

· 综述 ·

Notch 信号通路在骨髓间充质干细胞及骨代谢疾病中的功能研究进展

雷乐¹ 张玲莉² 杨杰^{1*}

1. 上海体育学院, 上海 200438

2. 华南师范大学, 广东 广州 510631

中图分类号: R363 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 09-1364-06

摘要: 骨髓间充质干细胞是存在于骨髓基质中的一种多能干细胞,具有多向分化的潜能,其天然再生能力对骨骼的生长代谢和骨转换起着至关重要的作用。Notch 信号通路是一条在进化中高度保守的信号转导通路,与骨髓间充质干细胞的增殖、分化与凋亡密切相关,影响人体骨骼发育,也是多种骨代谢疾病的重要调节通路。以往对 Notch 信号通路的研究主要集中在神经干细胞,对骨髓间充质干细胞的研究较少。本文通过查阅文献,阐述不同的影响因素介导 Notch 信号通路对骨髓间充质干细胞分化的调节,并总结了 Notch 信号通路在骨代谢疾病如 Alagille 综合征、Adams Oliver 综合征、脊椎肋骨发育不良、Hajdu-Cheney 综合征、骨折愈合中的研究近况。

关键词: Notch 信号通路;骨髓间充质干细胞;骨向分化

Research progress in the function of Notch signaling pathway in bone marrow mesenchymal stem cells and bone metabolic diseases

LEI Le¹, ZHANG Lingli², YANG Jie^{1*}

1. Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China

2. South China Normal University, Guangzhou 510631, China

* Corresponding author: YANG Jie, Email: yangjie704@126.com

Abstract: Bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) are pluripotent stem cells that are present in the bone marrow stroma and potential for multi-directional differentiation. Their natural regenerative capacity plays an important role in bone growth and metabolism and bone turnover. Notch signaling pathway is a highly conserved signal transduction pathway in evolution. It is related to the growth, differentiation, and apoptosis of bone marrow mesenchymal stem cells, affecting human bone development, and is also an important regulatory pathway for various bone metabolic diseases. Previous studies of the Notch signaling pathway are mainly focused on neural stem cells, and little is concerned on BMSCs. This paper describes the regulation of BMSCs by different factors through Notch signaling pathway by literature searching, and summaries the recent research of Notch signaling pathway in metabolic diseases such as Alagille syndrome, Adams Oliver syndrome, spinal rib dysplasia, Hajdu-Cheney syndrome, and fracture healing.

Key words: Notch signaling pathway; bone marrow mesenchymal stem cells; osteogenic differentiation

骨髓间充质干细胞 (bone mesenchymal stem cells, BMSCs) 是一种具有多向分化能力的成体干细胞,位于骨髓腔内。在一定的微环境或培养条件下, BMSCs 可诱导分化为成骨细胞、软骨细胞、脂肪细

胞、成肌细胞、神经细胞和血管内皮细胞等^[1-2]。而成骨细胞、骨细胞和破骨细胞的数量和协调活动决定了骨骼重塑和骨量的变化,因此 BMSCs 对骨骼发育和骨转换起着至关重要的作用。近年来,研究发现 Notch 信号通路与 BMSCs 的增殖、分化与凋亡有密切相关。

Notch 信号通路在细胞的整个生命活动中扮演着重要的角色,是一条保守而重要的信号转导通路,在神经、心血管和骨骼等系统中都有重要的意义。

基金项目: 2019 年上海体育学院附属竞技体育学校教育教学课题中职工内涵建设经费,上海市人类运动能力开发与保障重点实验室(上海体育学院 11DZ2261100); 中国博士后科学基金(2019M662962)

* 通信作者: 杨杰, Email: yangjie704@126.com

Notch 信号通路对骨骼细胞活动和骨骼发育尤为关键^[3],调节细胞分化、增殖和凋亡,其功能异常可导致各种累及颅面与骨骼的先天性疾病^[4]。且受多种因素的影响,譬如外源性药物或因子调节 Notch 信号通路的关键基因和蛋白表达,机械载荷能够激活 Notch 信号通路的靶基因,从而调节 BMSCs 的增殖与分化。

