



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.08.024
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.08.024
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(8):1175-1180.

· 文献综述 ·

Notch 信号通路在胆管癌中的研究进展

苏进, 邓小峰, 刘波, 熊力 综述 文宇, 苗雄鹰 审校

(中南大学湘雅二医院 肝胆外科, 湖南 长沙 410011)

摘要

Notch 通路在肿瘤发生发展、迁移、转移及血管形成方面起着重要作用, 也能维持肿瘤干细胞状态, 决定其肿瘤形成及分化。笔者就 Notch 信号通路在胆管癌中的最新研究进行综述。

关键词

胆管肿瘤; 受体, Notch; 综述文献
中图分类号: R735.8

Notch signaling pathway in cholangiocarcinoma: recent progress

SU Jin, DENG Xiaofeng, LIU Bo, XIONG Li, WEN Yu, MIAO Xiongying

(Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

Abstract

The Notch pathway plays an important role in cancer occurrence, development, migration and metastasis as well as angiogenesis, and is also responsible for the maintenance of the properties of tumor stem cells, and regulating their tumorigenesis and differentiation. In this paper, the authors present the latest progress concerning Notch signaling pathway in cholangiocarcinoma.

Key words

Bile Duct Neoplasms; Receptors, Notch; Review
CLC number: R735.8

在人类肿瘤发生过程中, Notch信号的表达相当常见。Notch信号通路在脊椎动物和无脊椎动物中均有表达, 是一个较保守的信号通路, 在维持生物体内环境稳态、细胞的增殖、分化、凋亡和变异中起着重要作用。通过Notch受体和相应配体相结合, 调控靶基因表达产生生物学效应。流行病学统计数据发现近年来胆管癌的发病率呈上升趋势^[1], 其手术切除率低、放化疗敏感性及其效果

欠佳, 其根治性切除的患者当中仍有40%~85%的复发率, 致使胆管癌成为预后极差的恶性肿瘤^[2]。胆管癌的发生发展与许多信号通路有关, 最近越来越多的研究表明Notch信号通路在胆管癌中表达有着重要意义。Notch信号过表达能促进胆管癌细胞增殖、迁移、上皮细胞间皮化 (epithelial to mesenchymal transition, EMT) 及抗肿瘤药免疫等, 并与胆管癌的分化程度相关, 一定程度上决定肿瘤干细胞状态。全文重点阐明Notch在胆管癌的研究进展, 为基于Notch信号通路的肿瘤靶向治疗提供更充分的依据。

1 Notch 信号通路

经典的Notch信号通路包括受体及相应配体、核连接蛋白和下游靶基因。Notch受体是一

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81372628)。

收稿日期: 2014-12-23; 修订日期: 2015-06-21。

作者简介: 苏进, 中南大学湘雅二医院住院医师, 主要从事肝胆肿瘤方面的研究 (邓小峰为共同中第一作者)。

通信作者: 苗雄鹰, Email: 4896142@qq.com; 文宇, Email: 13787782059@163.com

种I型单跨膜蛋白,有Notch1、Notch2、Notch3、Notch4 4种,其受体由两个部分构成,胞内域(Notch intracellular domain, NICD)和胞外域(extracellular Notch, ECN),2个亚基间通过非共价键结合。ECN含29~36个串联排列的表皮生长因子样重复序列(EGF-R)和负向调节区(NRR),前者含有Notch配体结合位点,能与Ca²⁺相结合,并决定与配体的亲和力;配体缺失情况下,后者的NRR在阻止Notch受体激活上有着重要作用。NICD包括RAM(RBP-J kappa associated molecular)结构域、cdc/ankyrin重复序列、核定位信号区(NLS)和PEST结构域^[3]。目前在人体内的Notch配体有Delta样配体(DLL-1, DLL-3, DLL-4)、Jagged-1和Jagged-2, Notch配体的胞外域含有EGF样重复序列以及N端DSL(Delta/Serrate/Lag2)结构域,后者在连接与激活Notch受体中起重要作用^[4]。Notch受体与相对应的配体结合后,配体即发生胞吞作用,同时诱导NICD的解离。

