

# Notch 信号通路在儿童过敏性紫癜中的表达 及其与炎症因子的相关性

陈慧珊, 李 丰, 唐 盈, 曾 萍

广州医科大学附属妇女儿童医疗中心过敏免疫风湿科, 广东 广州 510120

**[摘要]** **目的:** 研究过敏性紫癜(HSP)患儿外周血单个核细胞中 Notch 信号通路相关基因表达的特征及其与炎症因子水平的相关性。**方法:** 选取在广州医科大学附属妇女儿童医疗中心就诊的 66 例初发 HSP 患儿(复杂型 HSP 组 30 例, 单纯型 HSP 组 36 例)及 28 名健康对照儿童, 采用定量逆转录聚合酶链反应(qRT-PCR)检测外周血单个核细胞中 *NOTCH1*~*NOTCH4*、*JAG1*、*JAG2* 及 *HES1* 信使 RNA(mRNA) 表达, 酶联免疫吸附试验检测血清 IL-1 $\beta$ 、IL-4、IL-6、IL-17、 $\gamma$  干扰素、肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) 水平, 并采用 Spearman 检验分析 *NOTCH1*、*NOTCH2* mRNA 表达水平与配体编码基因 *JAG1*、下游转录靶基因 *HES1* mRNA 水平及炎症因子水平的相关性。**结果:** 与健康对照组比较, 单纯型 HSP 组和复杂型 HSP 组 *NOTCH1*、*NOTCH2*、*JAG1*、*HES1* mRNA 水平以及血清 IL-17、 $\gamma$  干扰素、TNF- $\alpha$  水平均升高(均  $P < 0.05$ ), 且 *NOTCH1*、*NOTCH2* 及 *HES1* mRNA 在复杂型 HSP 组的表达显著高于单纯型 HSP 组(均  $P < 0.05$ )。 *NOTCH1* mRNA 水平与 *JAG1*、*HES1* mRNA 水平及炎症因子( $\gamma$  干扰素、TNF- $\alpha$ ) 呈正相关(均  $P < 0.05$ ); *NOTCH2* mRNA 水平与 IL-17、 $\gamma$  干扰素呈正相关(均  $P < 0.05$ )。**结论:** Notch 信号通路在 HSP 急性期被显著激活, 可能通过调控炎症因子分泌参与疾病的免疫病理过程, *NOTCH1*、*NOTCH2* mRNA 的表达水平可能与病情严重程度相关。



**[关键词]** 过敏性紫癜; 儿童; Notch 信号通路; 炎症因子; 观察性研究

**[中图分类号]** R725.5 **[文献标志码]** A

## Expression of Notch signaling pathway in children with Henoch-Schönlein purpura and its correlation with inflam-

收稿日期(Received): 2025-07-24 修改返回日期(Revised): 2025-11-24 接受日期(Accepted): 2026-01-06 网络预发表日期(Online): 2026-04-07

**基金项目(Funding):** 广东省基础与应用基础研究基金(2025A1515012735); 广州市科技计划(2024A03J0806, 2023A03J0902)

**第一作者(First author):** 陈慧珊, 主管技师, 主要从事临床检验学研究; E-mail: yuki142@126.com; ORCID: 0009-0007-3232-5781. 李 丰, 主任医师, 主要从事儿童免疫性疾病研究; E-mail: hahaangle@163.com; ORCID: 0009-0004-8379-0999

**通信作者(Corresponding author):** 曾 萍, 主任医师, 教授, 硕士生导师, 主要从事儿童免疫性疾病研究; E-mail: zengpingtom@126.com; ORCID: 0009-0001-1588-1483

## matory cytokines

CHEN Huishan, LI Feng, TANG Ying, ZENG Ping (*Department of Allergy, Immunology and Rheumatology, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China*)

CHEN Huishan and LI Feng contributed equally to this work.

Corresponding author: ZENG Ping, E-mail: zengpingtom@126.com, ORCID: 0009-0001-1588-1483