本文通过查阅国内外文献,旨在阐述外源性药物和因子和机械载荷介导 Notch 信号通路对 BMSCs 的影响,并总结了 Notch 信号通路在骨代谢疾病中的研究近况。

1 Notch 信号通路与 BMSCs 的关系概述

Notch 最早是在果蝇的研究中发现的一种基因,因该基因可以导致果蝇翅膀边缘缺损,故被称为 Notch^[5-6]。Notch 信号通路由几种高度保守的成员组成,主要包括受体、配体、CSL 蛋白及 Notch 信号的效应分子^[7]。在哺乳动物中 Notch 家族主要有 4 种受体 (Notch1、Notch2、Notch3、Notch4)、5 种配体 (DLL1、DLL3、DLL4、Jag1、Jag2),均属于单次跨膜蛋白。CSL 蛋白是一种 DNA 结合蛋白,其名称来源于哺乳动物 (CBF1,也称 RBP-J κ)、果蝇 [Su(H)] 与线虫 (Lag-1) 的三个首字母,因为 CSL 蛋白主要存在于这三种物种之中。Notch 信号效应分子主要为 HES,是进化保守的基本螺旋-环-螺旋 (bHLH) 转录因子,HES 家族中有 6 个成员,其中 HES1、HES5、HES7 在 Notch 信号通路中发挥重要作用,是 Notch 信号通路的下游靶基因^[8]。Notch 信号通路的激活主要经过三次酶切反应和蛋白水解:Notch 受体合成后首先在高尔基体内被切割,为第一次酶切 (S1);之后在胞外被肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 转化酶酶切为第二次酶切 (S2);酶切产生的不稳定过渡多肽被 γ -分泌酶复合体识别并进一步将 Notch 受体的胞内段酶切,为第三次酶切 (S3),三次酶切后 Notch 信号通路被激活,释放出具有活性的 Notch 胞内结构域 (Notch intracellular domain, NICD) 进入细胞质,在胞质内移动进入细胞核,与核内的转录抑制因子 CSL/CBF-1 蛋白结合,将转录抑制因子转换为转录活化因子,作用于 Notch 信号通路的靶基因 HES (hairly/enhancer of split)、HEY (hairly/enhancer of split with YRPW motif family members),进而调节细胞的增殖、分化。

Notch 信号通路在骨代谢中有重要作用,当其出现异常时会导致骨发育失调、骨质疏松、骨软化等

疾病。其上下游基因遗传突变也会导致一系列骨疾病^[9]。Notch 信号通路对成骨细胞、破骨细胞的功能调节均有重要影响。DSL 配体诱导 Notch 受体的切割和 NICD 的产生。成骨细胞前体中 Notch1 的活化可通过抑制 osterix (Osx)、runt 相关转录因子 2 (Runx2) 和胞质 β -连环蛋白抑制成骨细胞生成,影响骨形成;破骨细胞前体中的 Notch2 NICD 与 NF- κ B 相关,诱导活化 T 细胞 (Nfatc1) 转录和破骨细胞增加,骨形成受损和骨吸收增加导致骨量减少 (如图 1 左侧所示)。成骨细胞中 Notch1 的激活可诱导 Rankl 抑制剂骨保护素 (OPG),从而抑制松质骨吸收。骨细胞中 Notch1 激活抑制硬化蛋白 (Sclerostin) 和 Dkk1,增强 Wnt 信号,增加皮质骨形成。松质骨吸收减少和皮质骨形成增强导致骨量增加^[10] (如图 1 右侧所示)。Zanotti 等^[10]认为,Notch 通过抑制 Wnt 信号传导并与 Runx2 相互作用来抑制成骨细胞成熟,而在成熟的成骨细胞中 Notch 抑制其分化功能,Notch1 可抑制破骨细胞生成,而 Notch2 则通过与 NF κ B 相互作用来诱导 Nfatc1 与破骨细胞分化。同时, Deregowski 等^[11]研究发现,Notch1 活化抑制成骨细胞分化,Notch 能够抑制 Wnt/ β -catenin 信号传导,但不抑制骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 信号传导。此外,Notch 信号通路下游的 HES 和 HEY 蛋白能够抑制 Runx2 的功能,从而抑制成骨细胞的生成^[12]。Ji 等^[5]研究发现,Notch 信号通路在 BMSCs 分化为成骨细胞时未被激活,在成骨细胞分化为骨细胞时被激活,而 BMSCs 成骨分化早期会抑制 Notch 信号传导促进 BMSCs 向成骨细胞分化,积累成熟的成骨细胞,而到成骨细胞分化晚期,Notch 信号传导抑制成骨细胞向骨细胞的分化与矿化。Notch 抑制 MSC 向成骨细胞的分化并促进成骨细胞向骨细胞的分化 (如图 2 所示)。也有研究^[13]表明 Notch 通路对 BMSCs 的调节并不是单一的促进或抑制,而是在全身或局部相关因子调节下的结果。Notch 信号通路对成骨细胞的作用更多是建立在与其他信号通路的相互作用,这些相互作用调节成骨细胞的机制尚未明确,有待进一步研究。

