

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.11.010

Notch3、DLL1、CD133 在结直肠腺癌中的表达及意义*

蒋海涛,王 红[△]

(遵义医学院附属医院消化内科,贵州遵义 563003)

[摘要] **目的** 探讨 Notch3、DLL1、CD133 在结直肠腺癌中的表达及其临床病理意义。**方法** 运用免疫组织化学法检测 12 份正常结直肠黏膜标本、30 份结直肠腺瘤组织标本、50 份结直肠腺癌组织标本,了解 Notch3、DLL1、CD133 在不同结直肠组织中的表达情况,分析其与临床病理特征间的关系。**结果** Notch3、DLL1、CD133 在结直肠腺癌中的阳性表达率分别为 64.0%(32/50)、68.0%(34/50)和 54.0%(27/50),均明显高于在结直肠腺瘤中的阳性表达率(26.7%、33.3%、36.7%)和正常结直肠组织中的阳性表达率(8.3%、16.7%、8.3%)($P<0.05$)。腺瘤组与正常组相比,差异均无统计学意义($P>0.05$)。以上指标在结直肠腺癌中的表达与患者年龄、性别、肿瘤发生部位、分化程度、肿瘤大小无关($P>0.05$),均与是否伴淋巴结转移相关,且 Notch3 和 DLL1 的表达与 Dukes 分期相关,此外 DLL1 的表达与肿瘤浸润深度也相关($P<0.05$)。Notch3 与 CD133 的表达呈正相关($r=0.478, P=0.000$)。**结论** 在结直肠腺癌组织中 Notch3、DLL1、CD133 的表达明显高于正常结直肠组织及结直肠腺瘤组织;Notch3 可能通过对肿瘤干细胞的调控,影响结直肠癌的发生、发展。

[关键词] 结直肠腺癌;Notch3;DLL1;CD133**[中图法分类号]** R735.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)11-1470-05**Expression and significance of Notch3, DLL1 and CD133 in colorectal adenocarcinoma***JIANG Haitao, WANG Hong[△]

(Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563003, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression of Notch3, DLL1 and CD133 in human colorectal adenocarcinoma and its clinical pathology meaning. **Methods** Immunohistochemical staining was used to detect the expression of Notch3, DLL1 and CD133 in 12 cases of normal colorectal mucosa tissue, 30 cases of colorectal adenoma tissue and 50 cases of colorectal adenocarcinoma tissue, and the relationship between them and clinicopathological data were analyzed. **Results** The positive rates of Notch3, DLL1 and CD133 were 64.0%(32/50), 68.0%(34/50) and 54.0%(27/50) in colorectal carcinoma tissues, respectively, which were remarkably higher than those in colorectal adenoma tissue(26.7%, 33.3%, 36.7%) and those in normal colorectal mucosa tissue (8.3%, 16.7%, 8.3%) ($P<0.05$). There was no significant difference between the adenoma group and the normal group($P>0.05$). The expression levels of Notch3, DLL1 and CD133 were not correlated to age, gender, tumor location, degree of differentiation and the tumor size, except lymph node metastasis, in addition, the expression of Notch3 and DLL1 were also associated with Dukes staging, and The expression of DLL1 were also associated with tumor infiltration depth ($P<0.05$). The expression of Notch3 protein was positively related to that of DLL1 protein($r=0.478, P=0.000$). **Conclusion** The positive expression rates of Notch3, DLL1 and CD133 in colorectal adenocarcinoma tissue are remarkably higher than those in the normal colorectal mucosa and colorectal adenoma tissue, which prompts that the high expression of Notch3, DLL1 and CD133 may all participate in the process and metastasis of colorectal adenocarcinoma. Moreover Notch3 signaling pathway may act through the cancer stem cells and eventually regulate the initiation and development of colorectal adenocarcinoma.

