

The Role of Notch Signaling Pathway in COPD

Wanliu Wu^{1,2}, Feng Qian³, Jiangrong Huang^{2*}

¹Henan Key Laboratory of Chinese Medicine for Respiratory Disease, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan

²Department of Traditional Chinese Medicine, Health Science Center, Yangtze University, Jingzhou Hubei

³Department of Physiology, Health Science Center, Yangtze University, Jingzhou Hubei

Email: 1500267499@qq.com, *huangjr999@sina.com

Received: Jul. 18th, 2020; accepted: Aug. 3rd, 2020; published: Aug. 10th, 2020

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common disease that is characterized by the progressive, persistent restriction in airflow and chronic inflammation of the respiratory tract and lungs. Notch is a transmembrane protein that regulates the pathophysiological processes of COPD, pulmonary hypertension, and lung cancer through direct cell-cell contact. This mini-review focuses on the illustration of the relationship between the Notch signaling and COPD in terms of the involvement of Notch signaling pathway in immune inflammatory disorders, airway epithelial-interstitial transformation, pulmonary fibrosis and the promotion of Klotho methylation aggravating lung injury, which provides new insights into the pathological mechanisms and clinical treatment of COPD.

Keywords

Chronic Obstructive Emphysema, COPD, Notch Signaling Pathway

Notch信号通路活化在COPD中的作用

吴婉柳^{1,2}, 钱 锋³, 黄江荣^{2*}

¹河南中医药大学河南省呼吸道疾病中医重点实验室, 河南 郑州

²长江大学医学部中医系, 湖北 荆州

³长江大学医学部生理系, 湖北 荆州

Email: 1500267499@qq.com, *huangjr999@sina.com

收稿日期: 2020年7月18日; 录用日期: 2020年8月3日; 发布日期: 2020年8月10日

*通讯作者。

文章引用: 吴婉柳, 钱锋, 黄江荣. Notch 信号通路活化在 COPD 中的作用[J]. 临床医学进展, 2020, 10(8): 1573-1580.
DOI: 10.12677/acm.2020.108235

摘要

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种持续存在的气流受限,呈进行性发展,伴有气道和肺慢性炎症反应的常见疾病。Notch是一种跨膜蛋白,通过直接的细胞-细胞间接触调节慢性阻塞性肺疾病、肺动脉高压和肺癌的病理生理功能过程。本文就Notch信号与COPD的关系对近来的研究进行综述,重点讨论了Notch信号通路活化参与免疫炎症紊乱、气道上皮-间质转化、肺间质纤维化,促进Klotho甲基化加重肺损伤等可能的COPD新病理机制,为临床治疗COPD提供新思路。

关键词

慢性阻塞性肺气肿, COPD, Notch信号通路

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性阻塞性肺气肿(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种持续存在的气流受限,气流受限呈进行性发展,伴有气道和肺对有害颗粒或气体所致慢性炎症反应的增加的常见疾病。COPD 的全球患病率为 10.1%, 40 岁以上人群慢性阻塞性肺疾病的患病率达到 13.7% [1]。2017 年, COPD 导致全球 320 万人死亡[2], 预计这一数字到 2040 年将达到每年 440 万人次[3]。

目前普遍认为 COPD 发病机制与慢性炎症、氧化应激与抗氧化失衡等有关[4]。近年来的研究表明 Notch 信号在肺发育、损伤和修复中起着关键作用, Notch 信号的失调可导致多种呼吸系统疾病, 如 COPD、肺间质肺纤维化(Pulmonary interstitial fibrosis, PIF)等疾病[5]。因此, 了解 Notch 信号在 COPD 病理生理过程中的作用与机制, 为临床 COPD 的治疗提供潜在生物靶点。

