

Notch 信号通路调控间充质干细胞的增殖与分化

王雪淞^{1, 2}, 周林^{1, 3, 4, 5}, 李林材^{1, 3, 4, 5}, 邹征伟^{1, 3, 4, 5}, 唐兴坤^{1, 2}, 卢文明^{1, 2}, 陈文杰², 汪月⁶, 叶俊松^{1, 3, 4, 5}

<https://doi.org/10.12307/2024.185>

投稿日期: 2023-06-17

采用日期: 2023-07-29

修回日期: 2023-08-10

在线日期: 2023-08-24

中图分类号:

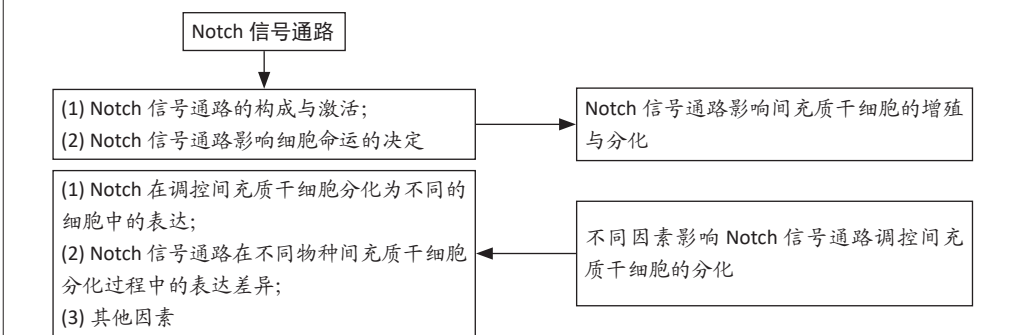
R459.9; R363; R364

文章编号:

2095-4344(2024)19-03076-08

文献标识码: A

文章快速阅读: Notch 信号通路如何调控间充质干细胞?



文题释义:

Notch信号通路: 此通路广泛存在于自然界多细胞生物中, 在进化过程中高度保守, 相邻细胞间可以通过Notch信号通路相互作用进而调节细胞的增殖与分化。

间充质干细胞: 是成体干细胞的一种, 可以从动物体内多种器官组织提取获得, 并具有很强的自我增殖与多向分化潜力。

摘要

背景: 研究发现, Notch的配体和受体都是细胞膜表面蛋白, 是介导细胞间通讯的一种重要蛋白, Notch信号通路在间充质干细胞增殖与分化过程中起着至关重要的调控作用。

目的: 就Notch信号通路对间充质干细胞增殖与分化过程的调节机制进行综述, 总结和阐述Notch信号通路如何调控间充质干细胞的增殖与分化相关研究进展, 为未来利用干细胞治疗各种相关疾病提供理论支持。

方法: 由第一作者应用计算机在中国知网、万方、维普、PubMed、Web of Science和Nature数据库检索涉及Notch信号通路调控间充质干细胞增殖与分化的相关文献, 中文检索词为“间充质干细胞, Notch, Notch信号通路, 增殖, 分化”, 英文检索词为“mesenchymal stem cells, MSC, Notch, Notch signaling pathway, proliferation, differentiation”, 结合文献追溯法查找部分文献, 最终纳入87篇文献进入综述分析。

结果与结论: ①Notch信号通路是一条存在于多细胞生物中保守的信号通路, 通过受体与配体结合介导相邻细胞间的通信, 在调节细胞分化、增殖、凋亡和细胞周期中发挥重要作用。②间充质干细胞是一类具有自我增殖和多向分化潜能的成体干细胞, 可受外界信号通路的调控从而影响其增殖与分化, 而Notch信号通路作为其中之一, 当Notch配体被激活后, Notch蛋白会经历2次蛋白水解裂解, 释放出Notch细胞内结构域NICD随后进入细胞核, 进而促进靶基因的转录以达到调控骨髓、脂肪和脐带等不同来源的间充质干细胞增殖与分化的作用, 但是调控同物种不同组织来源间充质干细胞在增殖与分化过程中的具体机制有所不同。③Notch信号通路可以调控间充质干细胞分化成不同的靶细胞, 但是由于分化的靶细胞不同, Notch信号通路的受体或配体表达水平有差异。④临床上以Notch信号通路为靶点, 促进间充质干细胞治疗各种难治性疾病, 如再生障碍性贫血、严重的关节损伤、缺血性脑卒中和心肌梗死等都有很好的应用前景。⑤通过探究Notch信号通路调控大鼠、小鼠和人的骨髓间充质干细胞受体及配体的表达水平, 不同物种来源的间充质干细胞其Notch信号通路在增殖与分化的过程中的调控作用也有所不同。⑥间充质干细胞因其安全、免疫排斥性低及治疗前景广等优势在组织工程中的作用逐渐凸显, Notch信号通路调控间充质干细胞增殖与分化的影响因素繁多, 后续研究应进一步优化影响因素变量, 探索调控间充质干细胞增殖与分化的标准化研究。

关键词: Notch信号通路; 信号通路; 干细胞; 间充质干细胞; 临床意义; 细胞命运; 增殖; 分化; 综述

Notch signaling pathway regulates proliferation and differentiation of mesenchymal stem cells

Wang Xuesong^{1, 2}, Zhou Lin^{1, 3, 4, 5}, Li Lincal^{1, 3, 4, 5}, Zou Zhengwei^{1, 3, 4, 5}, Tang Xingkun^{1, 2}, Lu Wenming^{1, 2}, Chen Wenjie², Wang Yue⁶, Ye Junsong^{1, 3, 4, 5}

¹赣南医学院第一附属医院干细胞临床转化分中心, 江西省赣州市 341000; ²赣南医学院康复学院, 江西省赣州市 341000; ³赣州市干细胞与再生医学重点实验室, 江西省赣州市 341000; ⁴赣南医学院江西省医用组织工程材料与生物制造重点实验室, 江西省赣州市 341000; ⁵赣南医学院心脑血管疾病防治教育部重点实验室, 江西省赣州市 341000; ⁶赣南医学院护理学院, 江西省赣州市 341000

第一作者: 王雪淞, 男, 1998年生, 黑龙江省七台河市人, 汉族, 赣南医学院在读硕士, 主要从事干细胞与再生医学相关研究。

通讯作者: 叶俊松, 博士, 副教授, 赣南医学院第一附属医院干细胞临床转化分中心, 江西省赣州市 341000; 赣南医学院, 江西省医用组织工程材料与生物制造重点实验室, 心脑血管疾病防治教育部重点实验室, 江西省赣州市 341000; 赣州市干细胞与再生医学重点实验室, 江西省赣州市 341000

<https://orcid.org/0009-0001-1816-4981> (王雪淞); <https://orcid.org/0000-0003-4336-1933> (叶俊松)

基金资助: 国家自然科学基金项目(32060232), 项目负责人: 叶俊松; 江西省自然科学基金面上项目(20212BAB206057), 项目负责人:

叶俊松; 江西省卫生健康委科技计划项目资助(20191079), 项目负责人: 叶俊松

引用本文: 王雪淞, 周林, 李林材, 邹征伟, 唐兴坤, 卢文明, 陈文杰, 汪月, 叶俊松. Notch 信号通路调控间充质干细胞的增殖与分化 [J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(19):3076-3083.





¹Subcenter for Stem Cell Clinical Translation, First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China; ²School of Rehabilitation Medicine, Gannan Medical University, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China; ³Ganzhou Key Laboratory of Stem Cell and Regenerative Medicine, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China; ⁴Key Laboratory of Medical Tissue Engineering Materials and Biological Manufacturing of Jiangxi Province, Gannan Medical University, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China; ⁵Key Laboratory of Prevention and Treatment of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases, Ministry of Education, Gannan Medical University, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China; ⁶College of Nursing, Gannan Medical University, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

Wang Xuesong, Master candidate, Subcenter for Stem Cell Clinical Translation, First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China; School of Rehabilitation Medicine, Gannan Medical University, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

Corresponding author: Ye Junsong, PhD, Associate Professor, Subcenter for Stem Cell Clinical Translation, First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China; Ganzhou Key Laboratory of Stem Cell and Regenerative Medicine, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China; Key Laboratory of Medical Tissue Engineering Materials and Biological Manufacturing of Jiangxi Province, Gannan Medical University, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China; Key Laboratory of Prevention and Treatment of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases, Ministry of Education, Gannan Medical University, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

Abstract

BACKGROUND: It was found that the ligands and receptors of Notch are both cell membrane surface proteins, which are important proteins to mediate intercellular communication, and the Notch signaling pathway plays a crucial regulatory role in the proliferation and differentiation of mesenchymal stem cells.

OBJECTIVE: To review the regulatory mechanism of the Notch signaling pathway on the proliferation and differentiation of mesenchymal stem cells, summarize and clarify the research advance in how the Notch signaling pathway regulates the proliferation and differentiation of mesenchymal stem cells, and provide theoretical support for the future use of stem cells to treat various related diseases.

