

Notch1在恶性肿瘤发展中的研究进展

安 昕^{1*}, 刘 华^{2#}

¹甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州

²甘肃省人民医院呼吸与危重症医学科, 甘肃 兰州

收稿日期: 2025年4月23日; 录用日期: 2025年5月16日; 发布日期: 2025年5月27日

摘 要

Notch1属于Notch信号通路的重要蛋白受体, 是一种配体激活的转录因子。Notch1作为一种转录因子, 通过调控细胞增殖、迁移、侵袭、上皮-间充质转化、肿瘤干细胞特性、免疫逃逸等细胞活动参与多种恶性肿瘤的进展。本文就Notch1在常见恶性肿瘤发展中的相关研究进展进行综述, 旨在为肿瘤的诊疗提供新的思路。

关键词

Notch1, 恶性肿瘤, 发展, 综述

The Research Progress on Notch1 in the Development of Malignant Tumors

Xin An^{1*}, Hua Liu^{2#}

¹First School of Clinical Medical of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou Gansu

²Pulmonary and Critical Care Medicine, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou Gansu

Received: Apr. 23rd, 2025; accepted: May 16th, 2025; published: May 27th, 2025

Abstract

Notch1 is an important receptor protein in the Notch signaling pathway and a ligand-activated transcription factor. As a transcription factor, Notch1 participates in the progression of various malignant tumors by regulating cellular activities such as cell proliferation, migration, invasion, epithelial-mesenchymal transition, tumor stem cell characteristics, and immune evasion. This review summarizes the research progress of Notch1 in the development of common malignant tumors,

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 安昕, 刘华. Notch1 在恶性肿瘤发展中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 1901-1908.

DOI: 10.12677/acm.2025.1551573

aiming to provide new insights for tumor diagnosis and therapy.

Keywords

Notch1, Malignant Tumors, Development, Review

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年来研究发现, Notch 作为一条信号转导途径, 不仅对正常组织和细胞的分化与发育起着重要的作用, 此外, 其信号通路的失调与肿瘤的发生发展密切相关。1991 年 Notch1 在人类急性 T 淋巴母细胞性白血病中首先被鉴定出来, 首次揭示了 Notch1 与恶性肿瘤相关[1]。近年来人们对 Notch1 与肿瘤的关系做了广泛的研究发现, Notch1 是一种保守的单次跨膜糖蛋白, 参与调节多种细胞分化发育和调控的信号途径, 此外, 它还影响多种生长发育过程。研究发现, Notch1 在肺癌、结直肠癌、胃癌及乳腺癌中表达均明显升高, 但其导致恶性肿瘤发生的分子调控机制尚未完全明确。因此, 本文就 Notch1 在常见恶性肿瘤发展中的相关研究进展进行综述, 旨在为肿瘤的诊疗提供新的思路。

2. Notch1

缺口受体 1 (Notch receptor 1, Notch1) 是 Notch 信号通路中的一个重要受体, 属于跨膜蛋白。Notch 基因最早于 1917 年在果蝇体内被发现, 该基因的部分功能缺失会导致果蝇翅膀边缘出现缺口。20 世纪 80 年代中期 Artavanis-Tsakonas 研究小组首次克隆了 Notch 基因[2]。Notch1 基因在人类基因组中位于 9 号染色体上。Notch 基因编码的单链跨膜受体蛋白分子量约为 300 KD, 由 2753 个氨基酸组成。目前在脊椎动物中已发现 4 个 Notch 同源体, 分别为 Notch1、Notch2、Notch3 和 Notch4, 其家族成员的结构具有高度保守性, 基本结构包括胞外区(ECN)、跨膜区(TM)和胞内区(ICN)。当 Notch1 受体与配体结合后, 受体被剪切, 使 Notch1 受体胞内段的活性结构域(NICD)被释放, 并转位到细胞核, 激活相关的转录因子, 调节靶基因的表达。

3. Notch1 在恶性肿瘤中的相关作用机制

目前, Notch1 对恶性肿瘤发展的相关作用机制尚未完全清楚, 结合文献归纳为以下 5 个方面: (1) 促进肿瘤细胞增殖: 基于生物信息学分析及实验验证发现, APOL1 在胰腺癌组织中显著增加, 其过表达在体外促进胰腺癌细胞增殖并抑制凋亡, 此外, APOL1 高表达与 Notch1 信号通路呈正相关, 而 APOL1 沉默抑制 Notch1 及其靶基因(HES1、c-Myc)的蛋白质水平[3], 这表明 APOL1 通过激活胰腺癌中的 Notch1 信号通路发挥促进细胞增殖抑制细胞凋亡作用; (2) 诱导上皮-间充质转化, 增强迁移和侵袭: 研究显示, LGR5 在上皮性卵巢癌(EOC)组织和细胞中过表达, LGR5 过表达显著促进了 EOC 细胞的迁移和侵袭, 并导致 Notch1 和 HES1 表达增加, 而敲除 LGR5 使 E-钙粘蛋白上调, 而 N-钙粘蛋白和波形蛋白水平降低[4], 这说明 LGR5 可以激活 EOC 中的 Notch1 信号通路来诱导上皮-间充质转化, 促进细胞迁移和侵袭; (3) 维持肿瘤干细胞特性: 据报道 Notch1 在乳腺癌中高表达, 且 Notch1 表达与乳腺癌干细胞标志物 ALDH1 水平显著相关[5], 提示 Notch1 可能通过 ALDH1 信号维持乳腺癌干细胞的干性; (4) 促进肿瘤耐

