

Notch 信号通路在眼科疾病发生发展中的调控作用

周梦贤¹, 李土玲¹, 殷学伟¹, 毕宏生², 郭大东²

引用: 周梦贤, 李土玲, 殷学伟, 等. Notch 信号通路在眼科疾病发生发展中的调控作用. 国际眼科杂志 2021; 21(10): 1707-1710

基金项目: 国家自然科学基金(No.81873163); 国家重点研发计划(No.2019YFC1710200)

作者单位:¹(250014) 中国山东省济南市, 山东中医药大学;
²(250002) 中国山东省济南市, 山东省中西医结合眼病防治重点实验室 山东省高校中西医结合眼病防治技术(强化)重点实验室 山东中医药大学眼科研究所

作者简介: 周梦贤, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼科疾病分子诊断研究及纳米生物技术在临床检验诊断中的应用。

通讯作者: 郭大东, 博士, 教授, 博士研究生导师, 实验中心主任, 研究方向: 眼科疾病分子诊断研究及纳米生物技术在临床检验诊断中的应用. dadonggene@163.com

收稿日期: 2020-12-02 修回日期: 2021-08-31

摘要

Notch 信号通路是一种进化上高度保守的信号通路, 广泛存在于各类组织细胞中, 在胚胎发育、细胞增殖、分化和凋亡, 维持多细胞生物稳态、血管生成以及多种癌症的发生发展过程中起重要作用。近年来研究发现 Notch 信号通路在白内障、葡萄膜炎、视网膜病变等多种眼科疾病中会表现为异常活化, 调控着相关眼科疾病的发生和发展过程。本文就 Notch 信号通路在眼科疾病发生发展过程中的调控作用做简要综述。

关键词: Notch 信号通路; 白内障; 葡萄膜炎; 年龄相关性黄斑变性; 调控作用

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.10.08

Research advances in the regulatory role of Notch signaling pathway in the occurrence and development of eye diseases

Meng-Xian Zhou¹, Tu-Ling Li¹, Xue-Wei Yin¹, Hong-Sheng Bi², Da-Dong Guo²

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.81873163); State Key Project of Research and Development of China (No.2019YFC1710200)

¹Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong Province, China; ²Shandong Provincial Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Therapy of Ocular Diseases; Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Therapy of Ocular Diseases in Universities of Shandong; Eye Institute of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250002, Shandong Province, China

Correspondence to: Da - Dong Guo. Shandong Provincial Key

Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Therapy of Ocular Diseases; Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Therapy of Ocular Diseases in Universities of Shandong; Eye Institute of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250002, Shandong Province, China. dadonggene@163.com
Received: 2020-12-02 Accepted: 2021-08-31

Abstract

• The Notch signaling pathway is an evolutionarily highly conserved signaling pathway that exists in a wide variety of tissue cells and plays an important role in embryonic development, cell proliferation, differentiation and apoptosis, as well as in the maintenance of multicellular biosynthesis, angiogenesis, and the development of various cancers. In recent years, it has been found that the Notch signaling pathway is abnormally activated in cataract, uveitis and other ophthalmic diseases, regulating the process of ocular disease development. This article provides a brief review of the regulatory role of the Notch signaling pathway in the development of ophthalmic diseases.

• KEYWORDS: Notch signaling pathway; cataract; uveitis; age - related macular degeneration; regulatory role

Citation: Zhou MX, Li TL, Yin XW, et al. Research advances in the regulatory role of Notch signaling pathway in the occurrence and development of eye diseases. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2021; 21(10):1707-1710

0 引言

Notch 信号是一个动物在进化过程中高度保守的信号转导通路, 广泛存在于无脊椎动物和脊椎动物中。其中哺乳动物的 Notch 家族有 4 个高度保守的不同的 Notch 受体家族成员, 即 Notch 1~4, 它们分别结合了 2 个保守的配体家族 Jagged (JAG1 和 JAG2) 和 Delta-like (DLL1、DLL3 和 DLL4)。配体的激活参与了 γ 分泌酶对 Notch 跨膜区蛋白的水解。 γ 分泌酶抑制剂能有效地阻止 Notch 信号的激活^[1]。研究证实, Notch 信号通路在细胞增殖、分化和凋亡, 血管生成以及多种癌症的发生发展过程中发挥了重要作用^[2-4]。越来越多的研究表明, Notch 信号通路与眼科疾病发生发展密切相关。本文就 Notch 信号通路在眼科疾病发生发展过程中的作用进行综述, 为眼科疾病的病理机制研究及治疗提供思路。

