

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.02.024

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20231025.1408.004\(2023-10-25\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20231025.1408.004(2023-10-25))

# Notch1/Jagged1 信号通路在慢性心力衰竭免疫炎症相关发病机制中的研究进展\*

徐 莲<sup>1,2</sup>, 庄光彤<sup>2</sup>, 秦亚录<sup>2△</sup>, 阳坤袁<sup>1,2</sup>

(1. 成都中医药大学, 四川 610075; 2. 成都中医药大学附属第三医院/第三临床医学院/  
成都市郫都区中医医院心血管病科, 四川 611730)

**[摘要]** 心力衰竭是由各种原因造成心肌受损, 心脏功能降低而不能满足机体代谢需要的临床综合征。炎症细胞因子在心力衰竭的发生、发展过程中发挥重要作用, Notch1/Jagged1 信号通路炎症细胞因子、炎症反应和免疫反应有关。该文主要讨论了 Notch1/Jagged1 信号通路通过调节免疫炎症参与慢性心力衰竭的发生及发展情况。

**[关键词]** Notch1; Jagged1; 慢性心力衰竭; 炎症反应; 炎症细胞因子; 综述

**[中图法分类号]** R392.32 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)02-0291-06

## Research progress of Notch1/Jagged1 signaling pathway in related pathogenesis of chronic heart failure immune inflammation\*

XU Lian<sup>1,2</sup>, ZHUANG Guangtong<sup>2</sup>, QIN Yalu<sup>2△</sup>, YANG Kunyuan<sup>1,2</sup>

(1. Chengdu University of Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 610075, China; 2. Third Affiliated Hospital of Chengdu University of Chinese Medicine/ Third Clinical Medical College/Department of Cardiology, Pidu District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 611730, China)

**[Abstract]** Heart failure is a clinical syndrome caused by various causes of myocardial damage and cardiac function decrease that cannot meet the body's metabolic needs. The proinflammatory cytokines play an important role in the process of occurrence and development of heart failure. The Notch1/Jagged1 signaling pathway is related to the proinflammatory cytokines, inflammatory responses and immune responses. This paper discusses the involvement of the Notch1/Jagged1 signaling pathway in the development and development of chronic heart failure by modulating immune inflammation.

**[Key words]** Notch1; Jagged1; chronic heart failure; inflammatory response; proinflammatory cytokine; review

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是指心脏在多种致病因素下,其收缩或舒张功能出现严重障碍,致使心脏射血功能降低,无法将回流血排出以满足机体代谢需要的一系列临床综合征<sup>[1]</sup>。据 2019 年流行病学调查显示,我国心力衰竭病发率约为 1.3%,我国心血管病患病例数约为 3.3 亿,其中心力衰竭患者约为 890 万<sup>[2-3]</sup>。研究发现,心力衰竭的发病与免疫系统激活导致免疫损伤有关<sup>[4]</sup>。免疫激活损伤过程中产生的某些炎症细胞因子能促进心肌细

胞肥厚、恶化心肌收缩功能及诱导细胞凋亡<sup>[5-6]</sup>。Notch1/Jagged1 信号通路参与多细胞的调节与分化,在免疫细胞上也广泛表达。既往研究发现,该信号通路参与免疫炎症的调节,可能导致心力衰竭的发生和发展。本文就 Notch1/Jagged1 信号通路在 CHF 免疫炎症相关发病机制中的研究进展做一综述。

### 1 CHF 的免疫炎症发病机制

临床对心力衰竭发病机制的认识不断改变。心力衰竭的发生、发展机制主要与交感神经张力的持续

\* 基金项目:四川省成都市卫生健康委员会医学科研课题项目(2021259);四川省医学(青年创新)科研课题项目(Q21091)。△ 通信作者, E-mail: qinyalu115@126.com。

过高、肾素-血管紧张素-醛固酮系统异常激活引起的血流动力学紊乱,神经体液因子过分分泌、神经内分泌系统激活导致的心脏重塑有关。

心力衰竭的生理和病理机制是免疫炎症反应,身体出现免疫紊乱后,体内炎症细胞释放细胞因子,导致心力衰竭不断进展和恶化。研究显示,免疫炎症参与 CHF 的发病主要通过 4 个方面导致免疫损伤。