[ **Abstract** ] **Objective:** To investigate the expression of Notch signaling pathway-related genes in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of children with Henoch-Schönlein purpura (HSP) and their correlation with inflammatory cytokine levels. **Methods:** A total of 66 children with initial-onset HSP (30 in the complex HSP group and 36 in the simple HSP group) treated at the Guangzhou Women and Children's Medical Center, along with 28 healthy controls, were enrolled. The messenger RNA (mRNA) expression levels of *NOTCH1*–*NOTCH4*, *JAG1*, *JAG2*, and *HES1* in PBMCs were detected by quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (qRT-PCR). Serum levels of IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-17, interferon- $\gamma$ , and tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Spearman correlation analysis was performed to evaluate the relationships between *NOTCH1*/*NOTCH2* mRNA levels and the mRNA levels of the ligand-coding gene *JAG1*, the downstream target gene *HES1*, as well as inflammatory cytokine levels. **Results:** Compared with the healthy control group, both the simple and complex HSP groups showed significantly elevated mRNA levels of *NOTCH1*, *NOTCH2*, *JAG1*, and *HES1*, as well as increased serum levels of IL-17, interferon- $\gamma$ , and TNF- $\alpha$  (all  $P < 0.05$ ). Furthermore, the mRNA levels of *NOTCH1*, *NOTCH2*, and *HES1* were significantly higher in the complex HSP group than those in the simple HSP group (all  $P < 0.05$ ). *NOTCH1* mRNA levels were positively correlated with *JAG1* and *HES1* mRNA levels, as well as with interferon- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  levels (all  $P < 0.05$ ). *NOTCH2* mRNA levels were positively correlated with IL-17 and interferon- $\gamma$  levels (both  $P < 0.05$ ). **Conclusions:** The Notch signaling pathway is significantly activated during the acute phase of HSP and may participate in the immunopathological process by regulating the secretion of pro-inflammatory cytokines. The mRNA expression levels of *NOTCH1* and *NOTCH2* may correlate with disease severity, potentially serving as reference indicators for disease assessment.

[ **Key words** ] Henoch-Schönlein purpura; Child; Notch signaling pathway; Inflammatory factor; Observational study

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2026, 55(4): 303-310.]

[ **缩略语** ] 过敏性紫癜(Henoch-Schönlein purpura, HSP);免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA);Delta样配体(Delta-like ligand, DLL);毛状和分裂增强子同源物1(hairy and enhancer of split 1, HES1);Notch胞内域(Notch intracellular domain, NICD);聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR);酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA);肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ ,

TNF- $\alpha$ );定量逆转录PCR(quantitative reverse transcription PCR,qRT-PCR);外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell,PBMC);甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase,GAPDH);信使RNA(messenger RNA,mRNA);辅助性T细胞(helper T cell,Th细胞);基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase,MMP)

HSP是一种由IgA介导的血管变态反应性出血性疾病,其病理机制为免疫复合物在血管内沉积,导致血管壁损伤。该病临床上以皮肤紫癜和黏膜出血为主要特征,好发于3~10岁儿童,其中以7~14岁发病率最高,总体年发病率为(13.5~18.0)/10万<sup>[1]</sup>。HSP的临床表现多样,可累及皮肤、关节、消化道及肾脏,并可波及中枢神经系统和呼吸系统,引发消化道穿孔、消化道出血、肾功能不全等危及生命的并发症。目前,该病确切病因尚未明确,多与感染、食物、药物等因素相关,并涉及B细胞功能亢进、T细胞调节异常,以及多种细胞因子(如IL-17A、IL-18、IL-23)。研究发现,幼年特发性关节炎中Notch信号通路激活与多种炎症因子水平升高密切相关<sup>[2]</sup>,而HSP与幼年特发性关节炎均属于免疫介导炎症性疾病,两者均涉及T细胞免疫异常及炎症因子失衡,提示Notch信号通路可能在HSP免疫炎症调控中亦具有潜在作用。

哺乳动物有四种Notch受体(Notch1~Notch4)和五种Notch配体(DLL1、DLL3、DLL4、Jagged1和Jagged2)<sup>[3]</sup>。HES1是Notch信号通路激活后最重要的下游转录靶基因之一,通过抑制靶基因转录参与细胞分化、增殖及免疫调节<sup>[4]</sup>。Notch信号产生依赖于相邻细胞间Notch配体与受体相互作用。这些配体的胞外域含多个表皮生长因子样重复序列以及氨基端的DSL(Delta/Serrate/Lag2)结构域<sup>[5]</sup>。配体与受体结合后,经过一系列复杂途径生成Notch蛋白的活化形式NICD,随后NICD进入细胞核,发挥信号传递作用<sup>[6]</sup>。在多种自身免疫病中,Notch信号通路均参与B淋巴细胞增殖和抗体形成<sup>[7]</sup>,但其在儿童HSP中的研究相对缺乏。本研究通过检测HSP患儿Notch受体及相关炎症因子水平,探讨Notch信号通路与HSP患儿炎症反应的相关性。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

收集2023年1月至2024年1月在广州医科

大学附属妇女儿童医疗中心过敏免疫风湿科诊断初发HSP的患儿66例。诊断及分型标准:①符合《儿童过敏性紫癜循证诊治建议》<sup>[8]</sup>中HSP相关诊断标准,HSP患儿病程6个月内出现血尿和(或)蛋白尿诊断为紫癜性肾炎;②处于HSP急性期,存在典型皮疹和(或)关节肿痛、腹痛及腹部超声检查提示节段性肠改变、尿液分析异常等;③未接受糖皮质激素及其他免疫抑制剂治疗。排除标准:①复发性细菌、支原体、病毒、真菌、分枝杆菌感染或其他感染病史,入选时无活动性感染;②通过自身抗体、类风湿因子等检查排除结缔组织病;③血尿患儿通过超声检查排除结石及胡桃夹综合征。66例患儿中,复杂型HSP(腹型、关节型、肾型、混合型)患儿30例,年龄(5.26 $\pm$ 2.95)岁,男性14例,女性16例,均有双下肢皮疹表现;单纯型HSP(双下肢皮疹)患儿36例,年龄(5.96 $\pm$ 3.29)岁,男性22例,女性14例。另从该院保健科门诊收集健康对照儿童28名,年龄(4.96 $\pm$ 2.86)岁。HSP患儿与健康对照儿童年龄差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 1.2 试剂和仪器