1 Notch 信号通路与白内障疾病

白内障是目前世界上最主要的致盲性眼病, 严重危害人类视觉健康。晶状体上皮细胞是位于晶状体囊膜前表面的单层上皮细胞, 与白内障的发生发展密切相关。晶状

体上皮细胞(lens epithelial cells, LECs)通过增殖和迁移并最终转化为肌成纤维细胞样细胞,即上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),是前囊下白内障(anterior subcapsular cataract, ASC)和后囊混浊(posterior capsule opacification, PCO)发生的常见原因^[5]。在体外细胞培养中,转化生长因子- β (TGF- β)可诱导上皮细胞转化,而且转化过程由 Notch、Wnt/ β -catenin 和整合素信号通路介导^[6]。目前已有研究证实 Notch 信号通路在控制 LEC-EMT 的信号网络中占有重要地位^[7]。Chen 等^[8]在体外细胞培养和体内损伤诱导 ASC 模型的研究中发现,JAG1/Notch 信号在 TGF- β 刺激的晶状体上皮细胞转化中被激活,而阻断 Notch 信号可以逆转 LEC-EMT 导致的晶状体纤维化,提示抑制 Notch 通路能够在白内障治疗过程中发挥作用;通过获得和丧失功能分析进一步证实,miR-26a 和 miR-26b 可通过直接靶向 JAG1 和抑制 JAG1/Notch 信号拮抗 EMT。Zhang 等^[9]研究发现,C-端结合蛋白-2(CtBP2)介导 TGF- β 诱导的 Notch 信号活化可调控人晶状体上皮细胞内转导,同时,CtBP2 诱导的 EMT 可被 Notch 抑制剂 DAPT 阻断。Li 等^[10]利用 ASC 小鼠模型首次证实 2', 3'-环核苷酸 3'-磷酸二酯酶(CNPase)在 LECs 中高表达,并与 EMT 标志物蛋白的表达有关,CNPase 通过 Notch 信号通路促进 LECs 的 EMT, CNPase 和药物靶向 Notch 通路在预防和治疗白内障可能具有一定的应用前景。上述研究成果提示,Notch 信号通路活化在 EMT 中发挥重要作用,从而为预防和治疗白内障提供了新的方向。

2 Notch 信号通路与葡萄膜疾病

2.1 Notch 信号通路与葡萄膜炎 葡萄膜炎主要是由 T 淋巴细胞介导的一类自身免疫性眼病,常累及虹膜、睫状体和脉络膜,可导致严重的视力丧失^[11]。研究证实,Notch 信号通路可通过调节初始 CD4⁺T 细胞向 Th17 和 Treg 细胞的分化来影响 Th 细胞的比例平衡,对 EAU 的发生发展至关重要。Rong 等^[12]通过将 Notch shRNA 导入体外扩增的 Treg 细胞中,并将 Treg 细胞转移到实验性自身免疫性葡萄膜炎(experimental autoimmune uveitis, EAU)小鼠体内,发现 notch1 基因缺陷的 Treg 细胞的转移可显著减少促炎细胞因子的产生和炎症细胞的浸润,证实 Notch 信号能通过负调节小鼠 EAU 中浸润的 Treg 细胞的免疫抑制功能促进葡萄膜炎的发生发展。Yin 等^[13-14]研究表明,活化的 Notch 信号通路可破坏 EAU 大鼠的 CD4⁺/CD8⁺ 和 Th17/Treg 比例的平衡,而 Notch 信号抑制剂 DAPT 能有效逆转其中 Th17/Treg 的失衡,从而促进葡萄膜炎的免疫恢复,为临床应用 Notch 信号抑制剂治疗葡萄膜炎提供了新的思路。Qi 等^[15]研究发现,活动性白塞氏病(Behçet's disease, BD)患者体内 Notch 通路激活可促进 STAT3 的磷酸化并进一步触发 BD 患者的 Th17 反应。此外,研究还表明,notch1 基因的低甲基化可导致葡萄膜炎患者 Notch 信号水平升高,从而增强 Th17 细胞分化水平以及相关细胞因子的表达,导致 Th17/Treg 平衡紊乱,进而导致葡萄膜炎的发生^[16]。Yang 等^[17]研究证实,巨噬细胞移动抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)是 EAU 发生过程中的关键细胞因子,Notch 信号通路与 MIF 介导的眼内炎症放大有关,并可进一步加剧视网膜功能的损