2. Notch 信号通路及活化

Notch 信号通路是一种高度保守的信号通路, 通过控制细胞的增殖、分化和凋亡来决定细胞的命运。哺乳动物细胞中的 Notch 信号通路包括 Notch 受体(Notch1-4)和配体, 后者包括三个 delta-家族配体(delta-like 1-3, DLL1-3)和两个 Serrate-家族配体(Jagged1-2, Jag1-2) [6]。该信号通路的激活涉及三步酶切(蛋白质水解)过程。Notch 受体前体被高尔基体内的 Furin 蛋白酶在 S1 位点切割, 形成的异聚体被运输到质膜上; 与配体结合后, TACE (TNF- α -converting enzyme), 一个去整合素-金属蛋白酶家族酶(a disintegrin and metalloprotease, ADAM)在 Notch 受体的 S2 位点切割, 释放部分胞外片段, 留下膜粘连的胞内部分; 随后早老素(presenilin, PS)依赖的 γ -分泌酶(γ -secretase)在 Notch 受体的 S3 位点切割, 释放细胞内域(Notch intracellular domain, NICD)的 COOH 末端部分。NICD 进入细胞核中, 与转录因子 CSL (CBF-1, Suppressor of hairless, Lag 的合称)相互作用, 调节 Notch 靶基因如 Hes (hairy and enhancer of split)和 Hey (hes-related family basic helix-loop-helix (bHLH) transcription factor with YRPW motif 1)的表达, 影响细胞分化与胚胎发育[7] [8]。

杯状细胞增生与气道阻塞有关是 COPD 的主要特征之一。鼻病毒感染导致 COPD 患者急性恶化, 延长气道阻塞。Jing 等[9]的研究发现鼻病毒感染的 COPD 细胞的 Notch1, Notch3 和 Hey1 表达增加, 阻

断 Notch3 或者 γ -分泌酶抑制剂减弱或者抑制了鼻病毒诱导的杯状细胞增生黏液基因表达。于 COPD 患者, Boucherat 等[10]研究发现活化的 Notch1 受体和效应基因 Hey2 的表达水平上调, 促进了气道杯状细胞分化和黏液过度产生, 而 γ -分泌酶抑制剂可抑制该病理过程的发生。在气道损伤的实验模型中, Xing 等的研究发现 Notch1 的活性是修复气道上皮所必需的: Notch1 的缺乏降低了肺部无纤毛(clara)细胞的增殖; Notch1 的下游靶基因, Hes5 和含配对盒基因 6 (Paired box protein, Pax6)的表达与 Clara 细胞的再生有关; 阻断 Notch1 可减少 Hes5 和 Pax6 表达, 并抑制气道上皮修复[11]。这些研究表明调控 Notch 信号可能是一种有效治疗气道损伤的策略[12]。

3. COPD 的免疫炎症机制

COPD 的慢性气流阻塞特征是慢性肺部炎症的结果, 免疫细胞在 COPD 的炎症机制中起着重要作用。免疫细胞包括巨噬细胞、中性粒细胞、及 T 和 B 淋巴细胞, 释放炎症介质, 即保护受伤部位不受感染, 也造成了组织的破坏[13]。

CD4⁺T 细胞为辅助性(T helper, Th) T 细胞, 在不同的刺激下分化成 Th 细胞(Th1、Th2 以及 Th17)或调节性 T 细胞(regulatory T cell, Tregs)。Th1 细胞主要分泌白介素 2 (interleukin 2, IL-2)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 和干扰素 γ (Interferon gamma, IFN- γ)等细胞因子, 有助于消除细胞内病原体, 并参与细胞免疫、巨噬细胞活化和迟发性超敏反应[14]。INF- γ 能通过调节诱导细胞趋化因子(CXCL10)的表达, 介导基质金属蛋白酶 12 (Matrix metalloproteinase-12, MMP-12)也称为巨噬细胞金属弹性蛋白酶 (macrophage metalloelastase, MME)或巨噬细胞弹性蛋白酶产生, 抑制分泌型白细胞蛋白酶抑制剂的产生, 促进了 COPD 气道炎症和肺气肿的过程[15]。而 Th2 细胞可分泌 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10 等因子, 参与变态反应和防御寄生虫感染。Th2 细胞能抑制 Th1 细胞介导的免疫应答, 在 Th1 反应增强、Th2 减弱时, 分泌基质金属蛋白酶降解肺细胞外基质、活化弹性蛋白酶, 最终导致弹性蛋白水解和肺气肿形成[16]。