TRNzol Universal总RNA提取试剂(DP424)为中国天根生化科技(北京)有限公司产品;Bestar<sup>®</sup> qPCR RT Kit(gDNA Remover)(DBI-2220)为中国上海星汉生物科技有限公司产品;All-in-One<sup>™</sup> qPCR Mix(QP003)为中国广州复能基因有限公司产品;焦碳酸二乙酯(液体)(D6079)为中国上海麦克林生化科技股份有限公司产品;人IL-1 $\beta$  ELISA试剂盒(E-EL-H0149)、人IL-4 ELISA试剂盒(E-EL-H0101)、人IL-6 ELISA试剂盒(E-EL-H6156)、人IL-17A ELISA试剂盒(E-EL-H0149)、人 $\gamma$ 干扰素ELISA试剂盒(E-EL-H0108)、人TNF- $\alpha$  ELISA试剂盒(E-EL-H0109)为中国武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司产品;无水乙醇、异丙醇、三氯甲烷等为中国广州化学试剂厂产品。

T100 PCR仪为美国Bio-Rad公司产品;Quant Studio 6实时荧光定量PCR系统为美国Thermo

Fisher Scientific 公司产品;ST-360 酶标仪为中国上海科华生物工程股份有限公司产品。

### 1.3 qRT-PCR 检测 PBMC 中 Notch 信号通路相关基因

分别采集 HSP 患儿和健康对照者空腹外周血各 3 mL,使用 EDTA 抗凝管保存。加入 1 mL TRIzol Reagent,反复吹打以充分破碎细胞。4 ℃、13 000×*g* 离心 10 min,将上清液转移到不含核糖核酸酶的离心管内。加入 250 μL 三氯甲烷,充分混匀,静置 3 min。4 ℃、13 000×*g* 离心 8 min,将上清液转移到新的离心管中,加入 0.8 倍体积异丙醇,颠倒混匀。−20 ℃放置 15 min。4 ℃、13 000×*g* 离心 10 min,吸除液体,加入 75% 乙醇 1.5 mL 洗涤沉淀。4 ℃、13 000×*g* 离心 5 min。将液体吸除干净,将离心管置于超净台上吹 3 min,加入 20 μL 不含核糖核酸酶的水溶解 RNA。

提取并纯化总 RNA。PCR 管中加入含 2 μg RNA 的溶液,1 μL oligo(dT)15,并用不含核糖核酸酶的去离子水补足至 12 μL。于 PCR 仪上 70 ℃保温 5 min 后置于冰上冷却。依次加入 4 μL 5×缓冲液,2 μL 10 mmol/L 脱氧核苷三磷酸,1 μL 核糖核酸酶抑制剂和 1 μL 逆转录酶。于 PCR 仪上 42 ℃保温 30 min,反应结束后 80 ℃保温 5 min 以灭活逆转录酶,所得产物加入 90 μL 双蒸水稀释,置于−20 ℃备用。

取 0.2 mL PCR 管,配制如下反应体系:2×All-in-One qPCR Mix(10.0 μL),PCR 上游引物(2.0 μL),PCR 下游引物(2.0 μL),互补 DNA(2.0 μL),50×Rox Reference Dye(0.4 μL),双蒸水(3.6 μL)。PCR 反应条件:预变性 95 ℃ 10 min,1 个循环;变性 95 ℃ 10 s,退火 55 ℃ 20 s,扩增 72 ℃ 35 s,40 个

循环。以 GAPDH 为内参,通过  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  法计算各目的基因 mRNA 的相对表达水平。所有引物均由深圳华大基因股份有限公司合成,见表 1。

### 1.4 ELISA 测定血清炎症因子水平

按照配套试剂盒说明书中的操作,检测所有研究对象血清中 IL-1β、IL-4、IL-6、IL-17、γ 干扰素、TNF-α 等炎症因子水平。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 15.0 进行统计分析。计量资料行正态性检验,符合正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验,方差齐性评价采用 Bartlett's 检验。不符合正态分布的计量资料采用中位数(上下四分位数)[ $M(Q_1, Q_3)$ ]表示,多组间比较采用非参数 Kruskal-Wallis H 检验,组间两两比较采用 Mann-Whitney U 检验。相关性分析采用 Spearman 检验,并经 Bonferroni 校正。 $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 HSP 患儿 PBMC 中 Notch 信号通路相关基因表达变化