害。因此,MIF 和 Notch 信号通路活化在葡萄膜炎的发生发展过程中扮演了重要角色,并可能成为治疗葡萄膜炎新的干预靶点。

2.2 Notch 信号通路与葡萄膜血管性疾病 脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)又称视网膜下新生血管,是许多眼底疾病共同的病理基础,因其常累及黄斑区,所以会导致中心视力的严重损害。多项研究表明 Notch 信号通路活化可促进病理性眼组织新生血管的生成,而阻断 Notch 信号通路可减轻 CNV 带来的损伤^[18-19]。Dou 等^[20]通过使用髓系特异性 RBP-J 基因敲除小鼠模型和激光诱导的 CNV 模型,发现抑制巨噬细胞中的 Notch 信号可减轻激光损伤后的脉络膜早期炎症反应,抑制脉络膜血管内皮生长因子和肿瘤坏死因子- α 的产生,从而抑制 CNV 的生成。这些结果为进一步探索不同条件下 Notch 信号通路作为治疗 CNV 的新疗法提供了理论基础。

3 Notch 信号通路与视网膜疾病

3.1 Notch 信号通路与增殖性玻璃体视网膜膜病变 增殖性玻璃体视网膜膜病变(proliferative vitreoretinopathy, PVR)是一种反复发作的易导致患者失明的眼病,常发生于孔源性视网膜脱离和近期接受视网膜脱离术的患眼中^[21]。视网膜色素上皮细胞(retinal pigment epithelium, RPE)暴露在玻璃体中,被玻璃体中的生长因子和细胞因子激活,受 EMT 影响转化为成纤维细胞,并在视网膜内或外表面形成膜,造成视网膜皱缩和视网膜牵引,这被认为是 PVR 形成的关键因素^[22]。既往研究表明 Notch 信号在眼睛发育和 RPE 的 EMT 转化过程中起关键作用,阻断 Notch 信号通路可抑制 RPE 的迁移和增殖,与 JAG1/Notch 信号调节 RPE 增殖以及 Hey2 表达水平的降低有关。Zhang 等^[23]采用小鼠 PVR 模型研究发现 Notch 信号通路可通过调节 RPE 的 EMT 在 PVR 的形成过程中发挥关键作用。玻璃体腔内注射 LY411575 可抑制 Notch 信号通路,减少 RPE 细胞诱导的 PVR 形成,进一步阐释了 PVR 的发病机制。Zhang 等^[24]研究表明 ARPE-19 细胞增殖有助于小鼠 PVR 的发育,DAPT 可特异性抑制 Notch 信号通路从而降低视网膜色素上皮细胞的 PVR 形成并抑制 M2 型巨噬细胞的浸润,Notch 信号可能通过调节 M2 型巨噬细胞极化来调节 PVR 的形成。

3.2 Notch 信号通路与年龄相关性黄斑变性 年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)是一种视网膜退行性疾病,其特征是 RPE 不可逆性丢失,进而导致相邻的光感受器退化,是老年人不可逆失明的主要原因^[25]。紫外线 UVB 能增加 RPE 细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)的水平并诱导 RPE 细胞凋亡^[26]。Liu 等^[27]研究发现抑制 Notch2 而不是 Notch1 可以减轻 UVB 诱导的 RPE 细胞内 ROS 水平和细胞凋亡,这对我们理解 ARMD 的发病机制具有重要意义。Shu 等^[28]研究发现骨髓间充质干细胞(bone marrow-derived mesenchymal stem cells, BMSCs)的神经分泌体可以防止退化的视网膜进一步恶化,同时分化的 BMSCs 通过补充神经元的数量来改善受损的视网膜的功能。汉黄芩素可能通过抑制 Notch1 信号加速诱导 BMSCs 视网膜神经元样分化进而防止视网膜功能退化。该研究结果为治疗 ARMD 疾病提供了一种潜在的新方法。

