

## Notch1 和 HER2 在胃癌中的表达及临床意义

刘 标<sup>1</sup>, 孙利兵<sup>1</sup>, 陈伟群<sup>1</sup>, 周俊东<sup>2</sup>, 吴锦昌<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学附属苏州医院病理科, <sup>2</sup>肿瘤中心, 江苏 苏州 215001)

**[摘要]** 目的:探讨 Notch1 和人类表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)在胃癌中的表达及临床意义。方法:采用免疫组化检测 317 例胃癌组织芯片中 Notch1 的表达,采用免疫组化和 FISH 分别检测 HER2 蛋白过表达和基因扩增情况。结果:64 例(20.2%)胃癌组织呈 HER2 蛋白过表达,58 例(18.3%)呈 HER2 基因扩增,HER2 蛋白过表达与基因扩增一致率为 89.1%。HER2 在不同肿瘤部位、组织学类型之间表达存在显著性差异( $P < 0.01$ );在不同分化程度、临床 TNM 分期之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。197 例(62.1%)胃癌组织表达 Notch1,Notch1 表达在不同肿瘤分化程度、临床分期之间存在显著性差异( $P < 0.05$ )。关联分析显示 Notch1 表达与 HER2 蛋白过表达和基因扩增均存在显著负相关(分别  $r = -0.191, P < 0.01; r = -0.169, P < 0.01$ )。结论:胃癌中存在 Notch1 显著高表达,Notch1 高表达促进胃癌的生长和浸润,患者往往具有高临床分期。HER2 过表达与 Notch1 高表达之间存在显著负相关关系,提示 Notch1 可以作为胃癌新的候选治疗靶分子。

**[关键词]** 胃癌; Notch1; 人类表皮生长因子受体 2; 免疫组化; FISH

**[中图分类号]** R735.2, Q786

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2012)02-236-05

## Expression and clinical significance of Notch1 and HER2 in gastric carcinoma

LIU Biao<sup>1</sup>, SUN Li-bing<sup>1</sup>, CHEN Wei-qun<sup>1</sup>, ZHOU Jun-dong<sup>2</sup>, WU Jin-chang<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Department of Pathology, <sup>2</sup>Neoplasm Center, Suzhou Hospital Affiliated to NJMU, Suzhou 215001, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the expression and clinical significance of Notch1 and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in gastric carcinoma. **Methods:** The expression of Notch1 was detected by immunohistochemistry, and assessment of HER2 protein overexpression and gene amplification were done by immunohistochemistry and fluorescence *in situ* hybridization (FISH) in tissue microarrays containing 317 gastric carcinomas and relatively normal gastric mucosa tissue. **Results:** Overexpression of HER2 protein was observed in 64 cases(20.2%) and HER2 gene amplification was detected in 58 cases(18.3%) of gastric carcinoma. The concordance rate between the immunohistochemistry and FISH was 89.1%. HER2 protein overexpression and gene amplification were significantly associated with tumor location and the Laurén's classification ( $P < 0.01$ ), but not with differentiation grade and clinical stage ( $P > 0.05$ ). The expression of Notch1 protein was observed in 197 cases (62.1%) of gastric carcinoma, and was significantly associated with differentiation grade and clinical stage ( $P < 0.05$ ). The expression of Notch1 was negatively correlated to the protein overexpression and gene amplification of HER2 ( $r = -0.191, P < 0.01; r = -0.169, P < 0.01$ , respectively). **Conclusion:** The significantly dys-regulated expression of Notch1, which could promote growth and invasion of gastric carcinoma cells and correlated to the higher clinical TNM stage, was observed in gastric carcinoma. The expression of Notch1 negatively correlated to the protein overexpression and gene amplification of HER2 suggests that Notch1 may act as a novel therapeutic target molecule for gastric carcinoma.

