

Notch3、LGR5 及 NF- κ B 在大肠腺癌组织中的表达及意义*

蒋海涛¹ 陈银² 李福青¹ 鲁生念¹ 王红¹

(1. 遵义医科大学附属医院消化病医院·遵义医科大学附属医院消化内科, 贵州 遵义 563000; 2. 铜仁市人民医院消化内科, 贵州 铜仁 554300)

【摘要】 目的 探讨大肠腺癌中 Notch3、富含亮氨酸重复序列 G 蛋白偶联受体 5(LGR5)及核转录因子 κ B(NF- κ B)的表达及其临床意义。**方法** 选取 2013 年 1 月—2015 年 10 月遵义医科大学附属医院大肠腺癌标本(腺癌组)54 例、腺瘤(腺瘤组)30 例、正常大肠黏膜组织(正常组)12 例,采用免疫组化法,对各组织中的 Notch3、LGR5、NF- κ B 的表达进行检测。**结果** 在正常大肠黏膜组、腺瘤组及腺癌组中,Notch3、LGR5、NF- κ B 的阳性率均呈逐渐递增趋势,Notch3、LGR5 和 NF- κ B 在大肠腺癌组织中的阳性率分别为 63%(34/54)、57.4%(31/54)、63%(34/54),分别显著高于其在正常组的阳性率(8.3%、16.7%、25%)($P < 0.05$)和腺瘤组的阳性率(26.7%、36.7%、30%)。腺瘤组的阳性率与正常组相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。上述指标的表达与大肠癌患者年龄、性别、肿瘤发生部位、肿瘤分化程度及肿瘤直径等均不相关($P > 0.05$);但均与淋巴结转移和 Dukes 分期有关($P < 0.05$)。Notch3 及 NF- κ B 的表达还与肿瘤浸润深度有关($P < 0.05$);Notch3 在大肠腺癌中的表达与 LGR5 呈正相关($r = 0.325, P < 0.05$)。**结论** Notch3、LGR5、NF- κ B 可能参与了大肠腺癌的发生、发展过程,有望成为新的肿瘤标志物,作为大肠癌的早期诊断及预后评价指标。

【关键词】 Notch3; LGR5; NF- κ B; 大肠腺癌

【中图分类号】 R735.3⁺4 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2023.07.008

Expression and clinical significance of Notch3, LGR5 and NF- κ B in colorectal adenocarcinoma

JIANG Haitao¹, CHEN Yin², LI Fuqing¹, LU Shengnian¹, WANG Hong¹

(1. Department of Gastroenterology, Digestive Disease Hospital, The Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, China;

2. Tongren People's Hospital, Tongren 554300, Guizhou, China)

【Abstract】 Objective To investigate the expression and clinical significance of Notch3, LGR5 and NF- κ B in colorectal adenocarcinoma. **Methods** The expression of Notch3, LGR5 and NF- κ B in 54 colorectal adenocarcinoma tissue, 30 colorectal adenoma tissue and 12 normal colorectal mucosa tissue were detected by immunohistochemistry. **Results** The positive rates of Notch3, LGR5 and NF- κ B in normal colorectal tissue group, adenoma group and adenocarcinoma group were gradually increasing. Their positive expression rates in colorectal adenocarcinoma group were 63%(34/54), 57.4%(31/54) and 63%(34/54), respectively, significantly higher than that of normal group (8.3%, 16.7%, 25%) ($P < 0.05$) and adenoma group (26.7%, 36.7%, 30%). There was no significant difference between the adenoma group and the normal group ($P > 0.05$). The above indicators weren't correlated with age, gender, tumor site, degree of differentiation and the diameter of tumor ($P > 0.05$). The expression of Notch3, LGR5 and NF- κ B in colorectal adenocarcinoma were all related to lymph node metastasis and Dukes stage ($P < 0.05$). Notch3 and NF- κ B were also related to the tumor infiltration depth ($P < 0.05$). Notch3 was positively correlated with LGR5's expression in colorectal adenocarcinoma ($r = 0.325, P < 0.05$). **Conclusion** Notch3, LGR5 and NF- κ B may be involved in the occurrence and development of colorectal adenocarcinoma.

【Key words】 Notch3; LGR5; NF- κ B; Colorectal adenocarcinoma

基金项目:遵义医科大学附属医院硕士启动资金项目(院字【2017】51号;院字【2015】34号)

通讯作者:王红,主任医师,硕士生导师, E-mail: wanghong89zy@163.com

引用本文:蒋海涛,陈银,李福青,等. Notch3、LGR5 及 NF- κ B 在大肠腺癌组织中的表达及意义[J]. 西部医学, 2023, 35(7): 982-986. DOI:10.