3.3 Notch 信号通路与早产儿视网膜病变 早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 是一种双眼疾病, 影响低胎龄和低出生体质量的早产儿的视力, 高浓度的氧气会促进早产儿视网膜血管的收缩, 随后视网膜组织的相对缺氧导致一系列血管生成因子的分泌, 从而导致以 ROP 为特征的病理性新生血管^[29]。Sun 等^[30] 在大鼠 ROP 模型中, 发现 DAPT 通过抑制 DLL4/Notch-1 通路降低了与血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 及其受体相关的视网膜改变, 进而抑制高氧诱导的 ROP 大鼠视网膜新生血管的生成。

3.4 Notch 信号通路与糖尿病视网膜病变 糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者主要的眼部微血管并发症, 也是致盲的主要原因之一。Zhu 等^[31] 将人视网膜内皮细胞 (human retinal endothelial cells, HRECs) 分别置于高糖、高尿酸、高尿酸加高糖的环境下进行研究, 发现高尿酸加高糖组 Notch 信号通路活性显著升高, 炎症细胞因子明显增加, 提示高尿酸血症可能通过增加 Notch 信号通路的活化促进 DR 的发生。Yoon 等^[32] 研究发现糖尿病可诱导内皮细胞过度表达 JAG1 并抑制 Notch1 信号通路, 促进小鼠 DR 的发展。Zhang 等^[33] 通过体外实验发现, 抑制 miR-495 可上调 Notch1 的表达进而减轻高糖诱导的视网膜神经节细胞凋亡, 提示 miR-495/Notch1 信号可能成为治疗 DR 的潜在干预靶点。此外, Liu 等^[34] 首次发现 Notch3 信号、周细胞丢失和糖尿病视网膜病变之间存在关联。上述研究为以 Notch 信号相关分子为靶点治疗 DR 提供了新的思路。

3.5 Notch 信号通路与视网膜母细胞瘤 视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma, RB) 是视网膜发育中的恶性肿瘤, 是儿童最常见的眼内肿瘤, 80% 的患者发病时间在 3 岁之前^[35]。Hes1 (hairy and enhancer of split 1) 基因是 Notch 信号通路下游的靶基因, 将 Notch 信号下传, 可使多熟细胞维持在未分化状态, 调节细胞对分化诱导因子的反应, 维持未分化细胞数量上的稳定使干细胞处于增殖状态。Asnaghi 等^[36] 应用免疫组化分析了 11 份人类视网膜母细胞瘤样本, 发现其中有 10 份样本 Hes1 中度或高度表达, 提示 Notch 信号通路活化在视网膜母细胞瘤生长中发挥了重要作用。通过使用 γ 分泌酶抑制剂或 shRNA 下调 JAG2、DLL4 或 CBF1 来抑制 Notch 信号通路, 可显著降低 WERI Rb1 和 Y79 视网膜母细胞瘤细胞系细胞的生长、增殖和克隆生成能力, 提示使用 Notch 拮抗剂治疗 RB 有可能成为一种更有效的治疗新方法。Xiao 等^[37] 采用免疫印迹方法检测了 Notch 受体及其配体在人视网膜母细胞瘤细胞系 SO-Rb50 中的蛋白表达水平, 发现 Notch1 和 JAG2 蛋白可高水平表达, 用 DAPT 处理后细胞生长阻滞, 蛋白激酶 B (PKB, 也称丝/苏氨酸蛋白激酶, AKT)、p38 丝裂原活化蛋白激酶和磷酸化 Src 激酶以及磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) 和 β -catenin 的表达均呈剂量依赖性地降低, 提示 DAPT 抑制 Notch 通路可能是通过抑制 PI3K/Akt、Src、p38/MAPK 和 Wnt/ β -catenin 信号通路来抑制 RB 细胞的增殖。长非编码 RNA (long non-coding RNAs, LncRNAs) 是近来发现的一种没有蛋白编码功能的 RNAs, Dong 等^[38] 研究发现抑制 LncRNAs HOTAIR

