

Notch 信号通路在 B 细胞分化发育以及 B 细胞淋巴瘤中作用的研究进展

Advances of role of Notch signaling pathway in B cells' development and B cell lymphoma

任文汇¹综述;王春梅²,李楠¹审阅(1. 第二军医大学 免疫学研究所暨医学免疫学国家重点实验室,上海 200433; 2. 中国医学科学院 基础医学研究所,北京 100005)

[摘要] Notch 信号通路是一种在进化中较为保守的信号通路,在多种生命活动中发挥重要作用。目前研究认为,Notch 信号参与了免疫细胞的生长、分化和发育等多个环节的调控,其在 B 细胞的分化发育过程以及相关肿瘤的发生发展中起到重要的调控作用。本文对 Notch 信号在 B 细胞的不同分化发育阶段如淋巴祖细胞(common lymphoid progenitor,CLP)、边缘区 B 细胞(marginal zone B cell,MZ B)、滤泡 B 细胞(follicular B cell,FO B)、B-1 B 细胞,以及 B 细胞淋巴瘤中的作用进行了综述。

[关键词] Notch 信号;B 细胞;分化发育;B 细胞淋巴瘤

[中图分类号] R392.12;R733.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2016)02-0282-05

Notch 信号是一种在进化中较为保守的信号通路,它主要介导细胞之间的相互交流和沟通。人们最初发现 Notch 能够维持果蝇翅膀的完整性,随着研究深入,发现 Notch 信号在生理、病理等多种生命活动中起重要作用。近年来,发现 Notch 信号参与了免疫细胞的发育和功能发挥,此外,Notch 信号还参与了肿瘤的发展,在很多肿瘤中都能够检测到 Notch 信号异常^[1-2]。

在哺乳动物免疫系统中,人们对 Notch 信号在 T 淋巴细胞中的作用研究较多,包括 Notch 信号在 T 细胞的不同分化发育阶段,以及在急性 T 淋巴细胞白血病(T-cell acute lymphoblastic leukemia, T-ALL)、成人 T 细胞白血病(adult T-cell leukemia, ATL)等肿瘤中的作用。但是,Notch 信号在 B 淋巴细胞中的作用研究较少。目前有研究^[3]表明,Notch 对边缘区 B 细胞(marginal zone B cell, MZ B)的发育及其在脾脏中的定位有重要作用,而 Notch 信号的异常与 B 淋巴细胞相关肿瘤也有密切关系。由此可见,Notch 信号对 B 细胞的生长、分化和发育同样起重要的作用。本文对 Notch 信号在 B 细胞分化发育以及 B 细胞淋巴瘤中作用的研究进展进行综述。

1 Notch 信号通路

Notch 信号由 Notch 受体与相邻细胞上的 Notch 配体识别并结合而触发活化。Notch 信号通路由 Notch 受体、Notch 配体和细胞核内效应分子组成。目前在哺乳动物中,共发现四种 Notch 受体(Notch1-4)和五种 Notch 配体(DLL-1、DLL-3、DLL-4、Jagged-1和 Jagged-2)。Notch 受体从生成到与配体

交联再到释放出活性成分,共需要经过 3 次剪切^[4]。Notch 受体合成之后,在高尔基体中进行第一次剪切形成异二聚体,之后被转运并表达在细胞膜表面,这一过程由 furin 样转化酶在 Notch 蛋白 S1 位点剪切后完成。一旦配体与 Notch 受体结合,金属蛋白酶在 Notch 受体跨膜结构区的膜外 S2 位点进行第二次剪切,这一过程使得 Notch 受体的胞外段游离,并被表达配体的细胞内吞掉。随着 Notch 受体胞外段的解离, γ -分泌酶对 Notch 受体的跨膜结构区 S3 位点进行第三次剪切,释放出 Notch 的胞内结构域(Notch intracellular domain, NICD)。一旦 NICD 被释放,它就转位入核,与转录因子 RBPJ(recombination signal binding protein for immunoglobulin κ J region)结合(该转录因子在人中被称为 CSL,在果蝇中被称为 suppressor of hairless,在线虫中被称为 LAG-1),同时招募共活化分子如 MAML(mastermind-like proteins)1~3、p300 等激活目的基因如 *Hes*、*Hrt* 的转录。

