

Notch信号通路与关节软骨发育及骨关节炎☆

刘显文, 祝颂松, 胡 静

Notch signaling pathway, articular cartilage development and osteoarthritis

Liu Xian-wen, Zhu Song-song, Hu Jing

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, West China College of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Liu Xian-wen☆, Studying for doctorate, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, West China College of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China
liu-xian-wen@hotmail.com

Correspondence to: Zhu Song-song, Associate professor, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, West China College of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China
ZSS-1977@163.com

Received: 2009-08-12
Accepted: 2009-10-28

四川大学华西口腔医学院口腔颌面外科, 四川省成都市 610041

刘显文☆, 男, 1986年生, 江西省赣州市人, 汉族, 2008年四川大学华西口腔医学院在读博士, 主要从事正颌外科与颞颌关节外科的临床与基础研究。
liu-xian-wen@hotmail.com

通讯作者: 祝颂松, 副教授, 四川大学华西口腔医学院口腔颌面外科, 四川省成都市 610041
zss-1977@163.com

中图分类号: R318
文献标识码: A
文章编号: 1673-8225 (2010)11-02014-04

收稿日期: 2009-08-12
修回日期: 2009-10-28
(20090812009/WJYQ)

Abstract

BACKGROUND: Osteoarthritis, often accompanied by cartilage abnormal signal transduction, suggesting that intracellular signal transduction may play an important role in osteoarthritis genesis and development.

OBJECTIVE: To review recent advances in the research of Notch signaling pathway, and explore the mechanisms of chondrogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells and its role in cartilage development and chondrogenesis. To analysis the role of dysregulated Notch signaling in the development of osteoarthritis.

METHODS: Pubmed was undertaken to identify the relevant articles published from March 1919 to February 2009 with the key words of "Notch signaling pathway, osteoarthritis, chondrocytes, chondrogenesis, bone marrow stem cells" in English. Simultaneously, CNKI Database was searched for relevant articles published from February 2004 to September 2008 with the key words of "Notch signaling pathway, osteoarthritis, chondrocytes, chondrogenesis, bone marrow stem cells" in Chinese. Articles with the Notch signaling pathway-related research, Notch signaling pathway of bone marrow-derived mesenchymal stem cells, differentiation of cartilage relative to the mechanism studies, and the Notch signaling pathway disorders and osteoarthritis research were included. Reproducibility articles were excluded. Development regulation of articular cartilage and cartilage cell proliferation were considered as evaluation indexes.

RESULTS AND CONCLUSION: Of 632 articles retrieved, 30 were included in our study according to the inclusive and exclusive criteria. The Notch pathway is a highly conserved signaling mechanism involved in many processes determining cell fate during development and maintenance of homeostasis of mature tissues in the adult organism. Activation of Notch occurs following Notch receptor/ligand engagement upon cell-cell contact, which initiates translocation of the Notch intracellular domain to the nucleus and activation of target genes. It has been demonstrated that the Notch signaling plays an important role in regulating articular cartilage development and chondrocyte proliferation and differentiation. In recent studies abnormality of notch signaling was also found in disease, which suggests that notch signaling is involved in osteoarthritis initiation and development. Further study of the specific mechanism of notch signaling in the initiation and development of osteoarthritis will enable us to develop targeted approaches in the treatment of osteoarthritis, thus bring more strategies in the future treatment of osteoarthritis.

