

Hedgehog 信号通路在妇科恶性肿瘤中的研究

胡晓丽 朱雪琼

摘 要 Hedgehog 信号通路是人类胚胎发育过程中调控细胞增殖和组织分化的重要信号通路,当胚胎成熟后,它一般处于静息状态,其调节异常可导致各种发育缺陷。近年来,越来越多的研究显示 Hedgehog 信号通路与肿瘤的发生、发展有着密切的关联。本文就 Hedgehog 信号通路 with 妇科肿瘤如宫颈癌、卵巢癌、子宫内膜癌、乳腺癌病变的关系,对其癌细胞增殖、侵袭及转移等生物学行为的影响以及对于这些妇科恶性肿瘤的治疗及预后等方面的研究进行综述。

关键词 Hedgehog 信号通路 宫颈癌 卵巢癌 子宫内膜癌 乳腺癌

中图分类号 R737 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.10.006

Hedgehog (Hh) 基因是于 1980 年由 Nusslein - Volhard 和 Wieschaus 筛选果蝇胚胎发育基因时首次发现,果蝇胚胎胎腹侧面布满尖状突起形似刺猬,因而将其命名为 Hedgehog^[1]。1993 年 Forbes 等通过果蝇基因分析,首次提出 Hedgehog 信号通路 (Hedgehog signalling) 的概念。在经典的哺乳动物中, Hedgehog 信号通路主要是由 3 种 Hh 配体 (Sonic hedgehog - Shh、India hedgehog - Ihh、Desert hedgehog - Dhh)、跨膜蛋白质受体 Patched (Ptch1 和 Ptch2) 和跨膜信号转导蛋白 Smoothened (Smo) 组成的受体复合物以及下游的 3 种转录因子 Gli (Glioma - associated oncogene transcription factors) 蛋白 (Gli - 1、Gli - 2、Gli - 3) 组成,通路还包括可以连接上下游复合蛋白信号传递的驱动蛋白 Costal 及对 Gli 活性有调节作用的激酶 Fused (Fu)^[2]。

一、Hedgehog 信号通路的生物学功能

Hedgehog 信号通路是人类胚胎发育过程中调控细胞增殖和组织分化的重要信号通路,当胚胎成熟后,它一般处于静息状态,其调节异常可导致各种发育缺陷和多种癌症的发生和发展。在 Hedgehog 信号通路中,跨膜受体 (Ptch、Smo) 介导 Hh 信号向胞内传递。当 Hh 蛋白缺失时,Ptch 受体则对 7 个跨膜区的单一肽链构成的 Smo 蛋白产生抑制作用,Hh 信号则无法完成传递,而当 Hh 蛋白激活后,则解除了这种抑制作用,激活了 Smo 蛋白,进而产生一系列的下游信号传递事件,从而激活转录因子 Gli,激活的 Gli 进

入细胞核从而启动目的基因的转录,其目的基因包括 Runx2、Wnt 等^[3]。在现发现的脊椎动物中,Hh 基因存在 3 种同源基因 Shh、Ihh、Dhh,分布编码具有自我催化功能的分泌蛋白 Shh、Ihh、Dhh 蛋白。其中以 Shh 蛋白分布最为广泛、功能极为强大,被称为“音猬蛋白”。Gli 是与人类神经胶质瘤相关的基因,是 Hedgehog 信号通路末端的转录调控因子,具有很强的转录激活功能,在信号转导中起枢纽的作用。近年来,国内外研究发现,在多种恶性肿瘤中均存在 Hh - Gli 信号通路的异常激活,如口腔鳞状细胞癌、乳腺癌、胃癌、胆囊癌、神经胶质瘤、膀胱癌、胰腺癌和结肠癌^[4]。

二、Hedgehog 信号通路与妇科肿瘤

1. Hedgehog 信号通路与宫颈癌

(1) Hedgehog 信号通路与宫颈细胞 HPV 感染: 人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 与宫颈癌的发生高度相关。玄延花等^[5]采用免疫组化等方法在 80 例宫颈癌标本中发现 HPV16 阳性率为 77.5%, Shh 蛋白的强阳性表达率在 HPV16 阳性组 (100%, 62/62) 显著高于 HPV 阴性组 (44.4%, 8/18), 提示 Shh 蛋白在 HPV16 型阳性的宫颈癌中高表达, Shh 蛋白的表达水平在宫颈癌的发生、发展过程中与 HPV 相关。

