

Notch1 信号通路在消化系统恶性肿瘤发病中的研究进展

史志猛 于红刚

摘 要 消化系统恶性肿瘤在我国乃至全世界具有较高的发生率及死亡率,恶性肿瘤发生、发展的多基因网络多步骤调控综合作用的特点决定了其总体治疗效果特别是中晚期肿瘤的治疗效果较差,因此深入研究其发病机制是提高总体治疗效果的关键。近年来国内外学者研究发现 Notch1 信号通路参与了消化系统恶性肿瘤发生、发展过程,具有抑癌作用或致癌作用,阐明 Notch1 信号通路在消化系统恶性肿瘤中的作用对于全面揭示其发病机制非常重要,在此基础上 Notch1 基因有望成为消化系统恶性肿瘤分子靶向治疗的新靶点。本文就该信号通路在消化系统恶性肿瘤发生、发展方面的研究进展做一综述。

关键词 Notch1 信号通路 消化系统 恶性肿瘤 siRNA

中图分类号 R73 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.10.005

2010 年全国恶性肿瘤发生率为 235.23/10 万,肺癌、女性乳腺癌、胃癌、肝癌、食管癌、结直肠癌、宫颈癌是我国常见的恶性肿瘤,其中肺癌、肝癌、胃癌、食管癌、结直肠癌、女性乳腺癌、胰腺癌是主要的肿瘤死因^[1]。由此可见,消化系统恶性肿瘤在我国具有较高的发生率及病死率。消化系统恶性肿瘤的发生、发展机制涉及到多条信号通路,其中 Notch1 是其重要信号通路之一。

一、Notch1 信号通路概述

Notch 信号通路作为一种进化保守的信号通路,从果蝇到哺乳动物等许多生命体中普遍存在,在细胞的发育、分化、增殖、凋亡和调节组织内稳态及肿瘤形成过程中起着非常重要的作用^[2]。在哺乳动物中存在 4 种 Notch 受体 (Notch1 ~ 4) 和 5 种 Notch 配体 (Jagged1、2 和 Delta-like 1、3、4),根据 Notch 信号通路的受体不同,Notch 信号通路可以分为 Notch1、2、3、4^[3]。近年来国内外研究发现,Notch 信号通路参与了多种肿瘤的发生、发展过程,其中,Notch1 是目前研究最多的受体,其他 Notch 受体和配体研究相对较少,且 Notch1 与人类多种恶性肿瘤的发生、进展机制及预后研究也最为炙手可热^[4-6]。

二、Notch1 信号通路在消化系统恶性肿瘤

2010 年我国胃癌、肝癌、食管癌、结直肠癌在恶

性肿瘤发病中分别居于第 3、4、5、6 位,而在恶性肿瘤死亡患者中肝癌、胃癌、食管癌、结直肠癌、胰腺癌分别居于第 2、3、4、5、7 位^[1]。由此可见,消化系统恶性肿瘤在我国具有高发生率,也是主要的恶性肿瘤死因,所以,阐明消化系统恶性肿瘤的发病机制及发现新的有效治疗方法迫切重要。目前,已有研究表明,Notch1 信号通路参与了胃癌、食管癌、肝癌、结直肠癌及胰腺癌的发生、发展过程^[6-10]。

1. Notch1 信号通路与食管癌:食管癌包括鳞状细胞癌及腺癌,在我国以鳞状细胞癌为主,欧美国家以腺癌为主,而且我国也是世界上食管癌发生率与病死率较高的国家之一^[11]。因此,食管癌的发病机制仍需进一步研究,找到行之有效的治疗方法以提高中晚期食管癌患者的生存期及生活质量十分重要。Notch1 信号通路与食管癌的细胞增殖、凋亡有一定的联系,叶福林等^[12]通过体外实验研究发现水飞蓟宾抑制食管癌 EC109 细胞系增殖的作用机制可能与水飞蓟宾通过抑制 Notch1 信号通路后进一步激活凋亡通路相关。Ogawa 等^[7]用实时定量 PCR 检测了 55 例原发食管鳞状细胞癌及其癌旁正常组织中 Notch1 mRNA 的表达水平,结果发现 Notch1 mRNA 高表达者生存期低,研究认为 Notch1 可能是一个预后分子标记物和食管癌治疗的潜在靶点。Abedi - Ardekani 等^[13]用 COSMIC database (<http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/cosmic/>) 发现 Notch1 基因在食管鳞状细胞癌中发生了突变,为进一步了解食管癌等上消化道恶性肿瘤的发病机制有一定的指导意义。所以,