Th17 细胞是另一种 T 细胞亚群, IL-6 和 TGF- β 的共同作用促进其分化, 主要分泌 IL-17 等促炎细胞因子。Th17 在 COPD 中的表达增高可能加重了肺组织的破坏, 造成肺气肿[17]。IL-17 可以促使气道分泌大量黏液, 增加气道的反应性, 从而在气道重塑的过程中发挥重要的作用[18]。

Treg 细胞主要分泌 IL-4 和 IL-10 等抑炎性细胞因子, 抑制 T 细胞增殖和细胞因子产生, 叉头状转录因子 3 (forkhead box protein 3 (Foxp3) transcription factor)是其特异性转录因子。Treg 细胞与患者的免疫功能有关, 可间接反映肺部和气道的炎症程度, 参与 COPD 的发病过程。

Treg、Th17 同属 T 细胞, 在作用上相互遏制。Th17 细胞促进炎症反应, Treg 细胞则抑制炎症反应, Th17/Treg 的平衡在维持机体正常免疫功能方面有着重要作用, 两者作用失衡, 可导致机体免疫紊乱[19]。在 COPD 中, Th17 细胞表达上调而 Treg 细胞减少。张占强等[20]在 COPD 患者外周血中发现高 Th17/Treg 比值与 COPD 病情严重程度密切相关。COPD 患者 T 淋巴细胞亚群相关的细胞因子比例失衡与持续存在的慢性炎症反应和肺功能损害呈密切相关[21] [22]。COPD 可引起全身炎症增加, 通过炎症级联反应激活肺组织中炎症因子过表达, 是导致肺损伤的重要原因[23]。因此阻断炎症的发展是治疗 COPD 等慢性肺部疾病的主要手段。

4. Notch 信号通路活化参与免疫炎症紊乱

Notch 信号可通过对 CD4⁺T 细胞亚群 Th1、Th2、Th17、Treg 分化和功能的调节而实现对机体免疫功能的调控[24]。Yang 等[25]人发现 COPD 小鼠存在 T 淋巴细胞亚群失衡, 以 Th1、Th17 等促炎细胞增多为主, 导致 Notch1 及其下游 Hes1 mRNA 及蛋白水平升高, 而 γ -分泌酶抑制剂, GSI 能部分抑制 Th1、Th17 细胞的增多及 Notch1、Hes1 的表达。Gu 等[26]的研究发现 COPD 小鼠脾脏中的 Th1 与 Th17 细胞

数、血清 IFN- γ 、IL-17 浓度显著增加; Th2 与 Treg 细胞数、血清 IL-4 和 IL-10 浓度明显降低; Th1/Th2 及 Th17/Treg 比值增加; Notch1-4 的 mRNA 和蛋白质的水平、Hes1、Hes5、Hey1 表达增加。这些结果表明 COPD 小鼠存在 Th1 和 Th17 介导的免疫紊乱, Notch 信号通路在 COPD 疾病中处于过度激活状态, 而 GSI 可以通过抑制 Notch 信号通路的激活, 缓解 COPD 状态下的免疫紊乱。因此调节 Notch 信号通路, 可纠正 T 淋巴细胞亚群(Th1/Th2, Th17/Treg)的失衡达到减缓炎症效果。