(2) Hedgehog 信号通路与宫颈癌病变的关系: Xuan 等^[6]收集正常宫颈组织 32 例、宫颈上皮内瘤变 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 组织 37 例 (CIN I 型 4 例、CIN II 型 10 例、CIN III 型 23 例) 以及宫颈癌 37 例,通过免疫组化方法测得 Shh 蛋白在正常宫颈组织、CIN I ~ III、宫颈癌组织中的高表达率 (免疫反应评分 > 3 分) 依次增高 (分别为 9%、

基金项目:浙江省卫生高层次创新人才基金资助项目
作者单位:325027 温州医科大学附属第二医院妇产科
通讯作者:朱雪琼,电子邮箱:zjwzzxq@163.com

50%、60%、68%和95%),以同一方法测得Hh信号通路中的各组分Ihh蛋白、Smo蛋白、Ptch蛋白及Gli-3蛋白在各标本中的高表达率也依次增高。闵爱萍^[7]同样收集正常宫颈组织20例、宫颈上皮内瘤变组织45例及宫颈癌62例,通过免疫组化等方法显示Shh蛋白在正常宫颈组织、CIN、宫颈癌组织中的高表达阳性率依次递增(分别是15.0%、57.8%和80.6%),并且随着宫颈癌临床分期的增高而增高,提示Hh信号通路上的分子可能在宫颈癌变的发生、发展中起到了一定的作用。

(3) Hedgehog 信号通路对宫颈癌生物学行为的影响:迄今为止,约50种化合物可以抑制Hh信号通路,主要是3种类型:Hh分子(如Shh中和抗体)、Smo蛋白(天然产物环巴胺cyclopamine及其衍生物,如IPI-926)、Gli抑制剂(如HPI-1等)。Samarzija等^[8]通过测定宫颈癌细胞的相对光密度发现,使用重组Shh蛋白质(浓度分别有100ng/ml、200ng/ml)可以促进宫颈癌细胞的增殖。使用Hh信号通路抑制剂KAAD-cyclopamine(浓度分别为5μmol/L、10μmol/L)以及GANT61药物(浓度分别有5μmol/L、10μmol/L、15μmol/L、20μmol/L)分别抑制Smo或者Gli水平后,发现宫颈癌细胞的增殖也被明显抑制,而且抑制剂浓度越高,抑制的程度越明显。提示Hh信号通路可促进宫颈癌细胞的增殖能力,并且呈剂量依赖性。同时发现使用GANT61抑制剂后宫颈癌细胞数明显下降,并且凋亡相关的caspase-3阳性的细胞百分比明显升高,考虑Hh信号通路可以抑制宫颈癌细胞的凋亡;重组Shh蛋白(500ng/ml)使宫颈癌细胞迁移能力明显增加,而GANT61抑制剂(20μmol/L)使宫颈癌细胞迁移能力明显下降,提示Hh信号通路可以促进宫颈癌细胞的迁移能力。李华淑等^[9]通过噻唑蓝比色法、Transwell迁移及侵袭实验发现使用重组Shh-N可以呈剂量依赖性地促进宫颈癌HeLa细胞的生长、迁移和侵袭,而通过Shh中和抗体阻断宫颈癌细胞中的Shh信号活性,可以呈剂量依赖性地抑制宫颈癌细胞的生长、迁移和侵袭。

(4) Hedgehog 信号通路对宫颈癌预后的影响:Bohr等^[10]通过免疫组化等方法,研究131例接受放疗或者放化疗(36%)后的宫颈癌标本,发现:Ptch蛋白高表达患者(>75%)的每年无复发存活率均明显高于Ptch低表达患者(<5%),Ptch高表达患者中,原发性肿瘤残留率或者局部复发率为0,明显低于Ptch低表达患者(17%)。但是,Smo蛋白的表达与