(1)免疫炎症直接导致心肌损伤:CHF 患者免疫细胞数量及活性下降,其与心力衰竭程度呈负相关<sup>[7]</sup>。CHF 患者体内存在辅助性 T 细胞(T helper cell, Th) 1/Th2 细胞比例失衡,Th1 细胞增多,Th2 基本保持不变,体内原有的炎症反应加剧,促进了机体免疫应答,最终导致心机的免疫损伤<sup>[8]</sup>。表面抗原分化簇 4 受体(cluster of differentiation 4 receptors, CD4)细胞水平下降提示人体细胞免疫功能受损。研究发现,CHF 患者的 CD4<sup>+</sup> T 细胞水平随心功能下降而明显下降,表明 CD4<sup>+</sup> T 细胞参与了 CHF 的发生、发展过程,CD4 细胞水平下降可能与左心室容量负荷增加、心肌纤维化、收缩功能失调及恶化有关<sup>[9-11]</sup>。(2)负性肌力作用:肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )能够直接损伤心肌纤维,使细胞间质分裂、重新分布,导致心肌收缩功能的下降<sup>[12]</sup>。研究发现,TNF- $\alpha$  损伤可促进白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-1 $\beta$  和 IL-8 等多种细胞因子的表达和释放,这些细胞因子反向通过增加组织对 TNF- $\alpha$  的敏感性,减弱左心室射血分数并加重心机的损伤<sup>[13]</sup>。(3)心肌细胞凋亡:IL-6 可促进心肌成纤维化细胞增生,加速心肌细胞的凋亡<sup>[14]</sup>。研究表明,IL-18 通过调控心脏骨桥蛋白的表达来促进心肌间质纤维化和导致舒张功能障碍,进而促进心力衰竭的形成<sup>[15]</sup>。(4)其他:IL-6 还可诱导肝脏产生超敏反应蛋白,加重炎症反应,加速心机的损伤。WU 等<sup>[16]</sup>研究发现,心肌梗死后发生心力衰竭的患者热休克蛋白 70(heat shock protein 70, HSP70)水平明显升高,其来源于自身损伤的心肌组织。HSP70 还可作为细胞因子刺激单核细胞,上调 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6 表达,与抗原递呈细胞表面 CD40<sup>+</sup> 结合,促进 T 细胞特异性免疫反应。

以上研究证实,心力衰竭的发生、发展与免疫相关,但具体机制仍然不明确,不同免疫细胞及细胞因子之间互相影响,既有联合又有拮抗,最终导致心力衰竭的发生和逐渐加重。

## 2 Notch 信号通路的组成及作用机制

### 2.1 Notch1/Jagged1 信号通路的组成

Notch 信号通路是一个高度保守的信号途径,它通过与邻近细胞间的相互传导信号来调节各谱系细

胞和组织的分化<sup>[17]</sup>。Notch 信号通路不仅能维持干细胞的储备数量,也决定着细胞的分化、增殖、凋亡<sup>[18]</sup>。完整的 Notch 信号通路由 Notch 受体、Notch 配体和细胞内效应分子 DNA 结合蛋白等效应物、Notch 的调节分子等组成。哺乳动物包含 4 种跨膜受体的同工型(Notch1、Notch2、Notch3、Notch4)及 5 种配体(Jagged1、Jagged2、Delta-like1、Delta-like3 和 Delta-like4),它们共同形成 Delta/Serrate/Lag2 (DSL)蛋白家族<sup>[19]</sup>。

Notch 受体是一种 I 型单通跨膜蛋白,所有 Notch 受体均表现出相同的整体结构:36 个同源表皮生长因子样串联重复序列(epidermal growth factor-like repeats, EGFR)和 3 个 Lin Notch 重复序列(lin notch repeats, LNR)、CSL 结合结构域(C-promoter binding factor-1/suppressor of hairless/Lag1, CSL) RBP-J kappa Associated Molecular(RAM)、Proline/Glutamate/Serine/Threonine(PEST)序列和细胞内结构域中的 7 个锚蛋白样重复序列(ankyrinrepeat, ANK)。Notch 受体主要分布于干细胞或原始细胞表面,在 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞和树突状细胞等免疫细胞表面也广泛表达。

