



· 论 著 ·

# 5-氮杂胞苷可通过抑制Notch1通路诱导食管癌细胞凋亡

徐 瞳<sup>1</sup>, 胡丽娜<sup>1</sup>, 郭显智<sup>1</sup>, 潘健健<sup>2</sup>, 余明华<sup>1</sup>

1. 复旦大学附属浦东医院肿瘤内科, 上海 201399 ;
2. 复旦大学附属浦东医院全科医学科, 上海 201399

**[摘要]** 背景与目的: 5-氮杂胞苷(5-azacytidine, 5-azaC)作为一种DNA甲基转移酶抑制剂在临床上已用于多种恶性肿瘤的治疗, 但有关5-azaC在食管癌中作用的研究相对较少。凋亡逃逸是肿瘤主要特点之一, 也是抗肿瘤治疗研究的热点。Notch1信号通路是促进食管癌发生、发展的重要通路之一, 与细胞的增殖、侵袭及凋亡等密切相关。该研究旨在探讨5-azaC对食管癌细胞凋亡的作用及其对Notch1信号通路的影响, 从而探索5-azaC作用可能涉及的机制。**方法:** 采用50 μmol/L浓度的5-azaC处理TE-1及OE33两种食管癌细胞系; 采用细胞计数试剂盒(cell counting kit-8, CCK-8)检测5-azaC对细胞增殖的抑制效率; 采用倒置显微镜观察细胞形态变化; 采用流式细胞术、蛋白质印迹法(Western blot)检测两种细胞株在药物处理组与空白对照组的凋亡情况及抗凋亡蛋白B细胞淋巴瘤-XL(B-cell lymphoma-extra large, BCL-XL)的表达; 采用实时荧光定量聚合酶链反应(real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction, RTFQ-PCR)及Western blot分别检测两种细胞系中Notch1 mRNA表达和蛋白水平的变化及其Notch细胞内区(Notch intracellular domain, NICD)蛋白水平的变化。**结果:** 5-azaC可诱导食管癌细胞TE-1及OE33凋亡, 并明显抑制两种细胞增殖; 5-azaC作用于TE-1及OE33细胞时可使Notch1 mRNA表达升高, 而NICD蛋白表达水平显著下降。**结论:** 5-azaC对食管鳞癌细胞株TE-1及食管腺癌细胞株OE33均有较强的促凋亡作用, 其作用机制可能是通过下调NICD蛋白从而抑制Notch1信号通路。

**[关键词]** 5-氮杂胞苷; 食管癌; Notch1信号通路

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2018.10.002

中图分类号: R735.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2018)10-0726-07

**5-azacytidine promotes apoptosis of esophageal cell lines through inhibiting Notch1 pathway** XU Tong<sup>1</sup>, HU Lina<sup>1</sup>, GUO Xianzhi<sup>1</sup>, PAN Jianjian<sup>2</sup>, YU Minghua<sup>1</sup> (1. Department of Oncology, Pudong Hospital, Fudan University, Shanghai 201399, China; 2. Department of General Medicine, Pudong Hospital, Fudan University, Shanghai 201399, China)

Correspondence to: YU Minghua E-mail: ymh3011@163.com

**[Abstract]** **Background and purpose:** 5-Azacytidine(5-azaC) is a DNA methyltransferase inhibitor, and has been used to treat many kinds of malignant tumors. However, studies on the role of 5-azaC in esophageal cancer are insufficient. Evading apoptosis is a major feature of tumors and also a hot spot for anti-tumor therapy. Notch1 signaling pathway is one of the most important pathways involved in initiation and development of esophageal cancer, and is closely related to cell proliferation, invasion and apoptosis. This study aimed to investigate the influence of 5-azaC on cell apoptosis and Notch1 signaling pathway in esophageal cell lines, so as to explore the possible mechanism of treatment with 5-azaC. **Methods:** TE-1 and OE33 cell lines were treated with 5-azaC in a concentration of 50 μmol/L and inhibitory effects of 5-azaC in esophageal cell lines were estimated using cell counting kit-8 (CCK-8). Then cell morphology was visualized using optical microscopy. Flow cytometry and Western blot were used to determine apoptotic rate and to analyze expression of B-cell lymphoma-extra large (BCL-XL), an anti-apoptosis protein, respectively. And finally, real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction (RTFQ-PCR) and Western blot were employed to explore expression changes