**[Key words]** gastric carcinoma; Notch1; human epidermal growth factor receptor 2; immunohistochemistry; FISH

[Acta Univ Med Nanjing, 2012, 32(2): 236-240]

胃癌在全世界范围内是发病率最高的癌症之一,在我国为第三大常见的恶性肿瘤,我国每年新发胃癌患者达 40 万人,死亡人数达 30 万人。5 年总体生存率仅为 10%~40%。近年来研究发现 7%~43% 的胃癌患者中存在人类表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 蛋白过表

达或基因扩增,HER2 过表达的胃癌侵袭性强,患者的长期生存率差;临床 HER2 扩增阳性的患者可从曲妥珠单抗(赫塞丁)治疗获益,从而获得较好的预后<sup>[1-2]</sup>。而 HER2 阴性患者却不能受益于曲妥珠单抗治疗,另一方面,即使 HER2 阳性患者仍有可能在接受曲妥珠单抗治疗后产生耐药<sup>[3-4]</sup>。因此,寻找其他有

效的治疗靶点仍然是胃癌研究领域的热点之一。

Notch 信号通路是进化中高度保守的信号转导通路,参与调控几乎所有组织和器官的细胞增殖、分化和凋亡,其异常表达参与肿瘤的发生、演进和治疗等多个环节<sup>[5]</sup>。Notch 受体家族包括 4 个成员,即 Notch1~4,Notch1 因肿瘤的组织起源和细胞类型不同而发挥着促癌或抑癌的双重作用<sup>[6]</sup>。近年来,Notch 信号通路作为治疗肿瘤和某些先天性畸形的靶分子开始受到关注,治疗性  $\gamma$ -分泌酶抑制剂( $\gamma$ -secretase inhibitors,GSIs)目前正处于 II 期临床实验阶段<sup>[7]</sup>。在乳腺癌中,HER2 过表达能够抑制 Notch1 的转录活性,但曲妥珠单抗或表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)/HER2 双酪氨酸激酶受体阻滞剂却能重新活化 Notch1,Notch1 活性增加则成为曲妥珠单抗耐受的重要机制之一<sup>[8]</sup>。另外,HER2 阴性患者存在显著 Notch1 和 Notch3 过表达,Notch 受体可望成为 HER2 阴性患者新的治疗靶点之一<sup>[9]</sup>。但 Notch1 在胃癌中的表达及与 HER2 的相互关系尚不清楚,本研究通过观察胃癌中 Notch1 的表达,HER2 蛋白过表达和基因扩增,以及与部分临床病理参数的关系,探讨 Notch1 在胃癌中的表达,为胃癌治疗寻求新的候选靶分子提供实验依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

收集南京医科大学附属苏州医院(东区)2000 年 1 月~2008 年 12 月临床资料完整的 317 例胃癌患者,并复习患者的临床病理资料。所有病理存档蜡块进行 4  $\mu\text{m}$  切片,HE 染色,光镜下观察病理形态,组织学分类参照 2010 年 WHO 消化系统肿瘤中胃癌分类原则<sup>[10]</sup>。临床分期采用 2009 年美国癌症联合会(AJCC)和国际抗癌联盟(UICC)制订的第 7 版胃癌 TNM 分期标准<sup>[11]</sup>。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 组织芯片制备和免疫组化

10%中性福尔马林固定石蜡包埋的组织蜡块,重新切片和 HE 染色,光镜下进行形态学观察,确定具有代表性的癌组织区域并做标记。应用组织微阵列仪(Beecher Instruments 公司,美国)制备组织芯片蜡块,打孔针孔径为 1.6 mm,选择标记好的癌组织区域和正常胃黏膜进行穿刺,每个蜡块的癌组织不少于 2 个穿刺点,所有标本置于空白蜡块中并做相应记录。组织芯片蜡块按 4  $\mu\text{m}$  厚切片,高温高压法

修复抗原,HER2 检测采用 HercepTest™-HER2 检测试剂盒(Dako 公司,丹麦)进行,已知评分 3+的乳腺癌为阳性对照,PBS 代替一抗为阴性对照。小鼠抗人 Notch1 单克隆抗体(CST 公司,美国)按 1:200 稀释,实验按 Envision 法进行操作。

HER2 结果判断应用改良 HercepTest™-HER2 评分标准进行<sup>[12]</sup>,简述如下:0:肿瘤细胞无染色或<10%肿瘤细胞胞膜染色;1+:>10%肿瘤细胞呈弱或部分膜染色;2+:>10%肿瘤细胞呈膜完全或底侧面轻度到中度染色;3+:>10%肿瘤细胞呈膜完全或底侧面中到高度染色。0 为阴性,1+~3+为阳性(HER2-IHC)。Notch1 结果判断按照免疫反应评分系统(immunoreactivity score,IRS)进行<sup>[12]</sup>,标准简述如下:①根据染色阳性的细胞数判断: $\leq 5\%$ ,0 分;6%~25%,1 分;26%~50%,2 分;51%~75%,3 分;>75%,4 分;②根据染色强度判断:无染色,0 分;淡黄色,1 分;黄色,2 分;棕色,3 分。两项相乘后按分值高低分为:0 分,-;1~4 分,1+;5~8 分,2+;9~12 分,3+;2+和 3+为阳性。