的表达不仅降低了 Notch 信号受体和配体的生物合成, 而且还抑制了 Notch 下游靶基因的表达, 提示 HOTAIR 可能通过 Notch 信号通路在 RB 的发展中发挥了重要作用, 并为 RB 的发生和转移提供了新的证据。Ke 等^[39] 发现牛蒡素 (arctium lappa linnaeus) 通过下调 JAG1 蛋白的表达水平、降低 Notch 信号通路的活化等途径抑制 RB 细胞的增殖和迁移以及诱导 RB 细胞凋亡的发生, 有望开发成为一种治疗 RB 的新型药物。

3.6 Notch 信号通路与其他视网膜疾病 Müller 细胞 (特化的视网膜大胶质细胞) 的激活和增殖与许多视网膜疾病有关^[40]。2 型黄斑毛细血管扩张症是一种双侧黄斑疾病, 可通过引起视网膜光受体和血管的特征性改变从而损害中央视力, Müller 细胞功能障碍可能在 MacTel2 的发病机制中起重要作用。Chung 等^[41] 针对 Notch 信号通路可促进视网膜胶质细胞的分化设计了一种通过促进 Notch 信号通路活化将人类胚胎干细胞来源的视网膜祖细胞分化为视网膜胶质细胞的方法。该分化方法的应用将有助于干细胞疾病模型的产生, 并为研究视网膜疾病及相关的胶质功能障碍的分子机制提供了支持。Xie 等^[42] 发现移植的嗅鞘细胞 (olfactory ensheathing cells, OECs) 可通过下调 Müller 细胞中的 Notch 信号通路抑制视网膜变性中的胶质增生, 从而在视网膜再生和自我修复中发挥作用。

4 Notch 信号通路与干眼

干眼 (dry eye, DE) 是眼科临床上最常见的眼表疾病之一, 通常与用眼过度、激素分泌异常、细胞凋亡、炎症因子、眼表黏蛋白改变等诸多因素有关, 影响全世界数百万人的眼健康。Min 等^[43] 通过小鼠 DE 模型研究了淋巴管生成 (lymphangiogenesis, LGs) 的去诱导淋巴管生成, 发现 DLL4/Notch 信号通路的表达水平和淋巴管生成在去诱导的 LGs 中显著上调。Liu^[44] 的研究结果提示, 通过 Notch 信号活化对 Klf4 进行微调可以极大地增加 MUC5AC 基因的表达, 促进杯状细胞的分化, 从而有助于减轻干眼的症状。

5 结语

综上所述, Notch 信号通路在眼科疾病的发生发展中发挥着重要作用。不同的眼病与 Notch 信号通路的调节功能密切相关。从不同维度去深入探讨 Notch 信号通路在眼科疾病发生发展中的作用, 对阐释眼科疾病发生的病理机制具有重要作用, 也可为眼科疾病的诊断和治疗提供新的分子标志物和作用靶点。

参考文献

- 1 Zanotti S, Canalis E. Notch signaling and the skeleton. *Endocr Rev* 2016;37(3):223-253
- 2 Xiu MX, Liu YM, Kuang BH. The oncogenic role of Jagged1/Notch signaling in cancer. *Biomed Pharmacother* 2020;129:110416
- 3 Kelliher MA, Roderick JE. NOTCH signaling in T-cell-mediated anti-tumor immunity and T-cell-based immunotherapies. *Front Immunol* 2018;9:1718
- 4 Benedito R, Roca C, Sörensen I, et al. The notch ligands Dll4 and Jagged1 have opposing effects on angiogenesis. *Cell* 2009;137(6):1124-1135
- 5 Chen X, Xiao W, Chen W, et al. The epigenetic modifier trichostatin A, a histone deacetylase inhibitor, suppresses proliferation and epithelial-mesenchymal transition of lens epithelial cells. *Cell Death Dis* 2013;4:e884