3969/j.issn.1672-3511.2023.07.008

大肠癌是常见的消化系统恶性肿瘤,是世界第三大常见的癌症,死亡率高居恶性肿瘤第二位,在 2018 年,全球约有 180 万新发大肠癌病例,约有 88.1 万人死于大肠癌^[1]。目前认为,多种信号通路和基因共同参与了大肠癌的发生发展,其早期诊断困难,容易复发和转移^[2-4]。因此,深入研究大肠癌的发生、发展机理,确立肿瘤防治靶点、寻求新的干预策略对提高大肠癌的早期诊断和改善预后具有特别的重要性和迫切性。研究证实,Notch 信号通路与大肠癌的发生、发展密切相关,对 Notch 信号通路进行合理调控有望为大肠癌治疗的新方向^[5]。富含亮氨酸重复序列 G 蛋白偶联受体 5(LGR5)是一种新的干细胞标志物,在保持机体内环境稳定和再生方面发挥重要作用,对大肠癌细胞的生存和转移的重要作用得到一致认可, LGR5 的高表达与大肠癌的侵袭和转移相关,并可作为大肠癌预后指标或治疗反应的预测因子^[6]。核转录因子 κ B(NF- κ B)是炎症和免疫稳态的主要调节因子,参与调控细胞增殖、分化和凋亡等过程^[7]。持续高表达的 NF- κ B 可导致大肠黏膜细胞过度增殖,而活化后的 NF- κ B 可导致大肠癌细胞转移。本实验通过检测 Notch3、LGR5、NF- κ B 在大肠腺癌组织中的表达,并结合患者临床病理特征进行分析,旨在为大肠癌提供新的诊断和治疗思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 大肠腺癌及腺瘤组织分别来自 2013 年 1 月—2015 年 10 月遵义医科大学附属医院外科手术切除和内镜下切除的标本,均经病理确诊。其中内镜下取正常成人大肠黏膜组织(正常组)12 例、大肠腺瘤石蜡标本(腺瘤组)30 例(直肠 9 例,结肠 21 例)、大肠腺癌(腺癌组)54 例(直肠 20 例,结肠 34 例)。在大肠腺癌标本中女性 27 例(直肠 9 例,结肠 18 例),男性 27 例(直肠 11 例,结肠 16 例);年龄 26~77 岁,中位年龄 60 岁,<60 岁 27 例,≥60 岁 27 例;肿瘤直径<5 cm 16 例,直径 5~10 cm 35 例,直径>10 cm 3 例;组织类型:高分化 14 例,中分化 35 例,低分化 5 例;有淋巴结转移 22 例,无淋巴结转移 32 例;Dukes 分期:A~B 期共 29 例,C~D 期共 25 例;肿瘤浸润深度为 T1~T2 期 8 例,T3~T4 期共 46 例。本研究获遵义医科大学附属医院伦理委员会审核通过(编号:KLL-2020-098)。

1.2 主要试剂 兔抗人 Notch3 和 LGR5 多克隆抗体购自美国 Abcam 公司,兔抗人 NF- κ Bp65 多克隆抗体购自美国 CST 公司,DAB 试剂盒从基因科技有限公司购买。

1.3 免疫组织化学法 石蜡标本 3~4 μ m 厚连续切片,依次经二甲苯脱蜡、梯度酒精水化、柠檬酸钠缓冲

液高压修复等步骤,应用免疫组化 SP 法染色及显色。实验所用抗体浓度分别为:Notch3(1:400),LGR5(1:200),NF- κ Bp65(1:600)。以已知阳性标本作阳性对照,PBS 代替一抗做阴性对照。

