

文章编号:1004-7220(2016)03-0284-07

肿瘤细胞间相互作用:Notch-1 信号转导与调控机制

李 莉, 熊妮娅, 张 婧, 杨 红, 吴春惠, 刘贻尧

(电子科技大学 生命科学与技术学院, 生物物理系, 成都 610054)

摘要: Notch-1 信号通路在细胞分化、发育以及增殖、凋亡方面起重要作用,并参与肿瘤的发生发展,与肿瘤的侵袭、运动和转移过程密切相关。活化的 Notch-1 信号通路能够直接或间接调控细胞的增殖和迁移,促进肿瘤细胞发生上皮细胞间充质转换,并维持其间充质特性,增强肿瘤细胞的黏附能力。同时,Notch 信号通路与 PI3K/Akt、NF- κ B 等途径交互作用,将信号级联放大,从而加强调控肿瘤细胞的恶性行为。多种实体瘤中存在异常活化的 Notch-1 信号通路。从 Notch 的结构和功能、Notch-1 信号通路与肿瘤发生和转移的关系、Notch-1 调控肿瘤转移的分子机制与调控网络和以 Notch 为靶点的肿瘤治疗 5 个方面进行综述。阐明 Notch-1 信号通路在肿瘤转移过程中的作用与调控机制以及目前针对 Notch-1 信号通路的治疗策略,能够为肿瘤的病理机制和临床治疗研究提供参考信息。

关键词: Notch-1 信号通路; 细胞间相互作用; 肿瘤细胞; 细胞黏附; 肿瘤转移

中图分类号: R318.01 文献标志码: A

DOI: 10.3871/j.1004-7220.2016.03.284

Cancer cell-cell interaction: Notch-1 signaling pathway and its regulation mechanisms

LI Li, XIONG Ni-ya, ZHANG Jing, YANG Hong, WU Chun-hui, LIU Yi-yao (*Department of Biophysics, School of Life Science and Technology, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China*)

Abstract: Notch-1 signaling pathway is responsible for cell differentiation, development, proliferation and apoptosis. Recent studies show that Notch-1 signaling pathway is also involved in cancer progression, including cell invasion, motility and cancer metastasis. Activation of Notch-1 signaling pathway can directly or indirectly induce cell proliferation and migration. In tumor cells, activation of Notch-1 facilitates epithelial-mesenchymal transition (EMT), keeps its mesenchyme characteristics and induces cell adhesion. Notch-1 signaling pathway also cross-talks with other pathways to regulate cell fate, such as PI3K/Akt, NF- κ B pathways. The evidence shows that aberrant Notch-1 activation has been found in different solid tumors, which participates in regulating tumor metastasis. In this review, the Notch structure and function, Notch-1 signal and tumorigenesis, tumor metastasis via Notch-1 signaling, and Notch-1 signaling targeted-therapy were comprehensively summarized. To clarify the roles of Notch-1 signal pathway in tumor metastasis and its regulatory mechanisms as well as the current treatment strategies for Notch-1 signal pathway will provide references for studies on pathomechanism and clinical treatment of cancers.

Key words: Notch-1 signaling; Cell-cell interaction; Tumor cells; Cell adhesion; Cancer metastasis

收稿日期:2015-11-08; 修回日期:2015-12-15

基金项目:国家自然科学基金项目(11272083, 31470906, 11502049),四川省杰出青年基金项目(2014JQ0008)。

通信作者:刘贻尧,教授,博士研究生导师,Tel:(028) 83203353; E-mail:liuyiyao@uestc.edu.cn。

癌症是威胁人类生命最严重的疾病之一。据美国癌症协会 2015 年最新的年度统计数据报告显示,肺癌、结肠癌、前列腺癌和乳腺癌仍然是癌症死亡的最常见原因^[1]。世界癌症报告估计,2012 年中国癌症发病人数约 360 万,癌症死亡人数约为 220 万,约占全球癌症死亡人数的 25%,而 90% 的肿瘤病人死于癌症转移^[2]。转移是恶性肿瘤细胞离开原发部位,通过血液、淋巴运转或直接播散到不连续的组织器官中继续生长,形成与原发肿瘤病理类型相同的肿瘤。恶性肿瘤转移过程极为复杂,大致可概括为以下几个过程:① 癌细胞从原发灶脱落;② 癌细胞与细胞外基质、基底膜发生黏附并降解;③ 癌细胞穿出血管或淋巴管进入循环,并到达远处部位;④ 肿瘤血管生成;⑤ 癌细胞在继发部位不断增殖形成转移灶^[3]。转移是肿瘤恶性行为的特征性表现之一,也是临床治疗失败的主要原因,控制转移成功与否是决定癌症患者生存与否的关键。但肿瘤是多基因控制的复杂疾病,深入研究癌症发生与转移的分子机制,对未来的靶向治疗癌症具有非常重要的作用。癌症是由正常细胞突变积累成为癌细胞的,中间涉及到很多细胞间信号的传导^[4]。Notch 信号通路最先发现是在发育中起作用;后来越来越多的研究发现,异常活化的 Notch-1 信号通路和肿瘤的发生和发展有关。本文简要综述 Notch-1 信号通路在肿瘤转移过程中的作用规律以及与其他信号转导途径之间的交叉对话机制,也包括本课题组的一些前期研究成果。