[Key words] colorectal adenocarcinoma; Notch3; DLL1; CD133

结直肠癌(CRC)是胃肠道最常见的恶性肿瘤之一,由于饮食结构与生活方式的改变,近年来其发病率呈明显上升趋势,高居恶性肿瘤第 3 位^[1-2]。目前研究认为 Notch 信号通路及肿瘤干细胞(CSCs)在 CRC 的发生、发展中起至关重要的作用。CSCs 是一类具有干细胞特性的细胞亚群,能产生异质性肿瘤细胞;CD133 表达于多种肿瘤干细胞表面,是目前研究较为深入的 CRC 干细胞标志物之一。Notch 信号通路在细胞的增殖、分化、凋亡中发挥着至关重要的作用,与 CRC 密切相关。研究表明在 CRC 中,Notch 信号的异常表达可促使肿瘤干细胞发展为 CRC,并且在促进 CRC 干细胞的自我更新、分化、选择性吸收及分泌过程也起到重要作用。目前关于 Notch 信号通路及 CD133 在 CRC 中的研究很少,本研究利用免疫组织化学的方法检测 50 份 CRC 标本中 Notch3、DLL1、CD133 的表达情况,结合患者临床病理特征,旨在分析在 CRC 发生、发展的过程中上述指标的可能作用机制,探讨其与 CRC 浸润、转移的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院病理科 2013—2015 年手术切除后存档的 50 份结直肠腺癌标本,30 例腺癌标本(腺癌组),并取 12 份正常结直肠黏膜标本(正常组)。每份标本临床、病理资料完整,所有患者术前均未行任何抗肿瘤治疗,术后病理类型均经病理诊断证实。结直肠腺癌标本中,结肠腺癌 30 份,直肠腺癌 20 份,其来源患者中男 25 例,女 25 例,年龄 26~77 岁,中位年龄 60 岁,肿瘤直径大于或等于 5 cm 35 例,<5 cm 15 例;高分化腺癌 13 例,中分化腺癌 32 例,低分化腺癌 5 例;19 例伴淋巴结转移,31 例不伴淋巴结转移;Dukes 分级,A/B 期标本 28 例,C/D 期标本 22 例;浸润深度为 T1/T2 期标本 8 例,T3/T4 期标本 42 例。

1.2 主要试剂 兔抗人多克隆抗体 Notch3 及 DLL1 购自美国 Abcam 公司,兔抗人 CD133 多克隆抗体购自武汉博士德生物有限公司,DAB 显色试剂盒购自上海基因科技有限公司。

1.3 免疫组织化学法 所有蜡块标本连续切片,厚度约 4 μm ,经二甲苯室温下脱蜡、梯度乙醇水化、柠檬酸钠缓冲液高压修复等步骤后,使用免疫组织化学 SP 法染色,DAB 显色,具体操作步骤按试剂盒说明书进行。所用抗体浓度分别为:兔抗人 Notch3 多克隆抗体(1:400),兔抗人 DLL1 多克隆抗体(1:400),兔抗人 CD133 多克隆抗体(1:200)。已知阳性切片作为阳性对照,PBS 代替一抗作阴性对照。

1.4 结果判断 按照 WOLFF 等^[3]及杨军等^[4]推荐标准,首先在低倍镜下(放大 100 倍)阅览整张切片,察看目的细胞(腺癌/腺瘤/正常结直肠细胞)中阳性细胞的分布情况,摒除背景着色及非特异染色,选择高表达区域高倍镜下(放大 400 倍)进一步观察,计数

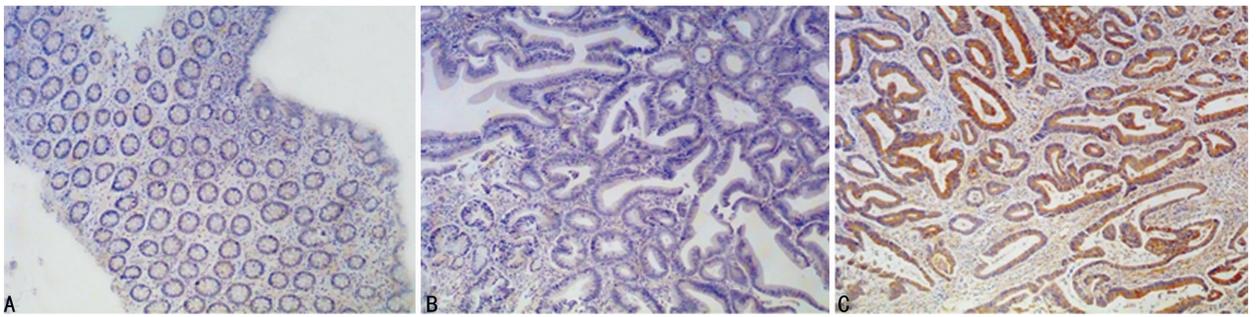
5 个高倍视野中细胞染色强度及阳性细胞数所占同类型细胞的百分比,根据染色结果,将染色强度分为 4 级。阴性:即无着色;弱阳性:小于 10% 的细胞出现不同程度的细胞质或细胞膜着色;阳性:10%~30% 的细胞出现深棕褐色的细胞质或细胞膜着色,或小于或等于 70% 的细胞出现弱/中等强度的细胞质或细胞膜着色;强阳性:大于 30% 的细胞呈现强棕褐色的细胞质或细胞膜着色,或大于 70% 的细胞呈中等强度细胞质或细胞膜着色。