METHODS: By using the computer, the first author searched the relevant studies involving Notch signaling pathway regulation of mesenchymal stem cell proliferation and differentiation on CNKI, Wanfang, VIP, PubMed, Web of Science, and Nature databases with Chinese search terms “mesenchymal stem cells, Notch, Notch signaling pathway, proliferation, differentiation” and the English search terms “mesenchymal stem cells, MSC, Notch, Notch signaling pathway, proliferation, differentiation”. Part of the literature was searched in combination with the literature tracing method. Finally, 87 articles were included in the review analysis.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) Notch signaling pathway is a conserved signaling pathway in multicellular organisms, which plays an important role in regulating cell differentiation, proliferation, apoptosis, and the cell cycle by mediating communication between neighboring cells through receptor-ligand binding. (2) Mesenchymal stem cells are a class of adult stem cells with self-proliferative and multi-directional differentiation potential, which can be regulated by external signaling pathways to affect their proliferation and differentiation. Notch signaling pathway, as one of them, when Notch ligands are activated, the Notch proteins will undergo two protein hydrolysis cleavages to release Notch intracellular structural domain NICD, which then enters the nucleus and thus promotes the transcription of target genes to regulate the proliferation and differentiation of mesenchymal stem cells from different sources, such as bone marrow, adipose, and umbilical cord. However, the specific mechanisms that regulate the proliferation and differentiation of mesenchymal stem cells from different tissue sources of the same species are different. (3) The Notch signaling pathway can regulate the differentiation of mesenchymal stem cells into different target cells, but due to different target cells, the expression levels of receptors or ligands in the Notch signaling pathway vary. (4) Clinical targeting of the Notch signaling pathway to promote mesenchymal stem cells for the treatment of various refractory diseases, such as aplastic anemia, severe joint injuries, ischemic strokes, and myocardial infarctions, has a promising application. (5) By exploring the Notch signaling pathway via regulating the expression levels of its receptors and ligands in bone marrow mesenchymal stem cells from rat, mouse, and human, it can be found that the Notch signaling pathway expression levels in the proliferation and differentiation of mesenchymal stem cells from different species origins are also different. (6) The role of mesenchymal stem cells in tissue engineering has been gradually highlighted due to their advantages of safety, low immune rejection, and wide therapeutic prospects. The Notch signaling pathway regulates the proliferation and differentiation of mesenchymal stem cells with a wide range of influencing factors, and subsequent studies should further optimize the influencing factor variables and explore the standardized studies of regulating the proliferation and differentiation of mesenchymal stem cells.

Key words: Notch signaling pathway; signaling pathway; stem cell; mesenchymal stem cell; clinical significance; cell fate; proliferation; differentiation; review

Funding: National Natural Science Foundation of China, No. 32060232 (to YJS); Natural Science Foundation of Jiangxi Province, No. 20212BAB206057 (to YJS); Science and Technology Project of Jiangxi Provincial Health Commission, No. 20191079 (to YJS)

How to cite this article: WANG XS, ZHOU L, LI LC, ZOU ZW, TANG XK, LU WM, CHEN WJ, WANG Y, YE JS. Notch signaling pathway regulates proliferation and differentiation of mesenchymal stem cells. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2024;28(19):3076-3083.

0 引言 Introduction

Notch 信号通路广泛存在于脊椎动物和无脊椎动物中，在进化中高度保守，于 1914 年在突变果蝇中首次被发现。随着人们对 Notch 信号的不断深入研究，发现 Notch 信号通路存在于绝大多数的多细胞生物，并影响生物组织器官的发育、细胞内环境的稳态和多种疾病的发生发展^[1]。干细胞作为一种具有自我更新能力和分化特性的细胞广泛存在于生物体当中，因其独有的特性近几十年来被大量应用于临床及基础实验，并被定义为潜在的治疗剂^[2]。已有大量研究证实干细胞的自我更新和分化的过程中受到 Notch 信号通路的调控^[3]。间充质干细胞是临床上应用最广泛的干细胞，其分布于骨髓腔、脐带和毛囊等处^[4]。间充质干细胞对比于其他种类的干细胞在移植治疗上具备特有的优势，例如安全性高、易于体外扩增、受伦理限制小和临床研究证据较多等，故被认为在临床上最有希望的候选种子细胞之一。

干细胞疗法为组织修复和再生带来了新的希望^[5]，多年来已发展成为再生医学的新型治疗手段。由于临床上单纯传统药物及手术无法治愈的难治性疾病对干细胞治疗的迫切需要，研究调控干细胞分化与增殖的影响因素变得尤为重要，而 Notch 信号通路的变化是影响间充质干细胞分化的主要原因之一^[6-7]。

近年来已有诸多文章报道 Notch 信号通路调控间充质干细胞增殖与分化，该文章结合当前的研究进展，综述 Notch 信号通路调控间充质干细胞增殖与分化的具体影响机制，为未来干细胞的临床转化应用提供理论依据。

1 资料和方法 Data and methods

- 1.1 资料来源
- 1.1.1 检索人及检索时间 第一作者在 2023 年 5 月进行文献检索。
- 1.1.2 检索文献时限 2000 年 1 月至 2023 年 5 月。
- 1.1.3 检索数据库 中文数据库包括中国知网、万方和维普数据库；英文数据库包括 PubMed、Web of Science 和 Nature 数据库。
- 1.1.4 检索词 中文检索词为“间充质干细胞，Notch，Notch 信号通路，增殖，分化”。英文检索词为“mesenchymal stem cells, MSC, Notch, Notch signaling pathway, proliferation, differentiation”。
- 1.1.5 检索文献类型 研究论文、临床试验和综述。
- 1.1.6 检索策略 见图 1。

中国知网数据库	PubMed 数据库
#1 间充质干细胞 [篇文摘]	#1 mesenchymal stem cells [Title/Abstract]
#2 Notch [篇文摘]	#2 MSC [Title/Abstract]
#3 Notch 信号通路 [篇文摘]	#3 Notch [Title/Abstract]
#4 #3 OR #2 OR #1	#4 Notch signaling pathway [Title/Abstract]
#5 增殖 [篇文摘]	#5 #4 OR #3 OR #2 OR #1
#6 分化 [篇文摘]	#6 #3 OR #4 AND #2
#7 #1 AND #3 AND #5	#7 proliferation [Title/Abstract] AND #3 AND #2
#8 #1 AND #3 AND #6	#8 differentiation [Title/Abstract] AND #3 AND #2

图 1 | 中英文数据库检索策略图

1.1.7 检索文献量 初步检索到文献 1 573 篇，其中中文文献 835 篇，英文文献 738 篇，其中来自 PubMed 数据库 281 篇文献，来自 Web of Science 数据库的 286 篇文献，来自 Nature 数据库有 171 篇文献，来自中国知网数据库的 356 篇文献，来自万方数据库的 288 文献，来自维普数据库的 191 篇文献。

1.2 入组标准

1.2.1 纳入标准 ①文献内容主要与 Notch 信号通路调控间充质干细胞增殖或分化相关；②优先筛选近 10 年国内外发表于权威杂志的文献；③论点论据可靠的文献。

1.2.2 排除标准 ①重复性文献；②与间充质干细胞及其增殖分化相关性低的文献；③资料无法提取的文章；④年代过于久远且价值不高。

1.3 文献质量评估和数据的提取 初步共检索到 1 573 篇相关文献，通过阅读标题、摘要和全文后对保留的文献进行深入研究，最终排除 1 486 篇，共 87 篇文章进行归纳分析，包括中文 15 篇、英文 72 篇，其中来自 PubMed 数据库 35 篇，来自 Web of Science 数据库 28 篇，来自 Nature 9 篇，来自中国知网数据库有 10 篇，来自万方数据库 3 篇，来自维普数据库 2 篇。纳入的文献均侧重于 Notch 信号通路调控间充质干细胞增殖与分化的研究方向，检索流程见图 2。

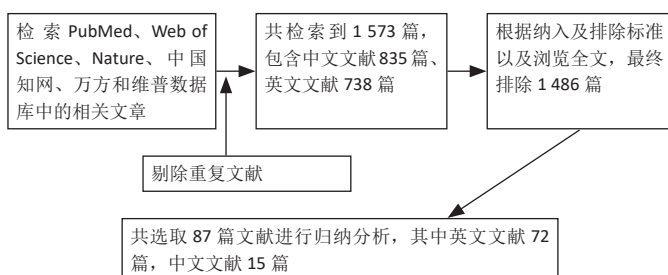


图 2 | 文献检索流程图

2 结果 Results

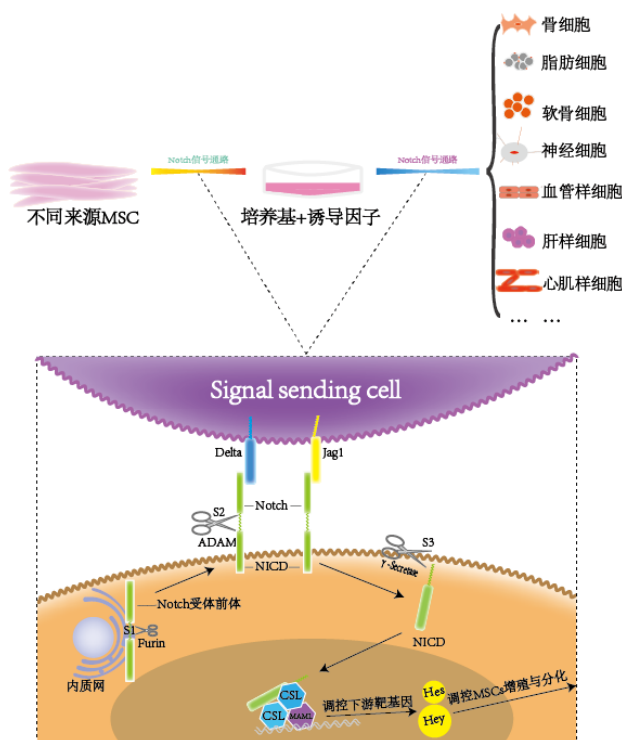
2.1 Notch 信号通路的构成与激活 Notch 信号通路是进化保守的信号通路。由 G 蛋白偶联受体和酶联型受体介导的经典信号通路^[8-9]，在膜受体和效应因子之间有多个中间体，与经典信号通路不同的是 Notch 信号通路在传导的过程中没有中间体介导，而是受体在 3 次裂解切割后直接传递到细胞核中^[10]。完整的 Notch 信号通路由 Notch 受体、Notch 配体、相关酶、转录因子 (CBF-1/suppressor of hairless/Lag1, CSL)、调节因子和 Notch 信号下游分子组成^[11]。在哺乳动物中由不同基因编码的 Notch 的 4 个受体分别为 (Notch1-4)^[12]，5 个经典配体分别是 DLL1(Delta-like1, DLL1)，DLL3，DLL4，Jag1(jagged1, Jag1) 和 Jag2^[13]。

