

[文章编号] 1007-385X(2002)03-0210-03

胰蛋白酶抑制剂联合抗肿瘤药物对小鼠 Lewis 肺癌转移的抑制作用

李克生, 杜惠芬, 施 苓, 郭红云, 唐清秀, 王 兰 (甘肃医学科学研究所, 兰州 730050)

肿瘤侵袭与转移机制较复杂, 是一个多环节, 多步骤的过程, 涉及细胞间, 细胞与基质间的作用, 以及多种基因改变等过程, 其中肿瘤细胞穿透细胞外基质尤为重要。利用可降解细胞外基质的蛋白酶抑制剂来抑制肿瘤的侵袭与转移已引起人们极大的兴趣, 其中纤溶酶抑制剂——胰蛋白酶抑制剂也倍受关注。已有研究证明, 尿胰蛋白酶抑制剂对乳腺癌细胞降解细胞外基质和小鼠 Lewis 肺癌的转移有明显地抑制作用^[1-2]。国内已有文献报道, 牛胰蛋白酶抑制剂对 B₁₆ 黑色素瘤实验性肺转移也有明显地抑制作用。而有关牛胰蛋白酶抑制剂对小鼠 Lewis 肺癌转移的抑制作用尚未见文献报道, 我们对牛胰蛋白酶抑制剂联合足叶乙甙对小鼠 Lewis 肺癌转移抑制作用进行了初步研究。

1 材料与方 法

1.1 动物与瘤株

C₅₇BL/6 小鼠, 6~8 周龄, 体重(22 ± 1.5) g, 雌雄兼用, 购自中国医学科学院动物研究所, 合格证号为 ScXK11-00-0006, Lewis 肺癌瘤株由中国医科院药物研究所提供。

1.2 药品

胰蛋白酶抑制剂(Trypsin Inhibitor), 由本所从健康牛肺脏提取和纯化所得, 纯度和质量达到药用标准。50 000 kiu/支(kiu: 胰蛋白酶抑制剂效价单位, 1 单位等于灭活 500 mg 胰蛋白酶); 足叶乙甙, 齐鲁制药厂生产(批号: 0006004)。

1.3 肿瘤转移抑制实验

取荷 Lewis 肺癌瘤小鼠的新鲜瘤块, 经无菌研磨、

过铜网分散成单细胞悬液, 经胎盘兰染色计活细胞数, 用无血清 1640 培养液调细胞浓度至 5 × 10⁶ cells/ml。经平衡饲养 1 周的小鼠在右胸侧皮下接种 0.2 ml(1 × 10⁶ cells/ml), 随机分成 8 组, 每组 14 只, 雌雄各半。第 1 组(非手术非处理组): 接种后不手术不给药, 饲养观察 21 d。第 2 组(非手术处理组); 在接种后次日连续腹腔注射胰蛋白酶抑制剂 7 次, 每日 1 次, 3 000 kiu/mouse 次; 第 3 组(7 d 手术处理组): 在接种后第 7 天, 经腹腔注射氯胺酮麻醉, 手术摘除瘤体缝合皮肤, 并从当日起连续腹腔注射胰蛋白酶抑制剂 7 次, 每日 1 次, 3 000 kiu/mouse 次; 第 4 组(7 d 手术非处理组): 在接种后第 7 天手术摘除瘤体, 饲养观察; 第 5 组(14 d 手术非处理组): 接种后第 14 天手术摘除瘤体饲养观察; 第 6 组(14 d 手术足叶乙甙组): 在接种后第 14 天手术摘除瘤体, 并于第 14, 18 和 20 天, 各腹腔注射足叶乙甙 1 次, 每次 40 mg/kg; 第 7 组(非手术足叶乙甙组): 接种后分别在第 14, 18 和 20 天各腹腔注射足叶乙甙 1 次, 每次 40 mg/kg; 第 8 组(14 d 手术联合给药组): 接种后第 14 天手术摘除瘤体, 并从即日起连续腹腔注射胰蛋白酶抑制剂 7 次, 每日 1 次, 3 000 kiu/mouse 次, 再于第 14, 18 和 20 天分别腹腔注射足叶乙甙 1 次, 每次 40 mg/kg。所有动物于接种后第 21 天处死, 取肺脏福尔马林固定, 用解剖显微镜检查肺转移结节数。