1.5 统计学处理 使用 SPSS17.0 软件进行统计学分析,计数资料用百分率表示,采用 χ^2 检验,各指标间相关性分析采用 Spearman 相关分析法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

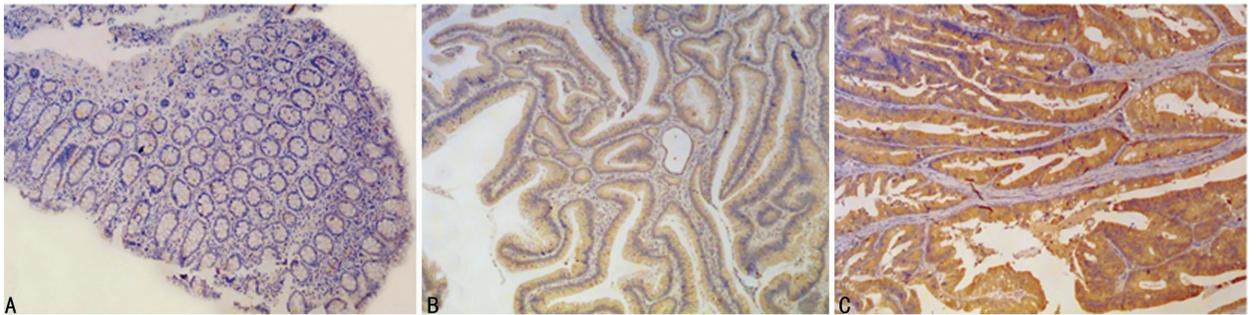
2.1 Notch3、DLL1、CD133 的表达情况 Notch3 蛋白主要表达于细胞质,呈棕黄色颗粒;在正常组、腺瘤组、腺癌组的阳性表达率分别为 8.3%(1/12)、26.7%(8/30)、64.0%(32/50),见图 1、表 1。Notch3 在腺癌组的阳性表达率显著高于腺瘤组和正常组,差异有统计学意义($P < 0.05$);在腺瘤组与正常组的表达,差异无统计学意义($P > 0.05$)。DLL1 蛋白主要表达于细胞膜和细胞质,呈棕黄色颗粒;在正常组、腺瘤组、腺癌组的阳性表达率分别为 16.7%(2/12)、33.3%(10/30)、68.0%(34/50),见图 2、表 1。DLL1 在腺癌组的阳性表达率显著高于腺瘤组和正常组,差异有统计学意义($P < 0.05$);在腺瘤组与正常组的表达,差异无统计学意义($P > 0.05$)。CD133 蛋白主要表达于细胞质和细胞膜,亦呈棕黄色颗粒;在正常组、腺瘤组、腺癌组阳性表达率分别为 8.3%(1/12)、36.7%(11/30)、54.0%(27/50),见图 3、表 1。CD133 在腺癌组的阳性表达率亦显著高于腺瘤组和正常组,差异有统计学意义($P < 0.05$);在腺瘤组及正常组的表达差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 Notch3、DLL1、CD133 蛋白的表达与结直肠腺癌患者临床病理特征的关系 Notch3 的表达与患者年龄、性别、肿瘤发生部位、分化程度、浸润深度、肿瘤大小无关($P > 0.05$);分别与 Dukes 分期和淋巴结转移有关($P < 0.05$);伴有淋巴结转移组阳性表达率明显高于无淋巴结转移组,Dukes 分期越高阳性率越高。DLL1 的表达与肿瘤 Dukes 分期、浸润深度、淋巴结转移情况有关($P < 0.05$),肿瘤的 Dukes 分期越高、浸润深度越深阳性率越高,伴有淋巴结转移组阳性表达率明显高于无淋巴结转移组;与患者年龄、性别、肿瘤发生部位、分化程度及肿瘤大小无关($P > 0.05$)。CD133 的表达与肿瘤的淋巴结转移情况有关($P < 0.05$),伴淋巴结转移组阳性率显著高于不伴淋巴结转移组;而与年龄、分化程度等其他临床病理资料无关($P > 0.05$),见表 2。