单纯型 HSP 组和复杂型 HSP 组 *NOTCH1* 及 *NOTCH2* mRNA 水平均高于健康对照组(均  $P<0.05$ ),且复杂型 HSP 组均高于单纯型 HSP 组(均  $P<0.05$ )。单纯型 HSP 组和复杂型 HSP 组与健康对照组间 *NOTCH3*、*NOTCH4* mRNA 差异无统计学意义(均  $P>0.05$ ),见表 2。*JAG1*、*HES1* mRNA 表达水平单纯型 HSP 组和复杂型 HSP 组均高于健康对照组(均  $P<0.01$ ),且复杂型 HSP 组 *HES1* mRNA 高于单纯型 HSP 组( $P<0.05$ ),而 *JAG2* mRNA

表 1 Notch 信号通路相关基因引物序列

Table 1 Primer sequences of Notch signaling pathway-related genes

| 基 因               | 参考序列           | 正向(5'→3')              | 反向(5'→3')                 |
|-------------------|----------------|------------------------|---------------------------|
| <i>NOTCH1</i>     | NM_017617.4    | GGGACCAACTGTGACATCAA   | GTAGCCACTGGTCATGTCTTT     |
| <i>NOTCH2</i>     | NM_024408.3    | TGCCAAGCTCAGTGGTGTGTA  | TGCTAGGCTTTGTGGGATTCAAG   |
| <i>NOTCH3</i>     | NM_000435.2    | CGAGAGCTGCACTCAGAATATC | GGCAGGCACAGTAGAAAGAA      |
| <i>NOTCH4</i>     | NM_004557.3    | ACCTGCTCAACGGCTTCCA    | AGCTTCTGCACTCATCGATATCCTC |
| <i>JAG1</i>       | NM_001090307.1 | GTTAGCTCCTGCCTCCTTATTG | CGGCTGCCTCCTTCTATTATG     |
| <i>JAG2</i>       | NM_145159.2    | TCGTCGTATCCCCCTTCCA    | CTCGATCAGCAGCTCCTCATTC    |
| <i>HES1</i>       | NM_005524.3    | TCAACACGACACCGGATAAA   | TCAGCTGGCTCAGACTTTCA      |
| <i>GAPDH</i> (内参) | NM_001289746.1 | GGAGTCAACGGATTTGGTCGT  | GCTTCCCCTTCTCAGCCTTGA     |

HES1:毛状和分裂增强子同源物 1;GAPDH:甘油醛-3-磷酸脱氢酶。

表2 各组外周血单个核细胞中Notch信号通路相关基因mRNA表达水平比较

Table 2 Comparison of mRNA expression levels of Notch signaling pathway-related genes in peripheral blood mononuclear cells among the groups

| [M(Q <sub>1</sub> ,Q <sub>3</sub> )] |    |                          |                        |                     |                     |                       |                     |                        |
|--------------------------------------|----|--------------------------|------------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|------------------------|
| 组 别                                  | n  | NOTCH1                   | NOTCH2                 | NOTCH3              | NOTCH4              | JAG1                  | JAG2                | HES1                   |
| 复杂型HSP组                              | 30 | 16.29<br>(15.11,17.93)** | 6.74<br>(5.90,8.24)**  | 2.08<br>(1.56,2.46) | 1.93<br>(1.78,2.30) | 4.32<br>(4.14,4.67)** | 2.38<br>(2.12,2.92) | 5.30<br>(4.88,5.83)**  |
| 单纯型HSP组                              | 36 | 8.66<br>(7.90,9.41)**##  | 5.36<br>(4.43,5.86)**# | 1.98<br>(1.66,2.30) | 1.94<br>(1.74,2.21) | 4.08<br>(3.66,4.38)** | 2.55<br>(2.35,2.95) | 4.20<br>(3.93,4.80)**# |
| 健康对照组                                | 28 | 2.25<br>(1.88,2.42)      | 0.95<br>(0.61,1.30)    | 2.00<br>(1.67,2.23) | 1.90<br>(1.59,2.03) | 1.92<br>(1.68,2.09)   | 2.08<br>(1.82,2.18) | 2.93<br>(2.39,3.31)    |
| H值                                   | —  | 81.35                    | 67.55                  | 0.94                | 1.94                | 60.1                  | 1.08                | 64.99                  |
| P值                                   | —  | <0.01                    | <0.01                  | >0.05               | >0.05               | <0.01                 | >0.05               | <0.01                  |

—:无相关数据.与健康对照组比较,\*\*P<0.01;与复杂型HSP组比较,\*P<0.05,\*\*P<0.01.mRNA:信使RNA;HSP:过敏性紫癜;HES1:毛状和分裂增强子同源物1.

