Notch 信号通路介导 EMT 与肿瘤侵袭转移的研究进展

朱宏明, 尹丽, 何侠

(江苏省肿瘤医院, 江苏省肿瘤防治研究所, 南京医科大学附属肿瘤医院, 江苏南京 210009)

摘要: Notch 信号通路是一个在进化过程中高度保守的信号通路, 它广泛参与细胞的增殖、分化及凋亡过程, 在肿瘤的发生发展, 侵袭与转移过程中发挥着重要作用。上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 与恶性肿瘤的局部浸润和远处转移密切相关, 研究证明介导 EMT 在此过程中的细胞内信号途径主要有以下几种, 分别是: PI3K/AKT 途径、TGF- β 信号途径、Wnt 信号通路、Hedgehog 通路、IL-6/STAT3 通路、Notch 信号通路等。全文就 Notch 信号通路介导 EMT 在肿瘤侵袭转移中的作用及其分子机制的研究进展作一综述。

关键词: Notch 信号通路; EMT; 肿瘤; 侵袭; 转移

中图分类号: R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2018)08-0808-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.08.B011

Research Progress on Epithelial-to-Mesenchymal Transition and Tumor Invasion/Metastasis Mediated by Notch Signaling Pathway

ZHU Hong-ming, YIN Li, HE Xia

(Jiangsu Cancer Hospital, Jiangsu Institute of Cancer Research, Nanjing Medical University Affiliated Cancer Hospital, Nanjing 210009, China)

Abstract: Notch signaling pathway is a highly conserved signaling pathway in the evolutionary process, which is widely involved in cell proliferation, differentiation and apoptosis, and plays an important role in the process of tumor development, invasion and metastasis. Epithelial mesenchymal transition (EMT) is closely related to local invasion and distant metastasis of malignant tumor. Studies have shown that multiple intracellular signaling pathways are involved in EMT process, including PI3K/AKT pathway, TGF- β signaling pathway, Wnt signaling pathway, Hedgehog pathway, IL-6/STAT3 pathway and Notch signaling pathway. The current research progress of Notch signaling pathway-mediated EMT and the role of EMT in tumor invasion and metastasis are summarized in this review.

Subject words: Notch signaling pathway; EMT; carcinoma; invasion; metastasis

肿瘤的侵袭、转移是恶性肿瘤的最主要特征, 也是目前世界上肿瘤相关致死的主要原因之一。因此, 研究肿瘤的侵袭转移分子机制对治疗肿瘤和提升患

者的生存率有重要意义。Notch 信号通路广泛参与细胞的增殖、分化、凋亡、黏附及上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 过程, 与肿瘤的侵袭转移过程有着密切的关系。EMT 是指上皮细胞在特殊的生理或病理条件下转化为具有间质表型细胞的生物学过程。EMT 与肿瘤的侵袭转移密切相关, 且在 Notch 信号通路中有着重要的作用, 二者在肿瘤的侵袭转移机制中有着密切的联系, 已成为目前世界上肿瘤研究的热点, 现就二者在肿瘤的侵袭转移机制中的关系研究进展作一简要综述。

基金项目: 江苏省卫生与计划生育委员会青年基金 (Q201501); 江苏省科技厅临床医学科技专项基金 (BL2014091); 国家自然科学基金 (81672989); 江苏省卫生厅青年医学人才基金 (QNRC2016648)

通讯作者: 何侠, 教授, 主任医师, 博士; 南京医科大学附属肿瘤医院放疗科, 江苏省南京市玄武区百子亭 42 号 (210009); E-mail: hexia206@sina.com; 尹丽, 副主任医师, 硕士生导师, 博士; 南京医科大学附属肿瘤医院放疗科, 江苏省南京市玄武区百子亭 42 号 (210009); E-mail: yinli_2012@126.com.