近年来,Notch 信号传导的非经典途径^[5],即不依赖于 RBPJ 转录复合物活性的信号通路也被人们所认识。非经典途径的发生不依赖于 Notch 配体与

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 31270931)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31270931)

[作者简介] 任文汇(1989-),女,陕西省延安市人,硕士生,主要从事分子免疫学研究,E-mail:wenhui1989@126.com

[通信作者] 李楠(LI Nan, corresponding author), E-mail:linan@immunol.org

Notch 受体的结合,不依赖于 Notch 受体的剪切,也不结合 RBPJ 转录复合物,而是与 PI3K、mTORC2、AKT、NF- κ B 等信号通路发生相互作用,进而对细胞的存活、代谢、分化等生命活动进行调控。如 NICD 可以直接结合 I κ B 激酶信号复合体,调控 NF- κ B 转录活性,促进肿瘤细胞的生长。

2 B 细胞分化发育

B 细胞由骨髓中的造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSC)分化而来^[6],依次经历多能祖细胞(multipotent progenitor, MPP)、淋巴祖细胞(common lymphoid progenitor, CLP)、祖 B 细胞(progenitor B cell, pro-B cell)、前 B 细胞(precursor B cell, pre-B cell)、未成熟初始 B 细胞(the immature naïve B cell)、成熟过渡期 B 细胞(the transitional B cell)和成熟初始 B 细胞(the mature naïve B cell)等多个阶段。传统研究认为, B 细胞分化开始于骨髓中,成为未成熟初始 B 细胞后,开始表达各种粘附分子和归巢受体,之后离开骨髓,游走于外周免疫器官,最终在外周发挥作用。也有学者认为, B 细胞的成熟不仅发生于外周,也能够在骨髓中发生。

目前普遍认为,初始 B 细胞可以分为 3 类:滤泡 B 细胞(follicular B cell, FO B)、MZ B 细胞和 B-1 B 细胞^[7]。前两种细胞又被合称为 B-2 B 细胞。FO B 细胞是主要的 B 细胞亚群,介导经典的胸腺依赖抗原的免疫反应,参与生发中心的形成并产生多种多样的抗体克隆,FO B 细胞拥有迁移的能力,他们可以在血液和淋巴组织中循环。MZ B 细胞只存在于脾脏中,位于脾脏滤泡的外缘,红髓与白髓交界处的边缘窦中。目前认为, MZ B 细胞类似于天然免疫细胞,他们不需要 BCR 信号的交联就能够分化为短寿命的浆细胞,主要对血源性的胸腺非依赖抗原发生应答。不同于 B-2 B 细胞, B-1 B 细胞不论在表型上还是功能上都不一样, B-1 B 细胞约占体内总 B 细胞的 5%,主要定居于胸膜和腹腔中,主要介导天然免疫反应,对含有糖基的胸腺非依赖抗原发生应答^[8]。

B 细胞淋巴瘤是一类来源于 B 细胞的肿瘤^[9-10]。主要有经典霍奇金淋巴瘤(classical Hodgkin's lymphoma, cHL)、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)、边缘区淋巴瘤(marginal zone lymphoma, MZL)、慢性 B 淋巴细胞性白血病(B-cell chronic lymphocytic leukemia, B-CLL)、浆细胞肿瘤(plasmacytomas, PCT)等。经典霍奇金淋巴瘤是由 HRS(Hodgkin/Reed-Sternberg)

细胞引起的, HRS 细胞具有无功能的免疫球蛋白基因,其 V 区基因发生了体细胞突变,提示 HRS 细胞可能来源于生发中心的 B 细胞,并通过某种机制逃避了阴性选择介导的细胞凋亡。有报道^[11]称 Notch1 在 HRS 细胞表面表达升高,而 Notch 信号的活化能促进 HRS 细胞的生长,提示 Notch 信号在 B 细胞淋巴瘤中有重要作用。