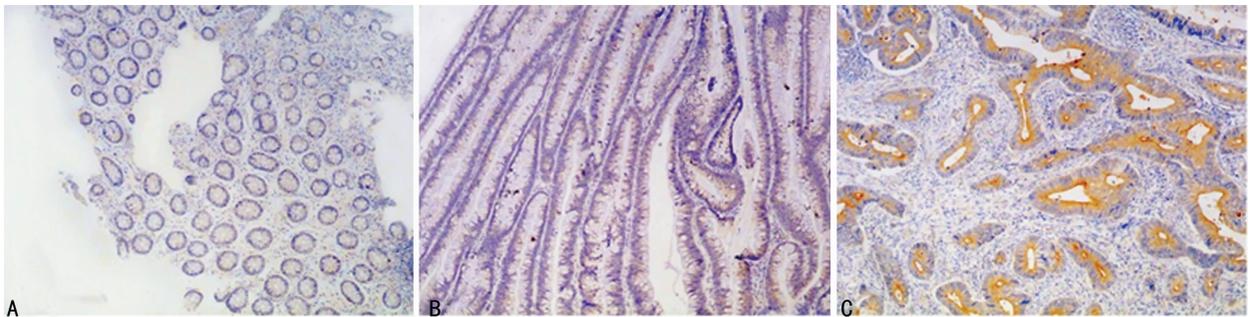
A: 正常组; B: 腺瘤组; C: 腺癌组

图 1 Notch 在 3 组中的表达 (×200)



A: 正常组; B: 腺瘤组; C: 腺癌组

图 2 DLL1 在 3 组中的表达 (×200)



A: 正常组; B: 腺瘤组; C: 腺癌组

图 3 CD133 在 3 组中的表达 (×200)

表 1 Notch3、DLL1、CD133 在正常组、腺瘤组、腺癌组的阳性表达情况

| 项目 | 阳性率 (%) | | | χ^2 | P |
|--------|---------------|---------------|---------------|----------|-------|
| | 正常组 (n=12) | 腺瘤组 (n=30) | 腺癌组 (n=50) | | |
| Notch3 | 8.3(1/12) | 26.7(8/30) | 64.0(32/50) | 17.911 | 0.000 |
| DLL1 | 16.7(2/12) | 33.3(10/30) | 68.0(34/50) | 15.147 | 0.001 |
| CD133 | 8.3(1/12) | 36.7(11/30) | 54.0(27/50) | 8.861 | 0.012 |

2.3 Notch3、DLL1、CD133 表达的相关性 在 Notch3 蛋白阳性表达的 32 份结直肠腺癌组织标本中,CD133 蛋白的阳性表达率为 85.2% (23/27); 在 Notch3 蛋白阴性表达的 18 份结直肠腺癌组织标本中,CD133 蛋白的阳性表达率为 22.2% (4/18); Spearman 相关分析法统计分析显示,在结直肠癌中 Notch3 与 CD133 表达呈正相关关系 ($r=0.478, P=0.000$)。Notch3 与 DLL1 及 DLL1 与 CD133 表达均

无明显相关性,见表 3。

表 2 Notch3、DLL1、CD133 蛋白表达与结直肠腺癌患者临床病理特征的关系 (n)

| 临床病理特征 | n | Notch3 | | P | DLL1 | | P | CD133 | | P |
|---------|----|--------|----|-------|------|----|-------|-------|----|-------|
| | | + | - | | + | - | | + | - | |
| 性别 | | | | 0.556 | | | 0.054 | | | 0.395 |
| 男 | 25 | 15 | 10 | | 18 | 7 | | 15 | 10 | |
| 女 | 25 | 17 | 8 | | 16 | 9 | | 12 | 13 | |
| 年龄 | | | | 0.239 | | | 0.225 | | | 0.777 |
| <60 岁 | 25 | 14 | 11 | | 15 | 10 | | 13 | 12 | |
| ≥60 岁 | 25 | 18 | 7 | | 19 | 6 | | 14 | 11 | |
| 部位 | | | | 0.054 | | | 0.804 | | | 0.487 |
| 结肠 | 30 | 16 | 14 | | 20 | 10 | | 15 | 15 | |
| 直肠 | 20 | 16 | 4 | | 14 | 6 | | 12 | 8 | |
| 肿瘤大小 | | | | 0.520 | | | 0.332 | | | 0.747 |
| <5 cm | 15 | 10 | 5 | | 8 | 7 | | 7 | 8 | |
| 5~10 cm | 32 | 21 | 11 | | 24 | 8 | | 18 | 14 | |