药性: 研究发现 Notch1 活性丧失会降低前列腺癌细胞的增殖、侵袭和转移, 更重要的是, Notch1 抑制与抗雄激素恩扎鲁他胺协同抑制前列腺癌细胞的增殖、侵袭和转移[6], 这说明 Notch1 活性的丧失抑制了前列腺癌的增殖、迁移和转移, 并且增强了前列腺癌细胞对抗雄激素治疗的敏感性; (5) 影响免疫逃逸: 据报道来源于肿瘤的外泌体 PD-L1 能够直接与 T 细胞上的 PD-1 结合在局部和全身抑制抗肿瘤免疫, 这有助于免疫逃逸和肿瘤进展[7]。鉴于 Notch1 参与的以上多种生物学行为, 近年来越来越多的研究发现, Notch1 与多种恶性肿瘤的发生和进展密切相关, 且在不同细胞类型和微环境中的作用有所不同。

4. Notch1 在恶性肿瘤中的应用

4.1. Notch1 在肺癌中的应用

Notch1 通路在 NSCLC 中的作用尚存在争议, 其既可能促进肿瘤生长, 也可能发挥抑制作用。通过体内实验发现, 在肺腺癌细胞系(A549、H358)中敲除 Notch1, 与 NTC 对照相比肿瘤体积显著减小, 而在肺鳞癌模型中敲除 Notch1, 肿瘤生长显著增加[8], 这支持 Notch1 在肺腺癌中的促生长作用和在肺鳞癌中的肿瘤抑制作用, 进一步提示 Notch1 在不同亚型的 NSCLC 中表现出促进或抑制肿瘤发展的双重作用。非小细胞肺癌(NSCLC)是晚期肺癌患者中最常见的亚型, 其复杂的分子机制和异质性限制了靶向治疗的疗效。通过对循环肿瘤细胞(CTC)的分子分析并结合基因表达谱和分子网络研究发现, Notch1 被鉴定为晚期 NSCLC 中的主导调节因子, 其在肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭中起关键作用[9]。该研究首次系统性地揭示了 Notch1 在晚期 NSCLC 中的核心作用, 同时为进一步开发 Notch1 靶向治疗提供了分子依据。非小细胞肺癌(NSCLC)是最常见的肺癌类型, 其治疗面临许多挑战, 尤其是肿瘤的增殖和转移机制。为探讨七个缺席同源物(Seven in absentia homolog 1, Siah1)与 Notch1 之间的相互作用, 通过利用细胞培养、蛋白质免疫沉淀和蛋白印迹等技术结果显示, 敲除 Siah1 显著降低 Notch1 的表达且其明显不稳定, 而过表达 Siah1 则 Notch1 的表达增加且稳定性显著增加, 进一步发现 Siah1 作为 E3 连接酶, 通过蛋白酶体途径促进 Notch1 的泛素化和稳定[10]。这揭示了 Siah1 通过调控 Notch1 稳定性对 NSCLC 细胞增殖起促进作用, 为理解 Notch1 信号在肺癌中的作用提供了新的视角。胸腺肽 $\beta 4$ (Thymosin $\beta 4$, T $\beta 4$)在非小细胞肺癌中的确切表达模式和作用尚未得到研究, 通过使用克隆形成实验、Transwell 迁移实验、侵袭实验等方法, 证实了 T $\beta 4$ 在非小细胞肺癌组织和细胞系中表达增加, A549 和 H1299 细胞中 T $\beta 4$ 基因沉默在体外抑制了细胞增殖、迁移和侵袭, 并在体内抑制了肿瘤生长, 进一步通过蛋白印迹分析发现, T $\beta 4$ 基因沉默显著降低了 A549 和 H1299 细胞中 Notch1 和其靶基因 Hes-1 的蛋白表达, 此外, 在携带 T $\beta 4$ 耗竭的实验性 NSCLC 的裸鼠中, Notch1 在非小细胞肺癌组织中的表达也明显降低[11]。这表明 T $\beta 4$ 沉默通过抑制 Notch1 的激活, 可以抑制非小细胞肺癌细胞的增殖和侵袭。综上所述, Notch1 促进了肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭, 在非小细胞肺癌发生发展中起着至关重要的作用, 有可能作为肿瘤治疗的潜在靶点。