Liu XW, Zhu SS, Hu J. Notch signaling pathway, articular cartilage development and osteoarthritis. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(11):2014-2017. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 骨性关节炎时往往伴随软骨细胞间信号转导的异常, 提示细胞间信号转导在骨性关节炎发生、发展过程中可能发挥重要作用。

目的: 综合分析 Notch 信号通路的最新进展, 探讨 Notch 在调控骨髓间充质干细胞软骨相分化机制、调控软骨发育及软骨发生中的作用, 分析 Notch 信号通路失调与骨关节炎的关系。

方法: 以 Notch signaling pathway, osteoarthritis, chondrocytes, chondrogenesis, bone marrow stem cells 为检索词, 检索 Pubmed 数据库(1919-03/2009-02); 以 Notch 信号通路, 骨关节炎, 软骨细胞, 骨髓间充质干细胞为检索词, 检索 CNKI 数据库(2004-02/2008-09)。文献检索语种限制为英文和中文。纳入与 Notch 信号通路有关的研究、Notch 信号通路调控骨髓间充质干细胞软骨相分化机制的研究, 以及 Notch 信号通路失调与骨关节炎的研究。排除重复性研究。以关节软骨的发育调控和软骨细胞的增殖胃评价指标。

结果与结论: 计算机初检得到 632 篇文献, 根据纳入排除标准, 对其中 30 篇文献进行分析。Notch 信号通路是一个在进化过程中高度保守的信号通路, 它通过 Notch 受体与配体的结合、Notch 受体的酶切活化、可溶性 Notch 胞内区转移至细胞核并与 CSL DNA 结合蛋白相互作用, 最终调控靶基因的表达, 从而在细胞增殖、分化、凋亡及器官发育中发挥重要的调控作用。目前已证实, Notch 信号参与并调控关节软骨的发育、软骨细胞增殖、分化, 而 Notch 信号的失调在骨关节炎的发生、发展中扮演着十分重要的角色。提示深入研究 Notch 信号在骨性关节炎发病机制中的确切作用将有助于骨性关节炎的靶向治疗, 从而为骨性关节炎的治疗开辟更加广阔的前景。

关键词: Notch 信号通路; 骨关节炎; 软骨细胞; 骨组织工程; 软骨组织工程; 综述文献

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.11.029

刘显文, 祝颂松, 胡静. Notch 信号通路与关节软骨发育及骨关节炎[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(11):2014-2017. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 背景

骨性关节炎是一种常见的骨骼系统致畸疾病,其主要的临床症状有关节痛、肿胀和进行性功能丧失。资料显示,全世界每年新增骨性关节炎患者达数百万例,所需医疗费用高达数 10 亿美元,尽管近年来骨性关节炎治疗方法和手段不断改进,但总体治疗效果仍不理想,缺乏对骨性关节炎发病机制的深入了解是影响其治疗效果的主要原因。

骨性关节炎病变涉及包括软骨、软骨下骨、滑膜在内的关节所有组织。而关节软骨是骨性关节炎病变时最先和最主要的侵犯部位,软骨细胞是关节软骨内合成软骨基质的惟一细胞。研究表明:关节软骨内存在由软骨细胞介导的内部调控系统,软骨细胞合成的众多生长因子、细胞因子以及细胞之间的信号转导在时空上形成一个网络调节系统控制着软骨组织的发生、改建、内环境的稳定以及创伤修复等病理生理过程。在骨性关节炎时,各种病理因素均直接或间接地作用于软骨细胞,使其调控的软骨基质合成与降解的动态平衡体系朝降解方向倾斜,并最终导致软骨基质的破坏。

最近的研究发现,在骨性关节炎时往往伴随软骨细胞间信号转导的异常,提示细胞间信号转导在骨性关节炎发生、发展过程中可能发挥重要作用。目前越来越多的报道证实,参与并调控细胞增殖、分化的信号通路在关节软骨的发育及骨性关节炎的发生、发展中扮演着重要的角色。

1 目的

综合分析 Notch 信号通路的最新进展,探讨 Notch 在调控骨髓间充质干细胞软骨相分化机制、调控软骨发育及软骨发生中的作用,分析 Notch 信号通路失调与骨关节炎的关系。

2 资料和方法

纳入与排除标准:干预类型:①与 Notch 信号通路有关的研究。②Notch 信号通路调控骨髓间充质干细胞软骨相分化机制的研究。③Notch 信号通路失调与骨关节炎的研究。排除标准:重复性研究。