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (81272693)

作者单位:430060 武汉大学人民医院消化内科

通讯作者:于红刚,电子信箱:yuhonggang1968@hotmail.com

对 Notch1 信号通路在食管癌发病机制的研究有望成为食管癌新的治疗靶点。体外实验证实了激活 Notch1 信号通路可以抑制食管癌细胞增殖和促进凋亡,以上研究成果为食管癌的靶向治疗提供了新思路。但是食管癌的发病机制涉及到多个信号通路,Notch1 信号通路与其他信号通路在食管癌发病过程中是具有协同作用还是相互抑制作用以及 Notch1 在食管癌中的具体作用机制尚不明确。

2. Notch1 信号通路与胃癌:我国是胃癌的高发生率及病死率国家之一,Notch1 信号通路在胃癌发病机制的研究受到国内外研究者的关注。Notch-1 信号通路在胃癌中具有促进肿瘤细胞增殖和抑制肿瘤细胞凋亡的特性^[14]。黄培新等^[15]对 68 例胃癌组织及 28 例胃正常黏膜组织行免疫组织化学实验发现在胃癌组织中 Notch1 阳性表达率显著高于正常胃黏膜内的表达($P < 0.05$),且发现 Notch1 的表达水平与肿瘤直径、分化程度、浸润程度及淋巴结转移具有显著相关性,研究说明 Notch1 信号通路参与了胃癌的癌变过程。Zhang 等^[16]研究发现 ICN1 (intracellular domain of Notch1) 在胃癌组织中呈高表达,ICN1 高表达与肿瘤浸润深度、淋巴结转移、晚期 TNM 分期和低生存期具有显著相关性,并认为 Notch1 信号通路激活与胃癌的进展有关,并可作为一个独立的预后因子,结合 ICN1 表达水平与 TNM 分期可能为胃癌患者预后提供了一个较好的评价指标,此研究结果说明了 Notch1 信号通路激活预示着胃癌进展以及较差的预后。Wei 等^[17]通过体外实验研究发现小片段干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 沉默胃癌细胞系 SGC7901 中 Notch1 基因的表达后可以抑制 SGC7901 的增殖与侵袭,研究结果证明了 Notch1 可以促进胃癌细胞的增殖与侵袭。以上研究说明了 Notch1 信号通路在胃癌中起致癌作用。

然而,有相关研究认为 Notch1 在胃癌发病机制中起抑癌作用,如默娟等^[18]对胃癌细胞株 BGC-823 体外实验研究发现,Notch1 信号通路激活能够抑制胃癌细胞的增殖,而 Notch1 信号通路抑制能促进胃癌细胞增殖,进而推断 Notch1 信号通路在胃癌的发生、发展过程中起到抑癌作用。Lukas 等^[19]通过用免疫组织化学方法检测胃癌切除组织和治疗前胃癌活检组织中 Notch1 和 Notch2 的表达情况及与临床病理特征的分析后,研究认为胃癌患者中 Notch1 高表达预示患者预后较好,Notch1 和 Notch2 在早期胃癌中高表达可能说明 Notch 信号通路在胃癌中起抑癌作用,