Notch 配体也是 I 型跨膜蛋白,包含细胞外 EGF 样重复序列、一个 DSL 基序,用于 Notch 相互作用和短而不同的细胞内结构域。Jagged-1 可表达于骨髓和胸腺上皮,在 T 细胞和抗原提呈细胞表面表达丰富,并可介导其成熟和分化。Jagged1 与临近细胞表面的 Notch 受体的细胞外结合域结合,触发 Notch 信号通路,通过多毛增强子 1(hairy and enhancer of split 1, HES1)、锌指蛋白、神经生长因子诱导的基因-B(nerve growthfactor-induced gene-B, NGFI-B)和核因子- $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)等转录因子调节靶基因的转录<sup>[20]</sup>。

### 2.2 Notch1/Jagged1 信号通路的作用机制

Notch 信号通路的激活<sup>[21]</sup>包括 3 个蛋白质裂解步骤。(1)高尔基复合体中的 Furin 蛋白酶裂解 Notch 单链前体,形成包含细胞外区的大片段和包含跨膜区、细胞内区的小片段,这些片段由 Ca<sup>2+</sup> 依赖非共价键形成成熟的异二聚体受体并转移到细胞膜。(2)当成熟受体与配体结合时,会受到 TNF- $\alpha$  转换酶(TACE)或金属蛋白酶(metalloprotease, ML)的第 2 次裂解以释放细胞外片段。(3)剩余片段包含跨膜结构域和细胞内结构域,被  $\gamma$  分泌酶第 3 次裂解以释放可溶性 Notch 细胞内结构域(Notch intra-cellular domain, NICD)并转移到细胞核。NICD 与细胞核中的转录因子 CSL 结合,导致下游基因转录。大多数

Notch 靶基因具有 CSL 结合位点,既有 CSL 依赖性激活,也有 CSL 非依赖性激活。Notch 信号转导与第二信使无关,直接接受邻近细胞的信号并转移到细胞核,启动下游转录因子的表达。

### 3 Notch1/Jagged1 信号通路在部分心血管疾病发病中的作用

Notch 信号在心血管疾病细胞间信号转导方面发挥着重要作用,对细胞的分化、增殖、凋亡等均有影响。有研究发现,Notch1/Jagged1 信号通路可能与冠心病、肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)、风湿性心脏病,高血压、Alagille 综合征和先天性主动脉瓣二叶畸形的发病有关,Notch 信号是跨内皮的脂肪酸转运的调节剂,并且是成人心中血管生成的必不可少的抑制剂<sup>[22]</sup>。在 RBP-JK 突变小鼠中,内皮脂肪酶和长链脂肪酸向肌细胞的跨内皮转运受损,而脂质不能转运会在血浆和肝脏中积累。内皮 Notch 信号抑制脂肪酶的表达,心肌细胞的长链脂肪酸供应减少,伴随着较高的葡萄糖摄取、糖酵解中间产物浓度增加和雷帕霉素靶蛋白(mTOR)-S6K 信号传导。Notch 信号通过控制内皮而介导心肌细胞的代谢和功能。研究表明,再生斑马鱼心脏通过上调心内膜和心外膜的 Notch 受体对损伤作出相应的表达<sup>[23]</sup>,证明在斑马鱼的心肌细胞中抑制心内膜 Notch 信号会导致心肌细胞增殖并刺激纤维化。

ROCCA 等<sup>[24]</sup>通过研究缺血再灌注的大鼠,发现通过激活 Notch1 可减少心肌梗死的面积,改善心功能。该研究证实,Notch1 可抑制心室重构,减少心肌细胞凋亡。在心肌梗死模型小鼠中使用 Notch1 激活剂后,心脏丙二醛及一氧化氮(NO)合酶含量减少,凋亡细胞数目降低,提示 Notch1 可抑制心脏内氧化应激反应并改善心功能<sup>[25]</sup>。有研究使用阿托伐他汀钙治疗的 PAH 小鼠 Notch1 基因和蛋白表达均低于对照组,表明通过抑制 Notch1 信号的表达可抑制 PAH<sup>[26]</sup>。