4.2. Notch1 在肝细胞癌中的应用

Notch 通路在肝细胞癌发生中的作用尚不清楚, 采用免疫组化法结果显示, Notch1 在 HCC 中的表达较低, 而在邻近非肿瘤性肝组织中表达较高, 与高级别 HCC 相比, 低级别 HCC 中 Notch1 的表达更高, 此外, 在 HCC 中 Notch1 表达增加与有丝分裂计数减少和坏死呈负相关[12], 这说明 Notch1 在 HCC 中起着肿瘤抑制作用。由于本研究样本量相对较少, 后续需要进行更大规模的临床研究来进一步验证 Notch1 作为治疗靶点的可能性。接下来, 基于细胞实验研究了 Notch1 通路对 HCC 细胞增殖、凋亡和生物学行为的影响, 结果显示抑制 Notch1 的表达可以增强 HCC 细胞的增殖, 诱导细胞凋亡和侵袭性, 此外, 通过转染 HepG2 和 Hep3B 两种细胞系后发现, 与载体对照相比, Notch1 质粒显著激活了两种细胞系中 JNK 的磷酸化, 而 Notch1 siRNA 显著抑制[13], 这说明 Notch1 激活了 HepG2 和 Hep3B 细胞中的 JNK 磷酸

化,从而影响了细胞凋亡,进一步提示 Notch1 可能通过调控 JNK 影响 HCC 的进展,同时也说明 Notch1 抑制 HCC 的进展。然而部分研究表明 Notch1 在 HCC 中起促进作用。黄芪多糖(Astragalus polysaccharide, APS)如何诱导人肝细胞癌细胞的凋亡的研究中发现,与正常组织相比,HCC 组织中 Notch1 的蛋白和 mRNA 水平显著上调,此外,还发现 APS 以浓度依赖的方式显著降低了 H22 细胞中 Notch1 的蛋白质和 mRNA 水平[14],这说明 APS 通过抑制 Notch1 的表达诱导 HCC 细胞凋亡,进一步推测 Notch1 可能是治疗 HCC 的潜在治疗靶点。为探讨 Kinesin 家族成员 2A (Kinesin family member 2A, KIF2A)和 Notch1 间的相互作用,通过共免疫沉淀法分析发现,KIF2A 可能与 Notch1 相互作用并结合,KIF2A 沉默降低了 Notch1 的蛋白质和 mRNA 表达水平,这表明 KIF2A 与 Notch1 表达之间存在正相关关系,而敲除 KIF2A 对 HCC 细胞增殖、迁移、侵袭和体外血管生成的抑制作用被 Notch1 过表达部分逆转[15],进一步提示 KIF2A 可能通过激活 Notch1 信号通路参与 HCC 的恶性进展。综上所述,Notch1 在 HCC 中的作用存在争议,现有研究表明其可能具有双重角色(抑癌或促癌),具体作用可能取决于肿瘤的分子背景、微环境及 Notch 信号通路的交互网络,未来研究需结合单细胞测序、类器官模型等工具,进一步分析 Notch1 在不同 HCC 亚型中的精确机制。总之,Notch1 参与了肿瘤细胞增殖、凋亡、侵袭和转移等多种生物学过程,Notch1 的异常激活与 HCC 的发生和进展密切相关。

4.3. Notch1 在结直肠癌中的应用

据报道,Notch1 在结直肠癌的发生和发展中可能发挥重要作用,但其具体表达模式和临床病理学意义尚未明确。通过荟萃分析发现,Notch1 在结直肠癌患者中高表达,与肿瘤的晚期分期、低分化、淋巴结转移、远处转移和较差的预后显著相关[16],这提示 Notch1 可能在结直肠癌的发生和进展中发挥重要作用,由此推测 Notch1 的高表达可能作为结直肠癌患者预后的不良指标,可用于辅助评估患者的预后风险。但该研究主要基于观察性研究,可能存在偏倚,未来应开展多中心、大样本的前瞻性研究,进一步验证 Notch1 在结直肠癌中的作用机制。为探讨 Notch1 和丙酮酸激酶 M2 (Pyruvate kinase M2, PKM2)在结直肠癌中的机制和关系,应用免疫组化法检测结果发现,Notch1 和 PKM2 在结直肠癌组织中高表达,这与细胞中表达基本一致,进一步发现,PKM2 和 Notch1 对结直肠癌的增殖和迁移具有共同抑制作用,该研究首次表明 PKM2 和 Notch1 呈正相关,且同时抑制 PKM2 和 Notch1 可能为结直肠癌的治疗提供有力的策略[17]。另一项研究也显示 Notch1 在结直肠癌和腺瘤组织中的表达显著高于癌旁和正常组织,进一步发现编码 Notch1 siRNA 的 Lenti 病毒显著降低了 Notch1 的表达,抑制了细胞生长,将细胞周期阻滞在 G1 期,并促进了细胞凋亡[18],这提示 Notch1 可能在结直肠癌发生和发展中发挥促进作用,抑制 Notch1 可延缓结直肠癌细胞生长并促进细胞凋亡。以上结果表明,Notch1 参与了结直肠癌的发生发展,并促进了细胞增殖、迁移和凋亡,抑制了细胞生长,且与不良预后密切相关,Notch1 有可能成为结直肠癌治疗的潜在靶点及评估预后的生物标志物。