结局测量指标:①骨髓间充质干细胞分化为软骨细胞的机制。②关节软骨的发育调控。③软骨细胞的增殖。

检索策略:以 Notch signaling pathway, osteoarthritis, chondrocytes, chondrogenesis, bone marrow stem cells 为检索词,检索 Pubmed 数据库(1919-03/2009-02);以 Notch 信号通路,骨关节炎,

软骨细胞,骨髓间充质干细胞为检索词,检索 CNKI 据库(2004-02/2008-09)。

文献检索语种限制为英文和中文。

资料提取与文献质量评价:由两名评价员分别仔细阅读所获文献文题、摘要和全文,以确定符合纳入标准的文献,并交叉核对,如有分歧,则通过讨论或由通讯作者协助解决。

3 文献证据综合提炼

3.1 文献检索结果及质量评价 计算机初检得到 632 篇文献,中文 212 篇,英文 420 篇。阅读标题和摘要进行初筛,排除因研究目的与此文无关的 560 篇,内容重复性的研究 42 篇,共保留 30 篇文献进行综述。

3.2 文献证据综合提炼

notch 信号:20 世纪初期,notch 基因由遗传学家 Mohr^[1]在果蝇体内发现,该基因的部分功能缺失会在果蝇翅膀的边缘造成一些锯齿样缺损,因而将该基因命名为“Notch”。1983 年,Artavanis-Tsakonas 研究小组首次成功地克隆了 Notch 基因^[2]。随后的研究表明,Notch 信号广泛表达于从无脊椎动物到哺乳动物等多个物种。Notch 信号传导通路由 Notch 受体、配体和 CSL 蛋白 3 部分组成,在哺乳动物中已鉴定出 4 个 Notch 受体(Notch1, 2, 3, 4)和 5 个 Notch 配体(Delta-like1, 3, 4 及 Jagged1, 2)。

notch 受体:哺乳动物共有 4 个 Notch 受体,即 Notch1, 2, 3, 4, 分为胞外区、胞内区和跨膜区^[3-4]。Notch 受体属于 I 型跨膜蛋白,是由 180 kD(p180)和 120 kD(p120)多肽段构成的异源二聚体。p180 包含大部分的胞外区,p120 部分则包含跨膜区和胞内区。它的胞外区较大,由 36 个表皮生长因子样重复序列组成。目前已证实,Notch 受体的第 11 个和第 12 个 EGF 样重复序列是和其配体相互作用的序列^[5]。胞内区包括 RAM 序列、锚蛋白重复序列、核定位序列、多聚谷氨酰胺序列以及 PEST 序列。其中 RAM 序列和锚蛋白重复序列是 Notch 受体与 DNA 结合蛋白 CBF1(C-promoter-binding factor-1)相结合的区域,而 PEST 序列与 Notch 受体半衰期的调节有密切的关系^[6]。

Notch 配体:果蝇中 Notch 有 2 个配体 Delta 和 Serrate,线虫的 Notch 配体是 Lag-2,取 Delta、Serrate 和 Lag-2 三种同源蛋白的首写字母,Notch 的配体又被称为 DSL 蛋白。在脊椎动物也发现了多个 Notch 的配体,一般与 Delta 同源性高的被称作 Delta 或 Delta-like(Dll);与 Serrate 同源性高的被称作 Jagged^[7]。与 Notch 相似,它们也是单次跨膜蛋白,胞外区包括一组串联排列的表皮生长因子样重复序列和 DSL 结构域。DSL 结构域在配体家族中高度保守,是与 Notch 结合并

激活 Notch 所必需的。Serrate 和 Jagged 胞外区靠近细胞膜的部位有一个含保守半胱氨酸的结构域, Delta 中没有这个结构域。Notch 配体的胞内区较短, 功能尚未阐明。

