Delta-1、Notch2 和靶基因 Hes-1 mRNA 和蛋白表达升高, 而细胞试验发现重组 Delta-1 可显著刺激肾小管细胞增殖, 提示 Delta-1/Notch-2/Hes-1 通路可能调控急性肾损伤患者肾小管的再生和增殖。此后, 有关 Notch 通路导致肾纤维化的研究较前更为深入, 强力霉素诱导肾小管上皮细胞高表达 NICD1, 可导致 Notch 通路相关基因表达升高, 出现主细胞及插层细胞增生及排列异常, 并出现纤维化的征象, 而特异性敲除肾小管上皮细胞 RBP-J 基因可有效抑制肾小管间质纤维化<sup>[20]</sup>。

Notch 信号通路还与转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )/Smad3 通路存在串联, 这表明其还可通过“非典型”通路诱导肾脏纤维化<sup>[21]</sup>。目前, 有学者提出黄芩苷、黄连素皆可以负调控 Notch/Snail 轴, 对抗足细胞上皮-间充质转化, 减轻肾纤维化<sup>[22]</sup>。此外, 有研究也指出, 调控 microRNA 是干预 Notch 信号通路、减轻肾脏纤维化的潜在靶点<sup>[23]</sup>。

## 2.4 调控足细胞损伤

Notch1、Notch2 和 Jagged1 在足细胞上表达, 且表达与尿蛋白水平相关<sup>[24]</sup>。NIRANJAN 等<sup>[25]</sup>使用强力霉素诱导 4 周龄小鼠的成熟足细胞中高表达 NICD1, 1 周后小鼠出现大量蛋白尿, 2 周后小鼠因肾衰竭死亡, 病变与 Notch 上调激活 p53 诱导足细胞凋亡相关。此外, 有研究表明足细胞中的 Notch1 信号被激活后, 可通过上皮向间质转化参与蛋白尿和肾纤维化<sup>[26]</sup>。而在 Wilms 的肿瘤抑制基因 Wt1 相关的肾小球硬化中, Notch 对足细胞的调控有着关键作用: Wt1 基因的缺失可以导致 Notch1 及其转录靶点(包括 Notch 调控锚蛋白重复蛋白 Nrarp 基因)上调, 从而介导 Wt1 相关的肾小球硬化<sup>[27]</sup>。

Notch 信号通路除了通过“非典型”方式调控炎症反应、肾纤维化, 还可通过与(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/磷酸激酶 B (protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路相互作用的方式调控足细胞自噬与凋亡。然而也有研究发现调节 Notch1/Jagged1 信号通路可增加足细胞功能蛋白 nephrin 和 synaptopodin 的表达, 改善高糖诱导的足细胞功能

障碍,保护肾小球滤过屏障<sup>[28]</sup>,且RBP-J选择性缺失或阻断Notch可减轻足细胞凋亡和蛋白尿<sup>[25]</sup>。因此,通过Notch信号保护足细胞是未来研究的重要方向之一。

## 2.5 血管相关性病变

Notch信号通路在血管生成及病变过程中具有重要作用。Notch和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)参与高糖中的血管生成,抑制Notch信号通路可消除高糖应激细胞中VEGF的激活进而抑制血管生成。Notch信号通路中的Jagged1或Notch2中的突变引发Alagille综合征,而Alagille综合征患者并发肾性高血压与Notch信号的通路激活及广泛的血管病变密切相关<sup>[29]</sup>。此外,Notch被激活后可诱导血管平滑肌细胞迁移到静脉吻合口,形成新生内膜,导致动静脉内瘘失功,因此,靶向Notch信号可以改善动静脉内瘘通透性,延长其使用时间。

## 2.6 其他作用

Notch信号通路肾脏相关肿瘤的发生也有一定关系。研究表明,肾透明细胞癌样本组织中Notch通路被广泛激活,Notch配体和受体过表达导致相关细胞异常增生,使用药物抑制剂MRK-003或其内源性抑制剂Numb阻断Notch受体,可使其干细胞特性丧失<sup>[30]</sup>。长链非编码RNA RP11-567G11.1通过激活Notch通路调控肾细胞癌进展<sup>[31]</sup>。除了导致肾脏炎症、凋亡、肾纤维化等,Notch信号的激活可能对肾脏损伤后的修复也具有关键作用:Sox9<sup>+</sup>细胞具有增殖分化成部分肾上皮细胞的功能,过表达NICD1可刺激Sox9<sup>+</sup>细胞增殖,从而改善肾组织损伤<sup>[32]</sup>。此外,免疫失衡是系统性红斑狼疮的发病因素,狼疮患者肾脏中炎症反应及疾病活动性与Notch1的表达相关,而Notch3可通过免疫应答中调节T细胞亚型的分化及迁移在狼疮性肾炎中发挥保护作用<sup>[33]</sup>。Notch信号通路肾脏多种病理生理过程密切相关,但目前相关研究较少,研究成果较为片面,因此有待进一步探索。