续表 2 Notch3、DLL1、CD133 蛋白表达与结直肠癌患者临床病理特征的关系(n)

| 临床病理特征 | n | Notch3 | | P | DLL1 | | P | CD133 | | P |
|----------|----|--------|----|-------|------|----|-------|-------|----|-------|
| | | + | - | | + | - | | + | - | |
| >10 cm | 3 | 1 | 2 | | 2 | 1 | | 2 | 1 | |
| 浸润深度 | | | | 0.193 | | | 0.015 | | | 0.307 |
| T1+T2 | 8 | 3 | 5 | | 2 | 6 | | 3 | 5 | |
| T3+T4 | 42 | 29 | 13 | | 32 | 10 | | 24 | 18 | |
| 分化程度 | | | | 0.486 | | | 0.733 | | | 0.795 |
| 高分化 | 13 | 9 | 14 | | 8 | 15 | | 6 | 7 | |
| 中分化 | 32 | 21 | 11 | | 20 | 12 | | 18 | 14 | |
| 低分化 | 5 | 2 | 3 | | 4 | 1 | | 3 | 2 | |
| 淋巴结转移 | | | | 0.020 | | | 0.011 | | | 0.029 |
| 有 | 19 | 16 | 3 | | 17 | 2 | | 14 | 5 | |
| 无 | 31 | 16 | 15 | | 17 | 14 | | 13 | 18 | |
| Dukes 分期 | | | | 0.020 | | | 0.014 | | | 0.075 |
| A+B | 28 | 14 | 14 | | 15 | 13 | | 12 | 16 | |
| C+D | 22 | 18 | 4 | | 19 | 3 | | 15 | 7 | |

表 3 Notch3 与 CD133 蛋白在结直肠癌中表达的相关性

| CD133 | Notch3 | | r | P |
|-------|--------|----|-------|-------|
| | 阳性 | 阴性 | | |
| 阳性 | 23 | 4 | 0.478 | 0.000 |
| 阴性 | 9 | 14 | | |

3 讨 论

Notch 信号通路和肿瘤干细胞是目前肿瘤研究的热点。Notch 信号通路主要由 5 种 Notch 配体、4 种 Notch 受体及转录因子 CSL 构成,5 种 Notch 配体分别为 DLL1、DLL3、DLL4 以及 Jagged1 和 Jagged2,4 种 Notch 受体分别为 Notch1、Notch2、Notch3 及 Notch4。经典的 Notch 信号转导活化需经历 3 次裂解(S1、S2、S3),产生 Notch 的活化片段 NIC,NIC 进入细胞核内并与转录因子 CSL 结合,共同形成转录活化复合体,从而调控下游基因的转录与表达。

Notch 通路与多种实体肿瘤密切相关,大量研究表明,在 CRC 中 Notch 基因常出现异常表达。Notch3 是 Notch 通路的受体之一,定位于 19q12 染色体;DLL1 基因定位于 6q27 染色体,是 Notch 通路的配体之一。目前 Notch3 的研究主要集中在肺癌和卵巢癌,DLL1 主要在神经系统疾病方面研究较多,在 CRC 中的研究均较少。研究指出激活 Notch3 信号通路可促进 CRC 细胞的生长及迁移^[5-6],而 miR-206 通过下调 Notch3 基因的表达使肿瘤的增殖与转移受到抑制^[7]。本研究发现 Notch3 在正常结直肠黏膜组、腺瘤组、腺癌组中的表达呈逐渐递增趋势,表明高表达的 Notch3 与结直肠癌的发生、发展密切相关,且