1 Notch 的结构和功能

Notch 基因于 1919 年在果蝇中发现,该基因突变导致了果蝇翅膀的缺口表型,因此被命名为 Notch^[5]。后续研究发现,Notch 基因在胚胎发育中具有很重要的作用。Notch 是 I 型单次跨膜蛋白,含有 36 个具有同源性的表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 的串联重复序列^[6]、核定位序列 (RAM 结构域)、c-末端 PEST 结构域和能与 DNA 结合的 7 个锚定蛋白重复序列^[7]。越来越多的研究表明,Notch 信号通路是一条保守的信号通路,广泛存在于无脊椎动物和脊椎动物中^[8],对细胞的分化、发育、增殖和凋亡有重要的调控作用。Notch 信号通路由 Notch 受体、配体以及 DNA 结合序列 CSL

[CBF1/Su(H)/Lag-1] 组成,在哺乳动物中有 4 个同源受体,分别为 Notch-1、Notch-2、Notch-3、Notch-4^[9]; 5 个同源配体,即 Delta 样配体 Dll-1、Dll-3、Dll-4 和 Serrate 样配体 Jagged-1 和 Jagged-2^[10]。所有的 Notch 同源受体都是单次跨膜蛋白,包括胞外区、跨膜区和胞内区。相邻细胞间通过受体与配体结合激活传递 Notch 信号,从而扩大并固化细胞间的分子的差异,最终决定细胞命运,影响器官形成和形态发生。Notch-1 信号通路的激活需经历 3 步酶切过程^[11]:首先在细胞内,Notch 单链前体被高尔基体内的 furin 蛋白酶酶切形成一个含胞外区大片段和一个包含跨膜区和胞内区的小片段,两者通过 Ca^{2+} 依赖的非共价键结合在一起,形成异二聚体形式的成熟 Notch-1 受体,并转运至细胞膜。当配体与胞外区结合后,Notch-1 受体在去整合素和金属蛋白酶 (a disintegrin and metalloprotease, ADAM) 金属蛋白酶家族 TACE 或 Kuz 的作用下发生第 2 次酶切,释放部分胞外片段,剩余的部分黏连在细胞膜上被早老素 (Presenilin) 依赖的 γ -分泌酶第 3 次酶切形成可溶性 Notch-1 的胞内结构域 (Notch-1 intracellular domain, NICD) 并转移至核内,与转录因子 CSL 结合,引起下游基因的转录。除了 CSL 依赖的激活途径,Notch-1 信号通路也存在不依赖 CSL 的信号转导途径^[12],但是大多数已确认的 Notch-1 靶基因都含有 CSL 结合位点^[13]。Notch-1 信号转导过程不需要第二信使及蛋白激酶的参与,而是直接接受相邻细胞的信号并传递到细胞核,引起相关转录因子的表达;这种传导方式不能放大信号,但是对于细胞分化起始过程的精确控制却必不可少^[14]。Notch-1 信号的靶基因在不同的组织和细胞中有所不同,目前熟知的 Notch-1 靶基因有在细胞分化方面起作用的 Hes 和 Hey 家族、细胞周期调节子 p21 和周期蛋白 D1、转录因子 c-Myc、NF- κ B 生长因子受体 ErbB2 以及细胞凋亡调节子等,通过这些基因调节细胞的分化、增殖与肿瘤的发生等 (见图 1)。

2 Notch-1 信号与肿瘤发生

Notch-1 信号通路最早认为是通过“旁侧抑制”作用抑制细胞分化,维持细胞的未分化状态,并使细胞在适当的刺激条件下分化。随后的研究发现,Notch-1 不仅调控细胞的分化,还与多种组织的发育