表达水平在各组间差异无统计学意义(均P>0.05)。见表2。结果提示,HSP患儿PBMC中NOTCH1、NOTCH2、配体基因JAG1以及下游靶基因HES1的mRNA表达异常。

2.2 HSP患儿血清炎症因子水平变化

与健康对照组比较,单纯型HSP组和复杂型HSP组血清IL-17、γ干扰素、TNF-α水平均升高(均P<0.01),而IL-1β、IL-4、IL-6水平差异无统计学意义(均P>0.05)。上述炎症因子在复杂型HSP组与单纯型HSP组间表达差异均无统计学意义(均P>0.05)。见表3。结果提示,HSP患儿外周血中多种炎症因子水平升高,机体处于明显的炎症激活状态。

2.3 HSP患儿NOTCH1、NOTCH2 mRNA与其通路相关基因及炎症因子水平的相关性

HSP患儿NOTCH1 mRNA水平与JAG1、HES1 mRNA水平以及γ干扰素、TNF-α呈正相关(均P<0.05),NOTCH2 mRNA水平与IL-17、γ干扰素呈正相关(均P<0.05),见表4。结果提示,Notch信号通路可能参与HSP的炎症免疫调节过程。

表3 各组血清炎症因子水平比较

Table 3 Comparison of serum inflammatory factor levels among the groups

| (pg/mL, $\bar{x} \pm s$ ) |    |            |           |            |              |            |          |
|---------------------------|----|------------|-----------|------------|--------------|------------|----------|
| 组 别                       | n  | IL-1β      | IL-4      | IL-6       | IL-17        | γ干扰素       | TNF-α    |
| 复杂型HSP组                   | 30 | 11.64±2.32 | 7.08±0.28 | 19.22±2.38 | 45.38±6.39** | 25.4±4.4** | 100±25** |
| 单纯型HSP组                   | 36 | 11.61±1.70 | 7.24±0.74 | 20.44±1.68 | 42.37±5.34** | 26.6±4.8** | 94±11**  |
| 健康对照组                     | 28 | 11.52±1.48 | 6.83±0.31 | 19.26±1.53 | 4.10±2.62    | 7.5±2.1    | 23±4     |
| F值                        | —  | 0.01       | 0.87      | 0.67       | 104.10       | 36.68      | 35.36    |
| P值                        | —  | >0.05      | >0.05     | >0.05      | <0.01        | <0.01      | <0.01    |

—:无相关数据.与健康对照组比较,\*\*P<0.01.HSP:过敏性紫癜;TNF-α:肿瘤坏死因子α.

表4 过敏性紫癜患儿外周血中NOTCH1、NOTCH2 mRNA与其通路相关基因及炎症因子水平相关性分析结果

Table 4 Correlation of NOTCH1 and NOTCH2 mRNA with their pathway-related genes and inflammatory factor levels in the peripheral blood of children with Henoch-Schönlein purpura

| 基因或炎症因子 | NOTCH1 |       | NOTCH2 |       |
|---------|--------|-------|--------|-------|
|         | r值     | P值    | r值     | P值    |
| JAG1    | 0.86   | 0.026 | 0.69   | 0.128 |
| HES1    | 0.88   | 0.021 | 0.38   | 0.449 |
| IL-17   | 0.72   | 0.100 | 0.82   | 0.045 |
| γ干扰素    | 0.87   | 0.024 | 0.82   | 0.042 |
| TNF-α   | 0.91   | 0.010 | 0.68   | 0.134 |

mRNA:信使RNA;HES1:毛状和分裂增强子同源物1;TNF-α:肿瘤坏死因子α.

3 讨 论

HSP是儿童期最常见的血管炎,以小血管炎为主要病理表现<sup>[8]</sup>。HSP患儿病情易反复,20%~55%的患儿出现紫癜性肾炎,部分患儿可进展为终末期肾病<sup>[9]</sup>。近年来大量研究提示,HSP的发生

发展与IgA介导的免疫反应密切相关,Th细胞和B淋巴细胞异常活化可导致大量免疫复合物沉积于血管壁,从而引发级联炎症反应和血管损伤<sup>[10]</sup>。在HSP急性期,患者血清可检测到高水平的IgA,且IL-1β、IL-6、IL-10、IL-17A、IL-18、IL-23