2 不同干预手段介导 Notch 信号通路对 BMSCs 的影响

2.1 外源性药物或因子介导 Notch 信号通路对 BMSCs 的影响

在国内,药物干预对 Notch 信号通路的影响以

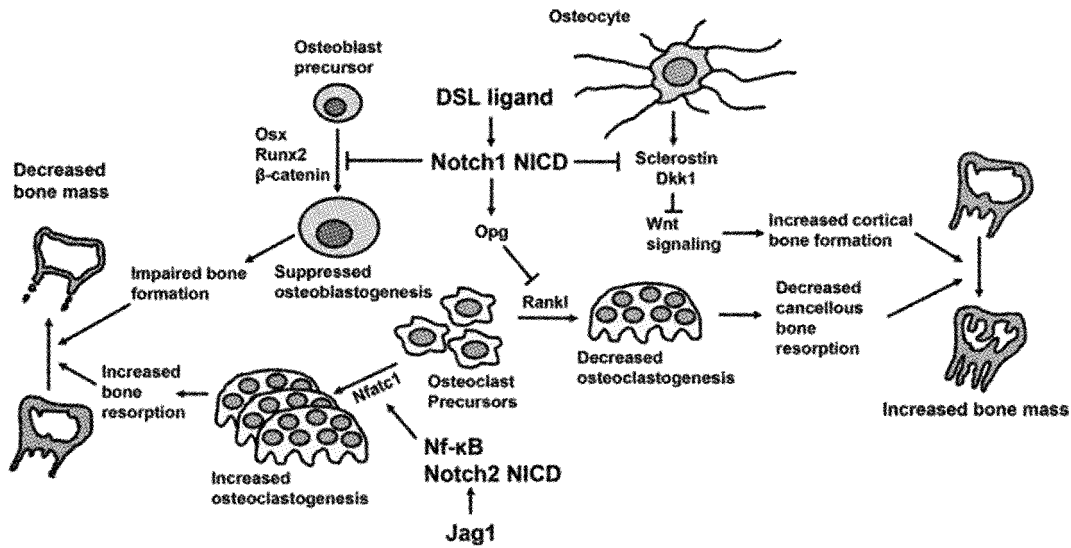
图1 Notch 信号传导和骨重建调节^[13]