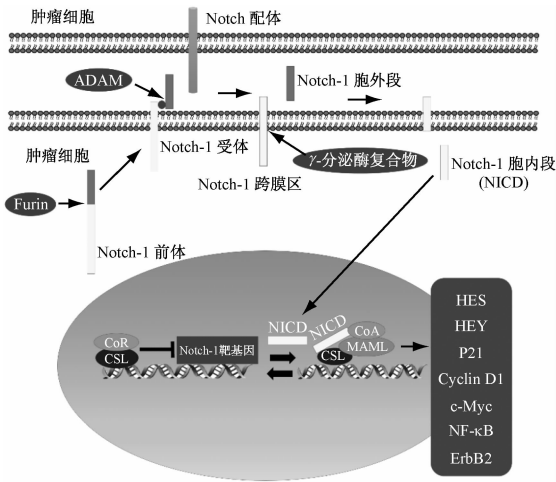


图1 Notch-1 信号通路示意图

Fig.1 Schematic diagram of Notch-1 signaling pathway

密切相关。Notch-1 受体及其配体广泛存在于哺乳动物中,参与胚胎组织的发育。越来越多的研究发现,Notch-1 信号通路紊乱与肿瘤的发生发展有重要关系,紊乱的 Notch-1 信号不仅能够直接引起肿瘤的发生,还可通过与其他多条信号通路的交互作用,以间接方式最终诱导肿瘤的形成。

Notch-1 信号通路与癌症的发生有关首先在人类急性 T 淋巴细胞白血病中被证实,其原因是染色体易位导致第 9 号染色体上的 Notch-1 基因断裂,使其胞外段丢失,从而释放 NICD,激活 Notch-1 信号通路产生致癌作用^[15]。研究发现,50% 以上的人类急性淋巴细胞白血病都有异常的 Notch-1 活化^[16],活化的 Notch-1 通过抑制去泛素化酶 (cylindromatosis, CYLD) 而激活 NF- κ B 信号通路^[17]。随后的研究表明,在很多肿瘤发生过程中均存在 Notch-1 信号通路的异常活化。在乳腺癌^[18]、胰腺癌^[19]、子宫颈癌^[20]等多种癌细胞中,均有 Notch-1 受体和配体的异常表达。Notch-1 对肿瘤的发生发展在不同组织可以起完全相反的作用,在乳腺癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌等肿瘤中 Notch-1 作为促癌基因,其表达是上调;然而在皮肤癌、食管癌、肝癌、前列腺癌、非小细胞肺癌中 Notch-1 则是抑癌基因,其表达是下调。Notch-1 在肿瘤细胞的不同时期所起作用也可能不同。研究发现,Notch-1 在宫颈癌发生早期阶段为促癌作用,而晚期则表现为抑癌作用^[21]。Notch-1 到底是抑癌基因还是促癌基因是由

组织和细胞所处的体内微环境所决定的,这些微环境因素包括:细胞种类、Notch-1 活化程度、Notch-1 与其他信号通路交叉级联等。

3 Notch-1 与肿瘤转移

肿瘤转移是导致各种癌症预后效果差的主要因素,目前关于肿瘤转移的机制的理论模型有多种,最为普遍的是上皮-间质转化学说。该理论认为,在肿瘤转移过程中,首先一部分细胞发生上皮细胞间充质转换 (epithelial-mesenchymal transition, EMT), EMT 发生使肿瘤细胞失去细胞与细胞间的附着力,从肿瘤组织中脱落进入血液循环系统,随着血液流动到其他适合生长的地方重新贴壁并侵袭入组织,失去间充质特性而转化为上皮细胞形成新的转移病灶。EMT 会导致肿瘤细胞骨架重排,细胞刚性和细胞/细胞间连接程度降低,为其转移和侵袭提供便利。研究表明,Notch 受体分子可与肌球蛋白连接,从而影响细胞的力学特性与运动能力^[22]。越来越多的研究证实,Notch-1 信号通路是 EMT 发生的一个关键调控途径,Notch-1 可以通过调控 miR-200b 降低 E 盒结合锌指蛋白 (zinc finger E-box binding homeobox, ZEB) 和波形蛋白 (Vimentin) 的表达,从而促进肿瘤细胞 EMT 发生^[23]。由于波形蛋白是一种中间丝状体,故细胞的力学特性同样也会发生改变,导致细胞的运动能力降低。缺氧也能够诱导 EMT 的发生,肿瘤细胞的迁移和浸润在缺氧时明显加快。研究表明,Notch-1 可以代替缺氧诱导卵巢癌细胞迁移和浸润^[24-25];过表达 Notch-1 能够促进乳腺癌细胞发生 EMT,增强乳腺癌侵袭能力^[26]。在肺癌细胞中,对吉非替尼耐受的细胞呈现出 EMT 表型,并伴随着显著的 Notch-1 表达增加,而沉默 Notch-1 则可以逆转其 EMT 表型。对吉非替尼敏感的细胞转染 Notch-1,则敏感细胞获得了与耐药细胞类似的 EMT 表型。这些结果表明,在肺癌细胞中 Notch-1 也能调节 EMT 的发生^[27]。