## 3 靶向Notch通路为肾脏疾病治疗靶点

目前靶向Notch信号通路的抑制剂有以下几类:γ-分泌酶抑制剂、Notch配体或受体抑制剂、Notch转录复合体抑制剂及中医药。

### 3.1 γ-分泌酶抑制剂 (gamma-secretase inhibitor, GSI)

GSI最初被研发用于治疗阿尔茨海默病,后来发现GSI还可阻断Notch第3次裂解,抑制NICD产生,因此被广泛用于Notch信号通路的阻断。其中γ-分泌酶抑制剂DPAT最具代表性。研究发现DPAT既可抑制生长激素引起的肾小球基底膜增厚和蛋白尿的增多<sup>[26]</sup>,还可通过阻断Notch通路减轻顺铂诱导的急性肾损伤<sup>[34]</sup>,并且也可改善肾脏缺血再灌注后的炎症反应,拮抗衰老通路的激活。然而,GSI对Notch信号传导的完全抑制及对γ-分泌酶其他靶点的非选择性抑制,因其具有的胃肠道毒性限制了该类药的临床应用<sup>[35]</sup>。目前RO4929097、MK-0752等药物已进入相关临床研究,其中MK-0752相关研究报告了大量不良事件如口腔炎、腹泻、食欲下降、高血糖等,需要在未来的临床研究中进一步观察及优化。

### 3.2 Notch配体或受体抑制剂

作为一种替代策略,抗体介导的Notch配体的阻断剂也在研发之中。DLL4抗体可通过阻断Notch信号通路影响血管生成,是治疗肾透明细胞癌的潜在靶点<sup>[36]</sup>。然而,DLL4抗体在临床前的测试中引起了严重的安全问题,比如肝脏损伤、血管肿瘤等,且其在I期试验中导致高血压和心力衰竭的副作用使该类药物研发进一步受阻。尽管Notch1和Notch2的双重抑制会导致严重的肠道毒性,但选择性抑制Notch1或Notch2都会减少或避免肠道毒性,因此独立靶向Notch1或Notch2的治疗仍有一定前景<sup>[37]</sup>。

### 3.3 Notch转录复合体的抑制剂

口服活性小分子CB-103靶向Notch转录复合体,是一种高选择性的泛Notch抑制剂,与目前临床测试的其他Notch靶向抑制剂相比,具有良好的治疗效果。动物研究表明,应用推荐剂量CB-103的受试动物耐受性良好,抗癌活性佳,此外,作为泛Notch抑制剂,其独特的作用机制不会引起杯状细胞化生,避免了GSI及Notch配体的阻断剂类似的副作用<sup>[38]</sup>。目前CB-103正在进行I/II A期癌症患者的临床试验,其适应范围的扩大有待进一步研究。

此外,小分子抑制剂IMR-1抑制染色质上

Notch 转录激活复合体的招募, 从而减弱 Notch 靶基因的转录<sup>[39]</sup>。RBP-J 是 Notch 信号传导的主要转录效应子, 而小分子抑制剂 RBP-J 抑制剂-1 (RBP-J inhibitor-1, RIN1) 破坏了 Notch 和 RBP-J 之间的相互作用, 从而抑制 Notch 依赖性的肿瘤细胞增殖<sup>[40]</sup>。然而, 以上两种药物实验数据较少, 有待深入研究。

### 3.4 中医药干预 Notch 通路

靶向 Notch 的药物受到胃肠道毒性的严重限制, 因此中医药干预 Notch 通路具有相对优势, 单味中药提取物如姜黄素、雷公藤甲素、黄芩苷<sup>[22]</sup>、积雪草酸; 或复方如加味升降散、肾苏 II 方、软坚散结胶囊等皆可调控 Notch 通路, 主要通过调控肾纤维化、程序性死亡、炎症反应等机制, 达到改善肾纤维化、减轻肾脏损伤等效果。