Notch受体与DSL中任何一个配体结合后Notch通路即被激活,并启动NICD的蛋白水解作用^[5]。Notch信号传导过程当中总共发生了3次裂解,S1裂解导致产生异源二聚体,信号激活后由肿瘤坏死因子 α 转化酶/去整合素-金属蛋白酶催化产生S2裂解,在关键酶 γ 分泌酶(γ -secretase)作用下最后发生S3裂解,最终形成游离的NICD, NICD进入细胞核并靶向结合核相关结合蛋白后启动下游靶基因的碱性螺旋-环螺旋(bHLH)蛋白,如发状分裂相关增强子(hairy and enhancer of split, HES)和Hey-1、Hey-2、Hey-L等转录,从而引起生物学效应^[6]。

2 Notch 与胆管形成

Notch信号在正常胆管的形态发生、增殖、发育、损伤修复过程中起着关键作用,其表达异常往往导致胆道疾患,如Notch相关配体或受体基因变异所致的Alagille综合征^[7]。最新研究发现,经典的Notch信号通路能调节胚胎时期肝细胞导管板形成、胆管细胞增殖及成熟,通过复合信号结合蛋白(RBP)-J κ 促进肝内毛细胆管的形成,并能诱导成熟肝细胞向胆管细胞转型^[8],从而在胚

胎时期为胆道系统形成奠定了基础。健全的胆道系统需要肝内胆管树的发展及组建,Delous等^[9]证明Sox9是胆道系统发育的一个重要调控因子,在Notch信号的正向调节下促进肝内胆管网的形成,两者共同作用维持肝内胆管细胞稳定。其中Notch1、Jagged-1的作用较明显,具有相同作用的还有肝细胞核因子6(HNF-6)、Rumi等^[10-11]。Wakabayashi等^[12]研究发现小鼠发生药物性肝损害时,肝内Notch信号NICD过表达并调节激活Nrf2通路,产生肝内胆管细胞保护作用,干扰Nrf2基因后这种保护作用明显降低。胆管损伤的修复中,Notch2占据重要地位。因此,这很可能为今后药物性肝损害预防干预提供潜在靶点。

3 Notch 与胆管癌

Notch信号通路对肿瘤发生发展的影响首先在急性白血病(T-ALL)中被证实,而现在已经发现Notch在人体多数实体肿瘤中的促肿瘤形成作用,如乳腺癌、肾癌、胰腺癌、前列腺癌、卵巢癌、肺癌、肝癌、皮肤癌等,在肿瘤的形成过程中表现出了原癌基因特征^[13]。目前胆管癌的发病机理尚不是很明确,一般认为胆管腺癌起源于胆管上皮细胞,多由于胆管上皮细胞的慢性炎症刺激,致使新生结节形成,最终形成肿瘤。但胆管癌细胞也可由肝细胞转型而来^[14]。

3.1 Notch 与肝内胆管癌

在肝内胆管癌的发生发展、侵袭、转移过程中Notch信号通路起着不可替代的作用,其中Notch1的作用尤为突出。Zender等^[15]证实Notch1胞内域高表达诱导肝内胆管癌的形成,其可能的来源是肝祖细胞,同时发现肝内胆管癌小鼠体内细胞周期蛋白E(cycling E)过表达,认为cycling E作为Notch信号下游关键效应因子诱导肿瘤形成。HES-1作为Notch下游靶基因在不同胆管癌细胞株中的表达也得到了证实。也有报道^[16]发现Notch2在肝内胆管癌的致瘤作用,并与肿瘤的大小、分化程度相关,通过调控胆管内皮细胞的相关促进增殖基因表达及内皮细胞增殖,至肝内胆管内皮细胞异常增生,最终形成肿瘤。Notch4在肝内胆管癌细胞的分布主要位于细胞核,在肿瘤内呈过表达,并且与血清CA-125水平相关,其高表达

往往意味着肿瘤的不良预后^[17]。Notch3在结直肠癌、胶质瘤细胞的增殖、迁移、侵犯及凋亡中起重要作用, Notch3主要高表达于肝内胆管癌细胞的细胞膜及核内,但也有研究发现其表达高低与组织的病理类型缺乏明显相关性,在肝内胆管癌中意义不大。

