

Notch 信号通路与高血压的关系

杨 慧, 刘 瑜, 李汇华

(首都医科大学病理教研室, 北京市 100069)

[关键词] 高血压; Notch; 炎症

原发性高血压(essential hypertension, EH)是最常见的心血管疾病之一,更是诱发脑中风、冠心病、心力衰竭等常见重大疾病的主要危险因素。目前认为高血压是多基因、多诱因相互作用的结果,特别是遗传因素、膳食、神经内分泌、炎症等多种机制在高血压的发生发展中起着十分重要的作用。炎症作为一种高血压发病机制近来备受关注。单纯高血压病人血浆中 TNF- α 、IL-6 等炎症因子增多,且与血压水平呈正相关。高血压时还激活了淋巴细胞、单核细胞,被认为是一种低度的全身炎症状态性疾病。炎细胞和炎性介质损伤血管内皮,使血压升高,血管重塑,进而造成器官重塑。高血压和炎症之间的联系为其机制研究开辟了一个新的研究领域,有助于拓展对高血压防治的思路和策略。

Notch 信号通路是进化中高度保守的信号转导通路,是介导相邻细胞之间直接接触的主要信号通路之一,在调控细胞增殖、分化和凋亡中起着关键的作用。Notch 信号通路由 Notch 受体(Notch1、2、3、4)、Notch 配体(Delta like1、3、4 和 Jagged1、2)和 DNA 结合蛋白 CSL 三部分组成。配体和受体结合后,经过 TNF- α 转换酶(TACE)和 γ -促分泌酶二步酶切,释放活化的 Notch 受体胞内段(NICD),然后转运至细胞核,与 DNA 结合蛋白 CSL 相互作用,激活下游的 Hes、Hey、HERP、bHLH 等基因。

Notch 信号通路在心脏及血管的发育和分化中起着重要的作用,Notch 信号的缺失造成胚胎早期的死亡及出生时的先天性缺陷。近来越来越多的证据显示 Notch 信号通路参与了成体心脏的调节,如心肌肥厚、心肌梗死和扩张性心肌病等,但 Notch 信号通路是否参与高血压的发生发展,尚未见相关报道。Croquelois A 等研究发现,在心肌肥厚的肾脏,Notch 信号明显上调,在 Ang II 过表达的转基因小鼠中抑制 Notch1 信号通路可以加重心肌肥大和心肌纤维化,心脏功能明显减低,死亡率升高。一侧肾动脉结扎的 Notch1 基因敲除小鼠也表现出明显的心肌肥大和心肌纤维化。另有研究表明缺氧等刺激后 Notch3 在肺细动脉平滑肌细胞中高表达,刺激其增生,而且这种现象可被抑制剂 DAPT 抑制。推测 Notch3-Hes5 信号通路在肺动脉高压的形成与发展中起了重要作用。另外,Notch 信号通路在炎症反应中起着重要作用,血管炎症时 TNF- α 引起内皮细胞 Notch 信号失调,Notch4 表达降低,Notch2 表达升高,分别由 NF- κ B 和 PI3K 通路调节,并促进了内皮细胞凋亡。在 Notch1 (+/-) 鼠创伤愈合过程中,Notch1 的缺失引发 TNF- α 、IL-6 等表达减少,使炎症减轻。

综上所述,Notch 信号通路在炎症和心血管疾病中都起了重要作用。由此推测 Notch 通路有可能通过促进炎症反应来参与高血压的发生发展,但此观点尚需进一步研究。

[基金项目] 国家杰出青年基金(81025001)

[作者简介] 杨慧,讲师,主要研究方向为心血管疾病的病理机制, E-mail 为 yanghui@ccmu.edu.cn。通讯作者李汇华,教授,博士研究生导师,主要研究方向为心肌肥大和动脉粥样硬化的发病机制及防治, E-mail 为 hhl1935@yahoo.cn。

(此文编辑 曾学清)