进而可以推断 Notch1 在胃癌形成过程中具有抑癌基因的作用。

目前关于 MicroRNAs 及其他信号通路与 Notch1 信号通路在胃癌发病中相互作用的研究已有报道,Jiang 等^[20]研究发现在胃癌细胞中存在 miR-124 与 Notch1 调节反馈回路,miR-124/Notch 轴可能是胃癌潜在治疗靶点。Hsu 等^[21]研究发现在人胃癌组织中 Notch1 和配体 Jagged1 的表达与磷酸化 STAT3 和 Twist 有密切联系,并认为 Notch1/STAT3/Twist 信号轴参与了胃癌的发展过程。目前考虑多种信号通路作为一个网络系统参与了胃癌的发病机制,Notch1 信号通路与其他信号通路在胃癌发生、发展中的作用机制需要深入研究。虽然目前关于 Notch1 信号通路在胃癌的发生、发展过程中是具有促癌作用还是抑癌作用尚无定论,但对 Notch1 信号通路在胃癌发病机制中作用的不断深入研究,必定会对阐明胃癌的发病机制及胃癌的靶向治疗提供新的思路。

3. Notch1 信号通路与肝癌:肝癌在我国的发生率及病死率较高,且中晚期患者预后差,肝癌的进展和转移机制仍不清楚,所以寻找提高中晚期肝癌患者生存期及生活质量的方法和明确肝癌发病、进展与转移机制极为重要。近年来,Notch1 信号通路在肝细胞癌的关系引起了国内外研究者的兴趣及研究。Zhu 等^[9]通过对肝癌细胞系 HepG2、BEL-7402 和 HC-CLM6 的体外实验研究得出 Notch1 可能在肝细胞癌肿瘤血管生成过程中起着重要作用,从而得出 Notch1 可能是肝癌治疗的潜在靶点。毛静芳等^[22]研究发现,上调 Notch1 受体表达水平可以使肝癌细胞系 HepG2 迁移及侵袭能力增强,下调 Notch1 受体表达水平时,可以使肝癌细胞系 HepG2 迁移及侵袭能力减弱,研究说明 Notch1 基因对肝癌细胞系 HepG2 的侵袭、转移具有重要作用。Ahn 等^[23]通过用免疫组织化学方法检测了 288 例原发性肝细胞癌中 Notch 信号通路受体的表达情况,研究得出 Notch1 在手术后肝癌病例中表达情况可以作为短期无病生存期和短期疾病特异生存期的一个独立预测指标,Notch1 可以作为一个预测具有高危复发肝癌患者的免疫组化生物标志物,在肝癌中 Notch1 和 Notch4 可以作为免疫组化标志物进而预测患者较短的疾病特异生存期。Hu 等^[24]通过 siRNA 沉默 Notch1 基因在肝癌细胞系 HepG2 和 MHCC97H 中的表达后,发现 HepG2 和 MHCC97H 细胞系的侵袭及迁移能力明显受到抑制。说明了 Notch1 与肝癌具有密切关系,可以促进肝癌

细胞的侵袭和迁移。Zhu 等^[25]研究发现与原发肝癌相比,Notch1 在转移性肝癌中的表达水平明显增高,进而得出 Notch1 可作为治疗肿瘤转移的靶点。虽然 Notch1 信号通路在肝癌的发病机制中的作用尚未完全阐明,但是随着不断深入研究,Notch1 信号通路在肝癌中的作用机制定会逐渐明确,届时 Notch1 将会成为一种新的肝癌治疗靶点。

4. Notch1 信号通路 with 结直肠癌:结直肠癌在欧美发达国家及我国均有较高的发生率,与人类其他恶性肿瘤一样,目前的治疗方法也较局限,且具体的发病机制尚未完全明确,近年来 Notch1 信号通路 with 结直肠癌相关的研究也越来越多。Chu 等^[8]分别用免疫组织化学、实时定量 PCR 及蛋白质印迹法方法检测了结直肠癌组织、癌旁正常组织和正常结直肠黏膜组织中 Notch1 表达情况,发现与癌旁正常组织及正常结直肠黏膜组织相比,Notch1 在结直肠癌组织中明显高表达,因此得出 Notch1 高表达与结直肠癌密切相关,且在结直肠癌形成过程中具有致癌基因作用。Zheng 等通过免疫组织化学方法检测了结直肠癌组织及相应的癌旁和远处正常结直肠黏膜组织中 Notch1、Jagged1、NF- κ B 和 MMP-9 的表达情况,发现与正常结直肠黏膜组织相比,肿瘤组织中 Notch1 (80.8%)、Jagged1 (80.8%)、NF- κ B 和 MMP-9 (76.6%) 表达率明显增高 ($P < 0.05$),并且均与组织分化、浸润深度、TNM 分期和淋巴结转移相关,得出 Notch1、Jagged1、NF- κ B 和 MMP-9 在结直肠癌的形成过程中起着重要作用,并且可以作为预测结直肠癌早期复发、转移和评估预后的生物标志物。