3.2 Notch 与肝外胆管癌

肝外胆管癌占胆管癌的80%~90%,近年来统计数据显示胆管癌的发病率较前稍有增加,其中肝内胆管癌发病情况较稳定,肝外胆管癌较前增加^[18]。Notch信号通路在肝外胆管癌中的研究比较少,也有学者发现其异常表达与肝外胆管癌的密切关系。Notch1-4及DLL-4在肝外胆管癌中表达均有上调,其中Notch1和Notch3表达上调与肝外胆管癌的TNM分期相关,与肿瘤进展存在一定关系,呈现出了致癌基因特性。Notch2表达与性别有关,而Notch4的表达和临床病理参数无明显联系。DLL-4影响肝外胆管癌的组织分化程度,细胞质和细胞核共存DLL-4的表达和肝外胆管癌的低生存率有关^[19]。基于Notch信号在肝外胆管癌研究的不足,更多的数据需要来支持Notch的重要地位,为指导今后治疗提供依据。

3.3 Notch 与胆管癌血管生成

上个世纪90年代就已经发现Notch1、Notch4表达于内皮细胞中,之后一系列研究证实内皮细胞中还有Notch配体DLL-1、DLL-4和Jagged-1的表达。Notch信号不仅能调节肿瘤的发生、发展,而且在血管发育、形成中作用重大,与血管内皮生长因子(VEGF)在调节血管生成上有着互补作用^[20-21]。在血管形成中主要的功能细胞有顶细胞、柄细胞、壁细胞及Notch阳性巨噬细胞,彼此之间通过Notch和VEGF信号相互影响和调节^[22]。在内皮细胞、血管周围细胞、平滑肌细胞和外膜细胞共同参与下,Notch信号调节由血管萌芽经历一系列复杂过程最终实现血管成熟。

大量研究表明Notch信号的异常表达调控肿瘤血管形成, DLL-4/Notch1信号通过调节内皮顶细胞形成来控制血管萌芽和分支形成,抑制DLL-4能促进血管萌芽和增加顶细胞数量,并形成无功能血管而引起肿瘤灌注不足,起到抑制肿瘤生长的作用。Jagged-1在促进肿瘤血管形成的作用也得到了证实,沉默Jagged-1能减少肿瘤微血管密度^[23]。

然而在一些实验模型上, Jagged-1作用却相反,其表达抑制DLL-4诱导内皮细胞的Notch表达。研究发现内皮细胞特异性靶向转录因子Sox17能促进内皮细胞迁移并促进顶细胞相关基因表来实现血管形成,其表达受Notch受体胞内域的调控, Sox17基因的消除能减少Notch抑制后顶细胞过度增殖引起的血管网形成及超支化^[24],因此,中和Sox17联合Notch抑制剂可能成为一种潜抗肿瘤治疗方案,需要更多研究来证实。Notch与人体多种实体瘤血管生成的关系比较密切,然而在胆管癌的体内外研究中仍然存在欠缺,明确Notch在胆管癌血管的调控作用将开辟靶向Notch治疗另一新方向。