细胞迁移过程中 F-actin 在侵袭性细胞的前缘聚集,向外推动细胞膜形成突出物,突出物会借助整合素家族的跨膜受体锚定在细胞外基质,并借助黏着斑蛋白与肌动球蛋白细胞骨架发生偶联。研究发现,当肿瘤细胞进入血液循环系统之后,Notch-1 信号通路能通过小 G 蛋白 R-Ras 活化整合素 β_1 从而

使细胞黏附能力增强^[28]。重新贴壁的细胞必须穿透血管内皮细胞进入组织,这个过程涉及胞外基质的水解以及侵袭伪足的形成。侵袭伪足是在细胞膜上形成的包含黏附和蛋白水解酶的区域,能帮助细胞黏附、迁移以及胞外蛋白酶解。抑制癌细胞形成侵袭伪足的能力能够极大地限制肿瘤的转移和侵袭能力。体外研究表明,缺氧时细胞形成侵袭伪足能力增强,而抑制或沉默 Notch-1 都可以抑制缺氧引起的侵袭伪足增加,并抑制 F-actin 聚集,说明缺氧通过活化 Notch-1 信号通路促进侵袭伪足形成。而 γ -分泌酶抑制剂 DAPT 则能够抑制缺氧引起的侵袭伪足形成,沉默 Notch-1 的配体 Jagged-2 同样会使缺氧条件下侵袭伪足生成以及 F-actin 聚集受到抑制。这些结果表明,缺氧诱导侵袭伪足生成需要 Notch-1 信号通路参与以及细胞与细胞间的相互接触。ADAM12 是缺氧效应因子,且受 Notch-1 调控,同时,ADAM12 也是肝素结合性 EGF 样生长因子 (heparin-binding EGF-like growth factor, HB-EGF) 的脱落酶,缺氧通过 HB-EGF 激活 EGFR 信号通路促进侵袭伪足形成,即缺氧可通过活化 Notch-1 增加 ADAM12 的表达,从而促进 HB-EGF 脱落诱导侵袭伪足的形成^[29]。

肿瘤细胞穿透胞外基质屏障、血管壁的基底膜及渗出血管壁进入宿主微环境的过程都离不开对胞外基质和基底膜的降解。基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 是降解细胞外基质的重要酶类,对肿瘤的侵袭和转移起着至关重要的作用。在金属基质蛋白酶家族中 MMP-2 以及 MMP-9 被认为是最重要的促肿瘤侵袭和转移因子。研究表明,活化 Notch-1 信号通路, MMPs 家族成员 MMP-2 和 MMP-9 的表达水平显著升高^[30];抑制 Notch-1 可显著降低 NF- κ B 与 DNA 的结合能力,同时 MMP-2 和 MMP-9 的表达与活性也明显被抑制,从而降低肿瘤细胞的转移能力,而 Notch-1 活化则增强了其侵袭能力^[30-31]。这些结果表明,细胞-细胞间的黏附细胞可以通过 Notch-1 信号通路影响下游基因的表达,从而改变肿瘤细胞的力学特性。