秦亚录等<sup>[27]</sup>采用流式细胞术研究风湿性心脏病患者外周血单个核细胞表面 Notch1/Jagged1 与外周血炎症细胞因子的相关性,发现风湿性心脏病患者外周血炎症细胞因子 IL-1、IL-8、TNF- $\alpha$  高表达,且与外周血淋巴细胞上 Jagged1/Notch2/Notch3/Notch4 的表达呈正比,推测 Jagged1 通过结合临近细胞表面的 Notch2、3、4 受体的细胞外结合域,触发 Notch 信号通路,从而参与风湿性心脏病的发生和发展。

高血压中血管的舒张功能受损可使如可溶性鸟苷酸环化酶(soluble guanylate cyclase, sGC)等蛋白质水平降低。在自发性高血压小鼠中,抑制 Notch 配

体(Jagged1)和 Notch3 能降低小鼠主动脉中的 sGC 表达,导致血压升高<sup>[28]</sup>。

Notch 信号会影响瓣膜的重塑和成熟,并导致结构性先天性心脏病和心脏传导异常。Notch1 信号的异位心肌表达会导致预激综合征<sup>[29]</sup>。人类 Jagged1 或 Notch2 的失活突变会导致 Alagille 综合征,后者系一种心脏受累的复杂肝病,导致瓣膜或瓣下肺动脉狭窄、室间隔缺损、主动脉骑跨和右心室肥厚等<sup>[30]</sup>。在钙化性主动脉瓣疾病中,激活 Notch1 将 NO 确定为钙化抑制剂,主动脉瓣间质细胞显示 NO 通过 S-亚硝基化介导的机制减少钙化,并在钙化过程中暗示泛素特异性肽酶 9(ubiquitin-specific protease 9, USP9X)的 S-亚硝基化参与 Notch 调节<sup>[31]</sup>。

### 4 Notch1/Jagged1 信号通路 with CHF 免疫炎症反应的相关性

CHF 患者大多数为高血压、心肌病、冠心病、心脏瓣膜病等心血管疾病的最终阶段,而这些疾病一般伴有慢性炎症。免疫反应是一种适应性反应,会选择最适合的免疫靶向感染相应的受体,并产生特异性,有针对性地产生反应<sup>[32]</sup>。Notch 信号通路不同的受体、配体在不同免疫细胞中的作用不同,使免疫细胞产生的促炎因子和抗炎因子表达分泌增多<sup>[33]</sup>。

#### 4.1 Notch1/Jagged1 信号通路参与 CHF 免疫细胞调节

在免疫细胞中,自然杀伤(natural killer, NK)细胞、T 细胞、巨噬细胞、调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)等在 CHF 中发挥着重要作用<sup>[34]</sup>。

NK 细胞是由多能骨髓造血干细胞发展而来,为非特异性杀伤病毒感染细胞和肿瘤细胞的淋巴细胞,并限制祖细胞向次级淋巴组织流动,如淋巴结和扁桃体。但祖细胞一旦进入次级淋巴组织,就将进入 NK 细胞发育中间体(NK cell developmental intermediates, NKDIs)的连续阶段,在此阶段可出现差异性表达。而 NKDIs 被 Notch 信号所调配,在 NKDIs 3 期,Notch 的激活促进 NKDIs 向非 NK 先天淋巴细胞分化,抑制其向 NK 细胞分化<sup>[35]</sup>。

T 淋巴细胞来源于骨髓的多能干细胞,在胸腺激素的诱导下分化成熟。Jagged1 在 T 淋巴细胞分化过程中能诱导其向 NK 细胞分化。Notch1 决定 T 细胞、B 细胞的命运,促进 T 细胞分化,抑制其向 B 细胞分化。而在进入胸腺中阳性选择和阴性选择阶段获取主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)限制性识别能力和对自身抗原的耐受性,发育为表面标志是 CD4 或 CD8 的单阳性 T 细胞(single positive cell, SP)阶段<sup>[36]</sup>。研究证明,Notch1 信