- 6 Lindsey S, Langhans SA. Crosstalk of oncogenic signaling pathways during epithelial-mesenchymal transition. *Front Oncol* 2014;4:358
- 7 Han R, Hao P, Wang L, et al. MicroRNA-34a inhibits epithelial-mesenchymal transition of lens epithelial cells by targeting Notch1. *Exp Eye Res* 2019;185:107684
- 8 Chen XY, Xiao W, Chen WR, et al. MicroRNA-26a and -26b inhibit lens fibrosis and cataract by negatively regulating Jagged-1/Notch signaling pathway. *Cell Death Differ* 2017;24(8):1431-1442
- 9 Zhang GW, Kang LH, Chen J, et al. CtBP2 regulates TGFβ2-induced epithelial-mesenchymal transition through notch signaling pathway in lens epithelial cells. *Curr Eye Res* 2016;41(8):1057-1063
- 10 Li Y, Zhao Y, Wang Y. 2', 3'-Cyclic-nucleotide 3'-phosphodiesterase contributes to epithelial-mesenchymal transition of lens epithelial cells through the notch signaling pathway. *Cell Prolif* 2019;52(6):e12707
- 11 Yeh S, Forooghian F, Suhler EB. Implications of the Pacific Ocular Inflammation uveitis epidemiology study. *JAMA* 2014; 311(18):1912-1913
- 12 Rong H, Shen H, Xu Y, et al. Notch signalling suppresses regulatory T-cell function in murine experimental autoimmune uveitis. *Immunology* 2016;149(4):447-459
- 13 Yin XW, Liu B, Wei HX, et al. Activation of the Notch signaling pathway disturbs the CD4⁺/CD8⁺, Th17/Treg balance in rats with experimental autoimmune uveitis. *Inflamm Res* 2019;68(9):761-774
- 14 Yin XW, Wei HX, Wu SS, et al. DAPT reverses the Th17/Treg imbalance in experimental autoimmune uveitis *in vitro* via inhibiting Notch signaling pathway. *Int Immunopharmacol* 2020;79:106107
- 15 Qi J, Yang Y, Hou SP, et al. Increased Notch pathway activation in Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53(5):810-820
- 16 Wei H, Yin X, Tang H, et al. Hypomethylation of Notch1 DNA is associated with the occurrence of uveitis. *Clin Exp Immunol* 2020;201(3):317-327
- 17 Yang H, Zheng S, Mao Y, et al. Modulating of ocular inflammation with macrophage migration inhibitory factor is associated with notch signalling in experimental autoimmune uveitis. *Clin Exp Immunol* 2016;183(2):280-293
- 18 Klose R, Berger C, Moll I, et al. Soluble Notch ligand and receptor peptides act antagonistically during angiogenesis. *Cardiovasc Res* 2015;107(1):153-163
- 19 Yan X, Yang Z, Chen Y, et al. Endothelial cells-targeted soluble human Delta-like 4 suppresses both physiological and pathological ocular angiogenesis. *Sci China Life Sci* 2015;58(5):425-431
- 20 Dou GR, Li N, Chang TF, et al. Myeloid-specific blockade of notch signaling attenuates choroidal neovascularization through compromised macrophage infiltration and polarization in mice. *Sci Rep* 2016;6:28617
- 21 Lei HT, Rheaume MA, Cui J, et al. A novel function of p53: a gatekeeper of retinal detachment. *Am J Pathol* 2012;181(3):866-874
- 22 Qiu S, Jiang Z, Huang Z, et al. Migration of retinal pigment epithelium cells is regulated by protein kinase Cα *in vitro*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(10):7082-7090
- 23 Zhang J, Yuan G, Dong M, et al. Notch signaling modulates proliferative vitreoretinopathy via regulating retinal pigment epithelial-to-mesenchymal transition. *Histochem Cell Biol* 2017;147(3):367-375
- 24 Zhang J, Zhou Q, Yuan G, et al. Notch signaling regulates M2 type macrophage polarization during the development of proliferative vitreoretinopathy. *Cell Immunol* 2015;298(1-2):77-82
- 25 Ambati J, Fowler BJ. Mechanisms of age-related macular degeneration. *Neuron* 2012;75(1):26-39