4 Notch-1 调控肿瘤转移的分子机制与调控网络

Notch-1 信号通路虽然不具有第二信使的特性,

不能产生级联放大的效果,但是 Notch-1 能够与多种信号通路相互作用,通过其他信号通路将信号传递,达到精准调控细胞命运的作用(见图 2)。Notch-1 信号通路在胶质细胞中通过 Akt/mTOR 信号途径以及调节 p53 依赖的表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 的表达促进细胞的存活和增殖^[32]。侵袭和转移的恶性肿瘤细胞行为往往伴随着 EMT 诱导分子的表达上调,如 Snail^[33]、间质细胞标志物(如波形蛋白)和上皮细胞黏附分子的损失(如 E-cadherin^[34])等。近年来许多研究发现, Akt 的活性与肿瘤转移有关^[35]。Akt/mTOR 信号通路的激活与 Notch-1、pERK 以及 pSTAT3 的表达有关,该信号通路的活化会导致肿瘤细胞获得更多的侵袭性表型。Akt 的活化能导致哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 激活从而使 4EBP1 以及 p70S6K 发生磷酸化促进肿瘤细胞的生长和转移^[36]。随后的研究还证实, Notch-1 信号通路的活化能够通过激活 Akt 引起 Wnt/ β -catenin 和 NF- κ B 信号通路的活化,并促进胶质瘤细胞的迁移和侵袭^[37]。本课题组前期研究也证实,在乳腺癌细胞中, Notch-1 活化也可引发 NF- κ B 信号通路,从而显著促进乳腺癌细胞的侵袭、黏附以及细胞增殖能力,进而加速肿瘤细胞的恶性转移进程^[30]。对乳腺癌以及前列腺癌进行研究发现,下调 Notch-1 也可以通过抑制 Akt、mTOR 和 NF- κ B 信号通路从而抑制乳腺癌细胞和前列腺

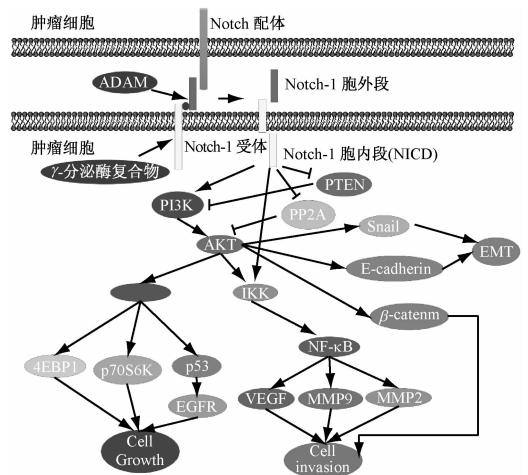


图 2 Notch-1 信号通路与其他信号通路的协同调控网络

Fig. 2 Network of Notch-1 signaling pathway cross-talking with other pathways

癌细胞的迁移和浸润,并诱导细胞的凋亡^[38]。在宫颈癌中,Notch-1 与 I κ B 激酶(I κ B kinase, IKK)形成复合物共同调控 NF- κ B 信号通路的活性,进而影响宫颈癌细胞的生长和凋亡^[20]。除此之外,Notch 信号通路还能够抑制碱性磷酸酶 PP2A 以及张力蛋白同源 10 号染色体缺失的磷酸酶(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)的活性,进而抑制 PI3K/Akt 的去磷酸化途径,促进肿瘤的恶性进程^[39-40]。

5 以 Notch 为靶点的肿瘤治疗

在许多类型的癌症中,Notch-1 信号通路的组成部分过表达会导致异常的 Notch-1 活性增强,从而促进肿瘤细胞存活。过表达 Notch-1 和 Jagged-1 与乳腺癌的预后不良有关,并且 Notch-1 能够促进乳房上皮细胞转化。在乳腺导管癌和小叶癌中通常都有 Notch-1、Notch-4 和 Jagged-1 的异常表达。但是在乳腺癌细胞系中,Notch-1 诱导的转录活性并不与 Notch-1 受体的表达水平成正比,而是在雌激素受体阴性(ER α -)、Her2/NEU 阴性的细胞中转录活性最高。在 ER α + 细胞中,雌二醇可以减少 NICD 在细胞核中的水平,通过影响 Notch-1 在细胞中的分布而抑制 Notch-1 的活性。他莫昔芬和雷洛昔芬则能够抑制这种效果,重新激活 Notch-1。另一方面,Notch-1 还可以诱导 Notch-4 活化,而 Notch-4 的表达与乳腺癌细胞的增殖有关。在 MDA-MB-231 细胞(ER α -)中,抑制 Notch-1 信号通路会降低 Cyclin A、Cyclin B1 的表达,引起 G2 期滞留。在 T47D/A18 细胞(ER α +)中也有同样的作用,抑制 Notch-1 增强了他莫昔芬的作用。活体实验表明,用 Notch-1 信号通路抑制剂 DAPT 处理会抑制 MDA-MB-231 的成瘤生长,与他莫昔芬结合使用抑制肿瘤效果更显著^[41]。三阴性乳腺癌细胞系中也通常都有过度活化的 Notch-1。体外和体内实验都表明,无论是单独使用 Notch-1 信号通路抑制剂(MRK003)还是与紫杉醇联合使用,MRK-003 都能显著抑制三阴性乳腺癌细胞系的增殖^[42]。另外,尽管临床前的肿瘤模型已经证实,Notch-1 抑制剂能够有效的抑制胰腺癌、乳腺癌、肺癌的增加,但是在体内 Notch-1 抑制剂仍具有明显的副作用。例如在小鼠中,Notch-1 抑制剂(LY-411575)慢性给药会大幅度改