等炎症因子水平明显升高<sup>[8,11]</sup>,提示炎症因子在HSP急性炎症反应中发挥重要作用。

Notch 信号通路是调节免疫细胞分化和内皮细胞功能的重要机制。在人源化小鼠模型中,阻断Notch信号可有效下调Th17细胞和Th1细胞反应,抑制T淋巴细胞在血管壁浸润及血液炎症因子上调<sup>[12]</sup>。此外,有研究证实抑制Notch1表达可抑制低氧诱导血管生成、血管内皮细胞迁移、内皮细胞入侵,以及MMP-2、MMP-9表达<sup>[13]</sup>。值得注意的是,Notch信号通路不仅参与Ⅱ型胶原蛋白特异性Th1细胞和Th17细胞平衡调控<sup>[14]</sup>,其下游靶基因*HES1*更是调节炎症反应的核心分子。研究显示,*HES1*在介导组织病理损伤中具有重要调节作用,其高表达预示下游炎症反应激活<sup>[15]</sup>。Jagged1的异常高表达常被认为是通路激活的启动环节,在大血管血管炎中受损的血管内皮细胞及活化的抗原提呈细胞可高表达Jagged1,通过与T淋巴细胞表面的Notch受体结合,启动下游免疫转录过程,提示HSP发病可能由类似机制导致<sup>[16]</sup>。鉴于其广泛的免疫调节功能,Notch信号通路被认为与多种自身免疫病密切相关<sup>[7]</sup>,本研究将其作为探讨HSP发病机制及病情评估的关键切入点。

本文资料显示,HSP患儿PBMC中*NOTCH1*、*NOTCH2*、*JAG1*及*HES1*的mRNA水平均显著高于健康对照者,且*NOTCH1*、*NOTCH2*和*HES1*在复杂型HSP患儿中升高更为显著,提示Notch信号在HSP急性期显著激活,且其活化程度与系统性损害的范围及程度密切相关。由于复杂型HSP患儿常有更高的肾脏、胃肠道、关节等受累风险,监测Notch信号通路相关基因的表达水平可能可以为临床早期识别重症HSP及预防HSP肾炎提供新的生物标志物。

TNF- $\alpha$ 是引起HSP病理损伤的重要原因。与无肾脏损害及血尿的患儿比较,急性期伴蛋白尿的患儿血清TNF- $\alpha$ 水平明显升高,提示其可诱导肾小球功能改变<sup>[17]</sup>。有研究报道,Notch1/Jagged1轴可通过调节T淋巴细胞反应介导TNF- $\alpha$ 诱导的血管炎形成<sup>[18]</sup>,提示Notch信号通路可能通过调控TNF- $\alpha$ 参与HSP发病。本文资料显示,*NOTCH1* mRNA水平与 $\gamma$ 干扰素、TNF- $\alpha$ 呈正相关,*NOTCH2* mRNA水平与IL-17、 $\gamma$ 干扰素呈正相关,进一步证实Notch信号在Th1细胞/Th17细胞免疫应答中

发挥关键的调控作用。其中,*NOTCH1* mRNA与TNF- $\alpha$ 表达呈高度正相关,与 $\gamma$ 干扰素及*JAG1*、*HES1* mRNA亦显著相关,这印证了Notch1在HSP急性期炎症反应中的核心地位;Jagged1蛋白与Notch1结合后,通过激活下游效应分子HES1,显著放大由Toll样受体介导的炎症效应,进而诱导大量TNF- $\alpha$ 等细胞因子释放<sup>[19]</sup>。本文资料表明,*NOTCH2* mRNA与IL-17密切关联。近期研究表明,Notch信号可通过直接靶向调控维甲酸相关孤儿受体 $\gamma$ t来调控Th17细胞的精准分化,抑制Notch信号可显著降低IL-17等Th17细胞相关因子的产生<sup>[20]</sup>,其异常活化可能通过调控B淋巴细胞分化及浆细胞形成,促进抗体产生,从而参与IgA介导的免疫反应<sup>[21]</sup>。上述结果提示,Notch通路可能通过两条路径参与HSP发病:一方面通过Notch1/2轴促进Th17细胞增殖并分泌IL-17,后者进一步刺激B淋巴细胞活化并分化为IgA分泌型浆细胞,导致血清IgA过度产生及免疫复合物沉积,作为HSP免疫损伤的关键,IgA升高及沉积是诱发肾损伤的核心,而Notch信号通路可能通过建立促炎状态,协同TNF- $\alpha$ 等炎症因子共同加重了IgA介导的免疫损伤;另一方面,Notch1通过促进单核细胞活化、放大Th1细胞/Th17细胞炎症反应,加速TNF- $\alpha$ 等炎症因子分泌,从而加重血管内皮损伤,通过多重通路的协同作用,共同导致HSP急性期血管炎症反应。

目前,HSP的治疗仍以糖皮质激素为主,但部分患者存在糖皮质激素依赖或复发风险<sup>[8]</sup>。本文资料显示,Notch信号通路在HSP炎症进程中发挥重要作用,提示靶向抑制Notch信号通路可能可以通过调控免疫平衡,减轻炎症反应,从而降低糖皮质激素使用量和紫癜性肾炎的发生风险。但是,本文资料为单中心临床观察性研究,样本量有限,且仅检测了Notch信号通路相关基因的mRNA水平,尚不能完全反映蛋白质功能。未来可通过体外干预实验或动物模型继续探讨Notch信号通路在IgA免疫复合物沉积及血管损伤中的作用机制,并开展多中心、大样本研究,以验证本文资料临床应用价值。