2 结果与讨论

2.1 胰蛋白酶抑制剂对小鼠 Lewis 肺癌转移的抑制作用

由表 1 可见接种 Lewis 肺癌瘤株后连续给药 7 次,

表 1 胰蛋白酶抑制剂对小鼠 Lewis 肺癌转移抑制作用

组别	给药量(kiu/mouse)	样本数 (只)	肺转移结节数 ($\bar{x} \pm s$)	转移率		P 值
				转移数/总数	百分率	
1. 非手术非处理组	0	13	3.69 ± 1.38	13/13	100%	
2. 非手术处理组	3000	13	2.08 ± 1.38	10/13	76.9%	P < 0.05 [△]
3. 7 d 手术处理组	3000	11	1.45 ± 0.93	10/11	90.9%	P < 0.01 [▲]

△ 2 与 1 比; ▲ 3 与 1 比

胰蛋白酶抑制剂对小鼠 Lewis 肺癌转移有明显的抑制作用($P < 0.05$);在接种 7 d 手术取瘤后,抑制作用更明显($P < 0.01$)。

2.2 手术取瘤对小鼠 Lewis 肺癌转移的影响

由表 2 可见,手术取瘤对小鼠 Lewis 肺癌转移的影

响不明显,虽然 7 d 手术肺转移结节数有所减少,14 d 手术肺转移结节数有所增加,但与对照组相比无统计学意义($P > 0.05$)。然而,7 d 手术较 14 d 手术肺转移结节数明显减少($P < 0.05$)。

表 2 手术取瘤对小鼠 Lewis 肺癌转移的影响

组别	手术时间 (d)	样本数 (只)	肺转移结节数 ($\bar{x} \pm s$)	转移率		P 值
				转移数/总数	百分率	
1. 非手术非处理组	0	13	3.69 ± 1.38	13/13	100%	
4. 7 d 手术非处理组	7	13	3.15 ± 3.85	12/13	92.3%	$P > 0.05^{\Delta}$
5. 14 d 手术非处理组	14	12	4.26 ± 2.36	12/12	100%	$P > 0.05^{\blacktriangle}$
						$P < 0.05^{\square}$

Δ 4 与 1 比; \blacktriangle 5 与 1 比; \square 5 与 4 比

2.3 胰蛋白酶抑制剂联合化疗药足叶乙甙对小鼠 Lewis 肺癌转移抑制作用

由表 3 可见,接种 14 d 手术取瘤后胰蛋白酶抑制剂联合足叶乙甙对小鼠 Lewis 肺癌转移有极显著的抑

制作用($P < 0.01$);与单独足叶乙甙治疗组和 14 d 手术取瘤后单独用足叶乙甙治疗组相比,肺转移抑制效果显著($P < 0.05$);与 7 d 手术取瘤后单独用胰蛋白酶抑制剂组相比无显著差异($P > 0.05$)。

表 3 胰蛋白酶抑制剂联合足叶乙甙对小鼠 Lewis 肺癌转移的抑制作用

组别	给药量(kiu/mouse)	样本数 (只)	肺转移结节数 ($\bar{x} \pm s$)	转移率		P 值
				转移数/总数	百分率	
3. 7 d 手术处理组	3000	11	1.45 ± 0.93	10/11	90.9%	
5. 14 d 手术非处理组	0	12	4.62 ± 2.36	12/12	100%	
6. 14 d 手术足叶乙甙组	40 (mg/kg)	12	4.25 ± 2.18	12/12	100%	
7. 非手术足叶乙甙组	40 (mg/kg)	11	2.73 ± 1.35	1/11	100%	
8. 14 d 手术联合给药组	40 + 3000	11	1.27 ± 1.10	7/11	63.6%	$P > 0.01^{\Delta}$
						$P < 0.05^{\blacktriangle}$
						$P < 0.05^{\square}$
						$P > 0.05^{\blacksquare}$