变肠道的结构,增加杯状细胞的数量及黏蛋白的分泌,引起炎性细胞侵入固有层,所有这些副作用都与 Notch-1 在这些器官中的作用一致。主要原因是 Notch-1 抑制剂没有特异性,这就要求开发更具有特异性的以 Notch-1 信号为靶点的药物。最近的研究已经确认,Notch-1 抑制剂与糖皮质激素联合作用可以作为限制其副作用的一种手段。Samon 等^[43]发现,联合治疗不仅具有协同抗白血病的作用,而且在体内糖皮质激素的使用能够抑制杯状细胞组织转化而逆转胃肠道毒性。这提高了 Notch-1 抑制剂可以成功应用在与糖皮质激素联合辅助化疗中的可能性。而且,目前关于 Notch-1 抑制剂(Ro4929097)单独使用和与地塞米松联合使用的安全评估实验已经进入临床一期,其结果可能会为进一步的疗效研究铺平道路,并最终在临床上使用这种药物组合。以上研究证明,Notch-1 抑制剂联合化疗药物共同使用具有潜在的应用价值。

6 结语

先前的很多研究已经阐明了 Notch-1 信号通路的机制及其在正常发育和组织稳态中的作用。目前,Notch-1 信号通路在癌症中作用的研究已经成为一个热门领域。大量的实验证据表明,Notch-1 信号通路有助于肿瘤细胞的增殖,能够维持肿瘤干细胞的 EMT、耐药性,诱导肿瘤的转移。然而关于 Notch-1 调控肿瘤发生、存活以及相关的下游靶基因的研究仍然处于起步阶段。研究清楚在癌症发生和转移过程中的每一个节点中 Notch-1 的靶基因,并针对这些靶基因开发有效且特异性高的药物对于肿瘤治疗具有重大意义。未来开发成功作用于 Notch-1 信号通路的特异性强的抗肿瘤药物,将对癌症患者群体有益,与其他药物的联合使用降低 Notch-1 靶向药物的副作用也是未来研究一个重要方向。

参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1): 5-29.
- [2] WHO. Estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [EB/OL]. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
- [3] 刘云霞, 金亚城. 中医药抗肿瘤转移机理的研究进展 [J].