of Notch1 and Notch intracellular domain (NICD). **Results:** 5-AzaC was able to induce apoptosis, and had a remarkable inhibitory effect on esophageal squamous carcinoma TE-1 and adenocarcinoma cell line OE33. Increased mRNA expression of Notch1 was observed following treatment with 5-azaC, while protein expression of Notch1 was unchanged and NICD showed significant decline in TE-1 and OE33 cell lines. **Conclusion:** 5-AzaC has strong apoptosis-promoting effect on both esophageal squamous carcinoma TE-1 and adenocarcinoma cell line OE33, and the mechanism may be related to the inhibition of Notch1 signaling pathway via downregulating NICD protein.

[Key words] 5-Azacytidine; Esophageal cancer; Notch1 signaling pathway

食管癌是消化道常见的恶性肿瘤，发病率和死亡率较高。食管癌每年在发展中国家的新发率为4.6%，在所有恶性肿瘤中排第7位；除日本和韩国外，全球范围内其5年生存率为10%~30%<sup>[1]</sup>。中晚期食管癌预后较差，术前新辅助或术后辅助放化疗不仅可明显提高中晚期食管癌的总生存率，还能有效降低局部复发和远处转移<sup>[2-3]</sup>。因此，有效化疗药物的探索对改善食管癌患者的生存和预后具有重要意义。Notch1信号通路参与细胞增殖、迁移、侵袭、凋亡及细胞周期调控等多种重要生理活动并在食管癌中存在异常活化，该通路的活化与食管癌的发生、发展密切相关<sup>[4]</sup>。在食管鳞状细胞中该通路可参与细胞周期、衰老和上皮间质转化过程；在食管腺癌中可驱动肿瘤细胞干性和促进肿瘤发生<sup>[5]</sup>。5-氮杂胞苷（5-azacytidine, 5-azaC）是一种DNA甲基转移酶抑制剂，其化学成分是一种胞嘧啶核苷类似物，可以整合到DNA和RNA中，抑制DNA、RNA及蛋白质的合成<sup>[6]</sup>，在临床中已用于治疗白血病、乳腺癌、肠癌及黑色素瘤，但其具体抗癌机制尚未完全明确。

5-azaC在食管癌中的作用及其作用机制尚不明确，又因Notch1通路在食管癌形成过程中有重要的促癌作用。因此，本研究选取了食管鳞癌细胞株TE-1及食管腺癌细胞株OE33，观察5-azaC处理后食管癌细胞的凋亡和增殖情况，以及Notch1通路相关分子的变化，以探索5-azaC抗食管癌的潜能及其发挥作用可能涉及的机制。

## 1 材料和方法

### 1.1 主要试剂及细胞株

人食管鳞癌细胞系TE-1与人食管腺癌细胞株OE33购自美国模式培养物保藏所（American Type

Culture Collection, ATCC）；DMEM/high glucose细胞培养基购自美国Hyclone公司；胎牛血清（04-001-1ACS）购自以色列Biological Industries公司；5-azaC（A2385-100MG）购自美国Sigma公司，纯度大于等于98%；细胞计数试剂盒（cell counting kit-8, CCK-8）购自日本同仁化学研究所；cDNA反转录及实时荧光定量聚合酶链反应（real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction, RTFQ-PCR）分别采用德国Qiagen公司反转录试剂盒（205311）及SYBR Green PCR试剂盒（208054）；细胞凋亡流式细胞学检测试剂盒Annexin V PE 凋亡检测试剂盒100st（559763）购自美国BD公司；兔抗人Notch1（D1E11）XP（3608）、兔抗人Cleaved Notch1-Val 1744（D3B8）（4147）及羊抗兔IgG二抗均购自美国CST公司；兔抗人GAPDH单克隆抗体购自武汉谷歌生物科技有限公司。

### 1.2 细胞培养

将TE-1及OE33细胞置于含10%胎牛血清的DMEM/high glucose完全培养基中，在37℃、CO<sub>2</sub>体积分数为5%的培养箱中培养。经0.25%胰蛋白酶消化后，用细胞计数仪计数，按需接种于培养板。待贴壁后令细胞饥饿12 h，再将对照组培养基更换为含5%胎牛血清的培养基，处理组加入终浓度为50 μmol/L 5-azaC且含5%胎牛血清的培养基<sup>[7-8]</sup>。