3 Notch 在 B 细胞发育中的作用

3.1 Notch 信号对 T/B 细胞分化的调控

T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞来源于相同的祖细胞——造血干细胞,在发育过程中受到不同的调控,最终成为完全不同的细胞。研究^[12]发现 Notch 信号参与了对这一分化过程的调控, Notch 条件敲除的小鼠, T 细胞发育停滞在早期,同时胸腺中出现了 B 细胞,证明 Notch 信号在 T/B 细胞分化中发挥重要作用。此外,如果骨髓中祖细胞过表达 NICD1,能够促进细胞向未成熟 T 细胞分化,同时在早期阻断 B 细胞发育,进一步证明了 Notch 信号能够在早期祖细胞中影响细胞分化方向。Varnum-Finney 等^[13]发现 Notch 的靶基因 *Hes1* 和 *Hes5*(hairy enhancer of split)能够抑制 B 细胞诱导分化因子 E47,从而诱导细胞向 T 细胞分化。从 MPP 阶段, NK/T 细胞前体阶段,到双阴性(double negative, DN)阶段, T 细胞的发育都需要 Notch 信号的持续强烈活化来抑制细胞向 B 细胞,或髓系细胞如巨噬细胞、DC 等分化^[14]。相反, B 细胞发育需要 Notch 信号处于较低的水平。那么,定向于 B 细胞的祖细胞中是否存在抑制 Notch 信号的机制? 它们又是如何发挥作用的? 研究^[15]发现, B 细胞发育中不可或缺的一个分子, Pax5 能够促进 B 细胞特异性基因(如 *CD19*、*BLNK*)的转录,同时抑制其他方向细胞特异性基因(如髓系 *M-CSF-R* 基因)的转录。Pax5 还可以抑制 *Notch1* 基因的转录进而抑制祖细胞向 T 细胞分化。Izon 等^[16]发现 Deltex1 能够与 Notch1 的胞内锚蛋白重复序列作用,阻止其对共活化分子的招募,进而抑制 Notch 信号。Jin 等^[17]发现骨髓基质细胞表面特异性表达的 I 型基质金属蛋白酶(membrane-type 1 matrix metalloproteinase, MT1-MMP),能够剪切 Notch 配体 DLL1,从而降低骨髓这一环境中的 Notch 信号,维持 B 细胞正常发育。之前有研究^[13]发现,促进 T 细胞发育所需要的 Notch 信号强度比抑制 B 细胞发育所需要的信号强度高,因此, MT1-MMP 缺失而引起的 Notch 信号增高虽然能够抑制 B 细胞的发育,但并不是足以启动 T 细胞的发育。那么, Notch 信

号在 B 细胞的发育中是否完全处于抑制状态呢? Kang 等^[18]发现 B 细胞的发育并不能完全离开 Notch 信号, Notch2 信号在 B 细胞的分化以及成熟 B 细胞的定位中起到重要作用, Notch1 信号在外周 B 细胞的激活中不可或缺。Santos 等^[19]发现 Notch 信号能够影响成熟 B 细胞的活化以及向抗体分泌细胞(antibody-secreting cells, ASC)的分化。由此推测, Notch 信号对 B 细胞发挥作用所需要的信号强度处于一定的下限和上限界值内, 只有 Notch 信号处于这一范围内时, 才能对 B 细胞的正常发育和功能发挥产生合适的作用, 而这一范围是由各种分子相互作用来实现调控的。Varnum-Finney 等^[13]认为当 Notch 信号减弱, *Hes1* 表达降低时, 其他靶基因如 *Hes5* 可能通过自身的表达对 Notch 信号进行调控, 从而产生不同的细胞分化方向。因此, 探索并理解这些分子对 Notch 信号的调控, 将加深研究者对 Notch 信号的认识。