Δ 8 与 5 比; \blacktriangle 8 与 6 比; \square 8 与 7 比; \blacksquare 8 与 3 比

2.4 细胞外基质的降解在肿瘤的生长、侵袭与转移过程中起重要作用。实验证明,有两种蛋白质酶即基质蛋白酶(明胶酶,胶原酶等)和丝氨酸蛋白酶(纤溶酶原激活剂及纤溶酶)与肿瘤的侵袭和转移密切相关,在多种肿瘤组织中,基质金属蛋白酶,组织纤溶酶原激活剂及纤溶酶表达明显增强^[3-4]。纤溶酶可降解基质的大多数成份,还参与 IV 型胶原酶的激活。胰蛋白酶抑制剂是一种天然的多功能抑制剂,对胰蛋白酶、纤溶酶、溶酶体酶等多种蛋白酶均有抑制作用,它可能

通过抑制肿瘤细胞侵袭细胞外基质而起到抑制肿瘤转移的作用。实验证明,尿胰蛋白酶抑制剂具有抑制乳腺癌细胞外基质的降解作用和抑制小鼠 Lewis 肺癌转移作用^[1-2]。作者曾报道牛肺胰蛋白酶抑制剂对小鼠 B₁₆黑色素瘤实验性肺转移有明显的抑制作用。本实验结果表明,牛肺胰蛋白酶抑制剂对小鼠 Lewis 肺癌转移有明显地抑制作用,与化疗药足叶乙甙联合应用抑制作用更明显。另外我们也发现①接种早期(7 d)手术取瘤后胰蛋白酶抑制剂的转移抑制作用更明显。

[文章编号] 1007-385X(2002)03-0212-03

Notch 的结构和信号转导

齐润姿 综述, 曹雪涛 审阅 (第二军医大学免疫学研究所, 上海 200433)

[摘 要] Notch 蛋白是一个进化上保守的跨膜受体家族, 广泛分布和表达在多种组织中。Notch 受体的结构特点决定了 Notch 可通过一条特殊的信号级联途径转导信号, 影响细胞决定和分化发育, 尤其是在胚胎的发育过程中 Notch 信号途径更是不可缺的。Notch 信号转导是个复杂的过程, 受多因素调节。

[关键词] Notch; 跨膜受体; 信号转导; 分化; 发育

[中图分类号] Q786 [文献标识码] A

Notch 最初发现于果蝇。随后, 大量的研究表明 Notch 广泛表达于从无脊椎动物到哺乳动物等多个物种。由于 Notch 在细胞分化及个体发育中起决定性作用, 因此, 近年来 Notch 成为发育学、细胞生物学、免疫学、血液学、肿瘤学等多个领域的研究热点之一, 本文就 Notch 的结构和信号转导途径的研究历史、现状及进展作一回顾。

1 Notch 家族成员及其分布

Notch 基因发现于 1919 年, Notch 功能缺陷可导致果蝇翅膀出现缺口^[1]。目前已经在果蝇、线虫、爪蟾属、斑马鱼、鸡、小鼠和人体细胞中分离出 Notch 的同源体。在各物种之间, Notch 家族成员的结构具有高度的保守性, 提示 Notch 功能存在进化上的保守性。在脊椎动物中, 共发现了 4 个 Notch 同源体, 包括 Notch1(Tan1), Notch2, Notch3 和 Notch4(int3)。其中 Notch1, 2, 3 可以在许多组织器官中表达, 包括中枢神经系统、中胚层、胰腺、造血细胞、毛发、牙齿和肾脏等。而 Notch4 的表达则局限于成熟的巨噬细胞、胰腺和上皮细胞^[2]。如(表 1)所示, Notch 在各种免疫细胞中也有广泛表达, 如 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞和树突状细胞。