4 靶向 Notch 治疗与胆管癌

前面已经叙述了Notch通路和胆管癌的关系,其作用途径主要通过抑制Notch信号直接阻碍肿瘤生长和减少肿瘤血管形成两个方面来实现。 γ -分泌酶是Notch信号传导中的关键酶, γ 分泌酶抑制剂(GSIs)在肿瘤治疗的实验中得到了大量验证,能抑制肿瘤细胞生长、诱导肿瘤细胞凋亡和减少肿瘤微血管形成,并与VEGF信号密切相连。小鼠结肠癌模型静脉注射DAPT后,血清NO浓度上升,血管内皮生长因子受体(VEGFR-1)浓度下降,同时发现肿瘤血管密度降低,认为GSIs通过调节血清血管生成因子、调控VEGF信号来抑制血管生成^[25-26]。I期临床实验发现GSIs的应用可引起细胞毒性,如杯状细胞化生,在联合应用糖皮质激素后能减少GSIs引起的不良反应。然而使用多手段联合治疗能取长补短,GSIs联合细胞外信号调控激酶(ERK)抑制剂能增强抗肿瘤效应,同时也能改善VEGF抑制剂所致的肿瘤耐药性^[27]。基于靶向内皮细胞治疗的还有特异性的DLL-4抑制剂,阻断DLL-4后引起肿瘤无功能血管增多,并抑制肿瘤生长,其他的如抗DLL-4抗体、可溶性DLL-4 FC等在临床前肿瘤模型上的应用均取得了不同效果。然而,长期DLL-4抑制剂的应用可致血管瘤形成,为此,激起了人们对联合治疗的探索。联合电离辐射能改变肿瘤微环境,降低肿瘤血流并引起肿瘤广泛损伤以延缓肿瘤生长,结合使用Jagged1-siRNA能增强抗肿瘤增殖和侵袭的能力,以及应用Ephrin-B2/EphB4靶向治疗高

效破坏肿瘤血管形成。也有研究着手于特异性靶向Notch受体治疗^[28]，调节特定信号，高效且相对不良反应较少，并能增加肿瘤对化疗药物的敏感性，其中研究比较多的包括Notch1、Notch3、Notch4^[29-31]。最近也有学者^[32]发现了一种新型内皮细胞特异性抑制剂——突触小泡磷酸酶2结合蛋白（SYNJ2BP），促进Notch信号靶基因Hey-1、LFNG和ephrin-B2在内皮细胞表达，加强DLL-1、DLL-4蛋白稳定，降低VEGF-C表达，抑制内皮细胞富含基因血管生成素2、ESM1和Apelin等表达，从而达到抑制内皮细胞转移、增殖和VEGF途径血管生成。如前所述血管周围细胞（如壁细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞等）在血管形成中起辅助作用，使得靶向血管周围细胞成为潜在的治疗手段。

胆管癌预后差原因主要在于肿瘤恶性程度高、早期转移及术后高复发率，这与肿瘤的侵袭性相关。Notch信号不仅仅能调控胆管癌形成、促进肿瘤细胞增殖，而且与胆管癌的侵袭、转移息息相关，其可能的机制之一是诱发EMT，Notch1高表达EMT的出现能提高肝内胆管癌的侵袭性及耐药性^[33]。因此，靶向EMT治疗，抑制或减少上皮细胞向间质细胞转化，实现抑制或降低肿瘤的迁移和侵袭能力的研究值得更深入开展^[34]。Notch信号在胆管癌的调控中占有重要地位，基于Notch的靶向治疗及联合多手段治疗胆管癌有待更进一步研究探讨，为将来临床应用提供更充分的事实根据。

5 Notch与胆管癌干细胞

肿瘤干细胞（cancer stem cells, CSCs）的存在为肿瘤治疗造成一定的影响，是肿瘤耐药、进展、复发的主要原因，因此，靶向CSCs联合传统抗肿瘤治疗能有望提高治疗效应。研究^[35]证实Notch信号在CSCs生物学特征表达上有重要的影响，在恶性神经胶质瘤干细胞中Notch1、HES-5、Jagged-1、Numbl、Dtx3和Dvl3均有过表达，而Notch负性调节物质CTBP1和RBPJ则低表达，Notch信号过表达能增加CSCs数量和成球能力，其靶基因HES-1过表达影响肿瘤预后^[36]。相反的，Notch通路相关组件沉默后表现为CSCs生长