4.4. Notch1 在胃癌中的应用

胃癌是全球范围内常见且致死率较高的恶性肿瘤,尽管诊断技术有所进步,但胃癌的治疗仍面临很大的挑战。淋巴结转移是胃癌的重要临床标志之一,其与患者的预后密切相关,采用免疫组化法检测 Notch1 在胃癌中的表达水平与淋巴结转移的关系,结果显示胃癌组织中的 Notch1 表达显著高于癌旁正常组织,且 Notch1 的高表达与淋巴结转移密切相关,进一步通过体外实验发现,Notch1 基因敲低显著降低胃癌细胞的增殖及迁移能力,并导致胃癌细胞周期停滞在 Go/G1 期[19],这表明 Notch1 可能作为胃癌的促进因子,参与胃癌的侵袭和转移,由此推测,抑制 Notch1 表达可以有效抑制胃癌细胞的增殖和迁移,并促进细胞凋亡,Notch1 可能作为一个潜在的治疗靶点,为胃癌的靶向治疗提供了新的研究方向。据报

道, 乙酰化酶(Sirtuin 3, SIRT3)在某些恶性肿瘤中具有抑癌作用, 但其在胃癌中的具体作用尚不明确, 基于体外实验发现, SIRT3 在胃癌细胞中表达较低, 且 SIRT3 的过表达显著降低了 AGS 细胞中 Notch1 的蛋白质和 mRNA 表达水平, 这表明 SIRT3 可能在胃癌中起到肿瘤抑制的作用, 且其抑制作用是通过上调 Notch1 介导的[20]。该研究首次揭示了 SIRT3 通过下调 Notch1 表达抑制胃癌细胞增殖和促进凋亡的机制, 进一步推测 SIRT3 可能通过抑制 Notch1 信号通路发挥抑癌作用。虽然随着早期筛查和治疗方法的进步, 胃癌的预后有所改善, 但仍然是导致癌症相关死亡的主要原因之一, 因此早期发现和有效的预后评估对提高胃癌患者的生存率至关重要。通过回顾性研究并结合免疫组织化学染色其活性形式 Notch1 细胞内结构域(ICN1)来确定 Notch1 激活, 结果显示胃癌患者肿瘤内 ICN1 水平升高, 且与肿瘤侵袭程度、TNM 分期和总生存率差(OS)呈正相关[21], 由此可确定, Notch1 激活与胃癌进展相关, 可以作为胃癌患者的预后评估指标, 尤其在早期胃癌诊断和个性化治疗方案制定中, 可能具有重要的临床意义。