1.4 结果判断 显微镜下选取具有代表性的 5 个高倍视野,基于染色强度和阳性细胞率综合判定。①参照细胞染色强度标准:无染色(0 分),浅棕色(1 分),棕色无背景着色/深棕色伴背景着色(2 分),深棕色且不伴背景着色(3 分)。②参照阳性细胞数标准:无阳性细胞(0 分),阳性细胞数占比≤25%(1 分),25%<阳性细胞数占比<50%(2 分),阳性细胞数占比≥50%(3 分)。将两种评分结果相乘,根据最终分数判断表达情况:阴性(0~1 分),阳性(2、3、4、6、9 分)。利用光学显微镜拍照,Image-ProPlus6.0 分析软件测定所有图片的平均光密度(MOD)值。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 17.0 软件统计分析数据,计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,运用 t 检验(或方差分析)分析各指标与患者临床病理特征间的关系,Pearson 相关分析法做相关性分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Notch3、LGR5 和 NF- κ B 的表达情况 Notch3 的阳性染色主要在细胞浆,LGR5 的阳性染色主要在细胞膜和细胞浆,NF- κ B 的阳性染色主要在细胞浆的近腺腔面)。Notch3、LGR5 和 NF- κ B 在大肠腺癌组中的阳性率均明显高于腺瘤组及正常组,差异有统计学意义($P < 0.05$);而腺瘤组与正常组的阳性率差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1、图 1。

表 1 在正常组、腺瘤组和腺癌组中 Notch3、LGR5、NF- κ B 蛋白的阳性表达情况 [$n(\times 10^{-2})$]

Table 1 Positive expression of Notch3, LGR5, and NF- κ B proteins in the normal, adenoma, and adenocarcinoma groups

指标	正常组 ($n=12$)	腺瘤组 ($n=30$)	腺癌组 ($n=54$)	χ^2	P
Notch3	1(8.3)	8(26.7)	34(63.0) ^{①②}	17.646	0.001
LGR5	2(16.7)	11(36.7)	31(57.4) ^{①②}	8.041	0.018
NF- κ B	3(25.0)	9(30.0)	34(63.0) ^{①②}	11.283	0.004

注:与正常组比较,① $P < 0.05$;与腺瘤组比较,② $P < 0.05$ 。

2.2 Notch3、LGR5、NF- κ B 蛋白的表达与大肠腺癌患者临床病理特征间的关系 Notch3 蛋白的表达与大肠癌浸润深度、是否伴淋巴结转移和 Dukes 分期有关($P < 0.05$),浸润深度越深、Dukes 分期越高、伴淋巴结转移者表达强度越强($P < 0.05$),与其余临床病理特征无关。LGR5 蛋白的表达与是否伴淋巴结转移和 Dukes 分期相关($P < 0.05$),Dukes 分期越高、伴淋