CSL 是 CBF1、Su(H)、Lag-1 首写字母的缩写, CBF1、Su(H)、Lag-1 是这个蛋白在哺乳动物、果蝇、线虫的不同名称^[8]。CBF1 是转录抑制因子, 它识别并结合特定的 DNA 序列(GTGGGAA), 这个序列位于 Notch 诱导基因的启动子上。Notch 的胞内区(the Intracellular Domain of Notch, ICN)能通过它的 RAM 和 ANK 结构域与 CBF1 相互作用, 使转录激活。Notch 的胞内区不存在时, CBF1 是一个转录抑制因子。

HES 作为 E(spl)在哺乳动物的同源基因, 参与编码 bHLH 类转录因子, 这类转录因子的碱性结构域与 DNA 相结合, HLH 结构域介导与其它 bHLH 的二聚化^[9-11]。哺乳动物的 HES 家族有 6 个成员, 其中 HES1 和 HES5 在 Notch 信号通路中发挥重要作用。

Notch 信号通路: Notch 配体与受体的结合是 Notch 信号激活的必要条件^[12-15]。以果蝇为例, 当邻近细胞表面的配体结合 Notch, Notch 的胞内区被切割, 从细胞膜上脱离, Notch 的胞内区是 Notch 的活化形式, 它被转运进入细胞核并与 Su(H)结合, 而 Su(H)(Suppressor of Hairless)单独存在时是一种转录抑制子, Notch 的胞内区的结合使 Su(H)转变为转录激活子, 激活 Notch 诱导基因的转录^[16-17]。Notch 胞内区-Su(H)复合物直接诱导转录的靶基因是 E(spl), E(spl)是碱性螺旋-环-螺旋类转录因子, 它又调节其他与细胞分化直接相关的基因转录。

Notch 信号与骨关节炎: 骨关节炎是一种常见病, 其主要的临床症状有关节痛、肿胀和进行性功能丧失。在骨关节炎患者群体中, 其症状的严重程度不同, 并且大部分患者只需要接受间断性的症状缓解措施而不需要更大的干预措施, 例如, 关节置换。尽管如此, 还是有一部分患者表现出病程的快速演变, 导致其关节功能丧失, 最终需要接受关节置换。除了可以缓解症状, 目前还没有任何报道证实现有的治疗措施可以阻止或逆转骨关节炎的病程^[18-19]。因此, 对骨性关节炎发病机制的研究越来越受到人们的关注。其中, 软骨-软骨下骨单位的生物学机制被认为在骨性关节炎的病程中起着关键性的作用, 而参与软骨和骨的形成和新陈代谢的信号通路已成为了骨性关节炎重要的治疗靶点^[20-21]。目前的研究表明, Notch 信号通路在调控软骨细胞增殖、分化, 维持软骨细胞表型, 以及软骨基质代谢平衡方面起着十分重要的角色^[22-23]。因此, 在关于骨性关节炎发病机制的研究中, Notch 信号通路越来越受到人们的关注。

Notch 信号通路在关节软骨发育及软骨发生中的作用: 有研究表明, 在小鼠和鸡的四肢发育过程中, Notch 信号通路在软骨发生的早期和前肥大软骨细胞向肥大软骨