### 1.3 CCK-8检测细胞毒性

将TE-1及OE33细胞均以 $0.8 \times 10^4$ 个/孔接种于96孔细胞培养板中，每组设3个复孔，每孔100 μL含或不含5-azaC的培养基。24 h后加入CCK-8，以无细胞的培养基为空白对照调零。2 h后450 nm处读取吸光度（D）值，并换算为细胞数，细胞存活率（%）=（处理组）/（对照组）×100。

## 1.4 细胞凋亡实验

采用Annexin V PE法检测细胞凋亡情况。采用上述方法处理细胞24 h后收集细胞,按说明书操作后采用流式细胞术进行检测。

## 1.5 蛋白质印迹法 (Western blot) 检测

采用上述方法处理细胞24 h后,使用含蛋白酶抑制剂的RIPA细胞裂解液提取蛋白并定量。取总量20  $\mu\text{g}$ 的蛋白进行十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳 (sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE),转膜后以5%脱脂牛奶封闭1 h,一抗与抗体稀释液以1:1 000浓度配置,4  $^{\circ}\text{C}$ 垂直摇床温育过夜,1:3 000浓度二抗室温温育1 h后显影。GAPDH为内参,用目的条带与内参条带灰度值的比值计算目的蛋白的相对水平。

## 1.6 RTFQ-PCR检测

采用TRIzol-氯仿-异丙醇法提取处理后的总RNA,按照产品操作说明,以20  $\mu\text{L}$ 体系反转录为cDNA。RTFQ-PCR的反应条件为95  $^{\circ}\text{C}$ ,2 min预变性,95  $^{\circ}\text{C}$  15 s,60  $^{\circ}\text{C}$  35 s,共40个循环。引物序列GAPDH上游为5'-TGCCCTCAACGACCACTTT-3',GAPDH下游为5'-GGTCCAGGGGTCTTACTCC TT-3';Notch1上游为5'-TGCCGAACCAAT ACAACCCTC-3',Notch1下游为5'-TGG TAGCTCATCATCTGGGACA-3'。GAPDH的Ct值为参照,2<sup>- $\Delta\Delta\text{Ct}$</sup> 计算mRNA表达水平。

## 1.7 统计学处理

应用Prism 7.0a软件进行统计学分析。5-azaC处理后Notch1 mRNA表达变化以 $\Delta\Delta\text{Ct}$ 作为统计量,计量资料实验数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用t检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

# 2 结 果

## 2.1 5-azaC抑制TE-1及OE33细胞增殖

CCK-8结果显示,药物处理24 h后,两种细胞的增殖与对照组细胞数量均显著减少(图1);因计算时使用对照组细胞数量为

除数,故TE-1及OE33对照组细胞存活率均为100%;TE-1细胞5-azaC处理的细胞存活率为(66.25 $\pm$ 3.42)%,与对照组相比,差异有统计学意义( $P<0.001$ ),而OE33细胞5-azaC处理的细胞存活率为(23.63 $\pm$ 0.93)%,与对照组相比,差异也有统计学意义( $P<0.0001$ )。

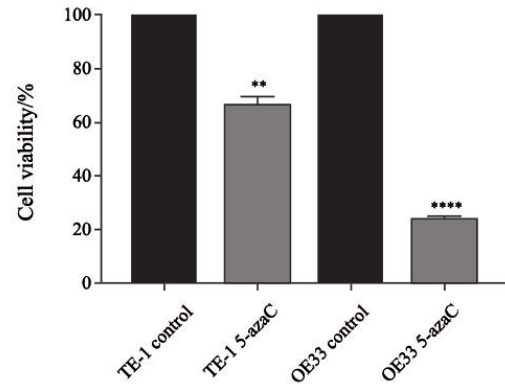


图1 5-azaC抑制TE-1及OE33食管癌细胞株的增殖

Fig. 1 5-azaC inhibited the proliferation of TE-1 and OE33 esophageal cancer cell lines

\*\*: $P<0.001$ , as compared with TE-1 control group; \*\*\*\*: $P<0.0001$ , as compared with OE33 control group