本文附加文件见电子版。



**志谢** 本研究得到广东省基础与应用基础研究基金(2025A1515012735)和广州市科技计划(2024A03J0806, 2023A03J0902)支持

**Acknowledgements** This study was supported by Guangdong Basic and Applied Basic Research Foundation (2025A1515012735) and Guangzhou Science and Technology Program (2024 A03J0806, 2023A03J0902)

**作者贡献** 陈慧珊、李丰、唐盈和曾萍参与论文选题和设计或参与资料获取、分析或解释,起草研究论文或修改重要智力性内容。所有作者均已阅读并认可最终稿件,并对数据的完整性和安全性负责。具体见电子版

**Author Contributions** CHEN Huishan, LI Feng, TANG Ying and ZENG Ping participated in brewing and designing experiments, or acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; drafting the work, or revising it critically for important intellectual content. All authors have read and approved the final manuscript, and take responsibility for the integrity and security of the data. See the electronic version for details

**数据可用性** 本研究的相关数据可根据合理请求从通信作者(E-mail: zengpingtom@126.com)处获得

**Data Availability** All relevant data supporting the findings of this study can be accessed upon reasonable request from the corresponding author at zengpingtom@126.com

**医学伦理** 本研究通过广州医科大学附属妇女儿童医疗中心科学研究伦理委员会审查(穗妇儿科伦批字[2020]第59701号)并符合1964年《赫尔辛基宣言》及之后的修订版或类似的伦理标准。受试对象监护人均签署书面知情同意书

**Ethical Approval** All procedures performed in this study involving human participants were in accordance with the ethical standards of Guangzhou Women and Children's Medical Center (2020-59701), and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Written informed consent was obtained from the legal guardians of all participants

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**Conflict of Interests** The authors declare that there is no conflict of interests

©The author(s) 2026. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

参考文献(References)

[1] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 773-775.  
JIANG Zaifang, SHEN Kunling, SHEN Ying. *Zhufutang practical pediatrics*[M]. 8th ed. Beijing: People's Health Press, 2015: 773-775. (in Chinese)

[2] 陈挚, 程苏云, 李洪伟, 等. 幼年特发性关节炎患儿 Notch 信号通路相关基因表达的意义[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(21): 1628-1631.  
CHEN Zhi, CHENG Suyun, LI Hongwei, et al. Expressions and significance of Notch signal pathway and target gene in children with juvenile idiopathic arthritis [J]. *Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics*, 2017, 32(21): 1628-1631. (in Chinese)

[3] ARTAVANIS-TSAKONAS S, MUSKAVITCH M A T. Notch: the past, the present, and the future[J]. *Curr Top Dev Biol*, 2010, 92: 1-29.

[4] KAGEYAMA R, OHTSUKA T, KOBAYASHI T. The Hes gene family: repressors and oscillators that orchestrate embryogenesis[J]. *Development*, 2007, 134(7): 1243-1251.

[5] ANDERSSON E R, LENDAHL U. Therapeutic modulation of Notch signalling: are we there yet?[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(5): 357-378.

[6] MUMM J S, KOPAN R. Notch signaling: from the outside in[J]. *Dev Biol*, 2000, 228(2): 151-165.

[7] 李晓靖, 朱文伟, 周永明. Notch 信号通路在自身免疫性疾病中的作用机制研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(20): 49-53.  
LI Xiaojing, ZHU Wenwei, ZHOU Yongming. Research progress of Notch signaling pathway in autoimmune diseases[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(20): 49-53. (in Chinese)

[8] 中华医学会儿科学分会免疫学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童过敏性紫癜循证诊治建议[J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(7): 502-507.  
The Subspecialty Group of Immunology, The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; The Editorial Board of Chinese Journal of Pediatrics. Evidence-based recommendations for the diagnosis and management in the children with Henoch-Schönlein purpura[J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2013, 51(7): 502-507. (in Chinese)

[9] DELBET J D, GESLAIN G, AUGER M, et al. Histological prognostic factors in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis[J]. *Pediatr Nephrol*, 2020, 35(2): 313-320.

[10] SHIN J I, KIM J H, LEE J S. Comment on recurrent Henoch-Schonlein purpura in children[J]. *J Clin Rheumatol*, 2007, 13(4): 244.