号转导被阻断可抑制 CD8<sup>+</sup> 细胞的发育,同时 Notch 信号可调控胸腺向 NK 细胞、巨噬细胞等转化。

Notch 信号通路激活,促进巨噬细胞分泌从而产生炎症反应,或者巨噬细胞分泌导致 Notch 信号通路被激活,进一步加剧炎症反应。巨噬细胞分为 M1 和 M2 型,M1 型主要产生炎症细胞因子,M2 型主要参与免疫调节、组织修复、炎症消退等。相关研究显示,Notch 信号通路能调节巨噬细胞向 M1 型分化,并能激活巨噬细胞,促进炎症的发生<sup>[37]</sup>。此外, $\gamma$  分泌酶抑制剂是一种 Notch 信号抑制剂能抑制巨噬细胞活性,还可以使巨噬细胞明显减少<sup>[38]</sup>。

Tregs 具有免疫抑制性及免疫无反应性,是心脏组织中的一种免疫抑制细胞,在心肌损伤时发挥抗炎保护作用<sup>[39]</sup>。一项研究中,CD4<sup>+</sup> 与间充质干细胞同时培养时 Notch1 活化增加,如果抑制 Notch1,则间充质干细胞诱导的 CD4<sup>+</sup> 减少<sup>[40]</sup>。

#### 4.2 Notch1/Jagged1 信号通路参与 CHF 细胞因子调节

Notch 信号被激活时,细胞因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10、IL-17、IL-35 等相应水平的增加或减少,会加重或抑制炎症反应。

TNF- $\alpha$  在正常机体中为低表达水平,当机体出现炎症反应时会异常升高。在心力衰竭患者心功能持续降低后,心肌会进入缺氧缺血状态,心肌细胞大量坏死,原有的炎症反应加重。在缺血再灌注的小鼠中,发现 TNF- $\alpha$  的升高可激活 Notch1 表达<sup>[41]</sup>。运用 Notch 抑制剂或靶向  $\delta$  样配体 4 激活剂处理主动脉瓣膜内皮细胞的模型中,发现 Notch 被抑制后,TNF- $\alpha$  的水平也明显降低,且 Notch1 的失活导致主动脉瓣狭窄和左心室肥厚<sup>[42]</sup>。

IL-6 是由巨噬细胞对特定微生物分子反应所分泌,存在于细胞表面和细胞内中,并诱导炎症的产生。研究表明,Notch1 信号诱导巨噬细胞中 IL-6 的表达,IL-6 反向又可诱导 Notch1 传导的激活<sup>[43]</sup>。FANG 等<sup>[44]</sup>发现,抑制 Notch 信号传导靶标的表达后,再灌注损伤小鼠模型的心肌细胞内 IL-6 表达下降。

在炎症疾病中存在 Tregs 和 Th17 比例失衡。Tregs 主要分泌 IL-10 和 IL-35,抑制免疫及炎症反应;Th17 主要分泌 IL-17 和 IL-22,促进免疫及炎症反应<sup>[45]</sup>。QIN 等<sup>[46]</sup>研究提示,抑制 Notch 信号通路后,Tregs 分泌水平可明显升高,而 Th17 则不明显,提示增强 Tregs 的免疫抑制功能可进一步减少心肌损伤。

#### 5 结语与展望

综上所述,心力衰竭的生理病理过程中,炎症反

应机制发挥了重要作用。Notch1/Jagged1 信号通路参与 CHF 炎症反应机制,且在不同的阶段发挥不同作用,不仅能促进免疫反应,释放炎症细胞因子加重心力衰竭,也能抑制炎症反应的发生。Notch1/Jagged1 信号通路为治疗心力衰竭提供了新的思路,但其介导心力衰竭发生、发展机制中的具体过程仍不明确,还需进一步研究。