宫颈癌患者预后的关系与Ptch蛋白相反。Smo高表达患者(>75%)的每年无复发存活率均明显低于Smo低表达患者(<5%),而Smo高表达宫颈癌患者原发肿瘤残留率或者局部复发率为33%,明显高于Smo低表达患者的7%,提示Hh信号通路与宫颈癌的预后相关,但Ptch和Smo对预后不同的影响的机制尚待进一步研究。

2. Hedgehog 信号通路与卵巢癌

(1) Hedgehog 信号通路与卵巢癌病变的关系:Bhattacharya等^[11]收集19例高级别卵巢癌标本及10例正常卵巢组织,通过反转录聚合酶链式反应(reverse transcription-Polymerase chain reaction, RT-PCR)的方法发现Hh信号通路中的Smo、Gli-1及Shh基因水平在卵巢癌中均处于高表达,较正常组织均高5倍以上,而Ptch1基因水平只在1例卵巢癌标本高表达。进一步采用cyclopamine抑制卵巢癌细胞(OVCAR-5、OV-167、OV-202)Hh信号通路上的Smo发现,各种卵巢癌细胞系的增殖水平均有70%~90%的抑制,抑制程度在最高剂量抑制剂(5μmol/L)时最明显,并且使用RP-PCR技术发现卵巢癌细胞系中Hh信号通路下游的Gli-1基因水平也受到60%~80%的抑制。Ciucci等^[12]通过比较56例晚期浆液性卵巢癌组织与12例正常卵巢组织中Gli-1蛋白的表达后发现,在正常卵巢组织中只有1例Gli-1蛋白在10%的细胞核中呈现染色状态,而Gli-1蛋白在29%的浆液性卵巢癌中呈细胞核免疫染色状态。提示相比于正常卵巢组织,Hh信号通路在卵巢癌组织中呈激活状态。

(2) Hedgehog 信号通路对卵巢癌细胞生物学行为的影响:Ke等^[13]采用RT-PCR及Western blot法技术探测在4种卵巢癌细胞系(A2780、SKOV-3、HO-8901、HO4-8901PM)中的Gli-1基因及蛋白质水平,发现Gli-1基因表达水平在侵袭和迁移能力高的卵巢癌细胞系(HO-8901、HO4-8901PM)中更高,同时,将不同浓度的Gli-1激动剂Purmorphamine(0、0.5μmol/L、1μmol/L、2μmol/L)作用于相对侵袭及迁移能力最弱的卵巢癌A2780细胞系48h,发现癌细胞中Gli-1基因呈剂量依赖性的过表达,同时A2780细胞系的侵袭和迁移能力也呈剂量依赖性增加,同时Gli-1的高表达可以引起与上皮间质转化相关的上皮细胞钙黏蛋白(E-cadherin)和波形蛋白(vimentin)的表达分别呈剂量依赖性的减少和增加,考虑Hh信号通路的激活可以诱导上皮间质转

化,从而增强卵巢癌细胞的侵袭和迁移能力,该作用与 PI_3K-Akt 通路相关。通过在 3 种不同卵巢癌细胞系 (SKOV3、OVCAR3、OCVA433) 中转染 His - Gli1 基因 (pcDNA3.1 - HisB - hGli1 基因), RT - PCR 实验提示转染 Gli - 1 基因后, Gli - 1 基因表达水平较正常组可以提高 12 ~ 30 倍,转染后癌细胞的增殖能力、侵袭能力和迁移能力均较空载体组明显增加,提示过表达 Gli - 1 可以增强卵巢癌细胞的增殖、侵袭及迁移能力。McCann 等^[14]使用 Smo 的抑制剂 cyclopamine 作用于由浆液性卵巢癌 SOC11 细胞系建立的大鼠异体肿瘤模型,发现与空白对照组相比, Hh 信号通路的抑制剂在实验第 13 天可以引起卵巢癌肿瘤体积的明显缩小,提示 Hh 信号通路在卵巢癌细胞的增殖和生长中起了一定的作用。