停滞、成球能力降低和恶性行为的丧失^[37]。非典型Notch途径通过与PINK1、mTORC2和AKT相互作用在CSCs中也起到保护作用^[38]。基于Notch信号在CSCs的调控作用，人们开始研究靶向Notch抑制剂对CSCs的影响。DAPT能减少直肠癌干细胞（CCSC）数量^[39]， β -Elemene通过抑制胃癌干细胞样细胞（gastric cancer stem-like cells, GCSCs）Notch1从而实现对其生存活力的抑制作用，Atractylenolide I（AT-I）调控Notch信号，使Notch1、Jagged-1和下游靶基因HES-1/Hey-1表达降低，通过抑制CSCs成球能力和活力等特性来实现对CSCs自我更新能力的抑制作用^[40]。其他的天然靶向Notch信号物质如Epigallocatechin-3-gallate在头颈部肿瘤干细胞的抑制作用也受到了关注^[41]。也有学者^[35]发现抑癌基因miR-34a表达并结合于Notch1下游转录mRNA，下调Notch蛋白表达来抑制CCSC，STAT3和NF- γ B亚基P65结合Notch1启动子结合位点，激活Notch信号，在CSCs调控作用中表现出三者相互协作。由此可见，CSCs的状态是由Notch等多种信号途径共同决定的。目前Notch在胆管癌干细胞的研究仍在探索中，需要投入更多的精力来证实Notch的重要意义及潜在的临床应用价值，有望提高胆管癌的治疗效果。

6 总结

尽管Notch信号已经被发现将近100年，但是直到最近人们才意识到它在细胞生长、生存、变异方面的效应。在细胞凋亡中，不像其它复杂的信号，Notch信号与其他多种信号相互交联，并且信号通路上下游调控密切相关。Notch信号不仅调控胆管细胞增生、发育及胆道系统形成，其异常表达可致胆管癌发生、转移及肿瘤血管形成。通过人为干预Notch信号一方面可以修复外伤或化疗所致胆管细胞损伤，另一方面可以抑制肿瘤生长和转移。目前靶向Notch治疗肿瘤主要通过：(1) 直接抑制肿瘤。GSIs、特异性Notch受体抑制剂或抗体；(2) 抑制肿瘤血管形成。特异性DLL-4抑制剂或抗体、VEGF抑制剂等，GSIs和VEGF抑制剂均已进入临床实验阶段^[42-43]。也有学者提出靶向血管周围细胞治疗提高抗血管生成效应，以及通过非典型Notch通路直接结合CSL或NICD位点抑制

靶基因转录来实现肿瘤抑制。然而单一方案治疗效果有限且可诱发各种不良反应,现在更倾向于特异性更高、多信号通路联合以及配合化疗药物的治疗方法。CSCs的存在给治疗带来一定阻碍,而最近研究证实Notch信号同样调控CSCs状态,靶向CSCs Notch治疗能减少CSCs数量及抑制CSCs特性,并提取出了抑制CSCs Notch信号的天然物质,然而在胆管癌干细胞方面研究相当薄弱,更多的针对于胆管癌干细胞的研究需更进一步开展,为着手于靶向肿瘤干细胞的治疗提供有利平台。由于Notch信号可以阻止细胞凋亡,使得研制靶向治疗药物来干预肿瘤的形成已经成为可能,然而现有药物更进一步的临床试验及新一代药物的开发仍是目前需要解决的问题,这就要求着对Notch信号在肿瘤的生物学表现特征有更深刻的理解。