#### 参考文献

- [1] MCDONAGH T A, METRA M, ADAMO M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. Eur Heart J, 2021, 42(36):3599-3726.
- [2] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(6):553-578.
- [3] HAO G, WANG X, CHEN Z, et al. China hypertension survey investigators. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in China: the China hypertension survey, 2012 - 2015[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(11):1329-1337.
- [4] MESQUITA T, LIN Y N, IBRAHIM A. Chronic low-grade inflammation in heart failure with preserved ejection fraction [J]. Aging Cell, 2021, 20(9):e13453.
- [5] ADAMO L, ROCHA-RESENDE C, PRABHU S D, et al. Reappraising the role of inflammation in heart failure[J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17(5):269-285.
- [6] 孟爱亮, 武莉芳, 孙伯玉, 等. 胰岛素强化治疗对急性心肌梗死伴应激性高血糖患者经皮冠状动脉介入治疗后炎症反应、心功能及主要不良心血管事件的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(1):75-79.
- [7] LIMA CORREA B, EL HARANE N, GOMEZ I, et al. Extracellular vesicles from human cardiovascular progenitors trigger a reparative immune response in infarcted hearts[J]. Cardiovasc Res, 2021, 117(1):292-307.
- [8] NEUPANE R, JIN X, SASAKI T, et al. Immune disorder in atherosclerotic cardiovascular disease clinical implications of using circulating T-cell subsets as biomarkers[J]. Circ J, 2019,

- 83(7):1431-1438.
- [9] LIANG X, BAI Z, WANG F, et al. Full-length transcriptome sequencing: an insight into the dog model of heart failure[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:712797.
- [10] LI J, LIANG C, YANG K Y, et al. Specific ablation of CD4<sup>+</sup> T cells promotes heart regeneration in juvenile mice[J]. *Theranostics*, 2020, 10(18):8018-8035.
- [11] RAI A, NARISAWA M, LI P, et al. Adaptive immune disorders in hypertension and heart failure: focusing on T-cell subset activation and clinical implications[J]. *J Hypertens*, 2020, 38(10):1878-1889.
- [12] SCHUMACHER S M, NAGA P S V. Tumor necrosis factor- $\alpha$  in heart failure: an updated review[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2018, 20(11):117.
- [13] GAVAZZA A, FRUGANTI A, TURINELLI V, et al. Canine traditional laboratory tests and cardiac biomarkers[J]. *Front Vet Sci*, 2020, 7:320.
- [14] HANNA A, FRANGOIANNIS N G. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2020, 34(6):849-863.
- [15] MEZZAROMA E, ABBATE A, TOLDO S. The inflammasome in heart failure[J]. *Curr Opin Physiol*, 2021, 19:105-112.
- [16] WU R, GAO W, DONG Z, et al. Plasma heat shock protein 70 is associated with the onset of acute myocardial infarction and total occlusion in target vessels[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:688702.
- [17] BAETEN J T, LILLY B. Notch signaling in vascular smooth muscle cells[J]. *Adv Pharmacol*, 2017, 78:351-382.
- [18] ZHOU B, LIN W, LONG Y, et al. Notch signaling pathway: architecture, disease, and therapeutics [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):95.
- [19] GOLUB R. The Notch signaling pathway involvement in innate lymphoid cell biology[J]. *Biomed J*, 2021, 44(2):133-143.
- [20] CASTRO R C, GONÇALES R A, ZAMBUZI F A, et al. Notch signaling pathway in infectious diseases: role in the regulation of immune response[J]. *Inflamm Res*, 2021, 70(3):261-274.
- [21] SPRINZAK D, BLACKLOW S C. Biophysics of Notch signaling[J]. *Annu Rev Biophys*, 2021, 50:157-189.
- [22] JABS M, ROSE A J, LEHMANN L H, et al. Inhibition of endothelial Notch signaling impairs fatty acid transport and leads to metabolic and vascular remodeling of the adult heart[J]. *Circulation*, 2018, 137(24):2592-2608.
- [23] ZHAO L, BEN-YAIR R, BURNS C E, et al. Endocardial Notch signaling promotes cardiomyocyte proliferation in the regenerating zebrafish heart through wnt pathway antagonism [J]. *Cell Rep*, 2019, 26(3):546-554.
- [24] ROCCA C, FEMMINO S, AQUILA G, et al. Notch1 mediates preconditioning protection induced by GPER in normotensive and hypertensive female rat hearts[J]. *Front Physiol*, 2018, 9:521.
- [25] DU M, SHAN J, FENG A, et al. Oestrogen receptor  $\beta$  activation protects against myocardial infarction via Notch1 signalling[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2020, 34(2):165-178.
- [26] ZHU Y T, LIU H, ZHANG X Q, et al. Effect of atorvastatin on pulmonary hypertension rats through regulating Notch signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(9):5118-5126.
- [27] 秦亚录, 许锋成, 余朝萍, 等. Notch2、3、4 和 Jagged1 在风湿性心脏病患者外周血淋巴细胞上表达及其与 IL-1 $\beta$ 、IL-8、TNF- $\alpha$  水平的相关性研究[J]. *四川医学*, 2015, 36(9):1240-1243.
- [28] RIPPE C, ZHU B, KRAWCZYK K K, et al. Hypertension reduces soluble guanylyl cyclase expression in the mouse aorta via the Notch signaling pathway[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1):1334.
- [29] MACGROGAN D, MUNCH J, POMPA J L. Notch and interacting signalling pathways in cardiac development, disease, and regeneration [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(11):685-704.
- [30] KOHUT T J, GILBERT M A, LOOMES K M. Alagille syndrome: a focused review on clinical features, genetics, and treatment [J]. *Semin Liver Dis*, 2021, 41(4):525-537.