microRNAs 在肿瘤发生和转移的作用受到越来越多的关注,Zhang 等研究认为 miR-139-5p 通过调控癌基因 Notch1 抑制结肠癌细胞增殖、转移、促结肠癌细胞凋亡和细胞周期停滞。Song 等研究得出 miR-139-5p 通过下调 AMFR 和 Notch1 来抑制结肠癌细胞的迁移和侵袭。microRNAs 可能调控了 Notch1 信号通路在结直肠癌发病中的作用,但具体的机制还需进一步研究。

5. Notch1 信号通路 with 胰腺癌:作为预后最差的恶性肿瘤之一,胰腺癌往往发现晚、手术与放化疗等治疗效果差、5 年生存期短、病死率极高,从而严重危害着人类的健康,目前尚无有效的根治方法。相关研究报道 Notch1 信号通路在浸润性胰腺导管腺癌中上调,Hu 等研究发现 Notch1/Hes1 信号通路在早期胚胎胰腺形成时被激活并且在出生时达到高峰,胰腺发

育完全后 Notch1/Hes1 信号通路处于失活状态,Notch1 和 Hes1 在胰腺导管腺癌中的表达率为 50%,而在胰腺上皮内肿瘤中没有表达,说明 Notch1/Hes1 信号通路在胰腺癌发生的晚期阶段激活^[10]。朱雷等通过免疫组化实验发现 Notch1 在胰腺导管癌组织中表达高于配对的癌旁组织,并与肿瘤分化程度相关,肿瘤分化程度降低,Notch1 蛋白的表达随之增高。由此可以推断 Notch1 可能参与了胰腺癌发生、发展过程,但具体的作用机制及在胰腺癌形成过程中的每个阶段所起的作用仍需深入研究。

三、展 望

作为消化道恶性肿瘤高发生率及病死率国家,找到治疗消化道恶性肿瘤的新方法与新靶点迫在眉睫。在食管癌、结直肠癌及胰腺癌中,国内外报道认为 Notch1 信号通路起致癌或抑癌作用,但在胃癌及肝癌中,抑癌作用和致癌作用均有报道。在同一种肿瘤中,Notch1 有两种作用,考虑可能是 Notch1 信号通路与其他信号通路共同参与了肿瘤发生、发展过程,且在肿瘤进展的不同阶段具有不同作用,但具体的作用机制尚未明确。综上所述,尽管 Notch1 信号通路 with 消化系统恶性肿瘤的发生、发展密切相关,但国内外关于 Notch1 信号通路参与消化道恶性肿瘤形成过程的研究有待于进一步研究。随着分子生物学等基础医学的不断发展及人类认知观的进步,Notch1 信号通路参与消化系统恶性肿瘤的具体机制定会被完全阐明,从而为消化系统恶性肿瘤的治疗提供新的思路。