细胞转变的过程中起着重要作用^[24-25]。相似地, 更有学者通过免疫定位技术揭示了 Notch 受体和配体均存在于小鼠和牛的关节软骨中^[26-27]。研究显示, Notch2 受体广泛地分布在关节软骨和骺生长板, 其中增殖软骨细胞、前肥大软骨细胞和肥大软骨细胞中都有表达^[28-29]。虽然有学者推测 Notch2 受体可能参与调解 Notch1 受体和 Notch3 受体的活动, 从而影响软骨的发育和生长及其成熟软骨组织的代谢平衡, 但是对于 Notch2 受体如此广泛分布的确切效用仍不清楚^[30]。在小鼠的生长发育过程中, Notch3 受体特定地分布于关节软骨的深层及骺生长板的肥大软骨细胞中^[12]。研究表明, 在亚培养条件下, Notch3 受体可以中止 A7r5-N3IC 细胞(一种被稳定转染了 Notch3 受体胞内段的血管平滑肌细胞)增殖, 同时, 在培养的条件下, 可以加速细胞周期^[10]。在未形成细胞-细胞接触的软骨组织中, Notch3 受体参与了抑制终末分化的软骨细胞的增殖^[12]。Watanabe 等^[15]报道, 在鼠类的骨骼发育过程中, Notch1 高度表达于软骨发生早期凝聚的间充质中。研究证实, Notch1 受体定位于牛和小鼠的关节软骨表层细胞中^[24, 26], 在这层细胞中包含了一群软骨祖细胞, 并且这种软骨祖细胞可以分化为结缔组织细胞系, 包括: 软骨细胞、肌细胞、肌腱细胞和成骨细胞, 因此, 此层细胞受到了学者们的特别关注^[12-13]。

Oldershaw 等^[17]研究了 Notch 受体(Notches 1-4)和 Notch 配体(Jagged1, Jagged2, DLL1, DLL3 和 DLL4)在高密度三维细胞团块培养条件下的软骨发生过程中基因表达的变化, 发现 Notch 受体(Notches 1-4)在整体上普遍下调。在 24 h 内, Notch2 受体信使 RNA 水平大幅下降, 但是, Notch3 下降较前者更慢, 并很快成为 Notch 受体中表达量最高的受体。这可能和 Notch3 在降低人间充质干细胞的增殖能力和抑制其软骨向分化两方面起重要作用有关^[10, 12]。目前, 关于 Notch 信号通路在人骨髓间充质干细胞软骨发生中的作用的研究提示, JAG1 是激活 Notch 信号通路的关键配体, 而这对于诱导间充质干细胞软骨向分化也是必需的^[25], 尽管如此, 在后续的软骨发生过程中, 这条通路又必须关闭^[17]。似乎, Notch 信号在人间充质干细胞培养中的作用是促进增殖和阻止其进一步分化, 这种在时间上受到精确调控的 Notch 信号也许还存在一个更加具体的诱导、调控软骨发生的机制。这些研究所采用的是成年人骨髓间充质细胞, 所以在不同年龄阶段, Notch 信号在人间充质干细胞分化为软骨细胞的过程中是否发挥着同样的作用还有待进一步证实。

Notch 信号通路与骨关节炎的关系: 目前, 虽然在健康成熟的关节软骨中没有证据表明存在 Notch 信号的表达, 但有研究证实在骨关节炎中, Notch1、JAG1 及其靶基因 HES5 在表层及深层关节软骨细胞中表达增强^[18-19]。在骨性关节炎软骨细胞单层培养中, 这些基因表达降

低。而在促软骨形成的细胞团块培养中, HES5 进一步降低。因此, 在骨性关节炎中检测到的 Notch 信号表达与促软骨形成反应并没有多大关系, 但也许可以反映出在骨性关节炎中不同的增殖表型, 伴随着主要软骨基因表达下降^[20]。骨性关节炎中的这些变化常常伴随着其主要的胶原酶 MMP13 表达增强, MMP13 与骨性关节炎软骨细胞 HES5 表达有关联, 阻断 Notch 信号可以下调 MMP13 的表达^[19]。通过基因芯片技术比较分析关节相同部位受损软骨与未受损软骨发现, 非经典 Notch 配体 DNER 在骨性关节炎受损关节软骨中表达增强^[16]。而有研究发现在骨性关节炎膝关节受损软骨与未受损软骨中 MMP13 的表达都受到上调, 因此, 目前对于非经典 Notch 配体 DNER 在骨性关节炎受损关节软骨中表达增强是否与 MMP13 的上调存在关联还不清楚^[20]。