参考文献

- [1] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014[J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(1):9-29.
- [2] Bertani H, Frazzoni M, Mangiafico S, et al. Cholangiocarcinoma and malignant bile duct obstruction: A review of last decades advances in therapeutic endoscopy[J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2015, 7(6):582-592.
- [3] Greenwald I, Kovall R. Notch signaling: genetics and structure[J]. *Worm Book*, 2013, 17:1-28.
- [4] Espinoza I, Miele L. Notch inhibitors for cancer treatment[J]. *Pharmacol Ther*, 2013, 139(2):95-110.
- [5] Wang H, Zang C, Liu XS, et al. The role of Notch receptors in transcriptional regulation[J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230(5):982-988.
- [6] Garcia A, Kandel JJ. Notch: a key regulator of tumor angiogenesis and metastasis[J]. *Histol Histopathol*, 2012, 27(2):151-156.
- [7] Li L, Dong J, Wang X, et al. JAG1 Mutation spectrum and origin in chinese children with clinical features of alagille syndrome[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6):e0130355. doi: 10.1371/journal.pone.0130355.
- [8] Jeliaskova P, Jörs S, Lee M, et al. Canonical Notch2 signaling determines biliary cell fates of embryonic hepatoblasts and adult hepatocytes independent of Hes1[J]. *Hepatology*, 2013, 57(6):2469-2479.
- [9] Delous M, Yin C, Shin D, et al. Sox9b is a key regulator of pancreaticobiliary ductal system development[J]. *PLoS Genet*, 2012, 8(6):e1002754. doi: 10.1371/journal.pgen.1002754.
- [10] Vanderpool C, Sparks EE, Huppert KA, et al. Genetic interactions between hepatocyte nuclear factor-6 and Notch signaling regulate mouse intrahepatic bile duct development in vivo[J]. *Hepatology*, 2012, 55(1):233-243.
- [11] Fernandez-Valdivia R, Takeuchi H, Samarghandi A, et al. Regulation of mammalian Notch signaling and embryonic development by the protein O-glucosyltransferase Rumi[J]. *Development*, 2011, 138(10):1925-1934.
- [12] Wakabayashi N, Skoko JJ, Chartoumpakis DV, et al. Notch-Nrf2 axis: regulation of Nrf2 gene expression and cytoprotection by notch signaling[J]. *Mol Cell Biol*, 2014, 34(4):653-663.
- [13] Lim KJ, Brandt WD, Heth JA, et al. Lateral inhibition of Notch signaling in neoplastic cells[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(3):1666-1677.
- [14] Fan B, Malato Y, Calvisi DF, et al. Cholangiocarcinomas can originate from hepatocytes in mice[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(8):2911-2915.
- [15] Zender S, Nিকেleit I, Wuestefeld T, et al. A critical role for notch signaling in the formation of cholangiocellular carcinomas[J]. *Cancer Cell*, 2013, 23(6):784-795.
- [16] Dill MT, Tornillo L, Fritzius T, et al. Constitutive Notch2 signaling induces hepatic tumors in mice[J]. *Hepatology*, 2013, 57(4):1607-1619.
- [17] Higashi M, Yamada N, Yokoyama S, et al. Pathobiological implications of MUC16/CA125 expression in intrahepatic cholangiocarcinoma-mass forming type[J]. *Pathobiology*, 2012, 79(2):101-106.
- [18] Tyson GL, Ilyas JA, Duan Z, et al. Secular trends in the incidence of cholangiocarcinoma in the USA and the impact of misclassification[J]. *Dig Dis Sci*, 2014, 59(12):3103-3110.
- [19] Yoon HA, Noh MH, Kim BG, et al. Clinicopathological significance of altered Notch signaling in extrahepatic cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(35):4023-4030.
- [20] James AC, Szot JO, Iyer K, et al. Notch4 reveals a novel mechanism regulating Notch signal transduction[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843(7):1272-1284.
- [21] Wang WM, Zhao ZL, Ma SR, et al. Epidermal growth factor receptor inhibition reduces angiogenesis via hypoxia-inducible factor-1alpha and Notch1 in head neck squamous cell carcinoma[J]. *PLoS One*, 2015, 10(2):e0119723. doi: 10.1371/journal.pone.0119723.
- [22] Kofler NM, Shawber CJ, Kangsamaksin T, et al. Notch signaling in developmental and tumor angiogenesis[J]. *Genes Cancer*, 2011, 2(12):1106-1116.
- [23] Steg AD, Katre AA, Goodman B, et al. Targeting the notch ligand JAGGED1 in both tumor cells and stroma in ovarian cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(17):5674-5685.
- [24] Lee, SH, Lee S, Yang H, et al. Notch pathway targets proangiogenic regulator Sox17 to restrict angiogenesis[J]. *Circ Res*, 2014,