非典型 Notch 配体家族的 Delta/Notch 样 EGF 相关受体蛋白(Delta/Notch-like EGF-related receptor, DNER), 是一种跨膜蛋白, 虽名为受体蛋白, 但其能作为配体与 Notch1 受体结合, 激活 Notch 信号。GWAS 分析发现 DNER 与 COPD 的严重程度相关[27]。近来研究评估了 DNER 在 COPD 患者和慢性香烟烟雾(CS)暴露的鼠 COPD 模型中的作用: 免疫荧光染色显示 COPD 患者和小鼠肺组织中的巨噬细胞 DNER 的表达增加; DNER 缺陷小鼠骨髓来源巨噬细胞(BMDM)表现出 NICD1 /核因子 KB (nuclear factor kappa b, NFkB) 依赖的 IFN- γ 信号传导受损和 NICD1/NFkB 核易位的减少。DNER 缺陷小鼠巨噬细胞的 IFN- γ 产生和 Notch1 的激活均降低, 阻断了 CS 诱导的 COPD 模型小鼠肺功能障碍, 这些结果表明 DNER 是一种 COPD 患者和 CS 暴露小鼠中诱导产生的新型蛋白质, 可通过募集促炎性巨噬细胞中的 Notch 受体调节 IFN- γ 的分泌[28]。这些结果提供了 COPD 的一个新的免疫机制, 可能有助于发现新的治疗靶标。

5. Notch 信号参与 COPD 的其他机制

5.1. Notch 信号通路活化参与气道上皮-间质转化

COPD 主要特征是气道重塑所致的气道阻塞。气道重塑的发生与气道炎症引起的气道上皮组织的反复损伤和修复有关[29]。Godinas 等[30]人研究表明在 COPD 的气道重塑组织学基础是上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), 是一个上皮细胞失去细胞极性和细胞间粘附力, 并获得迁移和侵袭特性, 成为间充质干细胞的过程。EMT 参与胚层发育, 器官纤维化和癌症的转移。COPD 患者存在 Notch1 信号及其下游的 Hes1 mRNA 和蛋白水平增加; CS 暴露能够激活肺组织中的 Notch 信号[25], Notch 配体和受体表达水平升高, 尤其是 Notch3 [31]。Hussain 等[32]人发现 Notch 信号通路通过调节气道上皮 EMT 参与了气道重塑。因此抑制 Notch 信号通路的激活可以减轻 COPD 的免疫紊乱。Tilley 等[33]在 COPD 患者气道上皮细胞证实了 EMT 的发生, 气道上皮 Notch3 受体和下游基因 Hes5 均下调, 配体 DLL1 和下游基因 Hey1 和 Hey2 下调, Notch 信号通路通过相关基因表达下调可能参与了 COPD 气道重塑过程, 故可通过调节 Notch 信号通路缓解气道重塑的过程。

转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)是一种介导多种细胞效应的细胞因子, TGF- β 1 是 TGF- β 的主要代表。TGF- β 1 可以调节免疫应答、成纤维细胞增殖与分化、组织修复与细胞外基质的形成。当受到炎症、烟雾等刺激时, 单核细胞、巨噬细胞、淋巴细胞等产生大量 TGF- β 、TNF- α 、IL-8 等炎症因子释放增加, 使中性粒细胞趋化聚集于气道, 并大量释放中性粒细胞弹性蛋白酶使气道平滑肌细胞活化, 增加气道平滑肌细胞 TGF- β 1 的分泌。TGF- β 表达增加及其通路活化, 作用于 T 细胞亚群 Th17, 释放 IL17 等促炎细胞因子进一步加强炎症反应。在 COPD 大鼠模型血清 TGF- β 1 显著增高, 肺功能降低[34]。TGF- β 诱导上皮细胞向间质转化, 在 COPD 病理中发挥作用[35] [36]。Notch 信号在 TGF- β 1 诱导 EMT 中的起到关键作用, 这个作用涉及 Snai1 表达[37]。通过 γ -分泌酶抑制剂抑制或小干扰 RNA 敲低 Notch 信号, 减轻 EMT 并减少 Snai1 表达。内源性 Notch 激足以诱导 Snai1 以及 Notch 配体 Jagged1。这些数据表明, Notch 信号激活通过 Snai1 的诱导促进 TGF- β 1 诱导的 EMT。