4.5. Notch1 在乳腺癌中的应用

miR-34a 是一种重要的抑癌 miRNA, 已知它在多种肿瘤中通过调控靶基因抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭。研究发现, 与邻近正常组织相比, 乳腺癌组织中 miR-34a 的水平显著降低, MCF-7 细胞中 miR-34a 的表达也明显降低, 此外, 使用双荧光素酶报告分析发现, miR-34a 直接靶向 Notch1, 这提示 miR-34a 可能参与了乳腺癌的进展, miR-34a 负调控 MCF-7 细胞中的 Notch1 的表达[22], 由此得出, miR-34a 通过靶向 Notch1 抑制乳腺癌细胞的增殖和侵袭。在乳腺癌中, Notch1 被认为可能促进乳腺导管癌的侵袭和转移, 但其作为生物标志物的作用尚未完全明确。通过使用实时 PCR 的基因表达分析发现, Notch1 基因在 IDC 患者中显著过表达, 这表明有可能引入 Notch1 表达作为 IDC 的新生物标志物[23], 但由于该研究样本量相对有限, 未来需要大规模多中心的临床研究进一步验证 Notch1 作为生物标志物的临床价值。同样研究也发现 Notch1 在乳腺癌肿瘤中高表达, 且 Notch1 表达与乳腺癌的转移和 TNM 分期显著相关, 更重要的是发现 Notch1 表达与乳腺癌干细胞的标志物 ALDH1 水平显著相关[5], 这表明 Notch1 过表达有可能是乳腺癌患者的不良预后因素, 并与乳腺癌干细胞的维持和扩增密切相关, 进一步提示 Notch1 可能通过促进乳腺癌干细胞的维持和扩增, 进而促进乳腺癌的生长和转移。小分子抑制剂作为治疗选择, 具有较好的穿透性和相对较低的毒性, 且能有效抑制 Notch1 信号通路的活性, 从而阻止肿瘤的生长和转移。通过建立体外和体内模型发现, 新开发的强效小分子 ASR490 根除了乳腺癌干细胞(BCSC)并抑制了乳腺癌细胞的生长, 此外, 分子研究表明 ASR490 对 Notch1 的抑制促进了自噬信号的诱导, 从而抑制了乳腺癌干细胞[24], 这表明 ASR490 通过靶向和消除乳腺癌干细胞和乳腺癌细胞中的 Notch1 信号来抑制乳腺癌细胞的生长, 这提示小分子 ASR490 是一种有前景的治疗药物, 为乳腺癌的靶向治疗提供了新的可能, 通过调节乳腺癌干细胞的特性, 不仅可以抑制肿瘤的生长, 还可以防止肿瘤的转移和耐药性。

4.6. Notch1 在卵巢癌中的应用

据报道 miR-433 在某些肿瘤中具有抑制作用, 但其在卵巢癌中的具体机制尚不明确。研究发现, 与正常卵巢组织相比, 卵巢癌组织中 miR-433 的表达显著下调, 而卵巢癌组织中 Notch1 mRNA 的表达显著增加, 进一步体外实验发现, miR-433 的过表达可以显著抑制卵巢癌细胞的迁移和侵袭, 此外, 生物信息学方法和荧光报告分析也发现, miR-433 的表达明显下调, 而 Notch1 的表达明显上调[25], 以上结果表明, miR-433 可能在卵巢癌的发展中起到肿瘤抑制的作用, miR-433 可直接靶向 Notch1, 进一步提示 miR-433 可能通过靶向 Notch1 抑制卵巢癌发展中的细胞迁移和侵袭, 这为 miRNA-433 作为卵巢癌治疗靶点的潜力提供了实验依据。由于卵巢癌的异质性, 寻找新的生物标志物来预测疾病的进展和患者预后至关重要。采用免疫组化法进行评估显示, 在高级别浆液性恶性肿瘤中, Notch1 染色强度增加, 同时相关性

分析显示, 卵巢肿瘤的分级和分期与 Notch1 表达之间存在显著相关性[26]。这说明 Notch1 的高表达与卵巢恶性肿瘤患者的不良预后密切相关, 可能作为潜在的生物标志物。在探讨 Notch1 细胞内结构域(NICD)与上皮性卵巢癌患者的预后关系的研究中发现, 与 NICD 表达较低的卵巢癌患者相比, NICD 高表达的卵巢癌患者的总生存率更差[27], 这表明高表达 NICD 与总生存率低密切相关, 这提示 NICD 高表达可能是上皮性卵巢癌患者的一个独立的预后不良因素。在 Notch1 如何影响上皮性卵巢癌细胞的化疗耐药性的研究中发现, 上皮性卵巢癌组织中 Notch1、Snail、MMP-2、N-钙粘蛋白和波形蛋白表达水平较高, 而 E-钙粘蛋白表达水平较低, Notch1 过表达促进 Snail、MMP-2、N-钙粘蛋白和波形蛋白的表达, 从而抑制 E-钙粘蛋白的表达[28]。这说明 Notch1 通过调节上皮性卵巢癌细胞的上皮-间充质转化(EMT)来影响化疗耐药性, 该研究首次揭示了 Notch1 介导的上皮性卵巢癌化疗耐药机制, 这提示抑制 Notch1 可以增强化疗敏感性, 可能成为克服卵巢癌耐药的新靶点。