4 结论

目前, 越来越多的研究表明, Notch 信号通路在调控软骨细胞增殖、分化, 维持软骨细胞表型, 以及软骨基质代谢平衡方面起着十分重要的角色。一些重要的 Notch 信号分子, 如 JAG1 已被证实在调控软骨发生方面起着关键的作用。但对于其确切的调控机制却还不甚明了。另外, Notch 信号与参与调控软骨细胞增殖、分化以及软骨基质代谢平衡的其他细胞因子、生长因子的相互关系仍有待进一步研究。深入研究 Notch 信号在骨性关节炎发病机制中的确切作用将有助于骨性关节炎的靶向治疗, 从而为骨性关节炎的治疗开辟更加广阔的前景。

5 参考文献

- [1] Mohr OL.Character Changes Caused by Mutation of an Entire Region of a Chromosome in Drosophila.Genetics.1919; 4(3): 275-282.
- [2] Wharton KA, Johansen KM, Xu T, et al.Nucleotide sequence from the neurogenic locus notch implies a gene product that shares homology with proteins containing EGF-like repeats.Cell. 1985; 43(3 Pt 2):567-581.
- [3] Artavanis-Tsakonas S, Rand MD, Lake R.J.Notch signaling: cell fate control and signal integration in development. Science. 1999;284(5415):770-776.
- [4] Iso T, Kedes L, Hamamori Y.HES and HERP families: multiple effectors of the Notch signaling pathway.J Cell Physiol. 2003; 194(3):237-255.
- [5] Jarriault S, Brou C, Logeat F, et al. Signalling downstream of activated mammalian Notch.Nature. 1995;377(6547):355-358.
- [6] Mumm JS, Schroeter EH, Saxena MT, et al. A ligand-induced extracellular cleavage regulates gamma-secretase-like proteolytic activation of Notch1.Mol Cell. 2000;5(2):197-206.
- [7] Schroeter EH, Kisslinger JA, Kopan R.Notch-1 signalling requires ligand-induced proteolytic release of intracellular domain.Nature. 1998;393(6683):382-386.
- [8] Struhl G, Adachi A.Requirements for presenilin-dependent cleavage of notch and other transmembrane proteins. Mol Cell. 2000;6(3):625-636.
- [9] Kopan R.Notch: a membrane-bound transcription factor.J Cell Sci. 2002;115(Pt 6):1095-1097.
- [10] Campos AH, Wang W, Pollman MJ, et al. Determinants of Notch-3 receptor expression and signaling in vascular smooth muscle cells: implications in cell-cycle regulation.Circ Res. 2002; 91(11):999-1006.
- [11] Shimizu K, Chiba S, Saito T, et al. Functional diversity among Notch1, Notch2, and Notch3 receptors.Biochem Biophys Res Commun. 2002;291(4):775-779.