[11] YUAN L, WANG Q, ZHANG S, et al. Correlation between serum inflammatory factors TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-10 and Henoch-Schonlein purpura with renal function

- impairment[J]. **Exp Ther Med**, 2018, 15(4): 3924-3928.
- [12] PIGGOTT K, DENG J, WARRINGTON K, et al. Blocking the NOTCH pathway inhibits vascular inflammation in large-vessel vasculitis[J]. **Circulation**, 2011, 123(3): 309-318.
- [13] GAO W, SWEENEY C, WALSH C, et al. Notch signalling pathways mediate synovial angiogenesis in response to vascular endothelial growth factor and angiopoietin 2[J]. **Ann Rheum Dis**, 2013, 72(6): 1080-1088.
- [14] JIAO Z, WANG W, XU H, et al. Engagement of activated Notch signalling in collagen II-specific T helper type 1 (Th1)- and Th17-type expansion involving Notch3 and Delta-like 1[J]. **Clin Exp Immunol**, 2011, 164(1): 66-71.
- [15] LIN N Y, DISTLER A, BEYER C, et al. Inhibition of Notch1 promotes hedgehog signalling in a HES1-dependent manner in chondrocytes and exacerbates experimental osteoarthritis[J]. **Ann Rheum Dis**, 2016, 75(11): 2037-2044.
- [16] WATANABE R, BERRY G J, LIANG D H, et al. Cellular signaling pathways in medium and large vessel vasculitis[J]. **Front Immunol**, 2020, 11: 587089.
- [17] HA T S. The role of tumor necrosis factor- $\alpha$  in Henoch-Schönlein purpura[J]. **Pediatr Nephrol**, 2005, 20(2): 149-153.
- [18] SEKINE C, KOYANAGI A, KOYAMA N, et al. Differential regulation of osteoclastogenesis by Notch2/Delta-like 1 and Notch1/Jagged1 axes[J]. **Arthritis Res Ther**, 2012, 14(2): R45.
- [19] HU X, CHUNG A Y, WU I, et al. Integrated regulation of Toll-like receptor responses by Notch and interferon-gamma pathways[J]. **Immunity**, 2008, 29(5): 691-703.
- [20] LIU H, LI Y, ZHU Y, et al. Notch signaling pathway promotes Th17 cell differentiation and participates in thyroid autoimmune injury in experimental autoimmune thyroiditis mice[J]. **Mediators Inflamm**, 2023, 2023: 1195149.
- [21] GARIS M, GARRETT-SINHA L A. Notch signaling in B cell immune responses[J]. **Front Immunol**, 2021, 11: 609324.

[本文编辑 余方 刘丽娜]

## · 学术动态 ·

## 李晓明教授团队合作成果理性设计新型“去毒留效” Gi偏向大麻素1型受体激动剂

2026年4月13日,浙江大学医学院李晓明教授团队、药学院董晓武教授团队、医学院张岩教授团队合作在《细胞》(*Cell*)期刊在线发表论文“Rational design of Gi-biased CB1 agonist with reduced side effects”(DOI:10.1016/j.cell.2026.03.020)。基于构效关系的理性设计,研究人员成功开发出一类全新的大麻素1型受体(CB1)小分子激动剂。这种药物在保持镇痛作用的同时显著降低其成瘾和耐受等副作用,为非阿片类镇痛药物及抗焦虑、抗抑郁药物的研发开辟了新途径。

2023年,李晓明教授团队和张岩教授团队合作首次解析出CB1和 $\beta$ -arrestin1复合物三维结构,并阐明其信号选择性机制,为理性设计偏向性药物奠定基础。研究人员发现,CB1与 $\beta$ -arrestin1偶联时,受体结合口袋内芳香氨基酸残基与传统激动剂FUB产生明显空间位阻,FUB需采取更深埋构象,其叔丁基位点及灵活支架在 $\beta$ -arrestin1招募中起关键作用。基于此,研究人员对FUB叔丁基位点进行了理性改造:引入空间位阻更小的1-羟基乙基(LZD505)或刚性环丙烷基团(LZD503),使配体无法采取深埋构象。功能实验和结构验证一致显示,LZD503和LZD505展现出显著Gi通路偏向性。这一策略不仅可以实现高效、低毒新型CB1激动剂的构建,也为G蛋白偶联受体偏向性药物的理性设计提供了通用理论范式。

药代动力学分析显示,LZD503和LZD505具有优异的中枢渗透性。在热板测试、炎性痛及神经病理性疼痛等多种疼痛动物模型中,两个化合物均展现出显著的镇痛效应。相较于传统激动剂FUB,新型分子在安全性上实现重大突破:连续给药7 d未见明显的药物耐受,且在镇痛剂量下显著规避了低体温、运动协调障碍等中枢副作用。此外,条件性位置偏好实验证实其无奖赏效应,预示了极低的成瘾风险。综上,LZD503和LZD505通过精准激活Gi通路成功分离了其疗效与副作用,是极具临床转化潜力的非阿片类镇痛候选药物。

廖宇莹博士、车金鑫特聘研究员和高云涛、薛建恒、李林洁、吴林林博士研究生为论文第一作者。研究得到国家自然科学基金、脑科学与类脑研究国家科技重大专项及浙江省自然科学基金等资助。