Notch 受体是一种单次跨膜异源二聚体，由 Notch 细胞外结构域、跨膜区和 Notch 细胞内结构域 (Notch intracellular domain, NICD) 3 部分组成。细胞外结构域 (N 端) 包含 29-36 个表皮生长因子样重复序列 (epidermal growth factor-like repeats, EGF-R) 和一个负性调控区 (negative control region, NRR)^[14]。NRR 结构域由 3 个富含半胱氨酸的 Lin12-Notch 重复序列 (Lin12-Notch repeats, LNR) 和对切割位点至关重要的异源二聚体构成，在没有配体的情况下 NRR 可以阻止受体激活^[15]。经典 Notch 信号通路中 Notch 受体在内质网中合成后，在高尔基体中被 furin 样蛋白酶切割成异源二聚体 (S1 切割) 并运送到细胞膜^[16]，Notch 信号受体与相邻细胞的 Notch 配体结合。在 Neur 或 Mib 泛素化后 NRR 结构域被扩展，Notch 受体细胞外结构域中的去整合素金属蛋白酶 (A disintegrin and metalloproteinase, ADAM) 酶切已经暴露的 S2 位点。S2 位点被切割后 Notch 受体剩余部分称为 Notch 胞外截短体 (Notch extracellular truncation, NEXT)，NEXT 可以进一步被细胞膜上的 γ -分泌酶在跨膜区域的 (S3) 位点处剪切成 NICD，随后 NICD 进入细胞质或转移到细胞核，与其他信号通路相互作用。进入细胞核的 NICD 与 CSL 结合进而调控基因的转录^[17]。NICD 与 CSL 结合后可以改变 CSL 的构象，使其由转录抑制因子转变为转录激活因子并募集转录辅助激活因子 (mastermind-like, MAML)，形成 NICD/MAML/CSL 三元复合物，进而启动下游相关基因 Hes，Hey 的表达^[18]。Notch 信号通路可以决定细胞命运^[19-23]，相关研究见表 1。

表 1 | Notch 信号通路对细胞命运的影响研究汇总

研究者	发表年份	Notch 信号通路中相关变化成分	细胞命运的影响
ZHAO 等 ^[19]	2021	Notch1, Notch3	促进雄性小鼠生殖细胞有丝分裂的阻滞进程，调节细胞周期
XIANG 等 ^[20]	2021	Notch1, Jag1	通过抑制 Notch 信号，抑制肝癌细胞增殖并诱导癌细胞凋亡
ZHANG 等 ^[21]	2021	Hes1	促进细胞分化，改善葡萄糖稳态
姚弘毅等 ^[22]	2022	Notch1, Jag1	Notch 信号通路可以调控骨关节炎患者软骨细胞凋亡
林飞太等 ^[23]	2023	Notch1	促进细胞增殖和软骨基质合成

间充质干细胞的生物学特性受到诸多因素的调节，Notch 信号通路在调控间充质干细胞的自我增殖与分化成其他细胞过程中起着重要作用^[24]，见图 3。



图注：MSC 为间充质干细胞；Delta，Jag1 为 Notch 信号通路配体；S1，S2 和 S3 为 3 次裂解切割；ADAM 为去整合素金属蛋白酶；NICD 为 Notch 胞内结构域； γ -Secretase 为 Notch 信号通路抑制剂；Furin 为一种内切蛋白酶；Hes 和 Hey 为下游关键靶基因；CSL 为细胞内效应分子；MAML 为转录辅助激活因子

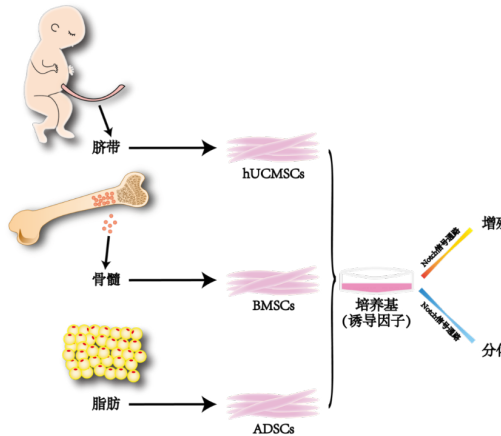
图 3 | Notch 信号通路的形成传导机制图

通讯作者的观点评述：

此部分描述了 Notch 信号通路的构成，总结了 Notch 信号通路对细胞命运的影响，包括影响细胞周期、细胞增殖和细胞分化等作用。从研究结果可以看出 Notch 信号通路通过受体与配体结合，受体经过剪切处理后进入细胞核，在细胞核内与 CSL 结合，进而形成复合物启动下游基因。此部分从 Notch 信号通路构成的多组分角度分析说明 Notch 信号通路在调控间充质干细胞的增殖与分化过程中将发挥重要作用。

2.2 Notch 信号通路调节不同来源间充质干细胞的增殖与分化 间充质干细胞的来源种类繁多，在人体内广泛分布，可以从成人的骨髓、内脏和脂肪等处获得，研究表明骨髓来源的间充质干细胞 (bone mesenchymal stem cell, BMSC) 临床使用最普遍，目前诸多文献报道骨髓间充质干细胞被更好的记录用于临床试验中且数据相对完善；脂肪来源的间充质干细胞 (adipose mesenchymal stem cell, ADSC) 的获得方式对比于骨髓间充质干细胞的获得方式对人的侵入性更小，安全性更高并可以大量获得^[25]，而被广泛运用；新生儿的脐带也是间充质干细胞来源的重要途径^[26]，婴儿脐带来源的间充质干细胞 (human umbilical cord mesenchymal stem

cell, hUCMSC) 向脂肪定向分化能力较弱^[27], 但是对比于骨髓间充质干细胞其形成纤维细胞集落的能力明显更高且增殖能力更强。不同来源的间充质干细胞在增殖和分化能力上因所处不同微环境而有其独有的特性, 但同样都受到 Notch 信号通路的调节。Notch 信号通路通过受体与配体的结合后, 经过分泌酶剪切, 释放 NICD 进入细胞质并移位至细胞核内。在细胞核内, NICD 与其他转录因子结合形成转录激活复合物, 进而激活下游基因 Hes 及 Hey 的表达, 发挥调控骨髓、脂肪和脐带间充质干细胞增殖与分化的作用, 见图 4。



图注: hUCMSCs 为脐带间充质干细胞; BMSCs 为骨髓间充质干细胞; ADSCs 为脂肪间充质干细胞
图 4 | Notch 信号通路调节不同来源间充质干细胞的增殖与分化

骨髓间充质干细胞的增殖与分化受到 Notch 信号通路的调节, 临床上, 骨髓间充质干细胞同时也被用作种子细胞定向分化为不同的靶细胞进行多种疾病治疗。研究发现通过非典型趋化因子 CXCR7 上调 Notch1 受体的同源配体 Jag1 使 Notch 信号通路激活传导, 可以在体内或体外显著促进骨髓间充质干细胞向血管样细胞分化^[28]。另一项研究表明通过 siRNA 干扰 Notch1 受体或者 γ -分泌酶抑制剂 (DAPT) 抑制 Notch 信号可以降低骨髓间充质干细胞的增殖^[29]。同样 Notch 信号通路也可以调节脂肪间充质干细胞的生物活性, 中药杜仲籽总苷通过抑制 Notch 信号通路的 Hes1 和 Hey1 表达进而促进了脂肪间充质干细胞的成骨分化^[30]。脂肪间充质干细胞的增殖能力比骨髓间充质干细胞的增殖能力更强。分别激活或抑制 Notch 信号通路并对脂肪间充质干细胞增殖进行评估发现, 可以利用内源性 Notch 信号调节脂肪间充质干细胞的增殖, 通过慢病毒转染 Notch1 细胞内结构域可以部分恢复通过 DAPT 所抑制脂肪间充质干细胞增殖的活性, 脂肪间充质干细胞的增殖可能部分依赖于丝裂原活化蛋白激酶和下游 Notch 信号元件之间的串扰^[31]。同脂肪间充质干细胞一样, Notch1 基因的表达上调能显著促进脐带间充质干细胞的增殖^[32]。实验发现人参皂苷 Rg1 通过抑制 Notch1 的表达能增强脐带间充质干细胞向神经干细胞诱导定向分化的能力^[33]。