2 Notch 的结构特点和功能

Notch 受体是一个约 300 kD 的单链跨膜蛋白, 其胞外区和胞内区均高度保守。Notch(p300)基因的翻译产物可以产生一个由 180 kD(p180)和 120 kD(p120)多肽段构成的异二聚体^[4]。p180 包含大部分的胞外区, p120 部分则包含跨膜区和胞内区^[5]。

2.1 胞外区

含有 33 ~ 36 个随机的表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)样重复序列和 3 个 lin-12/Notch 重复区(LNR), 它的功能主要是和配体结合并激活 Notch^[6,7]。基因分析表明 Notch 胞外近膜区在缺少配体结合的情况下, 起抑制信号的作用。在未成熟的 Notch 蛋白中, 1 654 位精氨酸残基和 1 655 位谷氨酸残基之间存在一个裂解位点(S1 位点), 在 Notch 成熟的过程中, S1 位点发生裂解, 从而产生 2 个亚基, 再重新组装成异二聚体形式的 Notch 蛋白。Mumm 等^[8]在 Notch 胞外近膜区丙氨酸-1710 与缬氨酸-1711 之间发现了另一个裂解位点 S2。Notch 与其配体的结合导致 Notch 在 S2 位点发生裂解, 其碳端的裂解产物 NEXT(Notch extracellular

②接种早期手术(7 d)组虽然转移率有所下降, 但肺转移结节数与对照组相比无明显差异, 晚期(14 d)手术组转移率不变, 肺转移结节数反而有所增加, 但与对照组相比无明显差异, 这可能因为 14 d 时大部分转移已经形成, 此时手术不但不会减少转移反而手术有刺激转移的作用, 这与文献^[2]报道不一致。总之, 胰蛋白酶抑制剂联合化疗药具有明显地抑制肿瘤转移作用。

[关键词] 胰蛋白酶抑制剂; 抗肿瘤药; Lewis 肺癌; 转移

[中图分类号] R979.1; Q51 [文献标识码] A

[参 考 文 献]

[1] Psstonelake, Jones CE, Neoptolemos JP, *et al.* Proteinase inhibitors reduce basement membrane degradation by human breast

cancer cell lines[J]. *Br J Cancer*, 1997, 75(7): 951-995.

[2] Kobayashi H, Shinohara H, Cotoh J, *et al.* Anti-metastatic therapy by urinary trypsin inhibitor in combination with an anti-cancer agent[J]. *Br J Cancer*, 1995, 72(5): 1131-1137.

[3] Nomura H, Fujimoto N, Seikim, *et al.* Enhanced production of matrix metalloproteinase and activation of matrix metalloproteinase 2 (gelatinase A) in human gastric carcinomas[J]. *Int J Cancer*, 1996, 69: 9-16.

[4] Yonemura Y, Nojima N, Kaji M, *et al.* E-cadherin and urokinase-type plasminogen activator tissue status in gastric carcinoma[J]. *Cancer*, 1995, 76(6): 941.