4.7. Notch1 在其他恶性肿瘤中的应用

近年来研究发现, Notch1 在多种恶性肿瘤中均异常激活。在宫颈癌中通过免疫组织化学染色和蛋白质印迹分析发现, Notch1 在宫颈癌组织中的表达显著高于正常宫颈组织, 且 Notch1 表达升高与肿瘤分化程度呈显著正相关, 相关性分析证实, Notch1 的表达与宫颈癌中 Ki67 的表达显著相关($r = 0.88, P < 0.01$), 此外, Notch1 敲除 SiHa 和 C33A 细胞中形成的集落数量明显低于对照细胞($P < 0.01$), 这表明敲除 Notch1 表达显著抑制了 SiHa 和 C33A 细胞的体外增殖[29], 这说明 Notch1 在宫颈癌中高表达, 其高表达促进了宫颈癌细胞的增殖, 提示 Notch1 与宫颈癌的进展密切相关, 有可能在其发生中具有重要作用。在鼻咽癌中发现, miR-200b 在鼻咽癌组织和细胞中显著下调, 且体外实验发现 miR-200b 过表达抑制鼻咽癌细胞的生长、迁移和侵袭, 此外, 通过荧光素酶报告分析证明 miR-200b 直接靶向 Notch1 3'非翻译区(UTR), 且 Notch1 过表达可以逆转 miR-200b 对鼻咽癌细胞生长、迁移和侵袭的抑制作用[30], 这表明 miR-200b 调节鼻咽癌细胞的生长、迁移和侵袭, 并通过抑制 Notch1 的表达在鼻咽癌的发生中发挥肿瘤抑制作用, 这提示靶向 miR-200b 有可能为鼻咽癌的治疗提供新的思路。在甲状腺癌中通过体内和体外实验发现, DEC1 过表达诱导甲状腺癌增殖并促进侵袭性, 且主要通过促进细胞周期和更快的 S 期进入来支持的, 而 Notch1 抑制消除了甲状腺癌中 DEC1 过表达诱导的细胞增殖的增加, 此外, Notch1 沉默降低了 DEC1 的 mRNA 和蛋白质水平[31], 以上结果表明, DEC1 作为转录激活因子起作用, DEC1 和 Notch1 之间可能存在正反馈, DEC1 与 Notch1 相互作用促进甲状腺癌的侵袭性, 提示 DEC1 在甲状腺癌发展过程中起着积极的促进作用, 靶向 DEC1 和 Notch1 的联合疗法可能为甲状腺癌的治疗提供新的策略, 尤其是在那些具有高侵袭性的甲状腺癌患者中。在胰腺癌中发现胰腺癌组织和细胞中 HtrA1 的 mRNA 和蛋白质表达降低, 而 HtrA1 过表达促进了胰腺癌细胞的凋亡并抑制了其迁移, 此外, HtrA1 过表达抑制了胰腺癌细胞中 Notch1 的表达, 而 Notch1 过表达逆转了 HtrA1 对胰腺癌细胞生长的抑制作用[32], 这表明 HtrA1 在胰腺癌细胞中起到肿瘤抑制作用, HtrA1 与胰腺癌细胞中的 Notch1 的表达呈负相关, 提示 HtrA1 可能通过调节 Notch1 的表达来抑制胰腺癌细胞的生长, 为胰腺癌的治疗提供新的思路。

5. Notch1 在恶性肿瘤研究中的局限性

尽管 Notch1 在恶性肿瘤的发生、进展和转移中的重要作用得到了广泛认可, 但仍存在多方面的局限性: (1) Notch1 在不同类型肿瘤中的作用具有双重性; (2) 肿瘤的异质性和肿瘤微环境的影响增加了 Notch1 作为靶点治疗的复杂性, Notch1 的功能可能在不同肿瘤微环境中有所不同; (3) 目前缺乏明确的生物标志物来预测 Notch1 在特定肿瘤类型中的作用, 使得临床治疗难以精准应用; (4) Notch1 与其他关键信号通路的交互作用以及转化研究进展较缓慢, 限制了 Notch1 靶向治疗的临床应用。

6. 总结与展望

Notch1 已经在多种恶性肿瘤的发生和发展中展现出关键作用, 它不仅参与肿瘤细胞的增殖、干细胞特性的维持, 还调控肿瘤的侵袭性、转移性和免疫逃逸。然而, Notch1 在不同肿瘤类型中的双重作用, 给其作为治疗靶点的应用带来了挑战, 靶向 Notch1 的治疗策略面临着显著的副作用及其对正常细胞功能的影响, 此外, 肿瘤微环境的复杂性及肿瘤的异质性也增加了治疗的难度。Notch1 作为靶点的精准治疗依赖于更好的生物标志物的识别与应用, 通过与免疫治疗和其他信号通路的联合使用, Notch1 的靶向治疗可能会迎来新的突破, 为患者带来新的治疗机会。尽管面临挑战, Notch1 在肿瘤治疗中的应用前景仍然广阔, 未来研究将进一步揭示 Notch1 在不同肿瘤类型中的具体作用, 并为临床提供更加精准有效的治疗方案。