Notch3 的表达与 Dukes 分期及淋巴结转移相关,提示 Notch3 与肿瘤的转移有关,与文献报道相符。DLL1 在结肠癌、肺癌、肝癌、乳腺癌、胰腺癌中均高表达,在结肠癌中 DLL1 的阳性表达率约 58%^[8];而本课题组前期的研究也发现,在结肠癌细胞 HT-29 中 DLL1 蛋白高表达,加用 Notch 信号通路阻断剂 DAPT 作用于该细胞后,其阳性强度和阳性表达率均明显下降^[9],进一步证实了 DLL1 的表达与 CRC 密切相关。本试验中 DLL1 在正常组织、腺瘤、腺癌中表达率逐渐升高,在腺癌中阳性表达率达 68.0%,与既往文献报道相符,结合临床病理特征发现,DLL1 的表达与肿瘤浸润深度、淋巴结转移及 Dukes 分期有关,提示其可能参与了 CRC 的发展及转移。对 Notch3 和 DLL1 的相关性分析发现,二者在结直肠腺癌中的表达并无明显相关性,提示在结直肠腺癌中 Notch3 和 DLL1 基因可能扮演致癌/促癌基因的角色,同时二者又互相独立,并无相互作用。通过图 1 及图 2 可以发现,与正常结直肠腺管比较,结直肠腺癌的腺管明显增粗,且细胞核排列紊乱、大小不一,提示 Notch3 和 DLL1 的高表达可能导致正常结直肠腺上皮过度增殖,并进一步导致 CRC 的发生。此外结合患者临床病理资料分析,Notch3 和 DLL1 的异常表达可能与结直肠腺癌的发展、转移存在着某种关系,将有望成为新的肿瘤标记物推测结直肠癌患者的预后。

肿瘤干细胞是目前研究的热点,肿瘤干细胞学说认为,CSCs 是肿瘤组织中具有干细胞特性的一类细胞亚群,能产生异质性肿瘤细胞,不仅具有自我更新与无限增殖能力,还具有多向分化潜能,是恶性肿瘤的起源。CD133 表达于多种肿瘤干细胞表面,是目前研究较为深入的结直肠癌干细胞标志物之一。与癌旁正常组织相比,CD133 在 CRC 中的表达明显升高^[10],且与淋巴结转移相关^[11],与本研究结果一致。HONG 等^[12]研究指出,CD133 的表达与 CRC 患者临床病理分期及预后均密切相关。本研究发现,CD133 在 CRC 组织中的阳性表达率明显高于腺瘤组及正常组,结合临床病理资料进一步分析,CD133 在 CRC 中的表达与淋巴结转移有关,伴有淋巴结转移组阳性表达率显著高于无淋巴结转移组,说明 CD133 蛋白表达阳性的患者更易出现淋巴结转移,与文献报道相符。

Notch 通路与 CSCs 关系密切,Notch 信号在维持 CSCs 特性中发挥关键作用,Notch 信号通路激活后有利于 CSCs 的自我更新和存活,刺激 CSCs 增殖,最终形成肿瘤。在髓母细胞瘤中,阻断 Notch 信号通路后,CD133 表达阳性的细胞数量降低了 5 倍^[13]。在 CRC 中,众多肿瘤干细胞标志物(如:CD133、CD44、LGR5、Hes1、MUSASHI-1 等)的表达与 Notch 信号通路明显相关^[14-15]。APOSTOLOU 等^[16]发现 Notch 受体在结肠癌干细胞中高表达,敲除不同的 Notch 受

体对干细胞转录因子(Sox2, Oct4, Nanog)、CD44、Met 原癌基因及二肽基肽酶-4 均有不同程度的影响。本研究中, Notch3 和 CD133 在 CRC 组织中均高表达, 相关性分析显示, 二者在结直肠腺癌组织中的表达呈明显正相关关系($r=0.478, P=0.000$), 提示 Notch3 和 CD133 基因之间也许存在某种关联, Notch3 信号通路是否通过对 CSCs 的调控而影响 CRC 的发生、发展, 值得进一步研究。

综上所述, Notch3、DLL1、CD133 的异常表达参与了 CRC 的发生、发展过程, 了解 Notch3、DLL1、CD133 蛋白的表达情况, 对于评估 CRC 的发展及预后具有重要意义。Notch3 与 CD133 的表达存在正相关关系, 提示 CRC 的形成可能是由于 Notch 信号通路对 CSCs 的调控失调所致, 进一步深入研究对阐明 CRC 的发生机制及靶向治疗具有重要意义。