#### 1.2.2 免疫荧光原位杂交(FISH)

FISH 法检测组织芯片中 HER2 基因扩增,FISH 采用标准操作程序,简述如下:4  $\mu\text{m}$  厚切片脱蜡水化后蛋白酶 K 37℃孵育 30 min,脱水风干后备用。将 FISH 探针(北京金菩嘉公司)混合物置于(74  $\pm$  1)℃水浴箱变性 5 min,切片滴加 10  $\mu\text{l}$  变性后探针混合物,加盖盖玻片后 42℃温箱中杂交过夜。切片滴加 15  $\mu\text{l}$  DAPI 复染剂,暗室内放置 10~20 min,荧光显微镜下判断结果。

FISH 结果判断标准:每张切片计数 30 个肿瘤细胞核红色 HER2 信号和绿色 CEN17 信号,计算 HER2/CEN17 比值,> 2.2 认为 HER2 基因扩增,< 1.8 认为无 HER2 基因扩增。如果比值介于 1.8 和 2.2 之间,增加计算 30 个细胞重新计算 HER2/CEN17 比值。

#### 1.3 统计学方法

资料经 SPSS17.0 分析处理,统计采用卡方检验,格子中频数 < 5 时采用 Fisher 确切概率法统计,变量间的关联性采用四格表 Spearman 关联分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床病理资料

本组 317 例胃癌病例中,男 181 例,女 136 例,年龄 29~78 岁(中位年龄 58 岁);近端胃癌 124 例,远

端胃癌 193 例;Laurén 分型肠型 187 例, 弥漫型 91 例, 混合型 39 例;高-中分化腺癌 195 例, 低-未分化癌 122 例;221 例伴淋巴结转移, 96 例未检测出区域淋巴结转移;临床分期 I 期 90 例, II/III 期 227 例。

### 2.2 HER2 蛋白表达和基因扩增

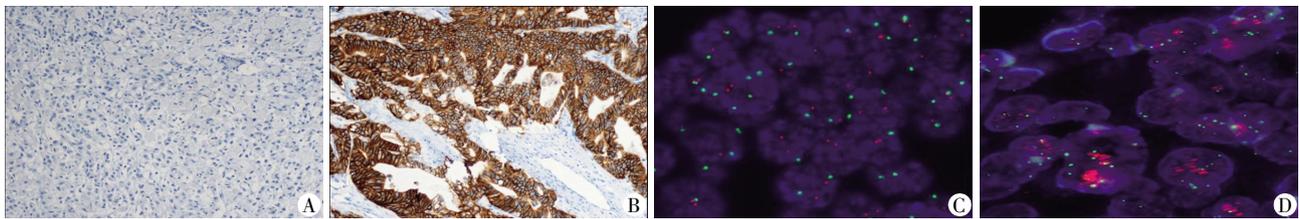
HER2 免疫组化结果阴性共 253 例(79.8%), 阳性 64 例(20.2%), 其中 1+为 20 例(6.3%), 2+为 26 例(8.2%), 3+为 18 例(5.7%)。FISH 显示 HER2 呈红色信号和 CEN17 呈绿色信号, 共 58 例(18.3%)呈 HER2 基因扩增, HER2 蛋白过表达与基因扩增一致率为 89.1%(57/64), 一致率比较有显著统计学意义( $P < 0.001$ , 表 1, 图 1)。在蛋白和基因水平上, HER2 表达在不同肿瘤的部位( $P < 0.01$ )和组织学

类型( $P < 0.01$ )之间表达存在显著性差异, 高/中分化癌显著高于低/未分化癌( $P < 0.05$ )。HER2 表达在不同性别、年龄、肿瘤大小、淋巴结转移以及临床分期之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ , 表 2)。

表 1 免疫组化与 FISH 检测 HER2 表达的一致率

Table 1 The concordance of HER2 expression detected by immunohistochemistry and FISH (n)

免疫组化评分	FISH		一致率 (%)	P 值
	+	-		
0	1	252	99.6	< 0.001
1+	15	5	75.0	
2+	24	2	92.3	
3+	18	0	100.0	