5.2. Notch 信号通路活化参与 COPD 肺间质纤维化

COPD 患者长期存在下呼吸道慢性炎症反应, 其支气管和肺部反复感染, 随着 COPD 病情进展, 患

者可出现 PIF。目前研究认为其致病机制与多种因素导致的肺损伤异常修复相关。

参与慢性炎症反应的 TGF- β 1 是最重要的促纤维化因子[38], 可促进肺泡上皮细胞和成纤维细胞(fibroblast, FB)增殖[39]。Vancheri 等[40]人发现 TGF- β 1 通过与相应的受体结合, 刺激成纤维细胞(FB)增殖并诱导其向肌成纤维细胞(myofibroblast, MFB)转化, 进而上调 α -平滑肌动蛋白(α -SMA)的表达, 抑制细胞外基质(ECM)降解, 增加 ECM mRNA 的表达和蛋白质的合成, 同时抑制胶原降解, 加重肺纤维化。符策富等报道了 COPD 和特发性肺纤维化(IPF)患者的粘液细胞表达 Notch 及其下游转录因子 HES1, 存在 Notch 通路的激活[41]。徐芳等[42]人研究发现 Notch 信号通路激活, 通过 Notch1 和 α -SMA 蛋白水平上调, 参与了肺纤维化中成纤维细胞向肌成纤维细胞表型转化过程, 在抑制 Notch 信号通路的激活情况下达到减轻肺纤维化的作用。Notch 信号的激活促进 MUC5AC 表达的粘膜细胞的分化, 而 Notch 的阻断则有相反的效果, 表明减少的 Notch 信号可能减缓疾病进程[43]。

5.3. Notch 信号通路活化促进 Klotho 高甲基化加重肺损伤

长期暴露于空气污染和香烟烟雾(CS)是 COPD 诱发和发展的两个主要危险因素。其主要发病机制是 CS 引起的异常性肺部炎症和氧化损伤。然而, 临床数据显示, 只有 10%~20%的慢性吸烟者会发展为 COPD, 这表明其他因素也参与了 COPD 的恶性进展。在年轻的慢性阻塞性肺病患者中, 肺老化生理特征的患病率增加, 这表明 COPD 的发展与老化有关。

Klotho 是一种主要在肾脏中产生的抗衰老的单次跨膜蛋白, 其氨基末端的胞外域脱落到全身循环中。可溶性 Klotho 的循环水平随着年龄的增长而下降, 并且 Klotho 基因与年龄相关疾病的风险增加相关。Klotho 缺陷小鼠表现出与人类衰老相似的症状, 包括生长停滞、皮肤萎缩、寿命缩短和肺气肿, 而 Klotho 过表达延长小鼠寿命[44] [45]。研究表明 Klotho 与 COPD 的发生发展相关, COPD 患者和 COPD 小鼠肺泡巨噬细胞和气道上皮细胞中的 Klotho 表达降低。此外, 香烟烟雾提取物抑制了 Klotho 的表达, 促进 COPD 相关炎症反应、氧化应激和细胞损伤[46]。

Klotho 启动子上游区域包含丰富的 CpG, 在 DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)作用下进行 DNA 甲基化。Klotho 启动子的甲基化调节了 Klotho 的表达。氧化应激可能会促进 Klotho 甲基化。COPD 的发展激活了多种与炎症相关的信号通路如 Notch 信号。研究表明 CSE 刺激降低了 Klotho 表达, 激活了 Notch 信号通路, 继而促进 Klotho 启动子的 CpG 甲基化。Notch 介导的 α -Klotho 高甲基化抑制了 Klotho 的表达, 促进了炎症反应和细胞凋亡, 从而加剧了 COPD 的发展。抑制 Klotho 也影响 NF κ B, MAPK 和 Nrf2 信号通路[47] [48], 导致 CSE 诱导的炎症反应, 氧化应激和细胞损伤增强。因此, 维持 Klotho 表达被认为是 COPD 的潜在治疗手段[49]。

6. 总结

综上所述, Notch 信号通路与 COPD 有着直接或者间接联系, 其在免疫失衡、气道阻塞、肺间质纤维化和黏液高分泌、肺巨噬细胞 IFN- γ 产生及介导 α -Klotho 表达抑制等 COPD 多个病理过程涉及, 促进 COPD 病理改变。目前的研究主要集中在经典的 Notch 信号通路上, 使用 γ 分泌酶抑制剂 DAPT 阻断 Notch 信号的传递, 能够改善 COPD 疾病转归和发展。因此, 未来的研究应深入探索 Notch 信号通路参与调控 COPD 发生的作用机制, 以及其与其他信号通路的关系, 以期为预防和治疗 COPD 寻找有效的干预措施。