- [31] MAJUMDAR U, MANIVANNAN S, BASU M, et al. Nitric oxide prevents aortic valve calcification by S-nitrosylation of USP9X to activate NOTCH signaling[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(6): eabe3706.
- [32] MCCOMB S, THIRIOT A, AKACHE B, et al. Introduction to the immune system[J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 2024: 1-24.
- [33] KANDHWAL M, BEHL T, SINGH S, et al. Role of matrix metalloproteinase in wound healing[J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(7): 4391-4405.
- [34] FILIPOVIC M, FLEGAR D, SUCUR A, et al. Inhibition of Notch signaling stimulates osteoclastogenesis from the common trilineage progenitor under inflammatory conditions [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 902947.
- [35] NALIN A P, KOWALSKI J J, SPRAGUE A C, et al. Notch regulates innate lymphoid cell plasticity during human NK cell development [J]. *J Immunol*, 2020, 205(10): 2679-2693.
- [36] LAFFEY K G, STILES R J, LUDESCHER M J, et al. Early expression of mature  $\alpha\beta$  TCR in CD4-CD8-T cell progenitors enables MHC to drive development of T-ALL bearing NOTCH mutations[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(27): e2118529119.
- [37] VANDERBECK A, MAILLARD I. Notch signaling at the crossroads of innate and adaptive immunity[J]. *J Leukoc Biol*, 2021, 109(3): 535-548.
- [38] AUSHIK B, PAL D, SAHA S. Gamma secretase inhibitor: therapeutic target via NOTCH signaling in T cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Curr Drug Targets*, 2021, 22(15): 1789-1798.
- [39] 毕可莹, 杨鑫泉, 韩笑, 等. 调节性 T 淋巴细胞的可塑性与其心力衰竭的关系[J]. *中华心力衰竭和心肌病杂志*, 2020, 4(3): 231-236.
- [40] OU H X, GUO B B, LIU Q, et al. Regulatory T cells as a new therapeutic target for atherosclerosis[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(8): 1249-1258.
- [41] JIN Z, GUO P, LI X, et al. Neuroprotective effects of irisin against cerebral ischemia/reperfusion injury via Notch signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120: 109452.
- [42] WANG Y, WU B, FARRAR E, et al. Notch/Tnf signalling is required for development and homeostasis of arterial valves[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(9): 675-686.
- [43] KEEWAN E, NASER S A. Notch1 signaling modulates macrophage polarization and immune defense against mycobacterium avium paratuberculosis infection in inflammatory diseases[J]. *Microorganisms*, 2020, 8(7): 1006.
- [44] FANG H C, WU B Q, HAO Y L, et al. KRT1 gene silencing ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury via the activation of the Notch signaling pathway in mouse models[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 3634-3646.
- [45] HOSSEINI A, DOLATI S, HASHEMI V, et al. Regulatory T and T helper 17 cells; their roles in preeclampsia [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 6561-6573.
- [46] QIN L, ZHOU Y C, WU H J, et al. Notch signaling modulates the balance of regulatory T cells and T helper 17 cells in patients with chronic hepatitis C[J]. *DNA Cell Biol*, 2017, 36(4): 311-320.

(收稿日期: 2023-03-24 修回日期: 2023-10-05)

(编辑: 张芑捷)