收稿日期: 2017-05-15; **修回日期:** 2017-10-13

1 Notch 信号通路与肿瘤侵袭转移

1.1 Notch 信号通路概述

Notch 信号通路是一个经典的、在生物进化过程中高度保守的信号转导途径,广泛存在于脊椎动物和无脊椎动物的多个物种之中。完整的 Notch 信号通路由 Notch 受体、Notch 配体、DNA 结合蛋白、细胞内效应分子 (CSL) 及 Notch 的调节分子等组成^[1]。Notch 受体蛋白是一种分子质量约为 300k 的 I 型单链跨膜蛋白,由胞外区 (ECN)、跨膜区 (NTM) 和胞内区 (NICD/ICN) 三部分组成,其分子由胞外域和胞内域两个亚基组成异二聚体的形式表达与细胞膜上,具有高度保守性。在哺乳动物中,Notch 信号通路有 4 种受体 (Notch1、Notch2、Notch3、Notch4),各亚型的主要差异在表皮生长因子样受体 (EGFR) 重复的数目和胞内域的长度。Notch 配体是广泛分布在胞外区、跨膜区以及胞内区的单次跨膜糖蛋白,根据配体胞外区不同的重复序列,将哺乳动物的 5 种 Notch 同源配体分别命名为 Delta1、Delta3、Delta4、Jagged1 和 Jagged2^[2]。通过 Notch 受体与配体的相互结合作用激活 Notch 信号通路,发挥其在细胞增殖、分化、凋亡中的重要调控作用,影响多个器官的发育和功能。在哺乳动物中,Notch 信号分子主要有以下 4 个方面的功能:(1)参与胚胎发育,(2)参与 T 细胞发育,(3)维持造血干细胞的自我更新,(4)调节血管生成。

1.2 Notch 信号通路与肿瘤侵袭转移的关系

肿瘤的侵袭与转移是癌细胞从原发灶转移到远端部位形成肿瘤的一个连续复杂的生物学过程,其涉及多因素、多水平的调节。在肿瘤的侵袭、转移的过程中有许多信号通路参与调控并发挥着重要作用,如 Wnt、PI3K/AKT、TGF- β 、Notch 信号通路等。其中 Notch 信号通路与细胞的分化、增殖、凋亡、黏附及上皮间质转化有着密切的关系,对很多组织和器官的正常发育起着关键性的调节作用。研究^[3-6]表明,Notch 信号通路的异常激活与多种恶性肿瘤的发生、发展及侵袭、转移密切相关。Hou 等^[7]通过对鼻咽癌细胞株 CNE1 及 CNE2 的分析发现,下调 Notch1 的表达能够抑制鼻咽癌细胞 CNE1 和 CNE2 的迁移和侵袭,说明在鼻咽癌细胞中 Notch1 的水平与侵袭、转移能力呈正相关,Notch1 信号参与鼻咽

癌细胞的侵袭、转移过程。Xiao 等^[8]通过在胃癌细胞中研究发现,抑制 Notch 信号通路的活性能充分抑制胃癌细胞的侵袭、转移和增殖。此外,Notch 信号通路促进肿瘤侵袭、转移主要是通过其与新生脉管系统的产生实现的,其中 Notch1/Dll-4 受体通路是最重要途径^[9]。

2 EMT 概述与特征

EMT 是上皮细胞失去极性,获得迁移和侵袭特性成为间充质细胞的一个发展过程^[10],即上皮细胞失去原有的正常极性,失去与基底膜连接的上皮细胞表型,从而获得了具有抗凋亡和降解细胞外基质的能力、较高迁移与侵袭能力等间质细胞表型。根据细胞形态,机体组织和器官不同分为上皮细胞和间质细胞两种类型,它们在形态和功能上有明显的区别。EMT 不仅存在于胚胎发育过程中,同时在组织重建、肾纤维化等多种慢性疾病的发生和肿瘤的侵袭转移有着密切的联系,其主要分子特征为细胞黏附分子 (E-cadherin)、 α -连环蛋白 (α -Catenin)、 β -连环蛋白 (β -Catenin)、桥粒蛋白、细胞角蛋白等上皮细胞标志物表达下调;间质表型标记物如波形蛋白、纤连蛋白、N-钙黏蛋白、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase) MMP-2、MMP-3、MMP-9 等表达上调。这一系列的改变使得细胞黏附能力下降,运动能力增加以及细胞迁移和扩散能力的提高,便于肿瘤浸润和转移^[11-13]。然而,促使肿瘤发生 EMT 的因素很多,这其中包括转录因子的表达上调、上皮表型蛋白的丢失以及信号转导通路的开放等。在生理性和病理性 EMT 中,某些信号转导通路和转录因子的作用表现出高度的一致性。