通过调节间充质干细胞的增殖, 保证提供具有足够数量的间充质干细胞移植是其治疗各种疾病的基础。调控 Notch 信号通路的表达水平是促使间充质干细胞增殖的有效手段之一。Notch 信号通路的表达在不同来源的间充质干细胞增殖过程中的调控有所差异。在未添加诱导剂的情况下, 骨髓间充质干细胞和脐带间充质干细胞的情况大致相同, 即激活 Notch 信号可以促进增殖^[34], 反之则抑制。DENG 等^[35]采用 Notch 信号通路上游的血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 对骨髓间充质干细胞进行干预发现, Notch 信号通路的激活能改善血管再生障碍性贫血的间充质干细胞增殖降低现象, 而 Notch 信号通路的抑制则会加剧血管再生障碍性贫血患者的间充质干细胞增殖抑制。但也有研究发现在脂肪间充质干细胞增殖过程中激活 Notch 信号通路会抑制脂肪间充质干细胞的增殖, 反之则促进增殖^[36]。

Notch 信号通路如何调控间充质干细胞的增殖与分化不是简单地用其高表达促进干细胞增殖或低表达促进干细胞分化就能概括, 在间充质干细胞定向分化的过程中, 有诸多原因影响 Notch 信号受体或者配体的表达, 甚至导致实验结论截然相反^[37-40], 见表 2。造成这种情况的原因可能与间充质干细胞来源于不同组织及不同物种有关, 也有可能间充质干细胞被诱导成不同的靶细胞有关。

表 2 | 不同因素影响 Notch 信号通路调控间充质干细胞的增殖与分化

研究者	发表年份	Notch 信号通路影响间充质干细胞分化的影响因素
NA 等 ^[37]	2015	相同物种不同组织来源的间充质干细胞: 下调 Notch 信号通路可以抑制人类脐带来源的间充质干细胞分化
HE 等 ^[29]	2019	下调 Notch 信号通路可以促进人类骨髓来源的间充质干细胞分化
高志红等 ^[38]	2019	分化成不同靶细胞: 下调 Notch 信号通路可以促进间充质干细胞分化为神经样细胞
WEI 等 ^[28]	2020	下调 Notch 信号通路可以抑制间充质干细胞分化为血管样细胞
吴结枝等 ^[39]	2021	不同物种来源的相同组织间充质干细胞: 下调 Notch 信号通路可以促进大鼠骨髓来源的间充质干细胞分化
LI 等 ^[40]	2023	下调 Notch 信号通路可以抑制人类骨髓来源的间充质干细胞分化

通讯作者的观点评述:

不同组织来源的间充质干细胞虽然都有增殖和分化能力, 但当前已有研究表明不同种类的间充质干细胞其增殖和分化能力有所差异。Notch 信号通路作为决定细胞命运的通路之一, 可以调控不同来源的间充质干细胞增殖与分化。分析以往的实验和研究表明, 不能笼统的概括认为激活 Notch 信号通路就是促进增殖或者分化。

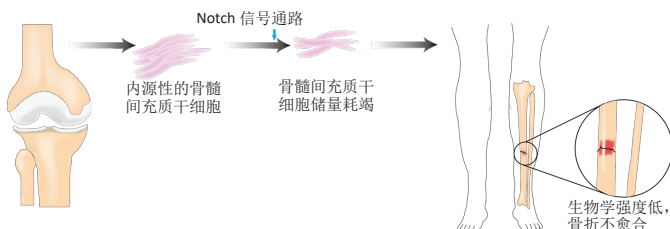
2.3 Notch 信号通路在调控间充质干细胞分化为不同靶细胞中的表达及临床意义

间充质干细胞除了基本的三系分化外, 还能定向分化成许多特定的靶细胞, 比如间充质干细胞可以分化为肝样细胞、心肌细胞或神经细胞等, 其分化潜能的差异主要依赖于培养基中诱导因子的种类。由于目前临床上对于间充质干细胞治疗各种难治性疾病的需要, 检测和调控间充质干细胞增殖和分化至关重要。Notch 信号通路通过相邻细胞之间的作用传递信息, Notch 受体与配体 Jag 或 DLL 结合后被蛋白酶裂解, 然后经 γ -分泌酶在跨膜结构域裂解, 生成 NICD 并易位至细胞核, 与转录因子结合后通过下游靶基因 Hes, Hey 在分化成不同的靶细胞过程中调控分化的具体进程。但目前大部分研究都集中在 Notch 信号通路调控间充质干细胞分化成骨、软骨和脂肪中的影响, 却少有在其分化成其他靶细胞时对其自身信号通路表达的探究与总结。文章总结后发现, Notch 受体及其配体的表达水平在间充质干细胞分化成不同的靶细胞中是不同的, 甚至结论完全相悖, 如抑制 Notch 信号通路可以促进间充质干细胞向骨细胞分化, 但是在间充质干细胞向血管样细胞分化的过程中抑制 Notch 信号通路的表达反而会抑制间充质干细胞的增殖。

2.3.1 Notch 信号通路调控间充质干细胞向骨细胞分化 间充质干细胞成骨分化是目前研究间充质干细胞定向分化最多的方向之一。从表观遗传学角度讲, 骨髓间充质干细胞分化为成骨细胞的潜能比其他来源的间充质干细胞更高^[41]。分析骨髓间充质干细胞分化为骨细胞过程中 Notch 受体及其配体的表达情况发现, Notch 信号通路中受体与配体的表达水平对骨髓间充质干细胞分化的影响很大。通过 siRNA 干预 Notch1 受体, 以及用 Notch 信号通路抑制剂 DAPT 对 Notch 信号通路进行干预发现 Notch1 的表达降低可以促进骨髓间充质干细胞的增殖^[29], 表明 Notch1 可以抑制骨髓间充质干细胞向骨细胞分化。Notch1 的激活可能导致成骨关键转录因子 Runx2 的表达以及转录活性受抑制, 但是调控间充质干细胞成骨分化不仅仅只有 Notch1 受体, 还可通过激活 Notch2、Notch4、Jag1 以及抑制 Notch3 增强间充质干细胞成骨分化。总之, 在骨髓间充质干细胞向骨细胞分化的过程中, Notch 信号通路其受体与配体发挥了重要的调节作用。

事实上, 一直以来对于 Notch 调控间充质干细胞向骨细胞分化众说纷纭, 有研究者认为 Notch 信号通路的激活抑制了间充质干细胞成骨细胞的分化, 因为 NICD 或 Hey1 的物理相互作用抑制 Runx2 活性, 且在缺氧环境下通过激活 Notch 信号通路的确可以抑制骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化^[42]。但是也有研究者发现固定化的 Jag1 模拟配体通过 NICD 的上调激活 Notch 信号转导, 可以导致间充质干细胞成骨分化增强^[43], 这些差异的结果可能与间充质干细胞的供体来源不同物种有关^[44-45]。

临床上有 10%–20% 的骨折患者会出现骨折不愈合，最终导致长期甚至终身残疾。数据表明在骨折修复期间骨骼愈合除通过骨周围和软组织内骨祖细胞的增殖和分化外，骨髓间充质干细胞也同样发挥着关键作用，临床上患者骨髓间充质干细胞的减少与骨折不愈合息息相关^[46]。有研究证实，在骨祖细胞中特异性下调 Notch 信号会导致骨量早期增加，骨髓间充质干细胞细胞群失去祖始状态，最终骨髓间充质干细胞储量耗尽^[47]，生物力学强度降低，骨折不易愈合，见图 5。在骨骼愈合期间 Notch1 的下调会导致软骨的面积增大，骨组织减少^[48]，而配体 Jag1 的下调则会导致骨量减少增加骨折风险^[49]，探究 Notch 信号通路调控间充质干细胞增殖与分化的具体机制，进而帮助骨折患者在骨折愈合期间促进骨组织的形成有至关重要的意义。



图注：Notch 信号通路的下调会导致内源性的骨髓间充质干细胞失去祖始状态，进而导致骨髓间充质干细胞储量耗竭，骨骼生物强度降低，骨折愈合缓慢

图 5 | Notch 信号通路表达下调影响骨骼中间充质干细胞的储量

2.3.2 Notch 信号通路调控间充质干细胞向脂肪细胞分化 Notch 信号通路的表达水平同样影响间充质干细胞成脂分化，但是 Notch 信号通路在调控间充质干细胞向脂肪定向分化过程中的作用一直都争议不断，原因在于单个 Notch 受体的作用会因为实验条件而出现较大的差异。尽管研究发现通过许多方法抑制 Notch 信号通路可以增强间充质干细胞的成脂分化^[50-53]，但是 Notch 单个受体对成脂的作用却少有分析。通过比较 Notch1 和 Notch3 在体外诱导成脂期间的表达发现，在脂肪生成的早期阶段 Notch3 被上调，Notch1 下降，而成脂诱导 3 d 后 Notch1 的表达上调，Notch3 下降^[54]。因此，在间充质干细胞成脂分化的早期 Notch3 的表达是必要的，在此之后抑制 Notch1 的表达可以促进脂肪的形成。