参考文献

- 1 陈万青,张思维,曾红梅,等.中国 2010 年恶性肿瘤发病与死亡[J].中国肿瘤,2014,23(1):1-10
- 2 Su Q, Xin L. Notch signaling in prostate cancer: refining a therapeutic opportunity[J]. Histol Histopathol, 2015;11685
- 3 Fiúza UM, Arias AM. Cell and molecular biology of Notch[J]. J Endocrinol, 2007, 194(3):459-474
- 4 Chiamonte R, Colombo M, Bulfamante G, et al. Notch pathway promotes ovarian cancer growth and migration via CXCR4/SDF1 α chemokine system[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2015, 66:134-140
- 5 Kunnimalaiyaan S, Gamblin TC, Kunnimalaiyaan M. Glycogen synthase kinase-3 inhibitor AR-A014418 suppresses pancreatic cancer cell growth via inhibition of GSK-3-mediated? Notch1 expression[J]. HPB:Oxford, 2015,17(9):770-776
- 6 Zhang H, Wang X, Xu J, et al. Notch1 activation is a poor prognostic factor in patients with gastric cancer[J]. Br J Cancer, 2014, 110(9):2283-2290
- 7 Ogawa R, Ishiguro H, Kimura M, et al. NOTCH1 expression predicts patient prognosis in esophageal squamous cell cancer[J]. Eur Surg Res, 2013,51(3-4):101-107

(下转第 23 页)

- 长和侵袭的影响[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(8):1836 - 1837
- 10 Bohr Mordhorst L, Ahlin C, Sorbe B. Prognostic impact of the expression of Hedgehog proteins in cervical carcinoma FIGO stages I - IV treated with radiotherapy or chemoradiotherapy[J]. Gynecol Oncol, 2014, 135(2):305 - 311
 - 11 Bhattacharya R, Kwon J, Ali B, *et al.* Role of Hedgehog signaling in ovarian cancer[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(23):7659 - 7666
 - 12 Ciucci A, De Stefano I, Vellone VG, *et al.* Expression of the glioma - associated oncogene homolog1 (gli1) in advanced serous ovarian cancer is associated with unfavorable overall survival[J]. PLoS One, 2013, 8(3): e60145
 - 13 Ke Z, Caiping S, Qing Z, *et al.* Sonic hedgehog - Gli1 signals promote epithelial - mesenchymal transition in ovarian cancer by mediating PI3K/AKT pathway[J]. Med Oncol, 2015, 32(1):368
 - 14 McCann CK, Growdon WB, Kulkarni - Datar K, *et al.* Inhibition of Hedgehog signaling antagonizes serous ovarian cancer growth in a primary xenograft model[J]. PLoS One, 2011, 6(11):e28077
 - 15 Liao X, Siu MK, Au CW, *et al.* Aberrant activation of hedgehog signaling pathway in ovarian cancers: effect on prognosis, cell invasion and differentiation[J]. Carcinogenesis, 2009, 30(1):131 - 140
 - 16 Feng YZ, Shiozawa T, Miyamoto T, *et al.* Overexpression of hedgehog signaling molecules and its involvement in the proliferation of endometrial carcinoma cells[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(5):1389 - 1398
 - 17 Kim KH, Kim JM, Choi YL, *et al.* Expression of sonic hedgehog signaling molecules in normal, hyperplastic and carcinomatous endometrium[J]. Pathol Int, 2009, 59(5):279 - 287
 - 18 Tao Y, Mao J, Zhang Q, *et al.* Overexpression of Hedgehog signaling molecules and its involvement in triple - negative breast cancer[J]. Oncol Lett, 2011, 2(5):995 - 1001
 - 19 O'Toole SA, Machalek DA, Shearer RF, *et al.* Hedgehog overexpression is associated with stromal interactions and predicts for poor outcome in breast cancer[J]. Cancer Res, 2011, 71(11):4002 - 4014
 - 20 Fan P, Fan S, Wang H, *et al.* Genistein decreases the breast cancer stem - like cell population through Hedgehog pathway[J]. Stem Cell Res Ther, 2013, 4(6):146
 - 21 Chai F, Zhou J, Chen C, *et al.* The Hedgehog inhibitor cyclopamine antagonizes chemoresistance of breast cancer cells[J]. Onco Targets Ther, 2013, 6:1643 - 1647
 - 22 Im S, Choi HJ, Yoo C, *et al.* Hedgehog related protein expression in breast cancer: gli - 2 is associated with poor overall survival[J]. Korean J Pathol, 2013, 47(2):116 - 123