3 EMT 与肿瘤的侵袭转移的关系

肿瘤发生侵袭和转移是一个复杂、多因素、多步骤、多阶段,涉及多基因调节异常改变的生物学过程^[14],包括肿瘤细胞局部侵袭、进入脉管系统,逸出血管到达周围靶组织继续种植,形成与原发肿瘤性质相同的肿瘤。在这个过程中,肿瘤细胞间黏附能力减弱和肿瘤细胞运动能力增强是侵袭转移发生的基础^[15],EMT 正是为上皮来源的肿瘤细胞提供了侵袭转移

的条件。因此,EMT 在肿瘤细胞的侵袭与转移过程中扮演了重要的角色。EMT 发生主要涉及 E-钙黏蛋白表达及其稳定性的改变。在正常组织中 E-钙黏蛋白是稳定表达的,而在癌组织中是不稳定表达的,E-钙黏蛋白作为细胞间重要的黏附因子,同时也是 EMT 的关键分子,其表达与肿瘤侵袭转移能力成负相关,E-钙黏蛋白水平下降可导致细胞黏附力降低,从而促进肿瘤侵袭与转移。肿瘤细胞间的黏附减弱和肿瘤细胞运动能力增强是肿瘤发生侵袭转移的基础,EMT 发生后肿瘤细胞的侵袭能力明显增强^[16]。近年来,越来越多的研究表明,EMT 是许多肿瘤侵袭和转移早期的重要过程,前列腺癌^[17,18]、膀胱癌^[19]、乳腺癌^[20]、胃癌^[21]、结直肠癌^[22]、鼻咽癌^[23]等肿瘤的侵袭和转移过程中均与 EMT 的发生有着密切的联系。Gou 等^[24]发现,RUNX3 抑制肝癌细胞的侵袭与迁移是通过 miR-186/E-cadherin/EMT 通路发生的,过表达 miR-186 将抑制 E-cadherin 的表达从而促进肝癌细胞的侵袭转移;然而敲低 miR-186 将促进 E-cadherin 的表达水平从而抑制肝癌细胞的侵袭转移。Chen 等^[25]发现,SPOCK1 通过激活 Slug 的活性而诱导 EMT 的发生,从而促进胃癌细胞的侵袭与转移。以上研究皆表明,EMT 的发生与肿瘤的侵袭与转移都有着紧密的联系。因此,EMT 在肿瘤中的这种特性对其在肿瘤转移中的作用具有重要的意义,可能是启动恶性肿瘤侵袭与转移的关键因素^[26]。

4 Notch 信号通路介导 EMT 与肿瘤侵袭转移

Notch 信号与 EMT 在许多人类肿瘤的发生发展和侵袭转移过程中有着密切的联系,研究表明,Notch 信号通路介导 EMT 在乳腺癌^[27]、肝癌^[28]、胃癌^[29]、卵巢癌^[30]、骨肉瘤^[31]等多种肿瘤的侵袭转移过程中起着关键性的作用。

4.1 Notch 信号通路介导 EMT 与乳腺癌

Notch 信号通路在乳腺癌发生、发展进程中,Notch 信号通路被活化,在乳腺癌侵袭、转移过程中,乳腺上皮细胞发生 EMT 改变。最近的研究表明,过度表达 Notch ICD 能增加 Snail 的表达,并导致 E-cadherin 的损失。同时,抑制 Notch 信号通路能抵消 E-cadherin 和 Snail 表达的减少^[32]。Notch 信号通路

促进 EMT 在肿瘤的发生发展中起着重要的作用,Notch1 和 Notch4 已经被报道作为人类乳腺癌的预后标志物。Bui 等^[27]研究表明,Notch4 介导 EMT 在乳腺癌细胞侵袭转移中起着关键的作用,且 Notch4 有望成为预防乳腺癌侵袭转移的新靶点。Chen 等^[33]报道,缺氧可激活 Notch 信号通路从而启动 EMT,促进乳腺癌的转移。Shao 等^[34]在研究中发现,在乳腺癌中 Jagged1 配体可以与 Notch1 相互作用激活 Notch 信号通路促进 EMT,抑制 Notch1 可以逆转 EMT 过程在体内和体外实验中,从而抑制乳腺癌细胞迁移和侵袭,且 Notch 信号通路与乳腺癌的侵袭和发生发展呈正相关,具有潜在的致癌作用。上述研究结果表明 Jagged1 - Notch1 信号通路在促进乳腺癌 EMT 和侵袭中起着重要的作用。