## 2.2 5-azaC诱导TE-1及OE33细胞凋亡

应用Annexin V PE法显示,处理组的两种细胞凋亡群体百分比均升高,TE-1细胞对照组凋亡细胞百分比为(10.43 $\pm$ 0.44)%,5-azaC处理组凋亡细胞百分比为(16.31 $\pm$ 2.04)%;OE33细胞对照组和5-azaC处理组凋亡细胞百分比分别为(11.03 $\pm$ 2.79)%和(58.50 $\pm$ 5.04)%,两种细胞处理组与对照组相比差异均有统计学意义(TE-1: $P<0.05$ ;OE33: $P<0.01$ ,图2)。

此外,Western blot检测了抗凋亡蛋白B细胞淋巴瘤-XL(B-cell lymphoma-extra large, BCL-XL)的表达变化(图3),5-azaC处理后两种细胞BCL-XL的表达下降(TE-1对照组为1.647 $\pm$ 0.191,TE-1 5-azaC组为1.020 $\pm$ 0.142, $P<0.05$ ;OE33对照组为1.188 $\pm$ 0.065,OE33 5-azaC组为0.409 $\pm$ 0.075, $P<0.0001$ )。

倒置显微镜( $\times 200$ )可以观察到5-azaC处理后细胞形态也发生了一系列凋亡改变:细胞膜不清,细胞内出现凋亡小体,核膜碎裂及细胞核崩解等(图4)。

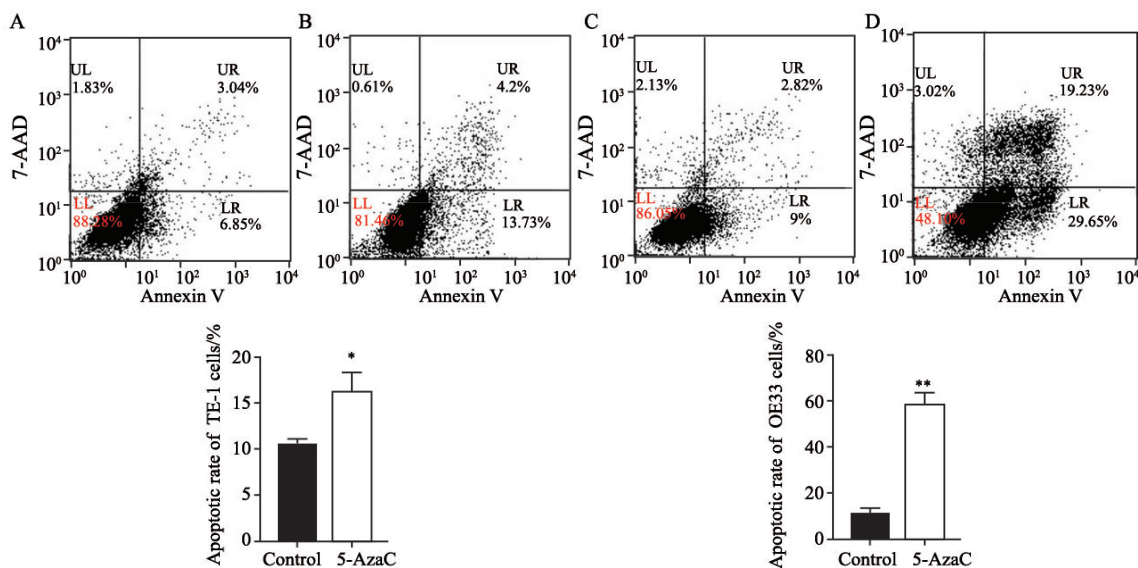


图2 Annexin V PE法检测对照组与处理组使用5-azaC 24 h后细胞凋亡情况

Fig. 2 Apoptotic rates of control groups and 5-azaC treated group detected by Annexin V PE

A: TE-1 cells without treatment of 5-azaC; B: TE-1 cells treated with 5-azaC; C: OE33 cells without treatment of 5-azaC; D: OE33 cells treated with 5-azaC; \*:  $P < 0.05$ , as compared with TE-1 control group; \*\*:  $P < 0.01$ , as compared with OE33 control group