(收稿日期:2016 - 02 - 10)

(修回日期:2016 - 02 - 12)

(上接第 18 页)

- 8 Chu D, Wang W, Xie H, *et al.* Notch1 expression in colorectal carcinoma determines tumor differentiation status[J]. J Gastrointest Surg, 2009, 13(2):253 - 260
- 9 Zhu MS, Xu LB, Zeng H, *et al.* Association of Notch1 with vasculogenic mimicry in human hepatocellular carcinoma cell lines[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(9):5782 - 5291
- 10 Hu H, Zhou L, Awadallah A, *et al.* Significance of Notch1 - signaling pathway in human? pancreatic development and carcinogenesis[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2013, 21(3):242 - 247
- 11 赫捷. 规范化诊治是推动我国食管癌临床和研究发展的必由之路. 中华肿瘤杂志, 2012, 34(4):241 - 244
- 12 叶福林,冯英备,张玉景,等. 水飞蓟宾通过抑制 Notch1 信号通路发挥抗食管癌 EC109 细胞的作用[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(24):4620 - 4623
- 13 Abedi - Ardekani B, Hainaut P. Cancers of the upper gastro - intestinal tract: a review of somatic mutation distributions[J]. Arch Iran Med, 2014, 17(4):286 - 292
- 14 张映城,李勇进,施俊,等. Notch 信号通路在胃癌中的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(3):381 - 387
- 15 黄培新,王俊珊,陶春华,等. iNOS, MMP - 2 及 Notch1 在胃癌中的表达与转移的关系[J]. 同济大学学报:医学版, 2009, 30(6):53 - 57
- 16 Zhang H, Wang X, Xu J, *et al.* Notch1 activation is a poor prognostic factor in patients with gastric cancer[J]. Br J Cancer, 2014, 110(9):2283 - 2290
- 17 Wei G, Chang Y, Zheng J, *et al.* Notch1 silencing inhibits proliferation and invasion in SGC7901 gastric cancer cells[J]. Mol Med Rep, 2014, 9(4):1153 - 1158
- 18 默娟,李红. Notch1 信号通路对胃癌细胞增殖的影响[J]. 山东医药, 2012, 52(7):15 - 17
- 19 Lukas B, Agnes T, Slotta - Huspenina J, *et al.* Clinical Significance of NOTCH1 and NOTCH2 Expression in Gastric Carcinomas: An Immunohistochemical Study. Front Oncol, 2015, 5:94
- 20 Jiang L, Lin T, Xu C, *et al.* miR - 124 interacts with the Notch1 signalling pathway and has therapeutic potential against gastric cancer[J]. J Cell Mol Med, 2016, 20(2):313 - 322
- 21 Hsu KW, Hsieh RH, Huang KH, *et al.* Activation of the Notch1/STAT3/Twist signaling axis promotes gastric cancer progression[J]. Carcinogenesis, 2012, 33(8):1459 - 1467
- 22 毛静芳,周建中,周家华. Notch1 基因在调控人肝癌细胞 HepG2 侵袭转移中的作用[J]. 山东医药, 2014, 54(25):24 - 26
- 23 Ahn S, Hyeon J, Park CK. Notch1 and Notch4 are markers for poor prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2013, 12(3):286 - 294
- 24 Hu YJ, Li HY, Qiu KJ, *et al.* Downregulation of Notch1 inhibits the invasion of human hepatocellular carcinoma HepG2 and MHCC97H cells through the regulation of PTEN and FAK[J]. Int J Mol Med, 2014, 34(4):1081 - 1086
- 25 Zhu H, Zhou X, Redfield S, *et al.* Elevated expression of notch1 is associated with metastasis of human malignancies[J]. Int J Surg Pathol, 2013, 21(5):449 - 454

(收稿日期:2015 - 12 - 01)

(修回日期:2015 - 12 - 27)