Fig.1 Notch signaling pathway and bone remodeling regulation

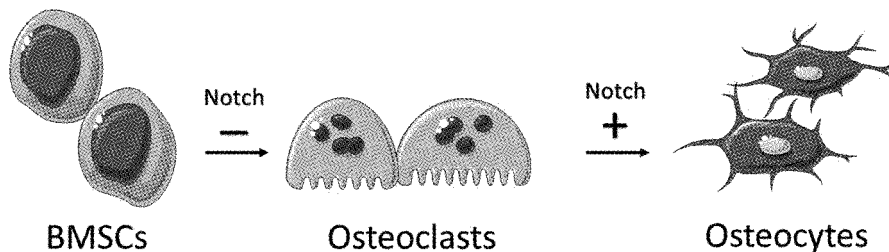


图2 成骨细胞分化中 Notch 信号传导模型

Fig.2 Notch signaling model in the osteoblast differentiation

中成药居多。张颖等^[14]研究发现,复方扶芳藤合剂含药血清能上调大鼠 BMSCs 中 Notch 信号通路关键基因和蛋白的表达,激活 Notch 信号通路。韩亚力等^[15]使用成分为骨碎补总黄酮(davallia mariesil flavones, DMF)的强骨胶囊进行动物实验,发现 DMF 能下调大鼠 Notch1 与 Hes1 蛋白表达量,改善大鼠骨质疏松,提示其作用机制可能与 Notch 信号通路被抑制有关。周灵通^[16]实验发现固本增骨方含药血清能上调 Notch1 mRNA、下调 CBF1 mRNA 的表达,促进 BMSCs 增殖与成骨分化。张志明等^[17]发现葛根素能使细胞 DLL4 含量增加,促进 BMSCs 骨向分化。邓宇等^[18]研究发现,淫羊藿苷能够通过上调 HES1、Runx2 mRNA 的表达以及增加 Notch1、CBF1、Jag1 来促进 BMSCs 的骨向分化。Liu 等^[19]研究也发现淫羊藿苷可以抑制 MSCs 向成脂细胞分化,下调骨组织中 Notch1 细胞内结构域(NICD) Jag1 蛋白的表达,并抑制 NICD 对 Notch2 mRNA 表达,改善去卵巢大鼠骨质疏松。邢贞武^[20]发现提取

骨质疏松患者的 BMSCs 进行离体培养,添加补骨脂素后,受体 Notch1、配体 Jag1 和 Hes1 的表达增高,说明补骨脂素能提高 BMSCs 的 Notch 信号通路的关键分子表达,提示补骨脂素能通过 Notch 信号通路促进成骨分化,抑制成脂分化。

目前,对作用于 Notch 信号通路的西药研究较少,介导 Notch 信号通路调节 BMSCs 分化功能的西药研究尚未报道,而中药调节 Notch 信号通路仅仅是对通路上重要靶基因和关键蛋白进行研究,其具体机制尚不明确,还有待于进一步研究。

2.2 外源性因子介导 Notch 信号通路对 BMSCs 的影响

外源性因子可以介导 Notch 信号通路诱导 BMSCs 分化为成骨细胞、软骨细胞等,对骨代谢维持平衡具有重要意义。Diaz-Tocados 等^[21]通过实验观察发现,氯化镁能够通过 Notch 信号传导激活 BMSCs 扩增,促进成骨细胞成熟。王维东等^[22]研究发现甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)基因敲

除的小鼠其 Notch 信号通路上的受体 Notch1 和配体 Jag1 表达低于野生小鼠,提示内源性 PTH 缺失可能通过降低 Notch 信号通路受体和配体的表达来抑制 BMSCs 的骨向分化。范金柱等^[23]发现绝经后骨质疏松女性与健康女性相比,BMSCs 中 Notch 信号通路减弱,给予患者补充雌激素后,Notch 信号通路恢复活性,受体 Notch1、配体 Jag1 表达升高,通路下游分子 Hes1 也表达上升,提示雌激素能促进 BMSCs 向成骨分化,Notch 信号通路可能成为治疗绝经后骨质疏松患者的新靶点。徐莹等^[24]对培养的 BMSCs 给予糖皮质激素 (glucocorticoids, GCs) 处理后发现 Notch 信号通路的靶基因 Hes1 表达降低,提示 GCs 可以通过抑制 Notch 信号通路表达抑制 BMSCs 成骨分化。郑介柏等^[25]发现 γ 分泌酶特异性抑制剂 DAPT (γ -secretase inhibitor) 能够阻断 Notch 信号通路活化,抑制 BMSCs 的增殖,同时 Notch 信号通路活化抑制后,ALP 活性增强,BMSCs 骨向分化能力增强。