(3) Hedgehog 信号通路对卵巢癌治疗的影响: McCann 等^[14]将由浆液性卵巢癌细胞系 (SOC12、SOC13、SOC14) 建立的大鼠异体肿瘤模型分别进行 4 种方法处理:空白对照组、紫杉醇 (15mg/kg) 及卡铂 (50mg/kg, 每周 1 次, 腹腔注射) 处理组、IPI - 926 (cyclopamine 的衍生物) 处理组、紫杉醇、卡铂和 IPI - 926 联合处理组,发现在最初的治疗过程中 (第 0 ~ 21 天), 紫杉醇及卡铂处理组和单独使用 IPI - 926 处理组的卵巢癌肿瘤均有显著减小,但两者联合处理组并未对肿瘤大小有更明显的抑制作用。同时发现紫杉醇及卡铂治疗 2 周停用后肿瘤有所增大,而紫杉醇、卡铂和 IPI - 926 联合处理组的肿瘤仍然继续缩小,提示 IPI - 926 可能可以维持卵巢癌化疗后的抗肿瘤效果。

(4) Hedgehog 信号通路对卵巢癌预后的影响: Liao 等^[15]通过随访发现, Gli - 1 高表达 (++) 的卵巢癌患者的总体生存时间 (37.3 ± 8.7 个月) 明显低于 Gli - 1 低表达 (<++) 者 (128.2 ± 14.0 个月), 用 Cox 回归分析方法显示, Gli - 1 是 1 个独立的卵巢癌的预后相关因素。Ciucci 等^[12]发现晚期浆液性卵巢癌患者的中位总体生存时间为 35 个月, 而 Gli - 1 阴性表达 ($\leq 10\%$) 的卵巢癌患者中超过 50% 的生存时间超过了 35 个月, 并且 Gli - 1 表达阴性的患者的无病生存率比 Gli - 1 阳性表达 ($> 10\%$) 的患者要高, Gli - 1 阳性表达的卵巢癌患者的预后差, 提示 Gli - 1 为晚期浆液性卵巢癌不良预后的指标。

3. Hedgehog 信号通路于子宫内膜癌: Feng 等^[16]通过免疫组化等方法发现, Hh 信号通道中的 Shh、Ptc、Smo 及 Gli - 1 蛋白在正常子宫内膜组织中表达

非常低,但是在子宫内膜癌中的表达显著升高 (分别是 56%、49%、22%、27%)。在子宫内膜癌细胞中添加重组 Shh100ng/ml 48h 及 72h 后, 用 RT - PCR 等方法分别测定 Ptc 及 Gli - 1 基因的表达, 均明显增加, 并且癌细胞的增殖率较空白对照组在添加重组 Shh 的 24h、48h、72h 及 96h 后分别有 13%、38%、37% 及 41% 的增加, 提示重组 Shh 蛋白通过激活 Hh 信号通道促进子宫内膜癌细胞的生长。Kim 等^[17]收集 271 例子官内膜组织标本 (包括 62 例正常子宫内膜组织、127 例增生子宫内膜组织、82 例子官内膜腺癌组织), 通过免疫组化研究不同子宫内膜组织中的 Hh 通路上的 Ptc、Smo 及 Gli - 2 蛋白表达水平, 发现 Ptc 蛋白的染色强度在超过 2/3 以上的复杂性增生 (44/54, 81.5%) 及非典型性增生 (16/24, 66.7%) 中具有中等强度, 其评分在复杂性增生和非典型性增生 (3.15 ± 2.11 、 3.17 ± 3.49) 中均明显高于正常组织及子宫内膜腺癌。Smo 蛋白的表达与 Ptc 蛋白一样, 在子宫内膜腺癌组织中的表达 (2.47 ± 3.19) 也明显低于复杂性增生及非典型性增生 (5.23 ± 4.07 、 4.26 ± 3.36)。但是, Gli - 2 在大部分子宫内膜癌中 (76/80, 95%) 表达, 均具有中等染色强度, 提示 Ptc 及 Smo 蛋白在子宫内膜腺癌中的表达较子宫内腺增生组织减弱, 而 Gli - 2 蛋白在子宫内膜腺癌中的表达相对增强。Hh 信号通道上不同的蛋白在子宫内膜腺癌发生发展中所起的作用不同。