4.2 Notch 信号通路介导 EMT 与肝癌

肝癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一,严重影响人类的健康。肝癌的发病率呈上升趋势,亚洲和非洲的肝癌患者占大多数,并且肝癌具有起病慢、侵袭性强、肿瘤生长快等特点^[35]。在肝癌中,Notch 信号通路被激活,将促进肿瘤的发生发展。研究人员还发现,Notch 信号通路促进肿瘤侵袭和转移过程是通过诱导 EMT 实现的。Jia 等^[28]在肝癌中的研究表明,LincRNA-P21 在肝癌组织和细胞中均低表达相比较与正常组织和细胞,说明 LincRNA-P21 可能起到抑癌基因的作用。研究还发现,过表达 LincRNA-P21 将抑制肝癌细胞的肺转移,且 Notch 信号通路相关蛋白 Hes1 和 NICD 表达下调,而 EMT 相关蛋白 E-cadherin 和 Claudin-1 表达上调,N-cadherin 和 Snail 蛋白表达下调;该研究组通过 siRNA 干扰技术,下调肝癌细胞株的 LincRNA-P21 的表达水平,结果发现能逆转上述过程。最终研究表明 LincRNA-P21 抑制肝癌侵袭转移是通过 Notch 信号通路诱导 EMT 实现的。对于 Notch 信号介导 EMT 影响肝癌侵袭、转移的机制,目前也有其他观点,有研究报道 Notch1-Snail1-E-cadherin 途径,Notch1 通过调节环氧酶-2(COX-2)来影响这一途径并对肝癌的侵袭、转移产生影响^[36]。也有研究^[37]认为 Notch 信号是通过 Notch1-Snail1-E-cadherin 途径影响肝癌细胞的侵袭、转移。

4.3 Notch 信号通路介导 EMT 与其他肿瘤

Notch 信号通路与 EMT 在肿瘤的侵袭和转移的

过程中有着重要的相互作用,研究表明^[38],在前列腺癌中过表达 Notch-1 能增强前列腺癌细胞迁移和侵袭能力,而下调 Notch-1 的表达能抑制前列腺癌细胞的迁移和侵袭,这些都是通过诱导 EMT 所发生的。Kwon 等^[39]在前列腺癌中的研究表明,激活 Notch 信号通路能诱导 EMT 的发生,从而促进前列腺癌细胞的侵袭与转移。这些研究结果表明,Notch 途径可能是一种很有前途的分子靶标,用于治疗转移性前列腺癌。Chen 等^[40]研究发现,在结直肠癌中,miR-598 通过抑制下游靶基因 JAG1 抑制 Notch 信号通路从而调节 EMT 的发生。Zhao 等^[41]在腺样囊性癌中,研究发现 Notch 信号通路诱导 EMT 的发生从而促进腺样囊性癌细胞的侵袭与转移。以上研究都已揭露 Notch 信号成为诱导 EMT 在肿瘤转移中的有效分子机制,二者之间的相互调控网络必将为探寻肿瘤的发生发展、侵袭转移提供新的思路和方法。

5 小 结

综上所述,Notch 信号通路及 EMT 与肿瘤的发生发展的相关性,目前的研究多主要集中在 Notch 信号通路诱导 EMT 参与多种肿瘤的侵袭与转移过程中,两者在肿瘤的侵袭与转移过程中都发挥着重要的作用,但其具体相互机制仍不十分明确,对 Notch 信号通路在复杂信号通路网络中诱导 EMT,在肿瘤的侵袭与转移过程中作用机制的研究需要进一步深入,其中是否有关其他信号通路的相互作用和调控网络还需我们进一步的研究探索。

参考文献:

[1] Leong KG, Karsan A. Recent insights into the role of Notch signaling in tumorigenesis[J]. *Blood*, 2006, 107(6): 2223-2233.

[2] Lai EC. Notch signaling: control of cell communication and cell fate [J]. *Development*, 2004, 131(5): 965-973.