外源性的因子通过调节 Notch 信号通路的关键受体和配体,影响 BMSCs 的分化功能,涉及到激素、金属离子,但是研究较少,其具体机制仍有待进一步阐述。

2.3 机械刺激介导 Notch 信号通路对 BMSCs 的影响

机械刺激调节 Notch 信号传导并影响细胞的活动。Manokawinchoke 等^[26]对小鼠前成骨细胞系干预发现,间歇性压应力上调 Notch 信号传导的靶基因表达,诱导的 Hes1、Hey1 mRNA 可被 DAPT 抑制,这一实验提示 Notch 信号参与了骨细胞在机械应激刺激下的稳态维持。张鹏等^[27]使用基因芯片技术检测到 Notch 信号通路中的 Jag1 在应力组明显上调,可能是 Notch 信号通路被早期激活,参与 BMSC 成骨分化过程。Tanabe 等^[28]研究发现 Notch1 蛋白在压力刺激下降低,而骨膜蛋白 (Periostin) 能够与 Notch1 前体结合,维持 Notch1 在压力刺激下的信号传导。刘玉林等^[29]研究发现,BMSCs 在低声压次声的干预下 Jag1、Notch1、Hes1 基因及蛋白表达显著增加,激活 Notch 信号通路。Ziouti 等^[30]研究发现,循环拉伸 BMSCs 后通过生物反应器系统检测到 Notch 靶基因的表达上调,进一步研究证明 Notch 信号控制 BMSCs 中机械反应基因的表达,其中 Notch2 是介导 Notch 信号对 BMSCs 作用的关键受体。在机械刺激下,BMSCs 向成骨分化的生物特性会发生相应改变,Notch 信号传导中的受体和配体也会受

到影响。

3 Notch 信号通路在骨代谢相关疾病中的功能作用

3.1 Notch 信号通路 Alagille 综合征

Alagille 综合征 (Alagille syndrome, ALGS) 是一种多系统受损的遗传疾病,33%~87% 的患者出现骨骼异常,表现为椎骨异常 (蝴蝶椎骨) 或矢状裂,受影响的椎骨椎体分裂,形成成对的半椎骨,在影像学中表现为“蝴蝶”特征的外观^[31]。同时患者还可能出现身材矮小、骨质疏松等表现^[32]。Notch 信号通路中的 Jag1 和 Notch2 基因突变可能是造成 Alagille 综合征的原因之一。在 94%~96% 的病例中可检测到 Jag1 基因出现变异,1%~2% 的病例中检测到 Notch2 基因突变^[33-34]。

3.2 Notch 信号通路 Adams Oliver 综合征

Adams Oliver 综合征 (Adams Oliver syndrome, AOS) 是一种罕见的先天性疾病,其特征是先天性发育不全和末端横向肢体缺陷,该疾病与 6 种遗传基因突变相关 (ARH-GAP31、DLL4、Notch1、RBPJ、DOCK6、EOGT)^[35],Notch1、DLL4 和 RBPJ 基因编码的蛋白质是 Notch 信号转导途径的一部分。其中,Notch1 和 DLL4 蛋白对血管发育至关重要,Notch1 突变主要与肢体缺陷有关,表现为肢体指体缺失或畸形,患者手指或脚趾可能表现为融合、过短或缺失^[36]。

3.3 Notch 信号通路脊椎肋骨发育不良

脊椎肋骨发育不良是一种罕见疾病,其特征是椎体分割缺陷和继发缺陷性椎体形成的肋骨异常,表现为颈部短而僵硬和躯干较短^[37-38]。Notch 信号通路的功能之一是在早期发育过程中调节椎骨和肋骨分开,即体节分割。当 Notch 信号转导途径被破坏时,体节分割不能正常发生,导致椎骨、肋骨的畸形和融合^[39]。这种疾病产生可能是 DLL3 突变造成 Notch 配体截断或折叠错误的蛋白翻译^[40]。