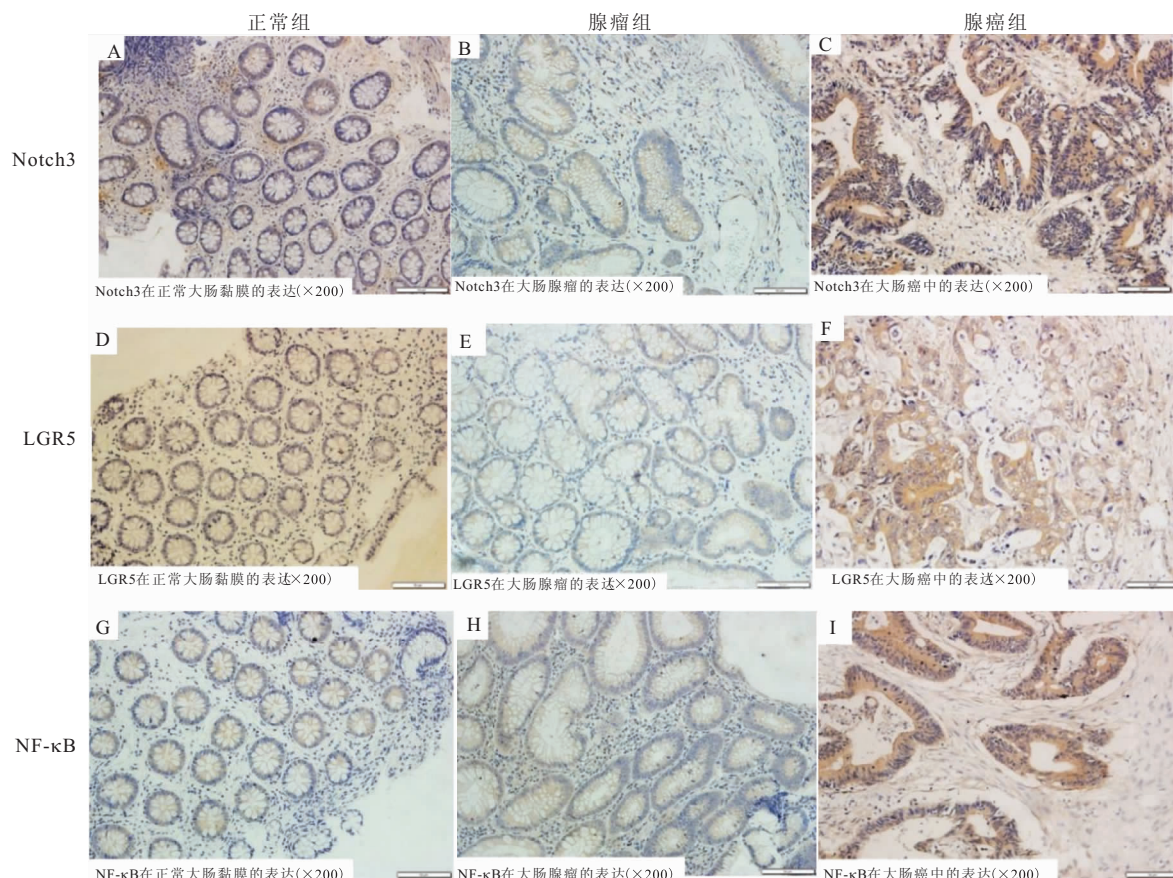


图 1 在正常组、腺瘤组和腺癌组中 Notch3、LGR5、NF-κB 蛋白的表达情况(200×)

Figure 1 Expression of Notch3, LGR5, and NF-κB proteins in the normal, adenoma, and adenocarcinoma groups

巴结转移者表达强度越强($P < 0.05$),与其余临床病理特征无关。NF-κB 蛋白的表达与浸润深度、是否伴淋巴结转移和 Dukes 分期有关($P < 0.05$),浸润深度越深、Dukes 分期越高、伴淋巴结转移者表达强度越强($P < 0.05$),与其余临床病理特征无关。见表 2。

2.3 Notch3、LGR5、NF-κB 的 MOD 值的相关性
通过相关性分析发现,大肠腺癌中 Notch3 和 LGR5 的 MOD 值呈正相关关系($r = 0.325$, $P < 0.05$)(图 2),其余指标的 MOD 值均无明显相关性。

3 讨论

大肠癌是常见的消化系统恶性肿瘤,其早期诊断困难,易复发及转移,一直是研究的难点与热点。大肠癌的发生发展过程机制复杂,目前认为是多种基因和信号通路共同作用的结果,其中 Notch 及 Wnt/β-catenin 通路在大肠癌中的研究备受关注。Notch3 是 Notch 信号通路的受体,通过调节肿瘤微环境,促进肿瘤形成、进展、血管生成、迁移和侵袭,Notch3 的表达上调可激活 Notch 信号通路,促进肿瘤细胞的生长和迁移,进而参与各种癌症的发生和发展。目前 Notch3 基因在大肠癌中的相关研究较少,Liu 等^[8]研究者收集了 50 例大肠癌组织及癌旁组织,采用下一代测序

技术检测样本中的突变基因,发现 Notch3 基因存在突变,并指出可将其作为大肠癌诊断和预后的前瞻性生物标志物。Koch 等^[9]研究指出,Notch3 在结直肠癌中高表达,并与肿瘤分期、淋巴结和远处转移有关,并认为 Notch3 是可能肿瘤进展和转移的启动子。本研究显示,在正常组、腺瘤组、腺癌组中 Notch3 的阳性率均呈逐渐上升趋势,且与大肠癌浸润深度、淋巴结转移和 Dukes 分期呈正相关,提示 Notch3 的高表达可能与大肠癌的侵袭和转移存在一定相关性,与文献报道相符。

肿瘤干细胞因其具有自我更新能力和分化能力,可以随周围环境的变化而迅速适应,并且比肿瘤内的其他细胞对传统疗法更有抵抗力,被认为是恶性肿瘤侵袭和转移的推动力^[10]。LGR5 是 GPCR 家族中的一员,标记多个组织的干细胞,目前在多种恶性肿瘤(如口腔鳞癌、乳腺癌、胃癌和大肠癌)中均有其致癌特征报道^[11-13]。LGR5 与其配体 P-spondin 结合后,与 Wnt 受体(Frizzled 和 LRP5/6)合作,使 Wnt/β-catenin 信号增强,LGR5 的缺失可靶向抑制 Wnt/β-catenin 信号通路,进而抑制大肠癌细胞的增殖和生存,加速和诱导细胞凋亡^[14-15]。此外,LGR5 本身亦是