[3] Guo P, Rafii S. Dangerous liaisons: deviant endothelium Notches toward tumor metastasis [J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(3): 301-303.

[4] Lu L, Wang J, Wu Y, et al. Rap1A promotes ovarian cancer metastasis via activation of ERK/p38 and notch signaling[J]. *Cancer Med*, 2016, 5(12): 3544-3554.

[5] Bolós V, Mira E, Martínez-Poveda B, et al. Notch activation

stimulates migration of breast cancer cells and promotes tumor growth [J]. *Breast Cancer Res*, 2013, 15(4): R54.

[6] Hu YY, Zheng MH, Zhang R, et al. Notch signaling pathway and cancer metastasis[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 727: 186-198.

[7] Hou Y, Feng S, Wang L, et al. Inhibition of Notch-1 pathway is involved in rottlerin-induced tumor suppressive function in nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(37): 62120-62130.

[8] Xiao HJ, Ji Q, Yang L, et al. In vivo and in vitro effects of microRNA-124 on human gastric cancer by targeting JAG1 through the Notch signaling pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2017 Sep 23. [Epub ahead of print]

[9] Li DC, Hu YH, Wu DQ. Research progress of the relationship between Notch signaling pathway and invasion and metastasis of malignant tumor [J]. *Chin J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 24(12): 1531-1534. [李大川, 胡彦华, 吴德全. Notch 信号通路与恶性肿瘤侵袭、转移关系的研究进展 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2015, 24(12): 1531-1534.]

[10] Aclouque H, Adams MS, Fishwick K, et al. Epithelial-mesenchymal transitions: the importance of changing cell state in development and disease[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(6): 1438-1449.

[11] Micallizzi DS, Farabaugh SM, Ford HL. Epithelial-mesenchymal transition in cancer: Parallels between normal development and tumor progression [J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2010, 15(2): 117-134.

[12] Nieto MA. The ins and outs of the epithelial to mesenchymal transition in health and disease [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2011, 27: 347-376.

[13] Tiwari N, Gheldof A, Tatari M, et al. EMT as the ultimate survival mechanism of cancer cells[J]. *Semin Cancer Biol*, 2012, 22(3): 194-207.

[14] Du MY, Yin L, He X. Research progress and clinical prospect of lncRNA in tumor invasion and metastasis[J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2017, 23(1): 54-59. [杜鸣宇, 尹丽, 何侠. lncRNA 在肿瘤侵袭转移中的研究进展与临床展望[J]. *肿瘤学杂志*, 2017, 23(1): 54-59.]

[15] Geiger TR, Peeper DS. Metastasis mechanisms[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1796 (2): 293-308.

[16] Schmalhofer O, Brabletz S, Brabletz T. E-cadherin, beta-catenin, and ZEB1 in malignant progression of cancer [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2009, 28(1-2): 151-166.

[17] Liu Y, Zeng S, Jiang X, et al. SOX4 induces tumor invasion by targeting EMT-related pathway in prostate cancer [J]. *Tumor Biol*, 2017, 39(5): 1010428317694539.