- 中医药学刊, 2005, 23(10): 1869-1872.
- [4] 赵凤龙, 李莉, 杨红, 等. 整合素介导血源性转移中肿瘤细胞与宿主细胞相互作用规律研究进展 [J]. 医用生物力学, 2014, 29(2): 180-187.
Zhao FL, Li L, Yang H, *et al.* Integrin-mediated tumor cell-host interaction during hematogenous metastasis and their regulatory mechanisms [J]. J Med Biomech, 2014, 29(2): 180-187.
- [5] Mohr OL. Character changes caused by mutation of an entire region of a chromosome in drosophila [J]. Genetics, 1919, 4(3): 275-282.
- [6] Wharton KA, Johansen KM, Xu T, *et al.* Nucleotide sequence from the neurogenic locus notch implies a gene product that shares homology with proteins containing EGF-like repeats [J]. Cell, 1985, 43(3 Pt 2): 567-581.
- [7] Derewowski V, Gazzerro E, Priest L, *et al.* Role of the RAM domain and ankyrin repeats on notch signaling and activity in cells of osteoblastic lineage [J]. J Bone Miner Res, 2006, 21(8): 1317-1326.
- [8] Artavanis-Tsakonas S, Rand MD, Lake RJ. Notch signaling: Cell fate control and signal integration in development [J]. Science, 1999, 284(5415): 770-776.
- [9] Mumm J. Notch signaling: From the outside in [J]. Dev Biol, 2000, 228(2): 151-165.
- [10] Lai EC. Notch signaling: control of cell communication and cell fate [J]. Development, 2004, 131(5): 965-973.
- [11] Weinmaster G. Notch signal transduction a real rip and more [J]. Curr Opin Genet Dev, 2000, 10(4): 363-369.
- [12] Martínez Arias A, Zecchini V, Brennan K. CSL-independent notch signalling: A checkpoint in cell fate decisions during development? [J]. Curr Opin Genet Dev, 2002, 12(5): 524-533.
- [13] Wang H, Zou J, Zhao B, *et al.* Genome-wide analysis reveals conserved and divergent features of notch-1/RBPJ binding in human and murine T-lymphoblastic leukemia cells [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(36): 14908-14913.
- [14] 王颖, 于洁, 张芳婷. Notch 信号通路 with 细胞的增殖分化 [J]. 广州医学, 2009, 30(7): 1181-1183.
- [15] Ellisen LW, Bird J, West PC, *et al.* TAN + 1, the human homolog of the Drosophila notch gene, is broken by chromosomal translocations in T lymphoblastic neoplasms [J]. Cell, 1991, 66(4): 649-661.
- [16] Weng AP, Ferrando AA, Lee W, *et al.* Activating mutations of Notch-1 in human T cell acute lymphoblastic leukemia [J]. Science, 2004, 306(5694): 269-271.
- [17] Espinosa L, Cathelin S, D'Altri T, *et al.* The Notch/Hes1 pathway sustains NF-kappaB activation through CYLD repression in T cell leukemia [J]. Cancer Cell, 2010, 18(3): 268-281.
- [18] Wu F, Stutzman A, Mo YY. Notch signaling and its role in breast cancer [J]. Front Biosci, 2007, 12: 4370-4383.
- [19] Ma YC, Shi C, Zhang YN, *et al.* The tyrosine kinase c-Src directly mediates growth factor-induced Notch-1 and Furin interaction and Notch-1 activation in pancreatic cancer cells [J]. PLoS One, 2012, 7(3): e33414.
- [20] Song LL, Peng Y, Yun J, *et al.* Notch-1 associates with IKKalpha and regulates IKK activity in cervical cancer cells [J]. Oncogene, 2008, 27(44): 5833-5844.
- [21] Zagouras P, Stifani S, Blaumueller CM, *et al.* Alterations in Notch signaling in neoplastic lesions of the human cervix [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995, 92(14): 6414-6418.
- [22] Mierke CT. The fundamental role of mechanical properties in the progression of cancer disease and inflammation [J]. Rep Prog Phys, 2014, 77(7): 076602.
- [23] Saad S, Stanners SR, Yong R, *et al.* Notch mediated epithelial to mesenchymal transformation is associated with increased expression of the Snail transcription factor [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2010, 42(7): 1115-1122.
- [24] Li S, Zhang J, Yang H, *et al.* Copper depletion inhibits CoCl₂-induced aggressive phenotype of MCF-7 cells via downregulation of HIF-1 and inhibition of Snail/Twist-mediated epithelial-mesenchymal transition [J]. Sci Rep, 2015, 5: 12410.
- [25] Sahlgren C, Gustafsson MV, Jin S, *et al.* Notch signaling mediates hypoxia-induced tumor cell migration and invasion [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(17): 6392-6397.
- [26] Ahmad A, Wang Z, Kong D, *et al.* Platelet-derived growth factor-D contributes to aggressiveness of breast cancer cells by up-regulating Notch and NF-kappaB signaling pathways [J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 126(1): 15-25.
- [27] Xie M, Zhang L, He CS, *et al.* Activation of Notch-1 enhances epithelial-mesenchymal transition in gefitinib-acquired resistant lung cancer cells [J]. J Cell Biochem, 2012, 113(5): 1501-1513.
- [28] Hodkinson PS, Elliott PA, Lad Y, *et al.* Mammalian Notch-1 activates integrins via the small GTPase R-Ras [J]. J Biol Chem, 2007, 282(39): 28991-29001.
- [29] Diaz B, Yuen A, Iizuka S, *et al.* Notch increases the shedding of HB-EGF by ADAM12 to potentiate invadopodia formation in hypoxia [J]. J Cell Biol, 2013, 201(2): 279-292.
- [30] Li L, Zhao F, Lu J, *et al.* Notch-1 signaling promotes the malignant features of human breast cancer through NF-kappaB activation [J]. PLoS One, 2014, 9(4): e95912.
- [31] Wang Z, Zhang Y, Banerjee S, *et al.* Inhibition of nuclear