## 4 小结

尽管 Notch 信号通路在国内外已有相关研究, 但 Notch 信号通路的相关药物主要用于阿尔茨海默病或肿瘤患者的治疗。而随着研究的深入, 目前已有多个研究发现调控 Notch 信号通路具有减轻肾脏炎症反应、改善肾脏纤维化、抑制程序性细胞死亡、调控足细胞、改善血管相关性病变等作用, 因此靶向 Notch 信号通路可能成为治疗肾脏疾病的关键策略。然而, 因阻断 Notch 通路带来的不良反应较多, 目前可选择的 Notch 通路抑制剂非常有限, 因此急需进一步挖掘特异性及选择性高的 Notch 通路抑制剂, 对该通路的关键靶点进行干预, 为肾脏疾病患者带来新的治疗希望。

### 参 考 文 献 :

- [1] LIYANAGE T, TOYAMA T, HOCKHAM C, et al. Prevalence of chronic kidney disease in Asia: a systematic review and analysis[J]. *BMJ Glob Health*, 2022, 7(1): e007525.
- [2] CHUNG E, DEACON P, MARABLE S, et al. Notch signaling promotes nephrogenesis by downregulating Six2[J]. *Development*, 2016, 143(21): 3907-3913.
- [3] SURENDRAN K, SELASSIE M, LIAPIS H, et al. Reduced notch signaling leads to renal cysts and papillary microadenomas[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(5): 819-832.
- [4] IDOWU J, HOME T, PATEL N, et al. Aberrant regulation of Notch3 signaling pathway in polycystic kidney disease[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3340.
- [5] HUANG R F, ZHOU Q L, VEERARAGOO P, et al. Notch2/Hes-1 pathway plays an important role in renal ischemia and reperfusion injury-associated inflammation and apoptosis and the  $\gamma$ -secretase inhibitor DAPT has a nephroprotective effect[J]. *Ren Fail*, 2011, 33(2): 207-216.
- [6] TSAO P N, WEI S C, HUANG M T, et al. Lipopolysaccharide-induced notch signaling activation through JNK-dependent pathway regulates inflammatory response[J]. *J Biomed Sci*, 2011, 18(1): 56.
- [7] KEERTHIVASAN S, SULEIMAN R, LAWLOR R, et al. Notch signaling regulates mouse and human Th17 differentiation[J]. *J Immunol*, 2011, 187(2): 692-701.
- [8] MA T K, LI X, ZHU Y H, et al. Excessive activation of notch signaling in macrophages promote kidney inflammation, fibrosis, and necroptosis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 835879.
- [9] PURI R V, YERRATHOTA S, HOME T, et al. Notch4 activation aggravates NF- $\kappa$ B-mediated inflammation in HIV-1-associated nephropathy[J]. *Dis Model Mech*, 2019, 12(12): dmm040642.
- [10] DONGRE A, SURAMPUDI L, LAWLOR R G, et al. Non-canonical notch signaling drives activation and differentiation of peripheral CD4<sup>(+)</sup>T cells[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 54.
- [11] SHENG X X, ZUO X Y, LIU X H, et al. Crosstalk between TLR4 and Notch1 signaling in the IgA nephropathy during inflammatory response[J]. *Int Urol Nephrol*, 2018, 50(4): 779-785.
- [12] YUAN Y S, FEI M, YANG Y X, et al. MiR-201-5p alleviates lipopolysaccharide-induced renal cell dysfunction by targeting NOTCH3[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(10): 5592-5603.
- [13] JING Z Y, HU L T, SU Y, et al. Potential signaling pathway through which notch regulates oxidative damage and apoptosis in renal tubular epithelial cells induced by high glucose[J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2021, 41(4): 357-362.
- [14] HAN S H, WU M Y, NAM B Y, et al. PGC-1  $\alpha$  protects from notch-induced kidney fibrosis development[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(11): 3312-3322.
- [15] LUO X, ZHANG L, HAN G D, et al. MDM2 inhibition improves cisplatin-induced renal injury in mice via inactivation of notch/hes1 signaling pathway[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2021, 40(2): 369-379.
- [16] CUMMINS T D, MENDENHALL M D, LOWRY M N, et al. Elongin C is a mediator of Notch4 activity in human renal tubule cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1814(12): 1748-1757.
- [17] YUAN C, NI L H, ZHANG C J, et al. The role of Notch3 signaling in kidney disease[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 1809408.
- [18] GUPTA S, LI S N, ABEDIN M J, et al. Effect of notch activation on the regenerative response to acute renal failure[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010, 298(1): F209-F215.
- [19] KOBAYASHI T, TERADA Y, KUWANA H, et al. Expression and function of the Delta-1/Notch-2/Hes-1 pathway during experimental acute kidney injury[J]. *Kidney Int*, 2008, 73(11): 1999-2008.