- [18] Qi H,Fu X,Li Y,et al. SATB1 promotes epithelial-mesenchymal transition and metastasis in prostate cancer[J]. *Oncol Lett*,2017,13(4):2577–2582.
- [19] Chen Y,Peng Y,Xu Z,et al. LncROR promotes bladder cancer cell proliferation,migration,and epithelial-mesenchymal transition[J]. *Cell Physiol Biochem*,2017,41(6):2399–2410.
- [20] Wu RS,Hong JJ,Wu JF,et al. OVOL2 antagonizes TGF- β signaling to regulate epithelial to mesenchymal transition during mammary tumor metastasis [J]. *Oncotarget*,2017,8(24):39401–39416.
- [21] Jin JJ,Dai FX,Long ZW,et al. CXCR6 predicts poor prognosis in gastric cancer and promotes tumor metastasis through epithelial-mesenchymal transition [J]. *Oncol Rep*,2017,37(6):3279–3286.
- [22] Li Y,Yang Y,Li J,et al. USP22 drives colorectal cancer invasion and metastasis via epithelial-mesenchymal transition by activating AP4 [J]. *Oncotarget*,2017,8(20):32683–32695.
- [23] Ke L,Xiang Y,Guo X,et al. c-Src activation promotes nasopharyngeal carcinoma metastasis by inducing the epithelial-mesenchymal transition via PI3K/Akt signaling pathway:a new and promising target for NPC[J]. *Oncotarget*,2016,7(19):28340–28355.
- [24] Gou Y,Zhai F,Zhang L,et al. RUNX3 regulates hepatocellular carcinoma cell metastasis via targeting miR-186/E-cadherin/EMT pathway [J]. *Oncotarget*,2017,8(37):61475–61486.
- [25] Chen D,Zhou H,Liu G,et al. SPOCK1 promotes the invasion and metastasis of gastric cancer through Slug-induced epithelial-mesenchymal transition [J]. *J Cell Mol Med*,2017 Sep 22. [Epub ahead of print]
- [26] Yeung KT,Yang J. Epithelial-mesenchymal transition in tumor metastasis[J]. *Mol Oncol*,2017,11(1) 28–39.
- [27] Bui QT,Im JH,Jeong SB,et al. Essential role of Notch4/STAT3 signaling in epithelial-mesenchymal transition of tamoxifen-resistant human breast cancer [J]. *Cancer Lett*,2017,390:115–125.
- [28] Jia M,Jiang L,Wang YD,et al. lincRNA-p21 inhibits invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma through Notch signaling-induced epithelial-mesenchymal transition [J]. *Hepatol Res*,2016,46(11):1137–1144.
- [29] Zang MD,Hu L,Fan ZY,et al. Luteolin suppresses gastric cancer progression by reversing epithelial-mesenchymal transition via suppression of the Notch signaling pathway [J]. *J Transl Med*,2017,15(1):52.
- [30] Zhou J,Jain S,Azad AK,et al. Notch and TGF β form a positive regulatory loop and regulate EMT in epithelial ovarian cancer cells.[J]. *Cell Signal*,2016,28(8):838–849.
- [31] Jian Y,Guo W,Lu W,et al. Notch signaling is important for epithelial-mesenchymal transition induced by low concentrations of doxorubicin in osteosarcoma cell lines [J]. *Oncol Lett*,2017,13(4):2260–2268.
- [32] 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.
- [33] Chen J,Imanaka N,Griffin JD. Hypoxia potentiates Notch signaling in breast cancer leading to decreased E-cadherin expression and increased cell migration and invasion [J]. *Br J Cancer*,2010,102(2):351–360.
- [34] Shao S,Zhao X,Zhang X,et al. Notch1 signaling regulates the epithelial-mesenchymal transition and invasion of breast cancer in a Slug-dependent manner[J]. *Mol Cancer*,2015,14:28.
- [35] Jemal A,Bray F,Center MM,et al. Global cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*,2011,61(2):69–90.
- [36] Zhou L,Wang D,Li Q,et al.The down-regulation of Notch1 inhibits the invasion and migration of hepatocellular carcinoma cells by inactivating the cyclooxygenase-2/Snail/E-cadherin pathway in vitro [J].*Dig Dis Sci*,2013,58(4):1016–1025.
- [37] Zhou L,Wang DS,Li QJ,et al. Down regulation of the Notch signaling pathway inhibits hepatocellular carcinoma cell invasion by inactivation of matrix metalloproteinase-2 and -9 and vascular endothelial growth factor [J] *Oncol Rep*,2012,28(3):874–882.
- [38] Zhang L,Sha J,Yang G,et al. Activation of Notch pathway is linked with epithelial-mesenchymal transition in prostate cancer cells[J]. *Cell Cycle*,2017,16(10):999–1007.
- [39] Kwon OJ,Zhang L,Wang J,et al. Notch promotes tumor metastasis in a prostate-specific Pten-null mouse model[J]. *J Clin Invest*,2016,126(7):2626–2641.
- [40] Chen J,Zhang H,Chen Y,et al. miR-598 inhibits metastasis in colorectal cancer by suppressing JAG1/Notch2 pathway stimulating EMT [J]. *Expl Cell Res*,2017,352(1):104–112.
- [41] Zhao ZL,Ma SR,Wang WM,et al. Notch signaling induces epithelial-mesenchymal transition to promote invasion and metastasis in adenoid cystic carcinoma [J]. *Am J Transl Res*,2015,7(1):162–174.