参考文献

- [1] GRIZZI F, CELESTI G, BASSO G, et al. Tumor budding as a potential histopathological biomarker in colorectal cancer: hype or hope? [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(45):6532-6536.
- [2] 顾晋. 结直肠癌规范外科治疗的问题与对策[J]. 中华消化外科杂志, 2015, 14(6):441-444.
- [3] WOLFF A C, HAMMOND M E, HICKS D G, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(31):3997-4013.
- [4] 杨军, 康安静, 苏宝山, 等. 免疫组织化学检测结果判读进展[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2014, 8(20):3699-3703.
- [5] SERAFIN V, PERSANO L, MOSERLE L, et al. Notch3 signalling promotes tumour growth in colorectal cancer [J]. J Pathol, 2011, 224(4):448-460.
- [6] FURUKAWA S, KAWASAKI Y, MIYAMOTO M, et al. The miR-1-NOTCH3-Asef pathway is important for colorectal tumor cell migration[J]. PLoS One, 2013, 8(11):e80609.
- [7] WANG X W, XI X Q, WU J, et al. MicroRNA-206 atten-

uates tumor proliferation and migration involving the downregulation of NOTCH3 in colorectal cancer[J]. Oncol Rep, 2015, 33(3):1402-1410.

- [8] YANAI H, NAKAMURA K, HIJIOKA S, et al. Dlk-1, a cell surface antigen on foetal hepatic stem/progenitor cells, is expressed in hepatocellular, colon, pancreas and breast carcinomas at a high frequency [J]. J Biochem, 2010, 148(1):85-92.
- [9] 赵小芳. DAPT 对结肠癌细胞株 HT-29 中 Notch4、DLL1 及 ALDH1 的影响[D]. 遵义:遵义医学院, 2015.
- [10] NOSRATI A, NAGHSHVAR F, MALEKI I, et al. Cancer stem cells CD133 and CD24 in colorectal cancers in Northern Iran [J]. Gastroenterol Hepatol Bed Bench, 2016, 9(2):132-139.
- [11] SILINSKY J, GRIMES C, DRISCOLL T, et al. CD133⁺ and CXCR4⁺ colon cancer cells as a marker for lymph node metastasis[J]. J Surg Res, 2013, 185(1):113-118.
- [12] HONG I, HONG S W, CHANG Y G, et al. Expression of the cancer stem cell markers CD44 and CD133 in colorectal cancer: an immunohistochemical staining analysis[J]. Ann Coloproctol, 2015, 31(3):84-91.
- [13] FAN X, MATSUI W, KHAKI L, et al. Notch pathway inhibition depletes stem-like cells and blocks engraftment in embryonal brain tumors[J]. Cancer Res, 2006, 66(15):7445-7452.
- [14] HIRSCH D, BARKER N, MCNEIL N, et al. LGR5 positivity defines stem-like cells in colorectal cancer[J]. Carcinogenesis, 2014, 35(4):849-858.
- [15] PASTO A, SERAFIN V, PILOTTO G, et al. NOTCH3 signaling regulates MUSASHI-1 expression in metastatic colorectal cancer cells[J]. Cancer Res, 2014, 74(7):2106-2118.
- [16] APOSTOLOU P, TOLOUDI M, IOANNOU E, et al. Study of the interaction among Notch pathway receptors, correlation with stemness, as well as their interaction with CD44, dipeptidyl peptidase-IV, hepatocyte growth factor receptor and the SETMAR transferase, in colon cancer stem cells [J]. J Recept Signal Transduct Res, 2013, 33(6):353-358.

(收稿日期:2017-12-24 修回日期:2018-02-11)

(上接第 1469 页)

- of life after esophageal or cardia cancer resection [J]. World J Surg, 2005, 29(7):841-848.
- [18] STRAATMAN J, JOOSGTEN P J, TERWEE C B, et al. Systematic review of patient-reported outcome measures in the surgical treatment of patients with esophageal cancer[J]. Dis Esophagus, 2015, 3(3):163-164.
- [19] BLAZEBY J M, CONROY T, HAMMERLID E, et al. Clinical and psychometric validation of an EORTC questionnaire module, the EORTC QLQ-OES18, to assess quality of life in patients with oesophageal cancer[J]. Eur

J Cancer, 2003, 39(10):1384-1394.

- [20] LAGERGREN P, JOHAR A M, LAGERGREN J. Validation of the reflux scale in the European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-OES18 [J]. Eur J Cancer, 2013, 49(5):1097-1103.
- [21] 李惠霞, 杨华, 朗文静, 等. 量表 EORTC QLQ-OES 18 在中国食管癌患者中的有效性验证 [J]. 重庆医学, 2016, 45(21):2969-2972.

(收稿日期:2017-12-22 修回日期:2018-02-09)