- [12] Hayes AJ, Dowthwaite GP, Webster SV, et al. The distribution of Notch receptors and their ligands during articular cartilage development.J Anat. 2003;202(6):495-502.
- [13] Dowthwaite GP, Bishop JC, Redman SN, et al. The surface of articular cartilage contains a progenitor cell population.J Cell Sci. 2004;117(Pt 6):889-897.
- [14] Crowe R, Zikherman J, Niswander L.Delta-1 negatively regulates the transition from prehypertrophic to hypertrophic chondrocytes during cartilage formation. Development. 1999;126(5):987-998.
- [15] Watanabe N, Tezuka Y, Matsuno K, et al. Suppression of differentiation and proliferation of early chondrogenic cells by Notch.J Bone Miner Metab. 2003;21(6):344-352.
- [16] Geyer M, Grassel S, Straub RH, et al. Differential transcriptome analysis of intraarticular lesional vs intact cartilage reveals new candidate genes in osteoarthritis pathophysiology. Osteoarthritis Cartilage. 2009;17(3):328-335.
- [17] Oldershaw RA, Tew SR, Russell AM, et al. Notch signaling through Jagged-1 is necessary to initiate chondrogenesis in human bone marrow stromal cells but must be switched off to complete chondrogenesis. Stem Cells. 2008;26(3):666-674.
- [18] Karlsson C, Jonsson M, Asp J, et al. Notch and HES5 are regulated during human cartilage differentiation. Cell Tissue Res. 2007;327(3):539-551.
- [19] Karlsson C, Brantsing C, Egell S, et al.Notch1, Jagged1, and HES5 are abundantly expressed in osteoarthritis. Cells Tissues Organs. 2008;188(3):287-298.
- [20] Brew CJ, Clegg PD, Boot-Handford RP, et al. Gene expression in human chondrocytes in late OA is changed in both fibrillated and intact cartilage without evidence of generalised chondrocyte hypertrophy. Ann Rheum Dis. 2008 Dec 22. [Epub ahead of print]
- [21] Blaise R, Mahjoub M, Salvat C, et al. Involvement of the Notch pathway in the regulation of matrix metalloproteinase 13 and the dedifferentiation of articular chondrocytes in murine cartilage.Arthritis Rheum. 2009;60(2):428-439.
- [22] Hardingham TE, Oldershaw RA, Tew SR. Cartilage, SOX9 and Notch signals in chondrogenesis. J Anat. 2006;209(4):469-480.
- [23] Karlsson C. Differentiation of human mesenchymal stem cells and articular chondrocytes: analysis of chondrogenic potential and expression pattern of differentiation-related transcription factors. J Orthop Res.2007;25(2):152-163.
- [24] Karlsson C. Neither Notch1 expression nor cellular size correlate with mesenchymal stem cell properties of adult articular chondrocytes. Cells Tissues Organs.2008;187(4):275-285.
- [25] Oldershaw RA. Notch signaling during chondrogenesis of human bone marrow stem cells. Bone. 2009. [Epub ahead of print]
- [26] Ustunel I. The immunohistochemical localization of notch receptors and ligands in human articular cartilage, chondroprogenitor culture and ultrastructural characteristics of these progenitor cells. Acta Histochem. 2008;110(5):397-407.
- [27] 鲁茁社,王立生,吴祖泽. Notch信号通路研究进展[J].生理科学进展, 2004,35(2):135-138.
- [28] 李斌,甄海宁,章翔. Notch信号在中枢神经系统肿瘤中的研究进展[J]. 第四军医大学学报,2008,29(2):184-186.
- [29] 周庆军,胡若真,邵建忠,等. Notch信号转导与调控[J].生物化学与生物物理进展,2004,31(3):198-204.
- [30] 付亚娟,叶枫,谢幸,等. Notch信号通路的研究现状[J].医学分子生物学杂志,2007,4(5) :447-450.

关于作者: 通讯作者祝颂松构思并设计本综述, 第一作者刘显文解析相关数据, 经 5 次修改 6 次审校, 所有作者共同起草, 第一作者对本文负责。

利益冲突: 无利益冲突。

伦理批准: 没有与相关伦理道德冲突的内容。

此问题的已知信息: 目前, 越来越多的研究表明, Notch 信号通路在调控软骨细胞增殖、分化, 维持软骨细胞表型, 以及软骨基质代谢平衡方面起着十分重要的角色。一些重要的 Notch 信号分子, 如 JAG1 已被证实在调控软骨发生方面起着关键的作用。但对于其确切的调控机制却还不甚明了, 而对于 Notch 信号在骨关节炎的发生、发展中起何作用更是知之甚少。

本综述增加的新信息: 本综述总结了 Notch 信号通路的最新研究进展, 通过探讨 Notch 在调控骨髓间充质干细胞软骨相分化机制、调控软骨发育及软骨发生中的作用, 为后续的研究 Notch 信号通路失调与骨关节炎的关系提供理论基础。