3.2 Notch 信号对 MZ B 细胞和 FO B 细胞分化的调控

研究^[20]发现, Notch 和其相应配体在脾脏中也有表达, 提示 Notch 信号在 B 细胞的发育中起作用。研究^[21]发现条件敲除 CD19⁺ B 细胞中 Notch2、RBPJ 或 Maml, MZ B 细胞的产生明显减少, 而 FO B 细胞不受影响。Notch 信号, 尤其是 Notch2-DLL1 信号, 在 MZ B 细胞的生成中起到关键作用。在 DLL1^{+/-}小鼠中, MZ B 细胞的发育受到明显抑制, 研究^[22]表明 DLL1 通过激活 Notch2 信号诱导脾脏中新成熟的 B 细胞向 MZ B 细胞分化。与之相应的是, DLL1、DLL4、Jagged1 配体只在脾脏血管基质细胞上表达, 尤其是 DLL1 在脾脏的边缘区中高表达, 从而为 MZ B 细胞的发育提供信号^[23]。Kang 等^[18]认为虽然 Notch2 在 B 细胞的分化过程中起重要作用, 足够的活化的 Notch1 也能诱导 MZ B 细胞的分化, 同时促进 B 细胞分泌抗体。Scheikl 等^[24]发现 Sly1^{Δ/Δ}小鼠中 MZ B 细胞显著减少, 可能是由于影响了 RBPJ 的转录和稳定性, 从而导致 Notch 信号减弱。Zhang 等^[25]发现 Notch 信号能够上调 DNA 结合抑制蛋白(inhibitor of DNA-binding/differentiation protein 2, Id2)和 Asb2 (ankyrin-repeat SOCS box-containing protein 2)的表达, Id2 能够抑制 E proteins 与 DNA 的结合, 而 Asb2 能够增加 E proteins 的泛素化, 二者协同下调 E proteins 的功能, 从而诱导细胞向 MZ B 分化。可见 Notch 信号是 MZ B 细胞发育的必要信号, 而 FO B 细胞的产生不依赖于 Notch 信号。那么 FO B 细胞是如何避免 Notch 信号的影响

呢? 研究^[26]发现一种能够特异性抑制 Notch-RBPJ 信号的分子——Msx2 相互作用核蛋白(Msx2-interacting nuclear target protein, MINT), 它能够竞争性的与 RBPJ 结合, 从而抑制 NICD 的转录活性。MINT 的表达表现为细胞特异性, 它在 FO B 细胞中高表达, MZ B 细胞中低表达。MINT 缺失的脾脏 B 细胞能够更有效的分化为 MZ B 细胞, 同时伴随着 FO B 细胞的减少。

3.3 Notch 信号对 B-1 B 细胞分化的调控

目前人们对 B-1 B 细胞的了解较少^[27], 很多问题还处于探索和争论的阶段, 例如, 如何准确的鉴定和分离出 B-1 B 细胞, 这群细胞来源于哪里, 他们与 B-2 B 细胞是否来自于相同的前体细胞, 他们最早出现在什么时候, 他们的分化是如何进行调控的, 他们在免疫应答中扮演怎样的角色? 对 B-1 B 细胞, 还有很多不清楚的问题。因此, 探讨 Notch 信号对 B-1 B 细胞的调控是一个具有探索性的课题。

Witt 等^[28]发现, NICD2 能够促进 B 细胞的早期发育, 但是会在前 B 细胞阶段阻断 B-2 B 细胞的成熟, 同时促进 B-1 B 细胞的发生。此外, Witt 等应用 *Notch2*^{+/-}小鼠, 发现只有一个有功能的 *Notch2* 基因小鼠腹腔腔中的 B-1 B 细胞数量只有对照小鼠的 1/2, 随着小鼠周龄的增加, B-1 B 细胞数量也在下降, 提示 Notch2 信号在 B-1 B 细胞的自我更新及数量维持上起重要作用^[29]。Santos 等^[19]发现 DLL1 能够促进 B-1 B 细胞的活化, 同时加强它们持续分泌抗体的能力。可见 B-1 B 细胞的分化及其功能维持需要 Notch 信号的活化。

4 Notch 信号与 B 细胞淋巴瘤

研究^[30]表明 Notch 信号的异常与肿瘤的发生具有密切关系。在约 8% 确诊为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的患者中能够检测到 *Notch2* 基因的异常。同样, 在边缘区淋巴瘤患者中, 也能检测到 Notch2 分子过度活化^[31]。Shin 等^[32]证实 Notch 信号通路中的一系列基因, 如 *Ncstn*、*Dtx2*、*Rfng*、*Mib1*、*Psen2*、*Hes3* 以及 *Dll3*, 在浆细胞肿瘤中表达升高。此外, Notch 可通过与其他分子或 microRNA 发生相互作用, 共同调控 B 细胞淋巴瘤的发生发展。Schneider 等^[33]发现转录因子 GATA-2 (维持造血干细胞以及前体细胞的非分化状态) 在经典霍奇金淋巴瘤来源的 HRS 细胞中特异性高表达, 而 GATA-2 的持续表达依赖于 Notch 信号的活化。Cao 等^[34]发现 B 淋巴瘤细胞通过产生成纤维细胞生长因子 4 (Fibroblast growth factor 4, FGF4) 激活相邻肿瘤内皮细胞上的