4. Hedgehog 信号通路于乳腺癌

(1) Hedgehog 信号通路于乳腺癌病变的关系: Tao 等^[18]收集 123 例乳腺组织标本 (83 例乳腺癌组织标本、30 例乳腺增生组织、10 例正常乳腺组织标本), 通过免疫组化方法发现 Smo 蛋白在乳腺癌、乳腺增生及正常乳腺标本中的过度表达率 (免疫组化染色强度是++) 分别是 22.9% (19/83)、6.7% (2/30) 及 0 (0/10), Gli - 1 蛋白在乳腺癌、乳腺增生及正常乳腺标本中的过度表达率分别是 22.6% (21/93)、13.3% (4/30) 及 0 (0/10), 提示 Hh 信号通路上的 Smo 与 Gli - 1 蛋白在乳腺癌组织中的表达明显高于乳腺增生及正常乳腺组织, 考虑 Hh 信号通路于乳腺癌的发生、发展有一定关系。

(2) Hedgehog 信号通路对乳腺癌细胞生物学行为的影响: O'Toole 等^[19]将过表达 Hh 配体的乳腺癌 M6 细胞系植入免疫缺陷大鼠构建过表达 Hh 信号通路的乳腺癌动物模型, 发现对照组中没有 Hh 配体信号表达的乳腺癌的老鼠模型在植入癌细胞第 90 天的

生存率是 88% (7/8), 而过表达 Hh 信号组的生存率为 0 (0/8), 同时过表达组的肿瘤病灶可以通过腹部肌肉进入腹腔, 并且癌旁淋巴结转移增加, 而对照组的肿瘤只局限于皮肤, 并且边界清楚, 提示过表达 Hh 信号在一定程度上促进肿瘤侵袭并且降低机体生存率。通过腹腔注射 Hh 信号通路抑制剂—单克隆抗体 5E1 (0.5mg), 对照组大鼠注射抗半乳糖苷酶的 IgG 抗体, 每周 2 次, 结果 5E1 实验组的肿瘤生长速度明显低于对照组; 实验组大鼠没有胰腺转移, 只有 25% 存在肝转移, 但是对照组的肝及胰腺转移率均为 100%; 实验组具有更长的平均生存时间 (实验组 > 110 天, 对照组 78 天), 提示 Hh 信号通路在一定程度上会促进乳腺癌细胞的生长和转移。

(3) Hedgehog 信号通路对乳腺癌治疗的影响: Fan 等^[20]通过 Cell Counting Kit-8 (CCK8 实验) 及流式细胞仪等技术发现使用不同浓度 (0 ~ 15 $\mu\text{mol/L}$) 的染料木黄酮作用于乳腺癌 MCF-7 细胞系 48h 或者 7 天, 癌细胞的抑制率及凋亡随药物浓度增加而增加, 而细胞生存率随药物浓度增加而减少, 提示染料木黄酮在一定程度上剂量依赖性地抑制乳腺癌细胞的生长和增殖, 增加癌细胞凋亡。在此基础上, 通过反转录 PCR 及免疫印迹技术, 发现 30 $\mu\text{mol/L}$ 的染料木黄酮作用于乳腺癌细胞系 MCF-7 48h 后, Smo 及 Gli 基因表达量分别下降 57% 及 59%, Smo 及 Gli-1 蛋白表达量随药物剂量浓度升高而下降, 提示染料木黄酮可能是通过抑制 Hh 信号通路从而抑制乳腺癌细胞的发生、发展。Chai 等^[21]将 60 只裸鼠在腹部侧面注入乳腺癌 MDA-MB-231 细胞培养 3 周, 每 3 天 1 次, 分别注射生理盐水、化疗药物紫杉醇 [20mg/(kg·d)]、紫杉醇 [20mg/(kg·d)] 联合 Smo 抑制剂 cyclopamine [25mg/(kg·d)], 发现在 24h 后癌细胞存活率 3 组依次降低, 分别为 99.4% $\pm$ 0.1%、47.0% $\pm$ 9.4%、20.1% $\pm$ 7.3%, 但细胞凋亡率依次升高, 分别为 0.20% $\pm$ 0.03%、42.1% $\pm$ 7.7%、71.9% $\pm$ 6.4%, 同样的, 在 6 周治疗后的裸鼠动物模型上, 3 组的肿瘤的体积 (mm^3) 依次降低, 分别为 1792 $\pm$ 243、1329 $\pm$ 289、1121 $\pm$ 163, 凋亡细胞比例依次升高分别为 1.0% $\pm$ 0.2%、29.3% $\pm$ 4.7%、56.70% $\pm$ 5.49%, 提示 Hh 信号通路抑制剂 cyclopamine 可以在一定程度上增加乳腺癌化疗药物紫杉醇的治疗效果, 降低乳腺癌细胞的化疗抗药性。