目前，由于脂肪细胞在人体内占有一定的比例，且体脂率的变化在一定程度上对人体健康的影响并不明显，故调控间充质干细胞向脂肪细胞分化的临床应用较少。但有些疾病同样需要调控间充质干细胞向脂肪细胞转换。过量或不足的脂肪细胞是某些病理状况的一种特征，比如再生障碍性贫血症患者骨和骨髓脂肪之间的稳态紊乱。有研究者提出，在骨髓中间充质干细胞被默认编程分化为脂肪细胞，并且人们随着衰老成骨细胞会受到损害，导致脂肪生成过多^[55]，寻找调控间充质干细胞脂肪分化的策略成为该领域的一个重要问题。研究表明，可以通过下调 Notch 信号通路的表达促进由 PTEN-P13K/Akt/mTOR 通路介导的人骨髓间充质干细胞向脂肪分化^[50]，Notch 信号传导可能作为未来临床上调节间充质干细胞向脂肪细胞分化进而治疗相关疾病的新靶点。

2.3.3 Notch 信号通路调控间充质干细胞向软骨细胞分化 关节软骨由软骨细胞和细胞外基质组成，成软骨细胞分化是间充质干细胞三系分化中的重要能力之一，Notch 信号通路的表达可以影响间充质干细胞的软骨分化^[56]。王勇超等^[57]通过过表达一种长链非编码 RNA 显著降低 Notch1 和 Hes1 的蛋白表达，进而促进间充质干细胞向软骨细胞分化。可溶性 Jag1 短暂下调 Notch 信号也可以用于提高间充质干细胞成软骨分化能力^[58]，这可能是通过下调 Notch 信号可以促进软骨转录因子 Sox9 和胶原蛋白 II 型启动子的表达^[59-60]。但另一种观点认为，Notch 信号通路的表达上调促进了间充质干细胞的软骨分化，JEONG 等^[61]评估了间充质干细胞向软骨分化前期 Notch 信号通路各受体以及配体表达，发现只有 Notch3 在分化的前 4 d 高表达，其他受体并无变化，5 个配体中只有 Jag1 在软骨分化过程中被逐渐诱导，通过 DAPT 与原代间充质干细胞共培养发现 DAPT 可以抑制间充质干细胞向软骨分化，造成以上差异的可能不是因为 Notch 信号表达的不同时期有关，在分化开始后需关闭 Notch 信号，但是在软骨分化的初始期 Notch 信号的临时激活也很重要，而持续激活的 Notch 信号通路反而会通过中断 Sox9 和胶原蛋白 II 型启动子

的表达，进而抑制间充质干细胞成软骨分化^[60-61]。

关节损伤以及关节退行性变一直以来困扰了许多的患者，由于人体自身的软骨细胞有限以及软骨修复的局限性，亟需找到一种大量高效修复的方法。目前基于组织工程的再生策略，在临床上采用以 Notch 信号通路为靶点调控间充质干细胞修复受损关节软骨是非常有前景的策略。

2.3.4 Notch 信号通路调控间充质干细胞向神经样细胞分化 神经细胞属于终末期细胞，这是一种连续不断死亡且不再增殖的过程，解决神经损伤相关疾病一直以来都备受现代医学的重视。间充质干细胞可以分化成神经样细胞，Notch 信号通路的表达水平可以调控此过程。实验发现，在间充质干细胞向神经样细胞诱导的 7 d 后，Jag1 的表达显著降低，在诱导的第 14 天时 Jag1、Jag2 和 Hes1 的表达都有显著的降低^[62]，下调 Notch1 的表达可以促进间充质干细胞向神经样细胞分化^[38]。但是王志敏^[36]通过研究 Notch 信号通路对间充质干细胞向神经样细胞分化的影响，发现激活 Notch 信号通路反而会促进间充质干细胞向神经样细胞分化，而抑制 Notch 信号通路则会起到反作用。以上实验分别采用了不同物种及不同组织来源的间充质干细胞，造成以上差异的原因可能是间充质干细胞的来源不同导致。

近年来，运用间充质干细胞治疗神经相关疾病取得了一定的成果。动物实验与临床治疗均证明间充质干细胞治疗神经系统疾病的有效性和巨大的应用前景^[63]，通过调控 Notch 信号通路的表达，不仅可以减轻神经元的损伤还可以增强间充质干细胞向神经细胞样细胞的分化能力^[64-65]。

2.3.5 Notch 信号通路调控间充质干细胞向血管样细胞分化 近年来间充质干细胞向血管样细胞分化的研究逐渐成为干细胞领域的焦点之一，经证实间充质干细胞不但有助于推动血管成熟和调节血管功能^[66]，而且能够在诱导血管生成因子的刺激下分化为血管内皮谱系细胞，并进一步形成毛细血管样网络结构^[67]。通过血管内皮诱导培养基对间充质干细胞向血管内皮细胞进行诱导，发现 Notch1、Notch4、DLL4、Hes1 和 Hes5 等相关因子的表达随着时间的增加而增加，加入 DAPT 进行干预后发现管状结构对比正常诱导组显著减少^[68]。Notch 信号通路在间充质干细胞向血管进行分化过程中起促进作用，其通过与血管内皮生长因子信号互相作用一起调节血管的生成^[28]。不但如此，通过过表达 Notch1 还可以提高间充质干细胞分泌的细胞外囊泡，并进一步促进血管的生成^[69]。

间充质干细胞的促进血管新生作用在治疗缺血性脑卒中效果良好，但是实际上单纯间充质干细胞的移植治疗效果与预期效果相比有差距，主要是因为干细胞向梗死区迁移能力有限。Notch 信号通路可以促进干细胞向梗死灶区域迁移，进而显著提高促进血管的生成效率^[70]。以 Notch 信号通路为靶点，未来在临床上治疗血管相关疾病可能会产生一种新的治疗思路。

2.3.6 Notch 信号通路调控间充质干细胞向肝样细胞分化 间充质干细胞还可以分化为肝样细胞，这对目前以肝移植做为终末期肝病唯一治疗手段的患者来讲是一大福音。以 Notch 信号通路的受体或配体作为靶点，调控间充质干细胞分化是目前研究的热点。Numb 是一种进化高度保守的基因，其对 Notch 信号起着负调节的作用，通过调控 Numb 水平进而影响 Notch 的表达，可以决定间充质干细胞分化为肝样细胞或胆管样细胞，Notch 信号的下调可以促进间充质干细胞向肝样细胞分化^[71]。将含有肝细胞生长因子 (hepatocyte grow factor, HGF) 和成纤维生长因子 4 (fibroblast growth factor, FGF-4) 的培养基诱导间充质干细胞向肝样细胞分化，并检测 Notch 信号通路受体及配体的表达情况发现，随着间充质干细胞的分化，对比于未加 HGF 和 FGF-4 的培养基的对照组，Notch1 蛋白的表达逐渐降低，且若抑制 Notch1 的表达会进一步提高诱导的分化率^[72]。通过诱导间充质干细胞向肝样细胞分化，第 21 天检测到细胞中的 Notch1、Notch2、Notch3、Jag2、Delta1 和 Delta3 明显低于第 0、7、11 天^[73]。上调 Jag1 激活的 Notch 信号后间充质干细胞分化被阻滞，这是因为 Notch 信号的激活导致 Hes1 和 Hey1 的表达水平增高，进而抑制了间充质干细胞的白蛋白表达^[73]。

目前已有许多国家开始在临床上尝试用间充质干细胞治疗肝脏相关疾病，并获得了不错的效果。在 2012 年，有研究对脐带来源的间充质干细胞治疗乙型肝炎患者的效果进行了评估，结果显示间充质干细胞注射后降低了终末期肝病模型的分值^[74]。不但如此，间充质干细胞治疗慢性肝衰竭、丙型肝炎病毒相关性肝硬化和酒精性肝硬化等肝脏相关疾病



都有较好的疗效。而以 Notch 通路作为靶点，提高间充质干细胞在体内分化为肝样细胞的效率，可以提高间充质干细胞介导的治疗效果。

2.3.7 Notch 信号通路调控间充质干细胞向心肌样细胞分化 近年来，间充质干细胞在临床上治疗心血管相关疾病的研究一直在进行，且取得了不错的结果^[75]。临床研究表明，间充质干细胞有助于心肌梗死和扩张型心肌病等疾病后的心脏修复，间充质干细胞中的 Notch1 信号的表达水平在心肌细胞的形成过程中起着重要作用。Notch1 是间充质干细胞心肌分化中主要表达的 Notch 受体，当间充质干细胞过量表达 NICD 具有活性的 Notch1 信号时，可以促进间充质干细胞分化成心肌样细胞和内皮细胞谱系^[76-77]，而且 Notch1 信号的激活还可以减轻缺血性损伤，减少心肌纤维化并改善心脏功能^[78]。

不过值得注意的是，虽然临床试验均已证明骨髓、脂肪和脐带来源的间充质干细胞在治疗心血管疾病方面是可行的，但间充质干细胞的来源与其治疗潜力之间的差异性仍然不确定。因此，通过以 Notch 信号的受体或配体为靶点调控间充质干细胞^[79-80]，用于治疗心脏疾病在未来还需要大规模和精心设计的随机临床试验，进而去分析具体的治疗效果和作用机制。