成纤维细胞生长因子受体 1 (Fibroblast growth factor receptor 1, FGFR1), 使内皮细胞上的 Notch 配体 Jagged1 表达上调, Jagged1 反过来与 B 淋巴瘤细胞上的 Notch2 受体结合, 活化 Notch 信号, 使 B 淋巴瘤细胞具有 CD44⁺ IGF1R⁺ CSF1R⁺ 表型, 而这一类细胞具有更强的侵袭力, 且对化疗有更强的抵抗力。Ortega 等^[35] 发现 Notch 信号与 MYC 信号通过 microRNA-30a 形成联系, Notch 信号诱导 MYC 表达上调, 进而抑制 microRNA-30a 表达, 而 microRNA-30a 能够反过来直接与 *Notch1* 和 *Notch2* 结合并抑制其表达, 进而起到抑制肿瘤的作用。可见, Notch 信号可通过自身基因或其通路上相关基因, 以及与其他分子发生相互作用, 在 B 细胞淋巴瘤的发生发展中发挥作用。

5 结 语

综上所述, Notch 信号在 B 淋巴细胞的生长、分化和发育过程中具有非常重要的作用。Notch 信号通路的异常与 B 细胞淋巴瘤的发生有密切关系。然而, 目前对 Notch 信号在 B 细胞分化、发育过程中的调控作用研究还不够深入, 对其在 B 细胞淋巴瘤中的作用研究还处于探索阶段。因此, 更进一步深入研究 Notch 信号在 B 细胞中的作用机制将为 B 细胞相关疾病(如 B 细胞淋巴瘤)的防治提供新的靶点, Notch 信号抑制剂亦具有作为治疗药物的潜能^[36]。同时, 针对 Notch 信号途径以及与之相关信号通路的联合治疗或许能带来更多益处^[37-38]。

[参 考 文 献]