[收稿日期] 2002 - 03 - 08

[修回日期] 2002 - 04 - 27

truncation)可以进一步在跨膜区 S3 位点发生裂解,产生活化形式的 ICN(intracellular Notch)。通过点突变或抑制 γ -Secretase 阻断 ICN 的产生可使 NEXT 发生积聚,而抑制 NEXT 产生则能减少 ICN 的聚集。这些资料揭示了一个由配体诱导产生的激活 Notch 的蛋白裂解级联反应。

表 1 Notch 信号分子在免疫细胞上的表达或功能^[1,3]

基因	表达/功能
Notch1	T 细胞,巨噬细胞,前体细胞
Notch2	T 细胞,B 细胞,前体细胞
Notch3	广泛表达
Notch4	巨噬细胞
Delta	广泛表达
Jagged1	巨核细胞,基质细胞,树突状细胞
Jagged2	T 细胞,树突状细胞
CBF1/RBPJ κ	转录阻抑剂
HES1	bHLH 转录因子
Manic fringe	前体细胞,中性粒细胞,巨噬细胞,B 细胞
Radical fringe	广泛表达
Lunatic fringe	增强 Notch/Delta 之间的相互作用
Presenilin 1	γ -Secretase
Mastermind	辅助激活剂
TLE	辅助阻抑剂
Deltex	辅助激活剂
Numb	Notch 抑制剂

2.2 单孔的跨膜区(single pass transmembrane region, TM)

在跨膜区甘氨酸-1743 和缬氨酸-1744 之间存在一个 S3 裂解位点。经由 Presenilin-1 等水解作用, Notch 蛋白在 S3 位点发生分解,生成胞内段 ICN 和一个短的跨膜片段^[6]。

2.3 胞内区

包括 RAM 结构域(high affinity CSL-binding site)、cdc10/SW16/ankyrin 重复区、核定位信号(nuclear localization signals, NLS)和 C-OPA(glutamine-rich region)/PEST(proline-glutamate-serine-threonine-rich region)^[6,9]。锚蛋白重复区对 Notch 与多种胞内蛋白的结合以及胞内信号的转导具有重要作用。研究表明,Notch 胞内区无节制的表达可以产生“活化”的 Notch 表型。在这些研究中,组成性活化形式的胞内区 Notch 分子表达产生的表型与胞外配体激活全长 Notch

分子后所产生的表型是一致的。这些被截断的 Notch 分子缺少大部分或全部的胞外区,仅保留胞内部分或者包含 cdc10 重复区的胞内部分。哺乳动物 Notch 同源体 TAN-1 (hNotch1)和 int-3,在相同区域被截断后均可使细胞恶性变。这些观察证实 Notch 胞内区无限制的活化通过某种特殊的途径抑制分化,使细胞发生增殖^[9]。

3 Notch 信号转导途径和机制

Notch 的信号转导是个复杂的过程,其复杂性体现在:多种 Notch 受体、配体共同存在;激活 Notch 可以引发多条信号途径;许多胞外和胞内蛋白能通过不同的机制调节 Notch 信号;Notch 受体的表达水平影响了 Notch 信号的效应。

Notch 有多个配体,包括果蝇中发现的 Delta, Serrate;线虫中的 Lag-2 和 Apx-1;以及在哺乳动物中发现的两类 Notch 配体 Delta 和 Serrate/Jagged。Delta 家族有小鼠的 Delta-like-1, 3; Serrate/Jagged 家族有大鼠和人类的 Jagged-1, 2^[10]。Notch 的配体 Delta, Serrate/Jagged 和 Lag-2(DSL)均为单孔跨膜蛋白,都具有一个保守的 DLS 功能区。DLS 区是一个包含 6 个半胱氨酸和 3 个甘氨酸的 45 个氨基酸序列。Notch 配体通过 DLS 区与邻近细胞上表达的 Notch 受体相互作用,激活 Notch 信号途径^[2]。