- factor κ B activity by genistein is mediated via Notch-1 signaling pathway in pancreatic cancer cells [J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(8): 1930-1936.
- [32] Fassl A, Tagscherer KE, Richter J, *et al.* Notch1 signaling promotes survival of glioblastoma cells via EGFR-mediated induction of anti-apoptotic Mcl-1 [J]. *Oncogene*, 2012, 31(44): 4698-4708.
- [33] Bonavida B, Baritaki S. Dual role of NO donors in the reversal of tumor cell resistance and EMT: downregulation of the NF-kappaB/Snail/YY1/RKIP circuitry [J]. *Nitric Oxide*, 2011, 24(1): 1-7.
- [34] Chua HL, Bhat-Nakshatri P, Clare SE, *et al.* NF-kappaB represses E-cadherin expression and enhances epithelial to mesenchymal transition of mammary epithelial cells: Potential involvement of ZEB-1 and ZEB-2 [J]. *Oncogene*, 2007, 26(5): 711-724.
- [35] Lamouille S, Derynck R. Emergence of the phosphoinositide 3-kinase-Akt-mammalian target of rapamycin axis in transforming growth factor-beta-induced epithelial-mesenchymal transition [J]. *Cells Tissues Organs*, 2011, 193(1-2): 8-22.
- [36] Levidou G, Siakantaris M, Papadaki T, *et al.* A comprehensive immunohistochemical approach of AKT/mTOR pathway and p-STAT3 in mycosis fungoides [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2013, 69(3): 375-384.
- [37] Zhang X, Chen T, Zhang J, *et al.* Notch-1 promotes glioma cell migration and invasion by stimulating beta-catenin and NF-kappaB signaling via AKT activation [J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(2): 181-190.
- [38] Wang Z, Li Y, Banerjee S, *et al.* Down-regulation of Notch-1 and Jagged-1 inhibits prostate cancer cell growth, migration and invasion, and induces apoptosis via inactivation of Akt, mTOR, and NF-kappaB signaling pathways [J]. *J Cell Biochem*, 2010, 109(4): 726-736.
- [39] Hales EC, Orr SM, Larson Gedman A, *et al.* Notch1 receptor regulates AKT protein activation loop (Thr308) dephosphorylation through modulation of the PP2A phosphatase in phosphatase and tensin homolog (PTEN)-null T-cell acute lymphoblastic leukemia cells [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(31): 22836-22848.
- [40] Zhou W, Fu XQ, Zhang LL, *et al.* The AKT1/NF-kappaB/Notch1/PTEN axis has an important role in chemoresistance of gastric cancer cells [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4(10): e847.
- [41] Rizzo P, Miao H, D'Souza G, *et al.* Cross-talk between notch and the estrogen receptor in breast cancer suggests novel therapeutic approaches [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(13): 5226-5235.
- [42] Clementz AG, Rogowski A, Pandya K, *et al.* Notch-1 and Notch-4 are novel gene targets of PEA3 in breast cancer: Novel therapeutic implications [J]. *Breast Cancer Res*, 2011, 13(3): R63.
- [43] Samon JB, Castillo-Martin M, Hadler M, *et al.* Preclinical analysis of the gamma-secretase inhibitor PF-03084014 in combination with glucocorticoids in T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(7): 1565-1575.

(上接第 283 页)

- Xing J, Luo YF, Li Y, *et al.* Roles of focal adhesion plaques and cytoskeleton in fluid shear stress-induced mechanotransduction [J]. *J Med Biomech*, 2014, 29(3): 292-298.
- [31] Ducey P, Zhang R, Geoffroy V, *et al.* Osf2/Cbfa1: A transcriptional activator of osteoblast differentiation [J]. *Cell*, 1997, 89(5): 747-754.
- [32] 丁晓青. 跳跃运动对大鼠胫骨骨调因子 BMP2、cAMP 的影响及电针干预作用 [D]. 苏州: 苏州大学硕士学位论文, 2012.
- [33] 陈铭, 关键, 段峰, 等. 机械离心力对成骨细胞骨形态发生蛋白信号通路的影响 [J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(20): 3626-3629.
- [34] 段峰, 关键, 杨红岩, 等. 机械离心力对成骨细胞骨形态发生蛋白信号通路中 Runx-2 mRNA 的影响 [J]. *中国组织工程研究*, 2014, 18(33): 5305-5309.