- [1] NTZIACHRISTOS P, LIM J S, SAGE J, et al. From fly wings to targeted cancer therapies: a centennial for notch signaling [J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(3): 318-334. DOI: 10. 1016/j. cc. 2014. 02. 018.
- [2] YUAN X, WU H, XU H, et al. Notch signaling: An emerging therapeutic target for cancer treatment [J]. *Cancer Lett*, 2015, 369(1): 20-27. DOI: 10. 1016/j. canlet. 2015. 07. 048.
- [3] PANCEWICZ J, NICOT C. Current views on the role of Notch signaling and the pathogenesis of human leukemia [J]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 502. DOI: 10. 1186/1471-2407-11-502.
- [4] RADTKE F, FASNACHT N, MACDONALD H R. Notch signaling in the immune system [J]. *Immunity*, 32(1): 14-27. DOI: 10. 1016/j. immuni. 2010. 01. 004.
- [5] AYAZ F, OSBORNE B A. Non-canonical notch signaling in cancer and immunity [J]. *Front Oncol*, 2014, 4: 345. DOI: 10. 3389/fonc. 2014. 00345.
- [6] MELCHERS F. Checkpoints that control B cell development [J]. *J Clinical Invest*, 2015, 125(6): 2203-2210. DOI: 10. 1172/jci78083.
- [7] ALLMAN D, PILLAI S. Peripheral B cell subsets [J]. *Curr Opin Immunol*, 2008, 20(2): 149-157. DOI: 10. 1016/j. coi. 2008. 03. 014.
- [8] MONTECINO-RODRIGUEZ E, DORSHKIND K. New perspectives in B-1 B cell development and function [J]. *Trends Immunol*, 2006, 27(9): 428-433. DOI: 10. 1016/j. it. 2006. 07. 005.
- [9] SOMASUNDARAM R, PRASAD M A, UNGERBACK J, et al. Transcription factor networks in B-cell differentiation link development to acute lymphoid leukemia [J]. *Blood*, 2015, 126(2): 144-152. DOI: 10. 1182/blood-2014-12-575688.
- [10] MONTECINO-RODRIGUEZ E, LI K, FICE M, et al. Murine B-1 B cell progenitors initiate B-acute lymphoblastic leukemia with features of high-risk disease [J]. *J Immunol*, 2014, 192(11): 5171-5178. DOI: 10. 4049/jimmunol. 1303170.
- [11] JUNDT F, ANAGNOSTOPOULOS I, FORSTER R, et al. Activated Notch1 signaling promotes tumor cell proliferation and survival in Hodgkin and anaplastic large cell lymphoma [J]. *Blood*, 2002, 99(9): 3398-3403.
- [12] PUI J C, ALLMAN D, XU L, et al. Notch1 expression in early lymphopoiesis influences B versus T lineage determination [J]. *Immunity*, 1999, 11(3): 299-308. DOI: 10. 1016/S1074-7613(00) 80105-3.
- [13] VARNUM-FINNEY B, DALLAS M H, KATO K, et al. Notch target Hes5 ensures appropriate Notch induced T- versus B-cell choices in the thymus [J]. *Blood*, 2008, 111(5): 2615-2620. DOI: 10. 1182/blood-2007-03-079855.
- [14] BELL J J, BHANDoola A. The earliest thymic progenitors for T cells possess myeloid lineage potential [J]. *Nature*, 2008, 452(7188): 764-767. DOI: 10. 1038/nature06840.
- [15] SOUBABNI A, COBALEDA C, SCHEBESTA M, et al. Pax5 promotes B lymphopoiesis and blocks T cell development by repressing Notch1 [J]. *Immunity*, 2002, 17(6): 781-793.
- [16] IZON D J, ASTER J C, HE Y, et al. Deltex1 redirects lymphoid progenitors to the B cell lineage by antagonizing Notch1 [J]. *Immunity*, 2002, 16(2): 231-243.
- [17] JIN G, ZHANG F, CHAN K M, et al. MT1-MMP cleaves Dll1 to negatively regulate Notch signalling to maintain normal B-cell development [J]. *EMBO J*, 30(11): 2281-2293. DOI: 10. 1038/emboj. 2011. 136.
- [18] KANG J A, KIM W S, PARK S G. Notch1 is an important mediator for enhancing of B-cell activation and antibody secretion by Notch ligand [J]. *Immunology*, 2014, 143(4): 550-559. DOI: 10. 1111/imm. 12333.
- [19] SANTOS M A, SARMENTO L M, REBELO M, et al. Notch1 engagement by Delta-like-1 promotes differentiation of B lymphocytes to antibody-secreting cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(39): 15454-15459. DOI: 10. 1073/pnas. 0702891104.
- [20] CRUICKSHANK M N, ULGIATI D. The role of notch signaling in the development of a normal B-cell repertoire [J]. *Immunol Cell Biol*, 88(2): 117-124. DOI: 10. 1038/icb. 2009. 73.
- [21] WU L, MAILLARD I, NAKAMURA M, et al. The transcriptional coactivator Maml1 is required for Notch2-mediated marginal zone B-cell development [J]. *Blood*, 2007, 110(10): 3618-3623. DOI: 10. 1182/blood-2007-06-097030.