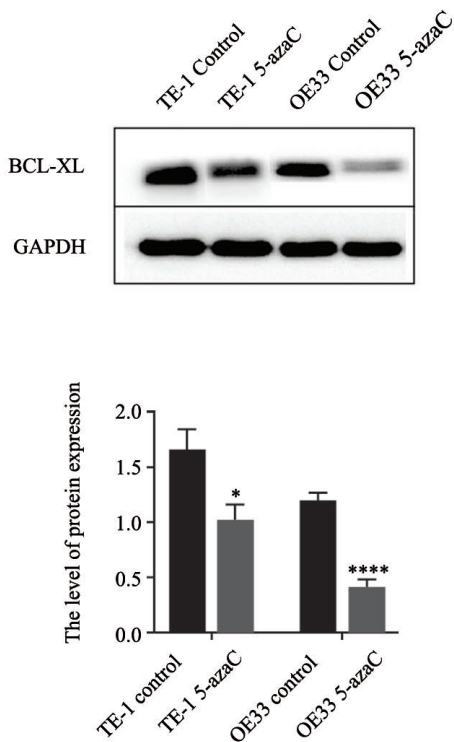


图3 使用5-azaC处理TE-1及OE33细胞后，Western blot检测到促凋亡蛋白BCL-XL表达减少

Fig. 3 Anti-apoptosis protein BCL-XL was downregulated by treatment of 5-azaC in TE-1 and OE33 cell lines

\*:  $P < 0.05$ , as compared with TE-1 control group; \*\*\*\*:  $P < 0.0001$ , as compared with OE33 control group

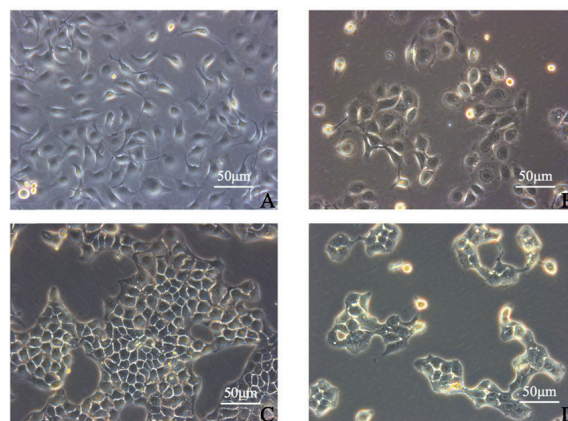


图4 5-azaC处理后TE-1及OE33细胞形态发生变化

Fig. 4 Cells treated with 5-azaC showed went on morphological changes

A: TE-1 cells without treatment of 5-azaC; B: TE-1 cells treated with 5-azaC; C: OE33 cells without treatment of 5-azaC; D: OE33 cells treated with 5-azaC

### 2.3 5-azaC对Notch1信号通路在转录层面的影响

RTFQ-PCR结果显示，5-azaC处理24 h后TE-1与OE33的Notch1 mRNA相对表达水平分别为 $2.707 \pm 0.440$  ( $P < 0.01$ )和 $2.367 \pm 0.411$  ( $P < 0.01$ )，较对照组显著提高(图5)。

### 2.4 5-azaC可能部分阻断Notch1受体细胞内分裂使用Western blot检测两种细胞系中Notch1

蛋白和其Notch细胞内区 (Notch intracellular domain, NICD) 的蛋白表达, 发现两种细胞系中处理组与对照组Notch1表达基本相同 (TE-1 对照组为 $0.989 \pm 0.059$ , TE-1 5-azaC组为 $0.996 \pm 0.080$ ,  $P > 0.05$ ; OE33对照组为 $1.358 \pm 0.012$ , OE33 5-azaC组为 $1.171 \pm 0.164$ ,  $P > 0.05$ ), 而NICD的表达均被下调 (TE-1 对照组为 $0.853 \pm 0.017$ , TE-1 5-azaC组为 $0.551 \pm 0.081$ ,  $P < 0.01$ ; OE33对照组为 $1.429 \pm 0.015$ , OE33 5-azaC组为 $0.627 \pm 0.086$ ,  $P < 0.0001$ , 图6)。