A: 弥漫型胃癌不表达 HER2 蛋白 (免疫组化,  $\times 20$ ); B: 肠型胃癌 HER2 3+ (免疫组化,  $\times 20$ ); C: 弥漫型胃癌 HER2 基因扩增阴性 (FISH,  $\times 20$ ); D: 肠型胃癌 HER2 基因扩增阳性 (FISH,  $\times 40$ )。

图 1 胃癌 HER2 蛋白表达和基因扩增

Figure 1 HER2 protein overexpression and gene amplification in gastric carcinoma

### 2.3 Notch1 结果

Notch1 主要表达定位于细胞膜和胞质 (图 2), 正常胃黏膜隐窝上皮细胞呈 Notch1 弱表达。197 例 (62.1%) 胃癌表达 Notch1, Notch1 表达在不同肿瘤分化程度、临床 TNM 分期之间存在显著性差异 ( $P < 0.05$ ); 在不同患者年龄、性别、肿瘤部位、大小以及淋巴结转移组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ , 表 2)。

### 2.4 Notch1 表达与 HER2 蛋白过表达和基因扩增的相关性

四格表 Spearman 关联分析结果显示 Notch1 表达与 HER2 蛋白过表达和基因扩增均存在显著负相关 (分别  $r = -0.191, P < 0.01; r = -0.169, P < 0.01$ , 表 3)。

## 3 讨论

胃癌在发病机制、分子遗传学改变、临床表现、治疗反应性和预后等方面存在显著异质性。近年来研究显示, 应用改良的评分标准胃癌中 HER2 过表达率为 6%~35%, 这些患者可以接受曲妥珠单抗治疗并能够明显改善预后。本研究结果显示, 免疫组化检测 HER2 蛋白过表达率为 21.8%, FISH 检测

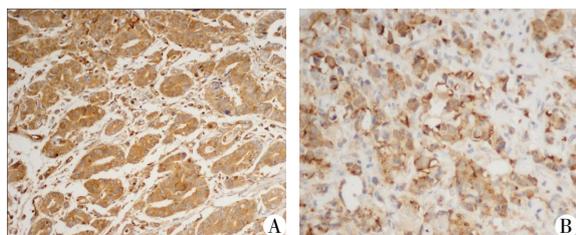
HER2 基因扩增率为 18.6%, HER2 蛋白过表达与基因扩增存在很好的一致性, 表明免疫组化和 FISH 都可以作为检测胃癌 HER2 表达的有效手段。与既往的研究结果一致<sup>[2,13]</sup>, 我们的结果显示 HER2 过表达主要发生于近端胃癌, 组织学类型主要见于肠型胃癌。9 例 HER2 过表达的混合型胃癌均表达于肠型癌成分, 弥漫型胃癌区域不表达 HER2。4 例 HER2 阳性弥漫型胃癌免疫组化评分为 2 例 2+, 2 例 1+, 其中 2 例 2+ 病例 FISH 检测 HER2 基因扩增呈阳性。HER2 过表达与患者的年龄、性别、肿瘤大小、分级、淋巴结转移以及临床分期之间无显著相关性。

部分患者在接受曲妥珠单抗治疗时, 出现原发性或获得性耐药是其治疗失败的主要原因, 产生耐药的机制可能有如下几个方面: 截断性 HER2 (p95HER2) 的出现, p95HER2 因缺乏受体的胞浆外区域而无法与曲妥珠单抗结合; 4 型黏蛋白 (mucin 4, MUC4) 过表达封闭了 HER2 细胞外区域的结合位点; 某些关键信号分子的异常表达导致信号通路的改变, 如胰岛素样生长因子 1 受体 (insulin-like growth factor-1 receptor, IGF-1R) 以及生长因子受体

表 2 胃癌中 Notch1 表达、HER2 蛋白过表达(HER2-IHC)和基因扩增(HER2-FISH)与临床病理参数的关系

Table 2 The relationship between Notch1 expression,HER2 protein overexpression and gene amplification in gastric carcinoma [n(%)]