- [22] HOZUMI K, NEGISHI N, SUZUKI D, et al. Delta-like 1 is necessary for the generation of marginal zone B cells but not T cells in vivo [J]. *Nat Immunol*, 2004, 5(6):638-644. DOI:10.1038/ni1075.
- [23] TAN J B, XU K, CRETEGNY K, et al. Lunatic and manic fringe cooperatively enhance marginal zone B cell precursor competition for delta-like 1 in splenic endothelial niches [J]. *Immunity*, 2009, 30(2):254-263. DOI: 10.1016/j.immuni.2008.12.016.
- [24] SCHEIKL T, REIS B, PFEFFER K, et al. Reduced notch activity is associated with an impaired marginal zone B cell development and function in Sly1 mutant mice [J]. *Mol Immunol*, 2009, 46(5):969-977. DOI: 10.1016/j.molimm.2008.09.023.
- [25] ZHANG P, ZHAO Y, SUN X H. Notch-regulated periphery B cell differentiation involves suppression of E protein function [J]. *J Immunol*, 2013, 191(2): 726-736. DOI:10.4049/jimmunol.1202134.
- [26] KURODA K, HAN H, TANI S, et al. Regulation of marginal zone B cell development by MINT, a suppressor of Notch/RBP-J signaling pathway [J]. *Immunity*, 2003, 18(2): 301-312.
- [27] MONTECINO-RODRIGUEZ E, DORSHKIND K. B-1 B cell development in the fetus and adult [J]. *Immunity*, 2012, 36(1): 13-21. DOI:10.1016/j.immuni.2011.11.017.
- [28] WITT C M, HUREZ V, SWINDLE C S, et al. Activated Notch2 potentiates CD8 lineage maturation and promotes the selective development of B1 B cells [J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(23):8637-8650.
- [29] WITT C M, WON W J, HUREZ V, et al. Notch2 haploinsufficiency results in diminished B1 B cells and a severe reduction in marginal zone B cells [J]. *J Immunol*, 2003, 171(6):2783-2788.
- [30] TAKEBE N, NGUYEN D, YANG S X. Targeting notch signaling pathway in cancer: clinical development advances and challenges [J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 141(2):140-149. DOI:10.1016/j.pharmthera.2013.09.005.
- [31] ROSSI D, CIARDULLO C, GAIDANO G. Genetic aberrations of signaling pathways in lymphomagenesis: revelations from next generation sequencing studies [J]. *Semin Cancer Biol*, 2013, 23(6):422-430. DOI:10.1016/j.semcancer.2013.04.002.
- [32] SHIN D M, SHAFFER D J, WANG H, et al. NOTCH is part of the transcriptional network regulating cell growth and survival in mouse plasmacytomas [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(22):9202-9211. DOI:10.1158/0008-5472.can-07-6555.
- [33] SCHNEIDER E M, TORLAKOVIC E, STUHLER A, et al. The early transcription factor GATA-2 is expressed in classical Hodgkin's lymphoma [J]. *J Pathol*, 2004, 204(5):538-545. DOI:10.1002/path.1664.
- [34] CAO Z, DING B S, GUO P, et al. Angiocrine factors deployed by tumor vascular niche induce B cell lymphoma invasiveness and chemoresistance [J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(3):350-365. DOI:10.1016/j.ccr.2014.02.005.
- [35] ORTEGA M, BHATNAGAR H, LIN A P, et al. A microRNA-mediated regulatory loop modulates NOTCH and MYC oncogenic signals in B- and T-cell malignancies [J]. *Leukemia*, 2015, 29(4): 968-976. DOI:10.1038/leu.2014.302.
- [36] LI D, MASIERO M, BANHAM A H, et al. The notch ligand JAGGED1 as a target for anti-tumor therapy [J]. *Front Oncol*, 2014, 4:254. DOI:10.3389/fonc.2014.00254.
- [37] PREVIS R A, COLEMAN R L, HARRIS A L, et al. Molecular pathways: translational and therapeutic implications of the Notch signaling pathway in cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(5): 955-961. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-14-0809.
- [38] TAKEBE N, MIELE L, HARRIS P J, et al. Targeting Notch, Hedgehog, and Wnt pathways in cancer stem cells: clinical update [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2015, 12(8):445-464. DOI:10.1038/nrclinonc.2015.61.
- [收稿日期] 2015-09-10 [修回日期] 2016-03-14
[本文编辑] 黄静怡

· 读者 · 作者 · 编者 ·

文稿中计量单位使用的要求

本刊严格执行国务院颁发的《中华人民共和国法定计量单位》，全面贯彻国家标准 GB3100-3102-1993《量和单位》的规定，正确使用量和单位的名称和符号。(1)量符号以斜体拉丁和希腊字母表示(pH用正体除外)，例如*m*(质量)、*t*(时间)、*c*(浓度)、*V*(体积)、*p*(压力)、*F*(力)等。(2)单位符号一律以正体拉丁或希腊字母表示，例如kg(千克)、m(米)、h(小时)、mol/L(摩尔每升)等。(3)表示人体检验指标的量浓度或质量浓度时，一般使用L(升)作为检验组成含量单位的分母。(4)表示用药剂量单位时，不能写成mg/kg/d的形式，应写成mg/(kg·d)或mg·kg⁻¹·d⁻¹的形式。(5)单位符号常见书写错误：长度单位符号A°(埃)已不用，应写作0.1nm；时间单位“小时”符号为h(不是hr)、“秒”符号为s(不是sec)；转速单位符号为r/min(不是rpm)；量浓度单位符号为mol/L(不是M、N，也不是mol/mm³)；力的单位“牛顿”符号为N[不是dyn(达因)、kgf(千克力)，换算1dyn=10⁻⁵N]；热量单位“焦耳”符号为J[不是cal(卡)、kcal(千卡)，换算1cal=4.187J]；放射性活度单位符号为Bq[不是Ci(居里)，换算1Ci=3.7×10¹⁰Bq]。

(本刊编辑部)