3.4 Notch 信号通路 Hajdu-Cheney 综合征

Hajdu-Cheney 综合征 (Hajdu-Cheney syndrome, HCS) 是一种罕见的遗传性疾病,也称为遗传性骨发育不良并肢端溶骨症,其特征为手和脚的骨质疏松症以及骨骼、牙齿和关节的发育缺陷,导致特殊的颅面和颅骨改变,骨质疏松症和身材矮小。Notch 2 的外显子区域缺失或发生无义突变,导致含脯氨酸-谷氨酸-丝氨酸-苏氨酸的结构域缺乏蛋白质产物^[41]。突变导致截短的稳定 Notch2 蛋白的形成和 Notch2

在信号传导中增强。颅面和心血管发育异常的病理机制可能与 Notch 对骨骼和心脏发育的影响有关,身材矮小可能继发于 Notch 对软骨形成的抑制作用,但具体的发病机制尚未阐明。

3.5 Notch 信号通路与骨折愈合

骨折愈合是一个复杂的再生过程,骨折后会产生结缔组织和新骨。当骨折机械稳定时,骨折愈合通过膜内骨形成,当骨不稳定时由软骨内骨化^[42]。在骨折愈合早期的骨膜中,Notch 受体 Notch1-4、配体 Jag2 和靶基因 HES1、HEY1 的表达受到抑制^[43],又有研究发现经过 5、10、20 d 愈合的小鼠胫骨组织中,Notch 受体、配体和靶基因上调,主要是由于 Notch 信号传导可以调节成骨细胞、软骨细胞与血管生成,在骨生成过程中表达更高以增强骨修复^[44]。由于 Notch 对骨生成和软骨形成具有抑制作用,Notch 信号的下调可能是骨折愈合过程发生的必要条件,使用在 MSH 同源框 1 启动子控制下表达的显性阴性 MAML1 来抑制 Notch 转录激活的研究表明,Notch 信号传导是成功骨折愈合所必需的^[45]。

综上所述,Notch 信号通路对 BMSCs 的命运有重要的影响,调节成骨细胞的分化和功能。在未成熟的成骨细胞中,Notch 可以抑制成骨细胞成熟及分化;在成熟的成骨细胞中,Notch 抑制其分化。这也使 Notch 信号通路近年来成为骨重建研究中的热点。

Notch 信号通路与先天性骨代谢疾病密切相关,也说明其在骨骼发育中发挥重要功能。通过梳理目前 BMSCs 中 Notch 信号通路的相关研究,发现外源性药物或性因子与机械载荷可以介导 Notch 信号通路调节 BMSCs 的多种分化功能,从而调节骨骼发育。Notch 信号通路异常时会影响骨骼发育,这成为多种骨代谢疾病可能的病理机制之一。