表 2 Notch3、LGR5、NF-κB 蛋白在大肠腺癌的表达及其 MOD 值与患者临床病理特征间的关系[×10⁻², ($\bar{x} \pm s$)]
Table 2 Relationship between Notch3, LGR5, NF-κB protein expression and MOD with clinicopathological features in patients with colorectal adenocarcinoma

临床病理特征	n	Notch3				LGR5				NF-κB			
		阳性率 (×10 ⁻²)	MOD 值	t/F	P	阳性率 (×10 ⁻²)	MOD 值	t/F	P	阳性率 (×10 ⁻²)	MOD 值	t/F	P
性别				1.611	0.113			0.492	0.625			0.230	0.819
男	27	56	0.3162±0.0230			56	0.1679±0.0077			70	0.2490±0.0196		
女	27	70	0.3634±0.0183			59	0.1743±0.0103			56	0.2415±0.0260		
年龄(岁)				1.036	0.305			1.292	0.202			2.082	0.052
<60	27	59	0.3254±0.0201			41	0.1629±0.0094			74	0.2778±0.0226		
≥60	27	67	0.3568±0.02270			74	0.1793±0.0086			52	0.2127±0.0216		
部位				2.621	0.061			2.680	0.060			1.019	0.313
结肠	34	50	0.3114±0.0206			56	0.1586±0.0090			68	0.2327±0.0220		
直肠	20	85	0.3881±0.0150			60	0.1922±0.0058			55	0.2667±0.0220		
肿瘤大小(cm)				0.401	0.775			1.555	0.379			2.658	0.731
<5	16	75	0.3195±0.0363			69	0.1588±0.0159			44	0.2392±0.0335		
5~10	35	60	0.3474±0.0158			51	0.1794±0.0059			74	0.2603±0.0177		
>10	3	33	0.3596±0.0408			67	0.1463±0.0214			33	0.1018±0.0737		
浸润深度				2.370	0.022			1.390	0.171			2.035	0.047
T1~T2	8	63	0.2587±0.0502 ^①			50	0.1450±0.0232			63	0.1688±0.0392 ^①		
T3~T4	46	63	0.3539±0.0144			59	0.1748±0.0063			63	0.2586±0.0171		
分化程度				0.041	0.960			0.593	0.542			1.640	0.166
高分化	14	64	0.3431±0.0220			50	0.1662±0.0157			79	0.2304±0.0348		
中分化	35	66	0.3369±0.0211			57	0.1756±0.0075			60	0.2626±0.0184		
低分化	5	40	0.3504±0.0251			80	0.1531±0.0131			40	0.1660±0.0621		
淋巴结转移				2.099	0.041			3.165	0.003			7.488	0.001
有	22	68	0.3763±0.0225 ^①			50	0.1912±0.0048 ^①			68	0.3473±0.0201 ^①		
无	32	59	0.3147±0.0188			63	0.1573±0.0096			59	0.1752±0.0132		
Dukes 分期				2.040	0.046			2.029	0.048			6.747	0.002
A~B	29	59	0.3124±0.0191 ^①			62	0.1594±0.0100 ^①			55	0.1705±0.0158 ^①		
C~D	25	68	0.3716±0.0220			52	0.1847±0.0068			72	0.3337±0.0186		

注:两类型比较,①P<0.05。

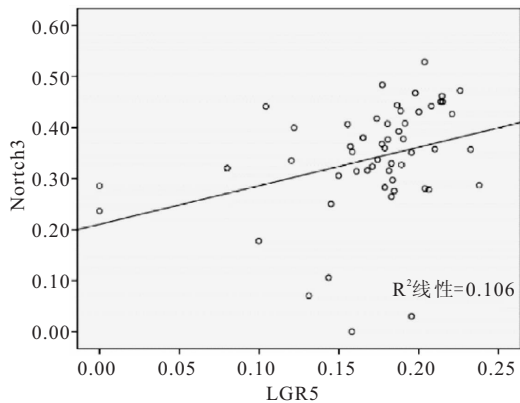


图 2 Notch3 与 LGR5 的 MOD 值的相关性分析

Figure 2 Correlation analysis between MOD of Notch3 and LGR5

Wnt/ β -catenin 信号通路的靶基因,研究表明 LGR5 的表达增强可能是大肠癌的早期事件^[16]。Takeda 等^[17]研究发现,正常肠道内稳态时 LGR5 表达仅限于隐窝基部的干细胞室,在大肠癌进展过程中,LGR5+ 细胞逐渐向大肠隐窝深处迁移,由此推测 LGR5 可促进大肠癌的远处转移。Rosiq 等^[18]研究指出 LGR5 的