- 115(2):215-226.
- [25] Kalantari E, Saeidi H, Kia NS, et al. Effect of DAPT, a gamma secretase inhibitor, on tumor angiogenesis in control mice[J]. *Adv Biomed Res*, 2013, 2:83. doi: 10.4103/2277-9175.122498.
- [26] Patenaude A, Fuller M, Chang L, et al. Endothelial-specific Notch blockade inhibits vascular function and tumor growth through an eNOS-dependent mechanism[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(9):2402-2411.
- [27] Yao J, Qian C, Shu T, et al. Combination treatment of PD98059 and DAPT in gastric cancer through induction of apoptosis and downregulation of WNT/beta-catenin[J]. *Cancer Biol Ther*, 2013, 14(9):833-839.
- [28] Takebe N, Miele L, Harris PJ, et al. Targeting Notch, Hedgehog, and Wnt pathways in cancer stem cells: clinical update[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2015, 12(8):445-464.
- [29] Zhang L, Dong Y, Zhu N, et al. microRNA-139-5p exerts tumor suppressor function by targeting NOTCH1 in colorectal cancer[J]. *Mol Cancer*, 2014, 13:124. doi: 10.1186/1476-4598-13-124.
- [30] Raimondi L, Ciarapica R, De Salvo M, et al. Inhibition of Notch3 signaling induces rhabdomyosarcoma cell differentiation promoting p38 phosphorylation and p21(Cip1) expression and hampers tumour cell growth in vitro and in vivo[J]. *Cell Death Differ*, 2012, 19(5):871-881.
- [31] Nagamatsu I, Onishi H, Matsushita S, et al. NOTCH4 is a potential therapeutic target for triple-negative breast cancer[J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(1):69-80.
- [32] Adam MG, Berger C, Feldner A, et al. Synaptotagmin-2 binding protein stabilizes the Notch ligands DLL1 and DLL4 and inhibits sprouting angiogenesis[J]. *Circ Res*, 2013, 113(11):1206-1218.
- [33] Wu WR, Zhang R, Shi XD, et al. Notch1 is overexpressed in human intrahepatic cholangiocarcinoma and is associated with its proliferation, invasiveness and sensitivity to 5-fluorouracil in vitro[J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(6):2515-2524.
- [34] Ginnebaugh, KR, Ahmad A, Sarkar FH. The therapeutic potential of targeting the epithelial-mesenchymal transition in cancer[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2014, 18(7):731-745.
- [35] Garner JM, Fan M, Yang CH, et al. Constitutive activation of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) and nuclear factor kappaB signaling in glioblastoma cancer stem cells regulates the Notch pathway[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(36):26167-26176.
- [36] Abel EV, Kim EJ, Wu J, et al. The Notch pathway is important in maintaining the cancer stem cell population in pancreatic cancer[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e91983. doi: 10.1371/journal.pone.0091983.
- [37] Peng GL, Tian Y, Lu C, et al. Effects of Notch-1 down-regulation on malignant behaviors of breast cancer stem cells[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2014, 34(2):195-200.
- [38] Lee KS, Wu Z, Song Y, et al. Roles of PINK1, mTORC2, and mitochondria in preserving brain tumor-forming stem cells in a noncanonical Notch signaling pathway[J]. *Genes Dev*, 2013, 27(24):2642-2647.
- [39] Bu P, Chen KY, Chen JH, et al. A microRNA miR-34a-regulated bimodal switch targets Notch in colon cancer stem cells[J]. *Cell Stem Cell*, 2013, 12(5):602-615.
- [40] Ma L, Mao R, Shen K, et al. Atractylenolide I-mediated Notch pathway inhibition attenuates gastric cancer stem cell traits[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 450(1):353-359.
- [41] Lee SH, Nam HJ, Kang HJ, et al. Epigallocatechin-3-gallate attenuates head and neck cancer stem cell traits through suppression of Notch pathway[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(15):3210-3218.
- [42] Sahebjam S, Bedard PL, Castonguay V, et al. A phase I study of the combination of ro4929097 and cediranib in patients with advanced solid tumours (PJC-004/NCI 8503)[J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(4):943-949.
- [43] Merchan JR, Qin R, Pitot H, et al. Safety and activity of temsirolimus and bevacizumab in patients with advanced renal cell carcinoma previously treated with tyrosine kinase inhibitors: a phase 2 consortium study[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 75(3):485-493.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 苏进, 邓小峰, 刘波, 等. Notch信号通路在胆管癌中的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(8):1175-1180. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.08.024

Cite this article as: SU J, DENG XF, LIU B, et al. Notch signaling pathway in cholangiocarcinoma: recent progress[J]. *Chin J Gen Surg*, 2015, 24(8):1175-1180. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.08.024