【参 考 文 献】

- [1] Myers TJ, Granero-Molto F, Longobardi L, et al. Mesenchymal stem cells at the intersection of cell and gene therapy [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2010, 10(12):1663-1679.
- [2] Bai S, Kopan R, Zou W, et al. NOTCH1 regulates osteoclastogenesis directly in osteoclast precursors and indirectly via osteoblast lineage cells[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(10):6509-6518.
- [3] Garcia-Gomez I, Elvira G, Zapata AG, et al. Mesenchymal stem cells: biological properties and clinical applications [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2010, 10(10):1453-1468.
- [4] Canalis E. Notch in skeletal physiology and disease [J]. *Osteoporos Int*, 2018, 29(12):2611-2621.
- [5] Ji Y, Ke Y, Gao S. Intermittent activation of notch signaling promotes bone formation [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(6):2933-2944.
- [6] Mohr OL. Character changes caused by mutation of an entire region of a chromosome in drosophila [J]. *Genetics*, 1919, 4(3):275-282.
- [7] Liu W, Singh SR, Hou SX. JAK-STAT is restrained by Notch to control cell proliferation of the Drosophila intestinal stem cells [J]. *J Cell Biochem*, 2010, 109(5):992-999.
- [8] Iso T, Kedes L, Hamamori Y. HES and HERP families: multiple effectors of the Notch signaling pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2003, 194(3):237-255.
- [9] Kopan R, Ilagan MX. The canonical Notch signaling pathway: unfolding the activation mechanism [J]. *Cell*, 2009, 137(2):216-233.
- [10] Zanotti S, Canalis E. Notch Signaling and the Skeleton [J]. *Endocr Rev*, 2016, 37(3):223-253.
- [11] Deregowski V, Gazzo E, Priest L, et al. Notch 1 overexpression inhibits osteoblastogenesis by suppressing Wnt/ β -catenin but not bone morphogenetic protein signaling [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(10):6203-6210.
- [12] Ann EJ, Kim HY, Choi YH, et al. Inhibition of Notch1 signaling by Runx2 during osteoblast differentiation [J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(2):317-330.
- [13] 周灵通,黄凯,宋敏,等. Notch 信号通路在骨重建过程中的双向调节作用 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(7):1015-1020.
- [14] 张颖,周倍伊. 复方扶芳藤合剂含药血清对大鼠骨髓间充质干细胞 Notch 信号通路的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(18):206-210.
- [15] 韩亚力,罗奕,曾佳学. 骨碎补总黄酮基于 Notch 信号通路改善骨质疏松的作用及机制研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2018, 34(2):261-266.
- [16] 周灵通. 固本增骨方含药血清调节 Notch 通路干预大鼠 BMSCs 成骨分化的机制研究 [D]. 甘肃中医药大学, 2018.
- [17] 张志明,罗善峰. 葛根素诱导人骨髓间充质干细胞成骨分化的研究 [J]. *口腔医学*, 2015, 35(11):911-914.
- [18] 邓宇,陈廖斌. 淫羊藿苷通过激活 Notch 信号通路促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化的实验研究 [J]. *中医学报*, 2017, 32(12):2393-2398, 2403.
- [19] Liu H, Xiong Y, Zhu X, et al. Icarin improves osteoporosis, inhibits the expression of PPARgamma, C/EBPalpha, FABP4 mRNA, N1ICD and jagged1 proteins, and increases Notch2 mRNA in ovariectomized rats [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(4):1360-1368.
- [20] 邢贞武. 补骨脂素对绝经后骨质疏松患者骨髓间充质干细胞 Notch 信号通路的影响 [J]. *中医学报*, 2017, 32(11):2181-2184.
- [21] Diaz-Tocados JM, Herencia C, Martinez-Moreno JM, et al. Magnesium chloride promotes osteogenesis through Notch signaling activation and expansion of mesenchymal stem cells [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):7839.