参考文献

- [1] Ellisen, L.W., Bird, J., West, D.C., Soreng, A.L., Reynolds, T.C., Smith, S.D., *et al.* (1991) TAN-1, the Human Homolog of the Drosophila Notch Gene, Is Broken by Chromosomal Translocations in T Lymphoblastic Neoplasms. *Cell*, **66**, 649-661. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90111-b](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90111-b)
- [2] Artavanis-Tsakonas, S., Rand, M.D. and Lake, R.J. (1999) Notch Signaling: Cell Fate Control and Signal Integration in Development. *Science*, **284**, 770-776. <https://doi.org/10.1126/science.284.5415.770>
- [3] Lin, J., Xu, Z., Xie, J., Deng, X., Jiang, L., Chen, H., *et al.* (2021) Oncogene APOL1 Promotes Proliferation and Inhibits Apoptosis via Activating NOTCH1 Signaling Pathway in Pancreatic Cancer. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 760. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03985-1>
- [4] Liu, W., Zhang, J., Gan, X., Shen, F., Yang, X., Du, N., *et al.* (2018) LGR5 Promotes Epithelial Ovarian Cancer Proliferation, Metastasis, and Epithelial-Mesenchymal Transition through the Notch1 Signaling Pathway. *Cancer Medicine*, **7**, 3132-3142. <https://doi.org/10.1002/cam4.1485>
- [5] Zhong, Y., Shen, S., Zhou, Y., Mao, F., Lin, Y., Guan, J., *et al.* (2016) NOTCH1 Is a Poor Prognostic Factor for Breast Cancer and Is Associated with Breast Cancer Stem Cells. *OncoTargets and Therapy*, **9**, 6865-6871. <https://doi.org/10.2147/ott.s109606>
- [6] Rice, M.A., Hsu, E., Aslan, M., Ghoochani, A., Su, A. and Stoyanova, T. (2019) Loss of Notch1 Activity Inhibits Prostate Cancer Growth and Metastasis and Sensitizes Prostate Cancer Cells to Antiandrogen Therapies. *Molecular Cancer Therapeutics*, **18**, 1230-1242. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-18-0804>
- [7] Zhou, K., Guo, S., Li, F., Sun, Q. and Liang, G. (2020) Exosomal PD-L1: New Insights into Tumor Immune Escape Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, Article 569219. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.569219>
- [8] Sinicropi-Yao, S.L., Amann, J.M., Lopez, D.L.Y., Cerciello, F., Coombes, K.R. and Carbone, D.P. (2019) Co-Expression Analysis Reveals Mechanisms Underlying the Varied Roles of NOTCH1 in NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*, **14**, 223-236. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.10.162>
- [9] Mariscal, J., Alonso-Nocelo, M., Muinelo-Romay, L., Barbazan, J., Vieito, M., Abalo, A., *et al.* (2016) Molecular Profiling of Circulating Tumour Cells Identifies Notch1 as a Principal Regulator in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 37820. <https://doi.org/10.1038/srep37820>
- [10] Liu, Y., Li, Q., Geng, L., Zhou, X., Zhou, X., Dong, Y., *et al.* (2022) Siah1 Promotes the Proliferation of NSCLC Cells through Ubiquitinating and Stabilizing Notch1. *Experimental Cell Research*, **419**, Article ID: 113305. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2022.113305>
- [11] Huang, D., Wang, S., Wang, A., Chen, X. and Zhang, H. (2016) Thymosin β 4 Silencing Suppresses Proliferation and Invasion of Non-Small Cell Lung Cancer Cells by Repressing Notch1 Activation. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, **48**, 788-794. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmw070>
- [12] Hany, H., Shalaby, A., Al Kashef, W., Kandil, W., Shahin, R., El-Alfy, H., *et al.* (2018) Evaluation of the Role of Notch1 Expression in Hepatic Carcinogenesis with Clinico-Pathological Correlation. *Pathology*, **50**, 730-736. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2018.08.007>
- [13] Sui, C., Zhuang, C., Sun, D., Yang, L., Zhang, L. and Song, L. (2017) Notch1 Regulates the JNK Signaling Pathway and Increases Apoptosis in Hepatocellular Carcinoma. *Oncotarget*, **8**, 45837-45847. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17434>
- [14] Huang, W., Liao, W. and Sun, R. (2016) Astragalus Polysaccharide Induces the Apoptosis of Human Hepatocellular