- 26 Kraljević Pavičić S, Klobučar M, Sedić M, et al. UV-induced retinal proteome changes in the rat model of age-related macular degeneration. *Biochim et Biophys Acta BBA Mol Basis Dis* 2015;1852(9):1833-1845
- 27 Liu LY, Zhou X, Kuang XL, et al. The inhibition of NOTCH2 reduces UVB-induced damage in retinal pigment epithelium cells. *Mol Med Rep* 2017;16(1):730-736
- 28 Shu Q, Zhuang H, Fan J, et al. Wogonin induces retinal neuron-like differentiation of bone marrow stem cells by inhibiting Notch-1 signaling. *Oncotarget* 2017;8(17):28431-28441
- 29 Rivera JC, Sapielha P, Joyal JS, et al. Understanding retinopathy of prematurity: update on pathogenesis. *Neonatology* 2011;100(4):343-353
- 30 Sun W, Li J, Li YN, et al. Gamma-secretase inhibitor, DAPT, prevents the development of retinopathy of prematurity in a rat model by regulating the delta-like ligand 4/notch homolog-1 (DLL4/notch-1) pathway. *Med Sci Monit* 2019;25:492-499
- 31 Zhu DD, Wang YZ, Zou C, et al. The role of uric acid in the pathogenesis of diabetic retinopathy based on Notch pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2018;503(2):921-929
- 32 Yoon CH, Choi YE, Cha YR, et al. Diabetes-induced Jagged1 overexpression in endothelial cells causes retinal capillary regression in a murine model of diabetes mellitus: insights into diabetic retinopathy. *Circulation* 2016;134(3):233-247
- 33 Zhang X, Yang Y, Feng Z. Suppression of microRNA-495 alleviates high-glucose-induced retinal ganglion cell apoptosis by regulating Notch/PTEN/Akt signaling. *Biomed Pharmacother* 2018;106:923-929
- 34 Liu H, Zhang W, Lilly B. Evaluation of Notch3 deficiency in diabetes-induced pericyte loss in the Retina. *J Vasc Res* 2018;55(5):308-318
- 35 Rao R, Honavar SG. Retinoblastoma. *Indian J Pediatr* 2017;84(12):937-944
- 36 Asnaghi L, Tripathy A, Yang Q, et al. Targeting Notch signaling as a novel therapy for retinoblastoma. *Oncotarget* 2016;7(43):70028-70044
- 37 Xiao W, Chen X, He M. Inhibition of the Jagged/Notch pathway inhibits retinoblastoma cell proliferation via suppressing the PI3K/Akt, Src, p38MAPK and Wnt/β-catenin signaling pathways. *Mol Med Rep* 2014;10(1):453-458
- 38 Dong C, Liu S, Lv Y, et al. Long non-coding RNA HOTAIR regulates proliferation and invasion via activating Notch signalling pathway in retinoblastoma. *J Biosci* 2016;41(4):677-687
- 39 Ke N, Liu Q, Pi L, et al. The antitumor function of arctigenin in human retinoblastoma cells is mediated by jagged-1. *Mol Med Rep* 2019;19(5):3642-3648
- 40 Thomas BB, Zhu DH, Zhang L, et al. Survival and functionality of hESC-derived retinal pigment epithelium cells cultured as a monolayer on polymer substrates transplanted in RCS rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(6):2877-2887
- 41 Chung SH, Shen W, Davidson KC, et al. Differentiation of retinal glial cells from human embryonic stem cells by promoting the notch signaling pathway. *Front Cell Neurosci* 2019;13:527
- 42 Xie J, Huo S, Li Y, et al. Olfactory ensheathing cells inhibit gliosis in retinal degeneration by downregulation of the Müller cell notch signaling pathway. *Cell Transplant* 2017;26(6):967-982
- 43 Min JH, Lee CH, Ji YW, et al. Activation of Dll4/notch signaling and hypoxia-inducible factor-1 alpha facilitates lymphangiogenesis in lacrimal glands in dry eye. *PLoS One* 2016;11(2):e0147846
- 44 Liu CY. Wakayama symposium: role of canonical Notch signaling in conjunctival goblet cell differentiation and dry eye syndrome. *BMC Ophthalmol* 2015;15(Suppl 1):152