- [22] 王维东, 万博文, 周灵杰, 等. PTH 通过 Notch 信号通路促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2015, 35(11): 1517-1521.
- [23] 范金柱, 杨柳, 罗卓荆, 等. 雌激素对绝经后骨质疏松患者骨髓间充质干细胞 Notch 信号通路的影响[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2013, 6(3): 232-239.
- [24] 徐莹, 田野. 糖皮质激素影响间充质干细胞成骨分化的实验研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(4): 493-496, 505.
- [25] 郑介柏, 刘旭良, 陈文雄, 等. DAPT 阻断 Notch 信号通路抑制去势大鼠骨髓间充质干细胞增殖及诱导其成骨分化的作用研究[J]. 河北医学, 2015, 21(1): 9-12.
- [26] Manokawinchoke J, Sumrejkanachakij P, Pavasant P, et al. Notch signaling participates in TGF-beta-Induced SOST expression under intermittent compressive stress [J]. J Cell Physiol, 2017, 232(8): 2221-2230.
- [27] 张鹏, 房兵, 俞创奇, 等. 持续张应力大鼠骨髓基质干细胞骨向分化影响的基因芯片分析[J]. 医用生物力学, 2014, 29(1): 14-19.
- [28] Tanabe H, Takayama I, Nishiyama T, et al. Periostin associates with Notch1 precursor to maintain Notch1 expression under a stress condition in mouse cells [J]. PLoS One, 2010, 5(8): e12234.
- [29] 刘玉林, 何任红, 吴红瑛, 等. Notch 信号通路在低声压次声促进骨髓间充质干细胞增殖中的作用[J]. 中国康复医学杂志, 2017, 32(1): 23-27.
- [30] Ziouti F, Ebert R, Rummler M, et al. Notch signaling is activated through mechanical strain in human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells [J]. Stem Cells Int, 2019, 2019: 5150634.
- [31] Gilbert MA, Spinner NB. Alagille syndrome: Genetics and functional models [J]. Curr Pathobiol Rep, 2017, 5(3): 233-241.
- [32] Vázquez-Martínez ER, Varela-Fascinetto G, García-Delgado C, et al. Polymorphism analysis and new JAG1 gene mutations of Alagille syndrome in Mexican population [J]. Meta gene, 2014, 2: 32-40.
- [33] Mc Daniell R, Warthen D, Sanchez-Lara P, et al. Notch2 mutations cause Alagille syndrome, a heterogeneous disorder of the notch signaling pathway [J]. Am J Hum Genet, 2006, 79(1): 169-173.
- [34] Oda T, Elkahaioun AG, Pike BL, et al. Mutations in the human Jagged1 gene are responsible for Alagille syndrome [J]. Nat Genet, 1997, 16(3): 235-251.
- [35] Hassiem F, Cavanna AE. Multiple ties in a patient with Adams Oliver syndrome [J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2015, 27(1): e80.
- [36] Snape KM, Ruddy D, Zenker M, et al. The spectra of clinical phenotypes in aplasia cutis congenita and terminal transverse limb defects [J]. Am J Med Genet A, 2009, 149A(8): 1860-1881.
- [37] Turnpenny PD, Whitlock N, Duncan J, et al. Novel mutations in DLL3, a somitogenesis gene encoding a ligand for the Notch signaling pathway, cause a consistent pattern of abnormal vertebral segmentation in spondylocostal dysostosis [J]. J Med Genet, 2003, 40(5): 333-339.
- [38] Mcinerney-Leo AM, Sparrow DB, Harris JE, et al. Compound heterozygous mutations in RIPPLY2 associated with vertebral segmentation defects [J]. Hum Mol Genet, 2015, 24(5): 1234-1242.
- [39] Sparrow DB, Chapman G, Turnpenny PD, et al. Disruption of the somitic molecular clock causes abnormal vertebral segmentation [J]. Birth Defects Res C Embryo Today, 2007, 81(2): 93-110.
- [40] Dunwoodie SL, Clements M, Sparrow DB, et al. Axial skeletal defects caused by mutation in the spondylocostal dysplasia/pudgy gene Dll3 are associated with disruption of the segmentation clock within the presomitic mesoderm [J]. Development, 2002, 129(7): 1795-1806.
- [41] Sakka S, Gafni RI, Davies JH, et al. Bone structural characteristics and response to bisphosphonate treatment in children with hajdu-cheney syndrome [J]. J Clin Endocr Metab, 2017, 102(11): 4163-4172.
- [42] Thompson Z, Miellau T, Hu D, et al. A model for intramembranous ossification during fracture healing [J]. J Orthop Res, 2002, 20(5): 1091-1098.
- [43] Matthews BG, Greevic D, Wang L, et al. Analysis of α SMA-labeled progenitor cell commitment identifies notch signaling as an important pathway in fracture healing [J]. J Bone Miner Res, 2014, 29(5): 1283-1294.
- [44] Dishowitz MI, Terkhorn SP, Bostic SA, et al. Notch signaling components are upregulated during both endochondral and intramembranous bone regeneration [J]. J Orthop Res, 2012, 30(2): 296-303.
- [45] Dishowitz MI, Mutyaba PL, Takacs JD, et al. Systemic inhibition of canonical Notch signaling results in sustained callus inflammation and alters multiple phases of fracture healing [J]. PLoS One, 2013, 8(7): e68726.

(收稿日期: 2019-06-06; 修回日期: 2019-11-18)