(4) Hedgehog 信号通路对乳腺癌预后的影响: O'Toole 等^[19]通过免疫组化方法检测 292 例乳腺浸润

性导管癌组织, 发现 Hh 信号通路配体在所有癌组织的上皮和间质中均有表达 (279/279, 100%), 其中 Hh 配体高染色强度者只占 34% (96/279), 高表达 Hh 配体的患者中, 3 期、肿瘤直径 > 20mm 及孕激素受体阴性的概率明显增高。运用 Kaplan-Meier 生存曲线分析发现, 高表达 Hh 配体的患者病死率更高, 提示 Hh 信号通路乳腺癌的不良预后相关。Im 等^[22]通过免疫组化等方法测定 Hh 信号通路上的 Shh、Smo、Ptch、Gli-1、Gli-2 及 Gli-3 蛋白在 334 例乳腺癌患者中的表达情况, 并对行首次外科手术的乳腺癌患者进行随访 (平均随访时间 75.1 个月), 发现 Gli-2 阳性患者的病死率为 13.99% (34/243), 明显高于阴性表达组的 2.53% (2/79), 而其他蛋白表达与乳腺癌患者病死率无明显关系, 提示 Gli-2 蛋白表达阳性的乳腺癌患者的预后不良。

综上所述, Hedgehog 信号通路在妇科恶性肿瘤中异常激活, 并与妇科肿瘤的发生、发展。化疗疗效及预后相关, 其特异性拮抗剂可以为妇科恶性肿瘤的治疗提供新思路。

参考文献

- Xie J, Bartels CM, Barton SW, *et al.* Targeting hedgehog signaling in cancer: research and clinical developments[J]. *Onco Targets Ther*, 2013, 6:1425-1435
- Sabol M, Trnski D, Uzarevic Z, *et al.* Combination of cyclopamine and tamoxifen promotes survival and migration of mcf-7 breast cancer cells—interaction of hedgehog-gli and estrogen receptor signaling pathways[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12):e114510
- Abdel-Rahman O. Hedgehog pathway aberrations and gastric cancer evaluation of prognostic impact and exploration of therapeutic potentials[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(3):1367-1374
- Duan ZH, Wang HC, Zhao DM, *et al.* Cooperatively transcriptional and epigenetic regulation of sonic hedgehog overexpression drives malignant potential of breast cancer[J]. *Cancer Sci*, 2015, 106(8):1084-1091
- 玄延花, 李贵铃, 姜宏宇, 等. 子宫颈癌中的 Hedgehog 信号通路蛋白表达与人乳头状瘤病毒 16 型感染的关系[J]. *中华病理学杂志*, 2009, 38(3):178-182
- Xuan YH, Jung HS, Choi YL, *et al.* Enhanced expression of hedgehog signaling molecules in squamous cell carcinoma of uterine cervix and its precursor lesions[J]. *Mod Pathol*, 2006, 19(8):1139-1147
- 闵爱萍. 刺猬蛋白在宫颈癌组织中的表达及其临床意义[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2014, 6(7):36-39
- Samarzija I, Beard P. Hedgehog pathway regulators influence cervical cancer cell proliferation, survival and migration[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 425(1):64-69
- 李淑华, 张宴, 黄晓卉. Sonic Hedgehog 信号通路对宫颈癌细胞生

- 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)