文章总结了充质干细胞分化成不同靶细胞过程中 Notch 受体与配体的表达情况研究成果，见表 3。

表 3 | 间充质干细胞分化成不同靶细胞过程中 Notch 受体与配体的表达情况研究汇总

诱导形成的靶细胞	上调的 Notch 受体或配体	下调的 Notch 受体或配体	应用意义
成骨细胞	Notch2 ^[40] , Notch4 ^[79] , Jag1 ^[80] , Notch3 ^[54]	Notch1 ^[29] , Notch3 ^[79]	通过靶向调控可以使得成骨关键转录因子 Runx2 的表达上调，进而促进间充质干细胞成骨细胞分化
脂肪细胞	Notch3 ^[54]	Notch1 ^[54]	通过调控脂肪关键转录因子 PPAR 的表达，促进间充质干细胞分化成脂肪细胞
软骨细胞	Notch3, Notch2, Jag1 ^[51]	Notch1 ^[57]	Notch 信号通路的表达改变会导致成软骨相关因子 Sox9 及 II 型胶原蛋白表达的变化，进而影响间充质干细胞分化形成软骨细胞的能力
神经样细胞	Notch3 ^[36]	Notch1 ^[38] , Jag1, Jag2 ^[62]	调控 Notch 信号通路的受体及配体上调神经分化发育关键因子 Mash1 的表达，进而促进间充质干细胞分化为神经样细胞
血管样细胞	Notch1, Notch4, Jag1 ^[28] , DLL4 ^[68]	未描述	上调 Notch 信号通路受体或配体的表达，可观察到间充质干细胞向血管样细胞分化过程中管状结构的增加
肝样细胞	未描述	Notch1 ^[72] , Notch2, Notch3, Jag2, Delta1, Delta3 ^[73]	通过下调 Notch 信号通路的受体或配体，发现间充质干细胞向肝样细胞分化过程中，肝细胞标志物基因和蛋白表达增强，促进间充质干细胞向肝样细胞分化
心肌样细胞	Notch1 ^[76]	未描述	靶向激活 Notch1 可以促进间充质干细胞向心肌样细胞谱系分化

通讯作者的观点评述：

目前已有大量临床试验表明，间充质干细胞在治疗各种难治性疾病中取得了一定的效果。细胞移植后可与免疫细胞相互作用，调节人体的免疫功能。在 Notch 信号通路调控间充质干细胞分化成不同的靶细胞过程中，其受体和配体的表达水平存在着差异，这使得以 Notch 信号通路为靶点的药物目前还很难应用于临床。作者不仅描述了 Notch 信号通路在调控间充质干细胞分化成不同靶细胞的表达水平和分化机制，还介绍了 Notch 信号通路为靶点调控间充质干细胞治疗不同疾病的临床意义。

2.4 Notch 信号通路在不同种属间充质干细胞分化过程中的表达差异 尽管人来源的间充质干细胞和其他动物来源的间充质干细胞在表面标志物和三系分化能力等基本特征方面有着相似之处，但是已经有研究证明不同物种间间充质干细胞的增殖与分化能力有着明显的差异性^[81]。

调控 Notch 信号通路作为一种影响间充质干细胞分化的手段，需要厘清 Notch 信号通路在不同物种之间的间充质干细胞分化过程中的表达情况。经典 Notch 激活通过 2 个相邻细胞的细胞表面 Notch 受体与配体的接触而激活，激活后被蛋白酶裂解，在此基础上 γ -分泌酶在跨膜结

构域进一步切割，生成 NICD 并易位至细胞核，与转录因子 CSL 结合后使其共阻遏物被去除，随后募集 MAML 形成三元转录复合物，激活下游碱性-螺旋-环-螺旋 (basic-helix-loop-helix, bHLH) 转录抑制因子家族成员转录，进而调控不同种属相同组织来源的间充质干细胞分化。以骨髓间充质干细胞成骨分化的实验举例，任锐等^[82]研究证明中高浓度的水蛭素可以通过上调 VEGF/Notch1 信号通路抑制人骨髓间充质干细胞的凋亡，并上调 Runx2 等成骨早期分化标志物的表达，进而促进人骨髓间充质干细胞成骨分化。然而在小鼠来源的骨髓间充质干细胞分化成骨过程中，抑制剂 DAPT 导致 Notch 信号的瞬时抑制会暂时促进小鼠骨髓间充质干细胞分化并增加成骨细胞生成^[83]。吴桔枝等^[39]通过药物调控 Notch 信号通路，上调 Notch 信号通路中的 Notch1, Jag1 和 Hes 的表达，发现可以促进大鼠来源的骨髓间充质干细胞成骨分化，这一点与人类骨髓间充质干细胞类似。

不同来源的间充质干细胞的差异性研究干细胞靶向药物所必须考虑的问题，以同种异体的间充质干细胞和异种异体的间充质干细胞作为干细胞靶向治疗手段差别甚大，并且 Notch 信号通路在调控不同物种的间充质干细胞分化过程中受体和配体的表达有所不同^[80]。

3 总结与展望 Summary and prospects

3.1 既往他人在该领域研究的贡献和存在的问题 间充质干细胞分布于许多组织器官当中，其有着排异性小、安全性高等优势，被广泛应用于临床和科研当中。既往研究人员对 Notch 信号通路调控间充质干细胞的增殖与分化进行了大量的研究，但大多仅仅停留在 Notch 信号通路调控某种单一来源的间充质干细胞的增殖与分化，或者在分化成某种单一靶细胞过程中探究 Notch 受体或配体的表达情况。虽有部分的研究发现了影响 Notch 调控间充质干细胞因素的复杂性，但大部分只讨论了一部分的因素，如不同来源的间充质干细胞影响 Notch 信号通路的表达情况或者在分化的不同阶段 Notch 信号通路的表达有所不同，并没有全方位去介绍可能的影响因素。

3.2 作者综述区别于他人他篇的特点 研究 Notch 信号通路对间充质干细胞的增殖与分化不难发现，不能再单单去认为 Notch 信号通路上调促进干细胞增殖，或者下调促进其分化。许多因素影响 Notch 信号对间充质干细胞的调控，比如 Notch 通路对不同物种来源的间充质干细胞增殖与分化的调控能力有所差异；Notch 信号通路对同个物种不同来源的间充质干细胞调控能力有所差异；间充质干细胞在分化成不同靶细胞情况下 Notch 的表达有所差异；Notch 信号通路在间充质干细胞分化过程中随着细胞发育的推移其表达也有所差异；Notch 信号通路受体和配体与其他信号通路的互相作用也会导致其表达有所差异等，在未来的干细胞治疗技术的研发中，研究人员应该全方位去考量。该综述结合了国内外基于 Notch 信号通路调控间充质干细胞增殖与分化的研究，首次综述了间充质干细胞在分化成不同靶细胞时 Notch 受体和配体的表达情况，分析了 Notch 信号通路在调控间充质干细胞分化成不同靶细胞的临床意义，并全面展现 Notch 信号通路调控间充质干细胞增殖与分化的相关影响因素的复杂性。

3.3 综述的局限性 Notch 信号通路调节间充质干细胞的增殖与分化是一个非常庞大的系统，文章虽详细探讨了 Notch 信号通路调控间充质干细胞的增殖与分化，但是 Notch 信号通路还与 Wnt, MAPK, TGF- β 或 Hedgehog 等信号通路互相交错形成一个庞大的信号通路网，其中还有很多机制需要通过实验去进一步探究^[84-87]。作者虽尽可能的检索了目前已发表关于 Notch 信号通路调控间充质干细胞增殖与分化的相关文章，但是由于实验都局限于大鼠、兔等动物模型，无法在临床领域进一步验证方案的可行性。

3.4 综述的重要意义 以 Notch 信号通路为靶点，对间充质干细胞治疗各种相关疾病进行精确调控的理论依据目前仍有不足。文章结合当前的研究进展，全面总结 Notch 信号通路调控间充质干细胞增殖与分化的研究，并细致地分析了间充质干细胞分化成不同靶细胞 Notch 受体及配体的表达情况及临床意义，综述各种可能会影响 Notch 信号通路调控间充质干细胞增殖与分化的因素。文章提供的新思路有望为未来干细胞靶向治疗各种疾病提供帮助，并为相关领域的研究人员提供一定的理论借鉴。

3.5 课题组专家对未来的建议 干细胞治疗已成为再生医学领域的热门话题,许多研究证实以 Notch 信号通路为靶点可以调控间充质干细胞的增殖与分化,且在动物与细胞实验中显示出明显的效果。正如文章所描述的,很多实验存在相反的结论。文章相对全面地归纳了 Notch 信号通路调控间充质干细胞增殖与分化的影响因素,但具体的影响因素以及机制可能还需要大量的基础实验。尤其是目前以 Notch 信号通路为靶点调控间充质干细胞治疗各种相关疾病的临床试验较少,后续研究还需要将机制进一步阐明,进而加速干细胞向临床转化的效率。

作者贡献: 王雪沁负责综述构思设计及写作。周林、李林材和邹征伟负责文献的检索。唐兴坤和卢文明负责文献的总结。陈文杰和汪月负责文章校对。通讯作者叶俊松负责项目指导与审核。

利益冲突: 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让: 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范: 该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

[1] SACHAN N, SHARMA V, MUTSUDDI M, et al. Notch signalling: multifaceted role in development and disease. *FEBS J*. 2023. doi: 10.1111/febs.16815.