参考文献

- [1] Wang, C., Xu, J.Y., Yang, L., *et al.* (2018) Prevalence and Risk Factors of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] Study): A National Cross-Sectional Study. *The Lancet*, **391**, 1706-1717. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30841-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30841-9)

- [2] Celli, B.R. and Wedzicha, J.A. (2019) Update on Clinical Aspects of COPD Reply. *The New England Journal of Medicine*, **381**, 2485-2486. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1914600>
- [3] GBD 2017 Causes of Death Collaborators (2018) Global, Regional, and National Age-Sex-Specific Mortality for 282 Causes of Death in 195 Countries and Territories, 1980-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, **392**, 1736-1788.
- [4] Mirza, S., Clay, R.D. and Koslow, M.A. (2018) COPD Guidelines: A Review of the 2018 GOLD Report. *Mayo Clinic Proceedings*, **93**, 1488-1502. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.05.026>
- [5] Kiyokawa, H. and Morimoto, M. (2020) Notch Signaling in the Mammalian Respiratory System, Specifically the Trachea and Lungs, in Development, Homeostasis, Regeneration, and Disease. *Development, Growth & Differentiation*, **62**, 67-79. <https://doi.org/10.1111/dgd.12628>
- [6] Guruharsha, K.G., Kankel, M.W., Artavanis-Tsakonas, S., et al. (2012) The Notch Signalling System: Recent Insights into the Complexity of a Conserved Pathway. *Nature Reviews Genetics*, **13**, 654-666. <https://doi.org/10.1038/nrg3272>
- [7] Siebel, C. and Lendahl, U. (2017) Notch Signaling in Development, Tissue Homeostasis, and Disease. *Physiological Reviews*, **97**, 1235-1294. <https://doi.org/10.1152/physrev.00005.2017>
- [8] Bray, S. (1998) Notch Signalling in Drosophila: Three Ways to Use a Pathway. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, **9**, 591-597. <https://doi.org/10.1006/scdb.1998.0262>
- [9] Jing, Y., Gimenes, J.A. and Mishra, R. (2019) Notch3 Contributes to Rhinovirus-Induced Goblet Cell Hyperplasia in COPD Airway Epithelial Cells. *Thorax*, **74**, 18-32. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210593>
- [10] Boucherat, O., Chakir, J. and Jeannotte, L. (2012) The Loss of Hoxa5 Function Promotes Notch-Dependent Goblet Cell Metaplasia in Lung Airways. *Biology Open*, **1**, 677-691. <https://doi.org/10.1242/bio.20121701>
- [11] Xing, Y., Li, A., Borok, Z., et al. (2012) NOTCH1 Is Required for Regeneration of Clara Cells during Repair of Airway Injury. *Stem Cells*, **30**, 946-955. <https://doi.org/10.1002/stem.1059>
- [12] Jiang, J., Xiao, K. and Chen, P. (2017) Notch Signaling in Lung Diseases. *Experimental Lung Research*, **43**, 217-228. <https://doi.org/10.1080/01902148.2017.1306599>
- [13] Agustí, A. and Hogg, J.C. (2019) Update on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The New England Journal of Medicine*, **381**, 1248-1256. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1900475>
- [14] 王颖莹, 潘涛, 贾凡, 等. 人外周血初始 CD4⁺T 细胞向 Th17 细胞分化条件研究[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(7): 948-950.
- [15] 张晓军, 何韶衡. 老年 COPD 患者痰 IL-18、-16、-4 及 IFN- γ 水平的相关性研究及临床意义[J]. 实用医学杂志, 2005, 21(11): 1145-1147.
- [16] 杨晶, 邝相如. CD4⁺T 细胞亚群失衡在慢性阻塞性肺疾病中的临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(1): 46-49.
- [17] 李志芳, 张倩, 吴世满. 慢性阻塞性肺病患者外周血 Th17、CD4⁺Treg 细胞的检测及意义[J]. 国际呼吸杂志, 2014(1): 31-35.
- [18] 周鹏, 梁爱武, 张惠敏, 等. 白介素-17 在慢性阻塞性肺疾病中的表达变化研究概况[J]. 中国民族民间医药, 2016, 25(12): 55-57.
- [19] 刘迪, 牛逸群, 疏欣杨, 等. 百令胶囊对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者免疫、炎症及氧化应激指标的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(3): 425-433.
- [20] 张占强, 吴春艳, 方彬, 等. Th17/Treg、IL-17 在慢性阻塞性肺疾病患者中的表达及与肺功能的相关性[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(22): 2419-2423.
- [21] 郝小梅, 彭文照, 刘梅. 不同分期慢性阻塞性肺病患者 T 淋巴细胞亚群细胞因子变化及其与肺功能的相关性研究[J]. 广州医科大学报, 2018, 46(1): 7-10.
- [22] Diller, M.L., Kudchadkar, R.R., Delman, K.A., et al. (2016) Balancing Inflammation: The Link between Th17 and Regulatory T Cells. *Mediators of Inflammation*, **10**, 219-226. <https://doi.org/10.1155/2016/6309219>
- [23] Duffy, S.P. (2019) Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Evaluation and Management. *Medical Clinics of North America*, **103**, 453-461. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.12.005>
- [24] 谢东杰, 王爱迪, 吴晶魁, 等. Notch 信号通路对 CD4⁺T 细胞分化及功能调控的研究进展[J]. 免疫学杂志, 2017, 33(12): 1100-1104.
- [25] Yang, X.N., Liu, X.J., Zhao, L.T., et al. (2016) Effects and Mechanisms of Notch Signaling Pathway on Immune Imbalance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, **39**, 881-885.
- [26] Gu, X.Y., Chu, X., Zeng, X.L., et al. (2017) Effects of PM2.5 Exposure on the Notch Signaling Pathway and Immune