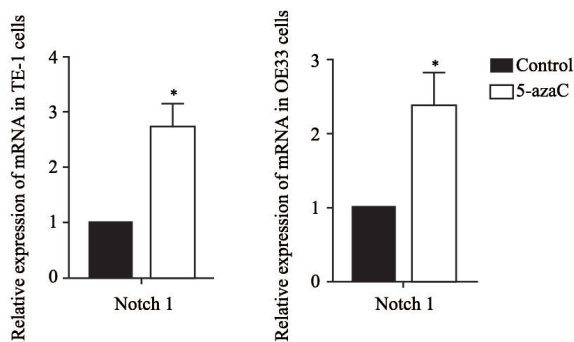


图5 5-azaC处理后细胞的Notch1的相对表达量

Fig. 5 The relative expression of Notch1 after treatment with 5-azaC

\*:  $P < 0.01$ , as compared with control group

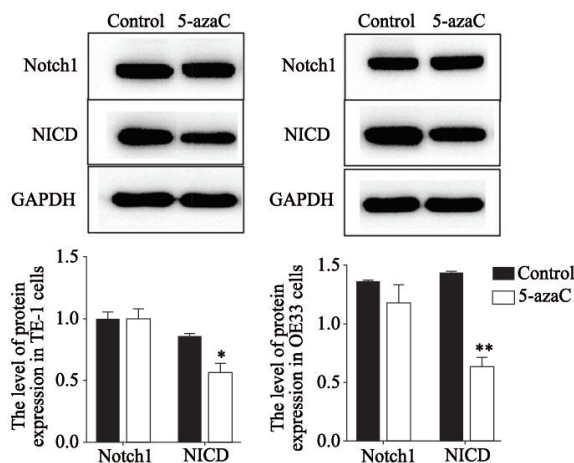


图6 在TE-1与OE33细胞中, 5-azaC处理后细胞中Notch1蛋白表达无变化, NICD蛋白显著下调

Fig. 6 Notch1 protein expression was kept unchanged and NICD was downregulated significantly when treated with 5-azaC in both TE-1 and OE33 cell lines

\*:  $P < 0.01$ , as compared with control group; \*\*:  $P < 0.0001$ , as compared with control group

### 3 讨 论

早期食管癌缺乏特异性症状, 多数患者确诊时已丧失手术切除机会。并且由于食管的解剖位置特殊, 晚期食管癌容易导致患者营养不良, 生存质量极差, 因此, 放化疗对提高患者生存质量、延长生存期具有重要意义。对于不宜手术的患者, 无论是食管鳞癌或腺癌, 放化疗联合治疗效果均优于单纯放疗<sup>[9]</sup>。目前, 食管癌化疗没有统一的治疗标准, 最常采用的是以顺铂、氟尿嘧啶及紫杉类药物为基础的化疗方案, 但由于药物敏感性不同和耐药性的产生, 新的药物还有待探索。5-azaC是美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准的甲基转移酶抑制剂, 已广泛用于治疗血液系统恶性肿瘤, 如骨髓增生异常综合征。在乳腺癌、肺癌和肠癌等实体瘤中, 甲基转移酶抑制剂联合组蛋白去乙酰化酶抑制剂的表现遗传学联合用药也已处于临床试验阶段, 并且近期研究还显示, 这种联合用药方案有逆转肿瘤耐药性的潜能<sup>[10]</sup>。目前尚未有指南把5-azaC列入食管癌的化疗方案, 5-azaC在食管癌中的作用也有待明确。

本研究选取人食管癌主要的病理类型鳞癌细胞系TE-1和腺癌细胞系OE33, 初步研究5-azaC对食管癌细胞凋亡的影响及其潜在机制, 以探究5-azaC成为食管癌治疗药物的可能性。CCK-8实验研究结果显示, 5-azaC处理细胞24 h后, 5-azaC对食管鳞癌和食管腺癌细胞系增殖均有明显的抑制作用。流式细胞术结果显示, 5-azaC处理细胞后可以诱导TE-1及OE33细胞株发生细胞凋亡。Western blot结果也进一步证实5-azaC处理食管癌细胞后, 抗凋亡蛋白BCL-XL蛋白表达量较之前降低。而细胞凋亡是细胞的一种程序性死亡过程, 细胞受到刺激后, 促凋亡基因激活, 抗凋亡基因受到抑制, 最终激活天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 (caspase), 使细胞死亡。凋亡逃逸则是肿瘤的主要特征之一, 并且阻滞凋亡在多种模型系统中也被证实可以促使肿瘤发生<sup>[11]</sup>, 因此促进肿瘤细胞凋亡已成为抗肿瘤治疗的重要