	n	HER2-IHC	P 值	HER2-FISH	P 值	Notch1	P 值
性别							
男	181	41(22.7)		36(19.9)		114(62.7)	
女	136	23(16.9)	> 0.05	22(16.2)	> 0.05	83(61.3)	> 0.05
年龄(岁)							
> 58	162	31(19.1)		29(17.9)		108(66.7)	
≤58	155	33(21.3)	> 0.05	29(18.7)	> 0.05	89(57.4)	> 0.05
部位							
近端	124	35(28.2)		33(26.6)		69(55.7)	
远端	193	29(15.0)	< 0.01	25(13.0)	< 0.01	128(66.3)	> 0.05
肿块直径(cm)							
≥5	147	31(21.1)		28(19.1)		96(65.3)	
< 5	170	33(19.4)	> 0.05	30(16.9)	> 0.05	101(59.4)	> 0.05
Laurén 分型							
肠型	187	51(27.3)		50(26.7)		120(64.2)	
弥漫型	91	4(4.4)		2(2.2)		57(62.6)	
混合型	39	9(23.1)	< 0.01	6(15.4)	< 0.01	20(51.3)	> 0.05
分化程度							
高/中分化	195	47(24.1)		44(22.6)		112(57.4)	
低/未分化	122	17(13.9)	< 0.05	14(11.5)	< 0.05	85(69.7)	< 0.05
淋巴结转移							
有	221	46(20.8)		42(19.0)		141(63.8)	
无	96	18(18.8)	> 0.05	16(16.7)	> 0.05	56(58.3)	> 0.05
TNM 分期							
I	90	15(16.7)		13(14.4)		47(52.2)	
II/III	227	49(21.6)	> 0.05	45(19.8)	> 0.05	152(66.9)	< 0.05



A: 肠型胃癌 Notch1 呈阳性表达;B: 弥漫型胃癌 Notch1 呈阳性表达。

图 2 胃癌 Notch1 表达(免疫组化, × 20)

Figure 2 The expression of Notch1 in gastric carcinoma

表 3 胃癌中 Notch1 与 HER2 表达的相关性

Table 3 The correlation of expression of Notch1 and HER2 (n)

	HER2-IHC		P 值	HER2-FISH		P 值
	+	-		+	-	
Notch1	+	28 169	< 0.01	26 171	< 0.01	
	-	36 84		32 88		

家族其他成员如 EGFR 过表达;HER2 下游信号分子的活性异常等<sup>[14]</sup>。因此,对于曲妥珠单抗耐药患者的进一步有效治疗,关键在于探明其耐药机制以

及寻求其他有效的靶分子。Notch 信号分子高表达在乳腺癌、结直肠癌、急性 T 细胞性淋巴瘤母细胞白血病等多种肿瘤的发病和演进中扮演着重要角色。来自乳腺癌的几项研究提示 Notch 与 HER2 之间可能存在较为复杂的作用关系:一方面,HER2 过表达抑制 Notch1 的转录活性,但曲妥珠单抗或 EGFR/HER2 双酪氨酸激酶受体阻滞剂能够重新活化 Notch1,成为曲妥珠单抗耐受的重要机制,提示曲妥珠单抗联合 GSI 有望成为治疗乳腺癌的新方案并有效解除曲妥珠单抗的耐药;另一方面,HER2 阴性患者存在显著 Notch1 和 Notch3 过表达,提示 Notch 信号分子可望成为 HER2 阴性乳腺癌患者新的治疗靶点之一<sup>[8-9]</sup>。本研究发现 62.1%胃癌存在 Notch1 高表达,Notch1 高表达与胃癌的浸润深度存在显著正相关性,黏膜内癌和浸润至黏膜下层的癌中 Notch1 表达较弱,随着肿瘤浸润深度的增加,Notch1 染色增强。统计发现 II/III 期胃癌 Notch1 高表达率显著高于 I 期胃癌,提示 Notch1 高表达促进胃癌的生长和浸润,其机制可能为 Notch1 参与上

皮-间质转化以及肿瘤微血管生成<sup>[15-16]</sup>。Yeh 等<sup>[17]</sup>研究发现 Notch1 受体的胞浆内部分能够与环氧化酶-2(COX-2)促进子结合,诱导 COX-2 的表达从而促进胃癌的生长和浸润。本研究还发现 Notch1 在肠型和弥漫型胃癌均有较高的表达率,两者之间差异无显著性;在伴有和无淋巴结转移组别之间差异也无显著性,提示胃癌中 Notch1 高表达不具有组织学特异性,对胃癌淋巴道转移可能不起关键性调控作用。另外,本研究发现一个有趣的现象即 HER2 过表达的病例中 Notch1 表达率较低,HER2 过表达与 Notch1 表达之间存在显著负相关关系,与 Hirose 等<sup>[9]</sup>在乳腺癌中的研究结果相似。提示对于 HER2(-)/Notch1(+)的胃癌患者,GSI 有望成为治疗胃癌的新的的重要手段之一;对于 HER2(+)/Notch1(+)胃癌患者,曲妥珠单抗联合 GSI 可能是比较理想的治疗方案;由于目前尚不清楚胃癌中曲妥珠单抗是否能够重新活化 Notch1,因此,对于 HER2(+)/Notch1(-)的胃癌患者如果接受曲妥珠单抗治疗出现耐药,检测 Notch1 的表达有助于了解耐药产生的机制以及选择新的治疗方案。