- 1240-1250.
- [20] PARK J, SHRESTHA R, QIU C X, et al. Single-cell transcriptomics of the mouse kidney reveals potential cellular targets of kidney disease[J]. *Science*, 2018, 360(6390): 758-763.
- [21] ZHU Q Q, YANG X Y, ZHANG X J, et al. EGCG targeting notch to attenuate renal fibrosis via inhibition of TGF $\beta$ /Smad3 signaling pathway activation in streptozotocin-induced diabetic mice[J]. *Food Funct*, 2020, 11(11): 9686-9695.
- [22] DOU Y T, SHANG Y C, SHEN Y M, et al. Baicalin alleviates adriamycin-induced focal segmental glomerulosclerosis and proteinuria by inhibiting the Notch1-snail axis mediated podocyte EMT[J]. *Life Sci*, 2020, 257: 118010.
- [23] ZHANG L Y, WANG Y, YANG Y R, et al. MiR-135a regulates renal fibrosis in rats with diabetic kidney disease through the notch pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(4): 1979-1987.
- [24] MUREA M, PARK J K, SHARMA S, et al. Expression of notch pathway proteins correlates with albuminuria, glomerulosclerosis, and renal function[J]. *Kidney Int*, 2010, 78(5): 514-522.
- [25] NIRANJAN T, BIELESZ 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): 290-298.
- [26] NISHAD R, MUKHI D, TAHASEEN S V, et al. Growth hormone induces Notch1 signaling in podocytes and contributes to proteinuria in diabetic nephropathy[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(44): 16109-16122.
- [27] ASFAHANI R I, TAHOUN M M, MILLER-HODGES E V, et al. Activation of podocyte notch mediates early Wt1 glomerulopathy[J]. *Kidney Int*, 2018, 93(4): 903-920.
- [28] LUO J, JIANG J H, HUANG H J, et al. C-peptide ameliorates high glucose-induced podocyte dysfunction through the regulation of the notch and TGF- $\beta$  signaling pathways[J]. *Peptides*, 2021, 142: 170557.
- [29] KAMATH B M, SPINNER N B, ROSENBLUM N D. Renal involvement and the role of notch signalling in Alagille syndrome[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2013, 9(7): 409-418.
- [30] XIAO W, GAO Z Y, DUAN Y X, 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.
- [31] LIU S, LIU W H, DIAO Z L, et al. LncRNA RP11-567G11.1 accelerates the proliferation and invasion of renal cell carcinoma through activating the notch pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(9): 4738-4744.
- [32] MA Q W, WANG Y J, ZHANG T, et al. Notch-mediated Sox9<sup>+</sup> cell activation contributes to kidney repair after partial nephrectomy[J]. *Life Sci*, 2018, 193: 104-109.
- [33] BREITKOPF D M, JANKOWSKI V, OHL K, 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.
- [34] SONI H, MATTHEWS A T, PALLIKKUTH S, et al.  $\gamma$ -secretase inhibitor DAPT mitigates cisplatin-induced acute kidney injury by suppressing Notch1 signaling[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(1): 260-270.
- [35] FABBRO D, BAUER M, MURONE M, et al. Notch inhibition in cancer: challenges and opportunities[J]. *Chimia (Aarau)*, 2020, 74(10): 779-783.
- [36] HU G H, LIU H, LAI P, et al. Delta-like ligand 4 (Dll4) predicts the prognosis of clear cell renal cell carcinoma, and anti-Dll4 suppresses tumor growth *in vivo*[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(5): 2143-2152.
- [37] WU Y, CAIN-HOM C, CHOY L, et al. Therapeutic antibody targeting of individual notch receptors[J]. *Nature*, 2010, 464(7291): 1052-1057.
- [38] LEHAL R, ZARIC J, VIGOLO M, et al. Pharmacological disruption of the notch transcription factor complex[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(28): 16292-16301.
- [39] ASTUDILLO L, da SILVA T G, WANG Z Q, et al. The small molecule IMR-1 inhibits the notch transcriptional activation complex to suppress tumorigenesis[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(12): 3593-3603.
- [40] HURTADO C, SAFAROVA A, SMITH M, et al. Disruption of NOTCH signaling by a small molecule inhibitor of the transcription factor RBPJ[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 10811.

(张蕾 编辑)

**本文引用格式:** 唐安琪, 吴玲, 徐博君, 等. Notch 信号通路在肾脏疾病中作用机制的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(9): 51-57.

**Cite this article as:** TANG A Q, WU L, XU B J, et al. Research progress on mechanism of Notch signaling pathway in kidney disease[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(9): 51-57.