策略之一。

Notch信号通路是一条高度保守的通路，包含5个跨膜配体（DLL1、DLL3、DLL4、Jagged1和Jagged2）和4个膜结合受体（Notch1、Notch2、Notch3和Notch4）及其下游效应分子。其中，Notch1受体与邻近细胞的配体结合后，经过一系列水解激活，可将活化的NICD释放到细胞质中，NICD再转入细胞核与其转录因子结合，进而激活靶基因的转录<sup>[12]</sup>。Notch通路不仅参与组织细胞的正常生长发育过程，包括干细胞的维持、增殖、分化及凋亡等，还与乳腺癌、胃癌及食管癌等多种肿瘤的发生有关<sup>[13-15]</sup>。其过度活化会抑制细胞分化，刺激细胞增殖，并促使其逃逸凋亡，获得肿瘤细胞特性<sup>[12]</sup>。Notch1是潜在的食管癌驱动基因，其活化成分NICD在食管癌细胞中的表达明显高于食管良性上皮；并且NICD的表达水平与食管癌的生存时间呈负相关<sup>[16]</sup>。因此，本研究尝试性探究了在食管癌中5-azaC对Notch信号通路的影响，进而阐明5-azaC诱导食管癌细胞凋亡可能涉及的机制。

据文献报道，5-azaC在诱导间充质干细胞分化的过程中可影响Notch1的mRNA表达水平，使其表达增加<sup>[17-18]</sup>；用5-azaC处理恶性浆细胞瘤时则可使Notch的配体Jagged2表达量增加<sup>[19]</sup>；但也有研究显示，在人恶性角质形成细胞中Notch1及其配体Jagged1的表达不受5-azaC处理的影响<sup>[20]</sup>。本研究结果显示，经5-azaC处理后，TE-1及OE33细胞中Notch1 mRNA表达水平明显升高，蛋白质水平未受明显影响。但Notch1受体的活性成分NICD的蛋白表达量显著降低。因此，我们推测5-azaC抑制食管癌细胞增殖、促进细胞凋亡的作用机制可能与影响Notch1受体活化成分NICD的释放，从而下调Notch1下游信号通路有关。

综上所述，5-azaC能够促进TE-1及OE33细胞凋亡，其涉及的机制可能与通过下调NICD蛋白从而抑制NICD下游信号通路有关。因此，5-azaC有望成为食管癌治疗的有效药物，更多的

作用机制也有待进一步研究。

#### [参 考 文 献]

- [1] ALLEMANI C, MATSUDA T, DI CARLO V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries [J]. *Lancet*, 2018, 391(10125): 1023–1075.
- [2] CHAN K K W, SALUJA R, DELOS SANTOS K, et al. Neoadjuvant treatments for locally advanced, resectable esophageal cancer: a network meta-analysis [J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(2): 430–437.
- [3] KANG J, CHANG J Y, SUN X, et al. Role of postoperative concurrent chemoradiotherapy for esophageal carcinoma: A meta-analysis of 2 165 Patients [J]. *J Cancer*, 2018, 9(3): 584–593.
- [4] SONG Y M, LI L, OU Y, et al. Identification of genomic alterations in oesophageal squamous cell cancer [J]. *Nature*, 2014, 509(7498): 91–95.
- [5] WANG Z, DA SILVA T G, JIN K, et al. Notch signaling drives stemness and tumorigenicity of esophageal adenocarcinoma [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(21): 6364–6374.
- [6] CHRISTMAN J K. 5-Azacytidine and 5-aza-2'-deoxycytidine as inhibitors of DNA methylation: mechanistic studies and their implications for cancer therapy [J]. *Oncogene*, 2002, 21(35): 5483–5495.
- [7] LI W, WU D, NIU Z, et al. 5-Azacytidine suppresses EC9706 cell proliferation and metastasis by upregulating the expression of SOX17 and CDH1 [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(4): 1047–1054.
- [8] WANG S, LIU H, AKHTAR J, et al. Alteration of runt-related transcription factor 3 gene expression and biologic behavior of esophageal carcinoma TE-1 cells after 5-azacytidine intervention [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(9): 5427–5433.
- [9] LAGERGREN J, SMYTH E, CUNNINGHAM D, et al. Oesophageal cancer [J]. *Lancet*, 2017, 390(10110): 2383–2396.
- [10] DE CARVALHO FISCHER C, HU Y, MORREALE M, et al. Treatment with epigenetic agents profoundly inhibits tumor growth in leiomyosarcoma [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(27): 19379–19395.
- [11] LETAI A. Apoptosis and cancer [J]. *Annu Rev Cancer Biol*, 2017, 1: 275–294.
- [12] GORIKI A, SEILER R, WYATT A W, et al. Unravelling disparate roles of NOTCH in bladder cancer [J]. *Nat Rev Urol*, 2018, 15(6): 345–357.
- [13] GUARNIERI A L, TOWERS C G, DRASIN D J, et al. The miR-106b-25 cluster mediates breast tumor initiation through