总之,本研究结果显示 HER2 蛋白过表达率为 21.8%,基因扩增率为 18.6%,HER2 蛋白过表达与基因扩增存在很好的一致性,表明免疫组化和 FISH 都可以作为检测胃癌 HER2 表达的有效手段。62.1%胃癌存在 Notch1 高表达,Notch1 高表达促进胃癌的生长和浸润,Notch1 高表达的胃癌往往具有高临床分期,提示这类患者可能预后较差。此外,本研究还首次发现胃癌中 HER2 过表达与 Notch1 高表达之间存在显著负相关关系,提示对于 HER2 阴性胃癌 Notch1 可以作为新的候选治疗靶分子。

#### [参考文献]

- [1] Ross JS, Mulcahy M. HER2 testing in gastric/gastroesophageal junction adenocarcinomas; unique features of a familiar test [J]. *Gastrointest Cancer Res*, 2011, 4(2): 62-66
- [2] Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer; results from a validation study [J]. *Histopathology*, 2008, 52(7): 797-805
- [3] Jorgensen JT. Targeted HER2 treatment in advanced gastric cancer [J]. *Oncology*, 2010, 78(1): 26-33
- [4] Wagner AD, Moehler M. Development of targeted therapies in advanced gastric cancer: promising exploratory steps in a new era [J]. *Curr Opin Oncol*, 2009, 21(4):

381-385

- [5] Artavanis-Tsakonas S, Rand MD, Lake RJ. Notch signaling: cell fate control and signal integration in development [J]. *Science*, 1999, 284(5415): 770-776
- [6] Miele L, Golde T, Osborne B. Notch signaling in cancer [J]. *Curr Mol Med*, 2006, 6(8): 905-918
- [7] Wu Y, Cain-Hom C, Choy L, et al. Therapeutic antibody targeting of individual Notch receptors [J]. *Nature*, 2010, 464(7291): 1052-1057
- [8] Osipo C, Patel P, Rizzo P, et al. ErbB-2 inhibition activates Notch-1 and sensitizes breast cancer cells to a  $\gamma$ -secretase inhibitor [J]. *Oncogene*, 2008, 27(37): 5019-5032
- [9] Hirose H, Ishii H, Mimori K, et al. Notch1 pathway as candidate therapeutic target in Her2/Neu/ErbB2 receptor-negative breast tumors [J]. *Oncol Rep*, 2010, 23(1): 35-43
- [10] Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. World Health Organization classification of tumours of the digestive system [M]. Lyon: IARC Press, 2010: 1-193
- [11] Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. International Union Against Cancer (UICC) TNM classification of malignant tumours [M]. 7th ed. New York: Wiley-Liss, 2010
- [12] Chu D, Li Y, Wang W, et al. High level of Notch1 protein is associated with poor overall survival in colorectal cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(5): 1337-1342
- [13] Marx AH, Tharun L, Muth J, et al. HER-2 amplification is highly homogenous in gastric cancer [J]. *Hum Pathol*, 2009, 40(6): 769-777
- [14] Mukohara T. Mechanisms of resistance to anti-human epidermal growth factor receptor 2 agents in breast cancer [J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(1): 1-8
- [15] Bao B, Wang Z, Ali S, Kong D, et al. Notch-1 induces epithelial-mesenchymal transition consistent with cancer stem cell phenotype in pancreatic cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2011, 307(1): 26-36
- [16] Li JL, Sainson RC, Shi W, et al. Delta-like 4 Notch ligand regulates tumor angiogenesis, improves tumor vascular function, and promotes tumor growth in vivo [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(23): 11244-11253
- [17] Yeh TS, Wu CW, Hsu KW, et al. The activated Notch1 signal pathway is associated with gastric cancer progression through cyclooxygenase-2 [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(12): 5039-5048

[收稿日期] 2011-09-23