- Imbalance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Environmental Pollution*, **226**, 163-173. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.03.070>
- [27] D'Souza, B., Meloty-Kapella, L. and Weinmaster, G. (2010) Chapter Three-Canonical and Non-Canonical Notch Ligands. *Current Topics in Developmental Biology*, **92**, 73-129. [https://doi.org/10.1016/S0070-2153\(10\)92003-6](https://doi.org/10.1016/S0070-2153(10)92003-6)
- [28] Ballester-López, C., Conlon, T.M., Ertüz, Z., *et al.* (2019) The Notch Ligand DNER Regulates Macrophage IFN γ Release in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *EBioMedicine*, **43**, 562-575. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.03.054>
- [29] 吴海兰, 辛晓峰. 上皮间充质转化与慢性阻塞性肺疾病的气道重塑[J]. 医学研究生学报, 2015, 28(9): 1004-1008.
- [30] Godinas, L., Corhay, J.L., Henket, M., *et al.* (2017) Increased Production of TGF- β 1 from Sputum Cells of COPD: Relationship with Airway Obstruction. *Cytokine*, **99**, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.06.018>
- [31] Li, S., Hu, X., Wang, Z., *et al.* (2015) Different Profiles of Notch Signaling in Cigarette Smoke-Induced Pulmonary Emphysema and Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis. *Inflammation Research*, **64**, 363-371. <https://doi.org/10.1007/s00011-015-0816-y>
- [32] Hussain, M., Xu, C., Ahmad, M., *et al.* (2017) Notch Signaling: Linking Embryonic Lung Development and Asthmatic Airway Remodeling. *Molecular Pharmacology*, **92**, 676-693. <https://doi.org/10.1124/mol.117.110254>
- [33] 33Tilley, A.E., Harvey, B.G., Heguy, *et al.* (2009) A Down-Regulation of the Notch Pathway in Human Airway Epithelium in Association with Smoking and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **179**, 457-466. <https://doi.org/10.1164/rccm.200705-795OC>
- [34] 华华, 刘向国, 李杰. 补肾活血调营化痰方对慢性阻塞性肺疾病大鼠模型肺功能及转化生长因子- β 1、炎症因子的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(11): 1543-1546.
- [35] Mahmood, M.Q., Reid, D., Ward, C., *et al.* (2017) Transforming Growth Factor (TGF) β 1 and Smad Signalling Pathways: A Likely Key to EMT-Associated COPD Pathogenesis. *Respirology*, **22**, 133-140. <https://doi.org/10.1111/resp.12882>
- [36] 刘晨, 隋红. TGF- β 信号通路介导胃癌 EMT 的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(3): 517-520.
- [37] Matsuno, Y., Coelho, A.L., Jarai, G., Westwick, J. and Hogaboam, C.M. (2012) Notch Signaling Mediates TGF- β 1-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition through the Induction of Snail. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **44**, 776-789. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2012.01.021>