[2] HOANG DM, PHAM PT, BACH TQ, et al. Stem cell-based therapy for human diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):272.

[3] 何龙, 云蔓, 吴薇薇, 等. lncRNA GAS5 调控 Notch 通路对炎症环境下骨髓干细胞成骨分化的影响 [J]. *实用口腔医学杂志*, 2022,38(6):730-736.

[4] YUAN M, HU X, YAO L, et al. Mesenchymal stem cell homing to improve therapeutic efficacy in liver disease. *Stem Cell Res Ther*. 2022;13(1):179.

[5] LEONG DJ, SUN HB. Mesenchymal stem cells in tendon repair and regeneration: basic understanding and translational challenges. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1383(1):88-96.

[6] SOLTANI L, MAHDAVI AH. Role of signaling pathways during cardiomyocyte differentiation of mesenchymal stem cells. *Cardiology*. 2022;147(2):216-224.

[7] WANG Y, ZHANG F, YAO B, et al. Notch4 participates in mesenchymal stem cell-induced differentiation in 3D-printed matrix and is implicated in eccrine sweat gland morphogenesis. *Burns Trauma*. 2023;11:tkad032.

[8] CHEN Q, TESMER JIG. G protein-coupled receptor interactions with arrestins and GPCR kinases: the unresolved issue of signal bias. *J Biol Chem*. 2022;298(9):102279.

[9] MAJUMDER S, CRABTREE JS, GOLDE TE, et al. Targeting Notch in oncology: the path forward. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(2):125-144.

[10] SIEBEL C, LENDAHN U. Notch signaling in development, tissue homeostasis, and disease. *Physiol Rev*. 2017;97(4):1235-1294.

[11] ZHANG Z, WU W, SHAO Z. NOTCH signaling in osteosarcoma. *Curr Issues Mol Biol*. 2023;45(3):2266-83.

[12] ZHOU B, LIN W, LONG Y, et al. Notch signaling pathway: architecture, disease, and therapeutics. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):95.

[13] HUANG Q, LI J, ZHENG J, et al. The carcinogenic role of the notch signaling pathway in the development of hepatocellular carcinoma. *J Cancer*. 2019;10(6):1570-1579.

[14] KOVALL RA, GEBELIN B, SPRINZAK D, et al. The canonical notch signaling pathway: structural and biochemical insights into shape, sugar, and force. *Dev Cell*. 2017;41(3):228-241.

[15] NOWELL CS, RADTKE F. Notch as a tumour suppressor. *Nat Rev Cancer*. 2017;17(3):145-159.

[16] HU B, PHAN SH. Notch in fibrosis and as a target of anti-fibrotic therapy. *Pharmacol Res*. 2016;108:57-64.

[17] SHIM YS, LEE HS, HWANG JS. Aberrant notch signaling pathway as a potential mechanism of central precocious puberty. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6):3332.

[18] GUO M, NIU Y, XIE M, et al. Notch signaling, hypoxia, and cancer. *Front Oncol*. 2023;13:1078768.

[19] ZHAO J, LU P, WAN C, et al. Cell-fate transition and determination analysis of mouse male germ cells throughout development. *Nat Commun*. 2021;12(1):6839.

[20] XIANG Z, MIAO Q, ZHANG J, et al. AB4 inhibits Notch signaling and promotes cancer cell apoptosis in liver cancer. *Oncol Rep*. 2021;45(6):112.

[21] ZHANG X, TAO J, YU J, et al. Inhibition of Notch activity promotes pancreatic cytokeratin 5-positive cell differentiation to beta cells and improves glucose homeostasis following acute pancreatitis. *Cell Death Dis*. 2021;12(10):867.

[22] 姚弘毅, 李霞霞, 梅其杰, 等. O3 抑制 Notch 信号通路减少 OA 大鼠软骨细胞凋亡的实验研究 [J]. *生物骨科材料与临床研究*, 2022,19(5):55-60.

[23] 林飞太, 林煜, 林钊, 等. Notch 信号通路对骨关节炎软骨细胞增殖和软骨基质合成的作用研究 [J]. *中国合理用药探索*, 2023,20(2):110-118.

[24] 韦沅汛, 陈锋, 林宗汉, 等. Notch 信号通路与骨质疏松症及中医药防治 [J]. *中国组织工程研究*, 2024,28(4):587-593.

[25] POMATTO M, GAI C, NEGRO F, et al. Differential therapeutic effect of extracellular vesicles derived by bone marrow and adipose mesenchymal stem cells on wound healing of diabetic ulcers and correlation to their cargoes. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):3851.

[26] NAJI A, EITOKU M, FAVIER B, et al. Biological functions of mesenchymal stem cells and clinical implications. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(17):3323-3348.

[27] JING Y, ZHOU J, GUO F, et al. Betaine regulates adipogenic and osteogenic differentiation of hAD-MSCs. *Mol Biol Rep*. 2023;50(6):5081-5089.

[28] WEI ST, HUANG YC, HSIEH ML, et al. Atypical chemokine receptor ACKR3/CXCR7 controls postnatal vasculogenesis and arterial specification by mesenchymal stem cells via Notch signaling. *Cell Death Dis*. 2020;11(5):307.

[29] HE Y, ZOU L. Notch-1 inhibition reduces proliferation and promotes osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells. *Exp Ther Med*. 2019;18(3):1884-1890.

[30] ZHOU Y H, XIE Q. Total glycosides from *Eucommia ulmoides* seed promoted osteogenic differentiation of adipose-derived mesenchymal stem cells and bone formation in ovariectomized rats through regulating Notch signaling pathway. *J Orthop Surg Res*. 2021;16(1):660.

[31] LOUGH DM, CHAMBERS C, GERMANN G, et al. Regulation of ADSC osteoinductive potential using notch pathway inhibition and gene rescue: a potential on/off switch for clinical applications in bone formation and reconstructive efforts. *Plast Reconstr Surg*. 2016;138(4):642e-652e.

[32] 常运光. Notch1 转染人脐带间充质干细胞治疗 SD 大鼠缺血性脑血管病的实验研究 [D]. 新乡: 新乡医学院, 2017.

[33] XIAO L, WANG M, ZOU K, et al. Effects of ginsenoside Rg1 on proliferation and directed differentiation of human umbilical cord mesenchymal stem cells into neural stem cells. *Neuroreport*. 2022;33(10):413-421.

[34] 梁学奇, 周慧, 武杰, 等. 细粒棘球蚴促进骨髓间充质干细胞的增殖 [J]. *中国组织工程研究*, 2022,26(19):3004-3010.

[35] DENG S, XIANG JJ, SHEN YY, et al. Effects of VEGF-notch signaling pathway on proliferation and apoptosis of bone marrow MSC in patients with aplastic anemia. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2019;27(6):1925-1932.

[36] 王志敏. miR-204-5p 过表达调控脂肪间充质干细胞生长特性和分化潜能的分子机制研究 [D]. 呼和浩特: 内蒙古大学, 2021.

[37] NA T, LIU J, ZHANG K, et al. The notch signaling regulates CD105 expression, osteogenic differentiation and immunomodulation of human umbilical cord mesenchymal stem cells. *PLoS One*. 2015;10(2):e0118168.

[38] 高志红, 左亚奇, 李鹏涛, 等. 黄芪甲苷 IV 诱导小鼠骨髓间充质干细胞向神经细胞分化机制的研究 [J]. *中药材*, 2019,42(7):1640-1645.

[39] 吴结枝, 鄢然, 刘湘琳, 等. 壮骨止痛胶囊调控 Notch 通路对去卵巢大鼠 Notch1、Jagged1、HES 蛋白的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2021,48(12):183-186, 227-228.

[40] LI SD, XING W, WANG SC, et al. Fibulin2: a negative regulator of BMSC osteogenic differentiation in infected bone fracture healing. *Exp Mol Med*. 2023;55(2):443-456.

[41] XU L, LIU Y, SUN Y, et al. Tissue source determines the differentiation potentials of mesenchymal stem cells: a comparative study of human mesenchymal stem cells from bone marrow and adipose tissue. *Stem Cell Res Ther*. 2017;8(1):275.