Notch 胞外区与其配体结合后调节细胞间的相互作用并进而激活 Notch,在跨膜区 S3 裂开,从膜上释放 Notch 胞内区部分^[1,8]。ICN 可转位进入核内, RAM 区结合 CSL 蛋白, CSL 蛋白包括哺乳动物中的 CBF1(C-promoter binding protein-1)/RBP-J κ (Recombination signal Binding protein-JKappa)/果蝇的 Suppressor of Hairless[Su(H)]/线虫的 Lag-1^[2,6,8]。CBF-1 是 Notch 活化信号中关键的转录调节因子。果蝇中 CBF-1 或 Notch 的缺陷可使发育中的胚胎神经组织取代上皮组织大量扩增,导致果蝇死亡。CBF-1 可结合 DNA 序列 GT-GGGAA,是脊椎动物细胞中的一个转录因子。CBF-1 基因敲除小鼠实验结果显示 CBF-1 蛋白在胚泡植入子宫内膜后的发育过程中,尤其是体节的形成和神经系统的分化中起着不可替代的作用^[11]。除 CBF-1 信号途径以外,Notch 也可以通过 CBF-1-非依赖途径发挥作用。例如,Notch/Delta 传递的信号可以抑制 Ras 和 JNK 依赖性的碱式螺旋-回折-螺旋(bHLH)转录因子 E47 的活性。

Notch-IC-CSL 复合物在核内的转移可激活包括 Enhancer of Split[E(Spl)]家族(脊椎动物中为 Hairy Enhancer of Split 即 HES 或 ESR)成员在内的下游基因,通过与它们的启动子结合,编码碱式螺旋-回折-螺旋(bHLH)转录因子,调节基因表达。E(Spl)/HES 蛋白可以抑制它们目的基因的转录,阻止未分化的前体细胞获得分化的表型,作为转录阻碍物参与细胞决定^[11-15]。

Notch 的另一个靶基因是 NF- γ B2(p100/p52)。无 Notch 信号时, CBF-1 阻抑 NF- γ B2 的表达;活化 Notch 能使 CBF-1 转化为转录激活剂,促进 NF- γ B2 的表达。

4 Notch 信号的调节

在许多情况下, Notch 转导的信号是与其他细胞因子的信号途径相互作用来调节多潜能前体细胞的分化的。Notch 受体能利用不同的信号途径, 彼此互相影响, 互相作用。Notch 蛋白和其它信号相关分子的表达水平和表达时间、细胞内定位和转录后调节等许多因素都可以对其信号传导发挥调节作用。某些细胞表达组成性活化形式的 Notch 后, 细胞内其它信号通路, 如 MAPK 家族成员也可以被激活^[16-17]。此外, 通过与诸如 Wingless, Dishevelled, Big Brain, Numb, Hairless, Fringe, 和 Scute 等蛋白相互作用, Notch 信号通路能在多种水平上被加以调节^[2]。

对果蝇和线虫的研究发现, 表达 Notch 受体和它的配体的相邻前体细胞之间存在一种反馈机制, 可以放大其 Notch 信号途径之间的细小差别^[18]。Notch 受体的信号传导能引起配体的下调和受体的上调, 形成一个自我加强的反馈链^[12,16]。通过这种方式, 起初在前体细胞 Notch 受体和它的配体之间的微小差别被放大, 最后一个细胞成为“接收”细胞, 它的邻近细胞成为“发送”细胞, 决定了细胞的分化方向。近来的一些研究提示脊椎动物中也存在相似的反馈机制^[19-20]。

Notch 信号途径在胚胎的发育过程中是一条必需的途径。通常, Notch 的活化能影响前体细胞对多种环境信号的反应, 通过一条特殊的途径使细胞能够选择其分化发育的方向。Notch 作为一种古老的、保守的膜蛋白, 可通过与邻近细胞上的 Notch 配体相互作用, 调节细胞的分化、生长。对 Notch 的深入研究对于揭示自然生命现象和病理变化无疑具有重要意义。

[参考文献]