- Carcinoma Cells by Decreasing the Expression of Notch1. *International Journal of Molecular Medicine*, **38**, 551-557. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2632>
- [15] Wu, Q., Ren, X., Chen, Y., Jin, Y., Zhan, X., Liu, C., *et al.* (2022) KIF2A Participates in the Progression of Hepatocellular Carcinoma and Angiogenesis by Interacting with Notch1. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **24**, Article No. 683. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11619>
- [16] Li, G., Zhou, Z., Zhou, H., Zhao, L., Chen, D., Chen, H., *et al.* (2017) The Expression Profile and Clinicopathological Significance of Notch1 in Patients with Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *Future Oncology*, **13**, 2103-2118. <https://doi.org/10.2217/fon-2017-0178>
- [17] Wang, J., Sun, M., Ma, R., *et al.* (2022) Down-Regulation of NOTCH1 and PKM2 Can Inhibit the Growth and Metastasis of Colorectal Cancer Cells. *American Journal of Translational Research*, **14**, 5455-5465.
- [18] Liao, W., Li, G., You, Y., Wan, H., Wu, Q., Wang, C., *et al.* (2017) Antitumor Activity of Notch-1 Inhibition in Human Colorectal Carcinoma Cells. *Oncology Reports*, **39**, 1063-1071. <https://doi.org/10.3892/or.2017.6176>
- [19] Huang, B., Jin, G., Qu, C., Ma, H., Ding, C., Zhang, Y., *et al.* (2019) Elevated Expression of NOTCH1 Associates with Lymph Node Metastasis of Gastric Cancer and Knock-Down of NOTCH1 Attenuates Tumor Cell Progression. *Medical Science Monitor*, **25**, 9939-9948. <https://doi.org/10.12659/msm.918703>
- [20] Wang, L., Wang, W.Y. and Cao, L.P. (2015) SIRT3 Inhibits Cell Proliferation in Human Gastric Cancer through Down-Regulation of Notch-1. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **8**, 5263-5271.
- [21] Zhang, H., Wang, X., Xu, J. and Sun, Y. (2014) Notch1 Activation Is a Poor Prognostic Factor in Patients with Gastric Cancer. *British Journal of Cancer*, **110**, 2283-2290. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.135>
- [22] Rui, X., Zhao, H., Xiao, X., Wang, L., Mo, L. and Yao, Y. (2018) MicroRNA-34a Suppresses Breast Cancer Cell Proliferation and Invasion by Targeting Notch1. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **16**, 4387-4392. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6744>
- [23] Paryan, M., Tavakoli, R., Rad, S.M.A.H., Feizi, N., Kamani, F., Mostafavi, E., *et al.* (2016) Over-Expression of NOTCH1 as a Biomarker for Invasive Breast Ductal Carcinoma. *3 Biotech*, **6**, Article No. 58. <https://doi.org/10.1007/s13205-016-0373-2>
- [24] Saran, U., Chandrasekaran, B., Tyagi, A., Shukla, V., Singh, A., Sharma, A.K., *et al.* (2023) A Small Molecule Inhibitor of Notch1 Modulates Stemness and Suppresses Breast Cancer Cell Growth. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article 1150774. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1150774>
- [25] Liang, T., Guo, Q., Li, L., Cheng, Y., Ren, C. and Zhang, G. (2016) MicroRNA-433 Inhibits Migration and Invasion of Ovarian Cancer Cells via Targeting Notch1. *Neoplasia*, **63**, 696-704. https://doi.org/10.4149/neo_2016_506
- [26] Ginnavaram, V., Vasugi, A. and Sundaram, S. (2023) Immunohistochemical Evaluation of Notch1 in Ovarian Tumours and Its Prognostic Implications. *Cureus*, **15**, e40830. <https://doi.org/10.7759/cureus.40830>
- [27] Alniaimi, A.N., Demorest-Hayes, K., Alexander, V.M., Seo, S., Yang, D. and Rose, S. (2015) Increased Notch1 Expression Is Associated with Poor overall Survival in Patients With ovarian Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, **25**, 208-213. <https://doi.org/10.1097/igc.0000000000000359>
- [28] Qian, X., Tang, S., Shen, Y., Chen, L., Cheng, X. and Wan, X. (2020) Notch1 Affects Chemo-Resistance through Regulating Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) in Epithelial Ovarian Cancer Cells. *International Journal of Medical Sciences*, **17**, 1215-1223. <https://doi.org/10.7150/ijms.44683>
- [29] Sun, Y., Zhang, R., Zhou, S. and Ji, Y. (2015) Overexpression of Notch1 Is Associated with the Progression of Cervical Cancer. *Oncology Letters*, **9**, 2750-2756. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3143>
- [30] Yang, X., Ni, W. and Lei, K. (2013) miR-200b Suppresses Cell Growth, Migration and Invasion by Targeting Notch1 in Nasopharyngeal Carcinoma. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **32**, 1288-1298. <https://doi.org/10.1159/000354527>
- [31] Gallo, C., Fragliasso, V., Donati, B., Torricelli, F., Tamani, A., Piana, S., *et al.* (2018) The bHLH Transcription Factor DEC1 Promotes Thyroid Cancer Aggressiveness by the Interplay with Notch1. *Cell Death & Disease*, **9**, Article No. 871. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0933-y>
- [32] Cheng, H., Zhu, H., Cao, M., Lu, C., Bao, S. and Pan, Y. (2019) HtrA1 Suppresses the Growth of Pancreatic Cancer Cells by Modulating Notch-1 Expression. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, **52**, e7718. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20187718>