- [42] PFEIFFENBERGER M, DAMERAU A, LANG A, et al. Fracture healing research-shift towards in vitro modeling? *Biomedicines*. 2021;9(7):748.
- [43] DENG Y, LI R, WANG H, et al. Biomaterial-mediated presentation of jagged-1 mimetic ligand enhances cellular activation of notch signaling and bone regeneration. *ACS Nano*. 2022;16(1):1051-1062.
- [44] ZHAO Y, YANG R, BOUSRAOU Z, et al. Probing Notch1-Dll4 signaling in regulating osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells using single cell nanobiosensor. *Sci Rep*. 2022;12(1):10315.
- [45] KORNSTUTHISOPON C, CHANSAENROJ A, MANOKAWINCHOKE J, et al. Non-canonical Wnt signaling participates in Jagged1-induced osteo/odontogenic differentiation in human dental pulp stem cells. *Sci Rep*. 2022;12(1):7583.
- [46] SEEBACH C, HENRICH D, TEWKSBURY R, et al. Number and proliferative capacity of human mesenchymal stem cells are modulated positively in multiple trauma patients and negatively in atrophic nonunions. *Calcif Tissue Int*. 2007;80(4):294-300.
- [47] WANG C, INZANA J A, MIRANDO A J, et al. NOTCH signaling in skeletal progenitors is critical for fracture repair. *J Clin Invest*. 2016;126(4):1471-1481.
- [48] NOVAK S, ROEDER E, SINDER BP, et al. Modulation of Notch1 signaling regulates bone fracture healing. *J Orthop Res*. 2020;38(11):2350-2361.
- [49] DISHOWITZ MI, ZHU F, SUNDARARAGHAVAN HG, et al. Jagged1 immobilization to an osteoconductive polymer activates the Notch signaling pathway and induces osteogenesis. *J Biomed Mater Res A*. 2014;102(5):1558-1567.
- [50] SONG BQ, CHI Y, LI X, et al. Inhibition of Notch signaling promotes the adipogenic differentiation of mesenchymal stem cells through autophagy activation and PTEN-PI3K/AKT/mTOR pathway. *Cell Physiol Biochem*. 2015;36(5):1991-2002.
- [51] CHEUNG YM, CHOOK CY, YEUNG HW, et al. A wrong fate decision in adipose stem cells upon obesity. *Cells*. 2023;12(4):662.
- [52] WAN X, ZHU L, ZHAO L, et al. hPER3 promotes adipogenesis via hHSP90AA1-mediated inhibition of Notch1 pathway. *Cell Death Dis*. 2021;12(4):301.
- [53] ZHOU S, CHEN S, JIANG Q, et al. Determinants of stem cell lineage differentiation toward chondrogenesis versus adipogenesis. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(9):1653-1680.
- [54] LIU MC, LOGAN H, NEWMAN JJ. Distinct roles for Notch1 and Notch3 in human adipose-derived stem/stromal cell adipogenesis. *Mol Biol Rep*. 2020;47(11):8439-8450.
- [55] RIPPO MR, BABINI L, PRATTICIZZO F, et al. Low FasL levels promote proliferation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells, higher levels inhibit their differentiation into adipocytes. *Cell Death Dis*. 2013;4(4):e594.
- [56] OLDERSHAW RA, HARDINGHAM TE. Notch signaling during chondrogenesis of human bone marrow stem cells. *Bone*. 2010;46(2):286-293.
- [57] 王勇超, 栗钦, 林昕, 等. lncRNA GAS5 调控 Notch 通路对骨髓间充质干细胞软骨分化的影响 [J]. *山东医药*, 2021,61(35):26-30.
- [58] SUN J, LUO Z, WANG G, et al. Notch ligand Jagged1 promotes mesenchymal stromal cell-based cartilage repair. *Exp Mol Med*. 2018;50(9):1-10.
- [59] PAKVASA M, HARAVU P, BOACHIE-MENSAH M, et al. Notch signaling: Its essential roles in bone and craniofacial development. *Genes Dis*. 2021; 8(1):8-24.
- [60] ZIEBA JT, CHEN YT, LEE BH, et al. Notch signaling in skeletal development, homeostasis and pathogenesis. *Biomolecules*. 2020;10(2):332.
- [61] JEONG SY, HA J, LEE M, et al. Autocrine action of thrombospondin-2 determines the chondrogenic differentiation potential and suppresses hypertrophic maturation of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells*. 2015;33(11):3291-3303.
- [62] ZHANG J, YANG B, LUO L, et al. Effect of NTN and Lmx1 α on the Notch signaling pathway during the differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells into dopaminergic neuron-like cells. *Parkinsons Dis*. 2021;2021:6676709.
- [63] 何正义, 邹征伟, 罗耀玲, 等. 脂肪间充质干细胞治疗脑瘫大鼠的作用机理研究 [J]. *江西医药*, 2022,57(7):681-686, 689.
- [64] LONG Q, LUO Q, WANG K, et al. Mash1-dependent notch signaling pathway regulates GABAergic neuron-like differentiation from bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Aging Dis*. 2017;8(3):301-313.
- [65] 刘宗秀, 张紫薇, 成媛, 等. Notch 信号通路对脑缺血大鼠神经干细胞移植后神经再生的影响 [J]. *解剖学报*, 2020,51(1):15-20.
- [66] BELOGLAZOVA I, STEPANOVA V, ZUBKOVA E, et al. Mesenchymal stromal cells enhance self-assembly of a HUVEC tubular network through uPA-uPAR/VEGFR2/integrin/NOTCH crosstalk. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2022;1869(1):119157.
- [67] SHAO F, LIU R, TAN X, et al. MSC transplantation attenuates inflammation, prevents endothelial damage and enhances the angiogenic potency of endogenous MSCs in a model of pulmonary arterial hypertension. *J Inflamm Res*. 2022;15:2087-2101.
- [68] 秦浩添. 镁离子通过 Notch 通路促进骨髓间充质干细胞成血管分化的实验研究 [D]. 北京: 北京大学医学部, 2021.
- [69] XUAN W, KHAN M, ASHRAF M. Extracellular vesicles from notch activated cardiac mesenchymal stem cells promote myocyte proliferation and neovasclogenesis. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:11.
- [70] SHI W L, ZHAO J, YUAN R, et al. Combination of ligusticum chuanxiong and radix paeonia promotes angiogenesis in ischemic myocardium through notch signalling and mobilization of stem cells. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019;2019:7912402.
- [71] XU Y N, XU W, ZHANG X, et al. BM-MSCs overexpressing the Numb enhance the therapeutic effect on cholestatic liver fibrosis by inhibiting the ductular reaction. *Stem Cell Res Ther*. 2023;14(1):45.
- [72] 徐洪雨, 王瑞峰, 李宝杰. Notch-1 蛋白在诱导骨髓间充质干细胞向肝细胞分化中的表达 [J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2009,43(2):122-125.
- [73] KE Z, MAO X, LI S, et al. Dynamic expression characteristics of Notch signal in bone marrow-derived mesenchymal stem cells during the process of differentiation into hepatocytes. *Tissue Cell*. 2013;45(2):95-100.
- [74] SHI M, ZHANG Z, XU R, et al. Human mesenchymal stem cell transfusion is safe and improves liver function in acute-on-chronic liver failure patients. *Stem Cells Transl Med*. 2012;1(10):725-731.
- [75] MATHIASSEN AB, QAYYUM AA, JØRGENSEN E, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cell treatment in patients with ischaemic heart failure: final 4-year follow-up of the MSC-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(5):884-892.
- [76] DING R, JIANG X, HA Y, et al. Activation of Notch1 signalling promotes multi-lineage differentiation of c-Kit (POS)/NKX2.5 (POS) bone marrow stem cells: implication in stem cell translational medicine. *Stem Cell Res Ther*. 2015;6(1):91.
- [77] NIU P, ZHAO YQ, YU SQ, et al. Notch1 signaling enhances the differentiation of mesenchymal stem cells to cardiomyogenic cells. *Nanosci Nanotechnol Lett*. 2018;10(10):1380-1386.
- [78] KORE RA, JENKINS SV, JAMSHIDI-PARSIAN A, et al. Proteomic analysis of transcription factors involved in the alteration of ischemic mouse heart as modulated by MSC exosomes. *Biochem Biophys Rep*. 2023;34:101463.
- [79] BALLHAUSE TM, JIANG S, BARANOWSKY A, et al. Relevance of Notch signaling for bone metabolism and regeneration. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(3):1325.
- [80] ZHU F, SWEETWYNE MT, HANKENSON KD. PKC δ is required for Jagged-1 induction of human mesenchymal stem cell osteogenic differentiation. *Stem Cells*. 2013;31(6):1181-1192.
- [81] VOGA M, ADAMIC N, VENGUST M, et al. Stem cells in veterinary medicine-current status and treatment options. *Front Vet Sci*. 2020;7:278.
- [82] 任锬, 吉鸿涛, 韩磊, 等. 水蛭素上调 VEGF/Notch1 信号通路促进人骨髓间充质干细胞成骨分化 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2022,28(8):1154-1158.
- [83] WANG C, SHEN J, YUKATA K, et al. Transient gamma-secretase inhibition accelerates and enhances fracture repair likely via Notch signaling modulation. *Bone*. 2015;73:77-89.
- [84] LEE S, REMARK LH, JOSEPHSON AM, et al. Notch-Wnt signal crosstalk regulates proliferation and differentiation of osteoprogenitor cells during intramembranous bone healing. *NPJ Regen Med*. 2021;6(1):29.
- [85] PORCELLI L, MAZZOTTA A, GAROFOLI M, et al. Active notch protects MAPK activated melanoma cell lines from MEK inhibitor cobimetinib. *Biomed Pharmacother*. 2021;133:111006.
- [86] LUO K. Signaling cross talk between TGF- β /Smad and other signaling pathways. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017;9(1):a022137.
- [87] JACOBS CT, HUANG P. Complex crosstalk of Notch and Hedgehog signalling during the development of the central nervous system. *Cell Mol Life Sci*. 2021;78(2):635-644.

(责任编辑: ZM, WJ, ZN, QY)