- [1] Kojika S, Griffin JD. Notch receptors and hemopoiesis[J]. *Exp Hematol*, 2001, 29: 1041-1052.
- [2] Holland LZ, Rached LA, Tamme R, *et al*. Characterization and developmental expression of the amphioxus homolog of Notch(AmphioxusNotch): Evolutionary conservation of multiple expression domains in amphioxus and vertebrates[J]. *Dev Biol*, 2001, 232: 493-507.
- [3] Yamaguchi E, Chiba S, Kumano K, *et al*. Expression of Notch Ligands, Jagged1, 2 and Deltal in antigen presenting cells in mice [J]. *Immunol Lett*, 2002, 81, (1): 59-64.
- [4] Bush G, diSibio G, Miyamoto A, *et al*. Ligand-induced signaling in the absence of furin processing of Notch1[J]. *Dev Biol*, 2001, 229: 494-502.
- [5] Redmond L, Oh SR, Hicks C, *et al*. Nuclear Notch1 signaling and the regulation of dendritic development[J]. *Nat Neurosci*, 2000, 3(1): 30-40.

- [6] Schroeder T, Just U. mNotch1 signaling reduces proliferation of myeloid progenitor cell by altering cell-cycle kinetics[J]. *Exp Hematol*, 2000, 28: 1206-1213.
- [7] Schroeder T, Just U. Notch signaling via RBP-J promotes myeloid differentiation[J]. *EMBO J*, 2000, 19(11): 2558-2568.
- [8] Mumm JS, Schroeter EH, Saxena MT, *et al*. A ligand-induced extracellular cleavage regulates (-Secretase-like proteolytic activation of Notch1[J]. *Mol Cell*, 2000, 5: 197-206.
- [9] Milner LA, Bigas A, Kopan R, *et al*. Inhibition of granulocytic differentiation by mNotch1[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93: 13014-13019.
- [10] Han W, Ye Q, Moore AS. A soluble form of human Delta-like-1 inhibits differentiation of hematopoietic progenitor cells[J]. *Blood*, 2000, 95(5): 1616-1625.
- [11] Ansieau S, Strobl LJ, Leutz A. Activation of the Notch-regulated transcription factor CBF-1/RBP-J κ through the 13SE1A oncoprotein [J]. *Genes Dev*, 2001, 15: 380-385.
- [12] Rones MS, McLaughlin KA, Raffin M, *et al*. Serrate and Notch specify cell fates in the heart field by suppressing cardiomyogenesis [J]. *Development*, 2000, 127: 3865-3876.
- [13] Morimura T, Goitsuka R, Zhang Y, *et al*. Cell cycle arrest and apoptosis induced by Notch1 in B cells[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(47): 36523-36531.
- [14] Nakagawa O, McFadden DG, Nakagawa M, *et al*. Members of the HRT family of basic helix-loop-helix proteins act as transcriptional repressors downstream of Notch signaling[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(25): 13655-13660.
- [15] Hirsinger E, Malapert P, Dubrulle J, *et al*. Notch signaling acts in postmitotic avian myogenic cells to control MyoD activation[J]. *Development*, 2001, 128: 107-116.
- [16] Sriuranpong V, Borges MW, Ravi RK, *et al*. Notch signaling induces cell cycle arrest in small cell lung cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(7): 3200-3205.
- [17] Wang W, Prince C, Mou Y, *et al*. Notch3 signaling in vascular smooth muscle cells induces c-FLIP expression via ERK/MAPK activation; Resistance to FasL-induced apoptosis[J]. *J Biol Chem*, 2002, in press.
- [18] Washburn T, Schweighoffer E, Gridley T, *et al*. Notch activity influences the $\alpha\beta$ versus $\gamma\delta$ T cell lineage decision[J]. *Cell*, 1997, 88: 833-843.
- [19] Robey E, Chang D, Itano A, *et al*. An activated form of Notch influences the choice between CD4 and CD8 T cell lineages[J]. *Cell*, 1996, 87: 483-492.
- [20] Artavanis-Tsakonas S, Rand MD, Lake RJ. Notch signaling: Cell fate control and signal transduction in development[J]. *Science*, 1999, 284: 770-776.

[收稿日期] 2002-05-10

[修回日期] 2002-06-20