- activation of NOTCH1 via direct repression of NEDD4L [ J ] . *Oncogene*, 2018, 37(28): 3879–3893.
- [ 14 ] YAO Y, NI Y, ZHANG J, et al. The role of Notch signaling in gastric carcinoma: molecular pathogenesis and novel therapeutic targets [ J ] . *Oncotarget*, 2017, 8(32): 53839–53853.
- [ 15 ] NATSUIZAKA M, WHELAN K A, KAGAWA S, et al. Interplay between Notch1 and Notch3 promotes EMT and tumor initiation in squamous cell carcinoma [ J ] . *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1758.
- [ 16 ] LUBIN D J, MICK R, SHROFF S G, et al. The notch pathway is activated in neoplastic progression in esophageal squamous cell carcinoma [ J ] . *Hum Pathol*, 2018, 72: 66–70.
- [ 17 ] YU Z, ZOU Y, FAN J, et al. Notch1 is associated with the differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells to cardiomyocytes [ J ] . *Mol Med Rep*, 2016, 14(6): 5065–5071.
- [ 18 ] ZHU L, RUAN Z, YIN Y, et al. Expression and significance of DLL4–Notch signaling pathway in the differentiation of human umbilical cord derived mesenchymal stem cells into cardiomyocytes induced by 5–azacytidine [ J ] . *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(1): 249–253.
- [ 19 ] HOUDE C, LI Y, SONG L, et al. Overexpression of the NOTCH ligand JAG2 in malignant plasma cells from multiple myeloma patients and cell lines [ J ] . *Blood*, 2004, 104(12): 3697–3704.
- [ 20 ] REICHRATH S, REICHRATH J. No evidence for induction of key components of the Notch signaling pathway (Notch–1, Jagged–1) by treatment with UV–B, 1, 25(OH)2D3, and/or epigenetic drugs (TSA, 5–Aza) in human keratinocytes in vitro [ J ] . *Dermatoendocrinology*, 2012, 4(1), 44–52.
- ( 收稿日期: 2018–04–15 修回日期: 2018–08–25 )

## 《中国癌症杂志》2019年征订启事

《中国癌症杂志》是由中华人民共和国教育部主管、复旦大学附属肿瘤医院主办的全国性肿瘤学术期刊, 读者对象为从事肿瘤基础、临床防治研究的中高级工作者。主要报道内容: 国内外研究前沿的快速报道、专家述评、肿瘤临床研究、基础研究、文献综述、学术讨论、临床病理讨论、病例报道、讲座和简讯等。《中国癌症杂志》已入选中文核心期刊、中国科技核心期刊及全国肿瘤类核心期刊, 并为中国科技论文统计源期刊, 先后被“中国期刊网”、“万方数据——数字化期刊群”和“解放军医学图书馆数据库(CMCC)”等收录。

《中国癌症杂志》为月刊, 大16开, 80页铜版纸(随文彩图), 每月30日出版, 单价15元, 全年180元。国际标准连续出版物号1007–3639, 国内统一连续出版物号CN 31–1727/R, 邮发代号4–575。

读者可在当地邮局订阅, 漏订者可直接向本刊编辑部订阅。

主 编: 沈镇宙

联系地址: 上海市东安路270号复旦大学附属肿瘤医院内

《中国癌症杂志》编辑部

邮 编: 200032

电 话: 021–64188274; 021–64175590–83574

网 址: [www.china-oncology.com](http://www.china-oncology.com)

电子邮箱: [zgazzz@163.com](mailto:zgazzz@163.com)

《中国癌症杂志》编辑部