- [38] 汤立建, 任敦强, 孙家兴, 等. Notch 信号通路与肺纤维化关系的研究进展[J]. 青岛大学医学院学报, 2017, 53(5): 614-617.
- [39] 魏胜全, 薛华, 王惠霞, 等. 罗红霉素联合 N-乙酰半胱氨酸治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺间质纤维化疗效及对患者肺功能的影响[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(5): 611-614.
- [40] Vancheri, C., Gili, E., Failla, M., *et al.* (2005) Bradykinin Differentiates Human Lung Fibroblasts to a Myofibroblast Phenotype via the B2 Receptor. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **116**, 1242-1248. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.09.025>
- [41] 符策富, 仕丽, 胡少丹, 等. NOTCH 信号通路与肺纤维化发病机制的研究进展[J]. 现代养生, 2019, 4(8): 140-141.
- [42] 徐芳, 刘红梅, 黄莺. 银杏叶提取物对特发性肺间质纤维化成纤维细胞表型转化过程中 NOTCH 信号通路的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016(4): 417-420.
- [43] Gustafsson, M.V., Zheng, X., Pereira, T., *et al.* (2005) Hypoxia Requires Notch Signaling to Maintain the Undifferentiated Cell State. *Developmental Cell*, **9**, 617-628. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2005.09.010>
- [44] Kurosu, H., Yamamoto, M., Clark, J.D., *et al.* (2005) Suppression of Aging in Mice by the Hormone Klotho. *Science*, **309**, 1829-1833. <https://doi.org/10.1126/science.1112766>
- [45] Masuda, H., Chikuda, H., Suga, T., Kawaguchi, H. and KuroO, M. (2005) Regulation of Multiple Ageing-Like Phenotypes by Inducible Klotho Gene Expression in Klotho Mutant Mice. *Mechanisms of Ageing and Development*, **126**, 1274-1283. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2005.07.007>
- [46] Li, L., Wang, Y., Gao, W., *et al.* (2015) Klotho Reduction in Alveolar Macrophages Contributes to Cigarette Smoke Extract-Induced Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Biological Chemistry*, **290**, 27890-27900. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.655431>
- [47] Shen, N., Gong, T., Wang, J.D., *et al.* (2011) Cigarette Smoke Induced Pulmonary Inflammatory Responses Are Mediated by EGR-1/GGPPS/MAPK Signaling. *The American Journal of Pathology*, **178**, 110-118. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2010.11.016>
- [48] Cui, W., Zhang, Z., Zhang, P., *et al.* (2018) Nrf2 Attenuates Inflammatory Response in COPD/Emphysema: Crosstalk with Wnt3a/b-Catenin and AMPK Pathways. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **22**, 3514-3525.

<https://doi.org/10.1111/jcmm.13628>

- [49] Qiu, J., Zhang, Y.N., Zheng, X., *et al.* (2018) Notch Promotes DNMT-Mediated Hypermethylation of Klotho Leads to COPD-Related Inflammation. *Experimental Lung Research*, **44**, 368-377.
<https://doi.org/10.1080/01902148.2018.1556749>