表达与大肠癌的分期呈正相关,提示其可能与大肠癌的发生发展及预后有关。本实验中,LGR5 在大肠腺癌组的表达显著超过腺瘤组和正常组,并与淋巴结转移及 Dukes 分期正相关,说明 LGR5 可能与大肠癌的发生、发展密切相关,并与文献报道一致,也有望成为未来大肠癌预后不良的评价指标。

核转录因子 NF- κ B 对免疫细胞功能、细胞增殖和癌症、神经保护和长期记忆等具有调节作用。在结直肠癌中,NF- κ B 对肿瘤细胞的增殖、凋亡以及血管生成和转移等过程起关键调节作用^[19]。NF- κ B 的激活与细胞凋亡、增殖、分化、迁移、血管生成中发挥广泛作用。已有研究证实,NF- κ B 与多种癌症过程相关(如乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、胃癌和大肠癌等)^[20-22]。抑制 NF- κ B 信号通路可抑制肿瘤细胞的增殖,促进凋亡。有学者认为利用生物或特异性药物抑制剂抑制 NF- κ B 信号通路是一种潜在的治疗大肠癌的方法^[20]。本研究表明,NF- κ B 的表达与大肠腺癌的浸润深度、淋巴结转移和 Dukes 分期情况正相关,说明 NF- κ B 可能也参与了大肠癌的发展、发展及转移

过程。

肠上皮包含多种类型的细胞,但都是由 LGR5+ 肠道干细胞或位于隐窝基底部的圆柱细胞衍生而来;而 Wnt 和 Notch 通路又是圆柱细胞增殖和分化的主要调控因子^[23]。肖玉良^[24]研究指出,阻断 Wnt 信号途径后会显著影响 Notch 信号的表达,但反之阻断 Notch 通路后不会对 Wnt 通路带来显著改变,说明 Wnt 信号通路对 Notch 通路可能有单向调控的作用。而肿瘤干细胞标记物 LGR5 是 Wnt 信号通路的靶基因之一,其本身也能增强 Wnt 信号。本研究的相关性分析显示,在大肠腺癌中 Notch3 和 LGR5 的表达呈正相关,说明二者之间可能存在相互作用,可能与 Wnt 信号通路有关。

4 结论

在正常大肠黏膜组、腺瘤组、腺癌组中 Notch3、LGR5、NF- κ B 的表达呈逐渐升高趋势,且均与淋巴结转移及 Dukes 分期有关,推测三者可能都参与了大肠癌的发生、发展过程,高表达往往提示预后不良。因此 Notch3、LGR5、NF- κ B 有望成为新的肿瘤标志物,作为大肠癌的早期诊断及预后评价指标。

【参考文献】

- [1] BAIDOUN F, ELSHIWY K, ELKERAIE Y, *et al.* Colorectal Cancer Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes [J]. *Curr Drug Targets*, 2021, 22(9): 998-1009.
- [2] 严晓丽,范彦芳,严鹏,等. miRNA-21 对结直肠癌耐药细胞 ATM/CHK2/CDC25A 信号通路的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(4): 908-911.
- [3] 何亚琴,苏进达,赵少辉,等. 结直肠癌细胞中 NF- κ B 活化与 TRAF6、CCR5 及 PTEN/PI3K 通路的关系及作用[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(10): 1363-1372.
- [4] 康争春,鄂继福,吕桂芬,等. 结直肠癌相关长链非编码 RNA 调控信号通路研究进展[J]. *西部医学*, 2020, 32(2): 304-307, 312.
- [5] 丁志浩,张晓东. Notch 信号通路在结直肠癌中的研究进展[J]. *现代医药卫生*, 2022, 38(17): 2933-2939.
- [6] 彭立雄,常江,张博威,等. LGR5 在结直肠癌中的作用机制及靶向治疗研究进展[J]. *生命科学*, 2021, 33(10): 1231-1238.
- [7] 杨晓晓,黄虹婷,刘满华,等. NF- κ B 参与调控细胞凋亡[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2017, 37(10): 1446-1452.
- [8] LIU K, WANG JF, ZHAN Y, *et al.* Prognosis model of colorectal cancer patients based on NOTCH3, KMT2C, and CREBBP mutations[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2021, 12(1): 79-88.
- [9] KOCH U, RADTKE F. A third Notch in colorectal cancer progression and metastasis [J]. *J Exp Med*, 2020, 217(10): e20201017.
- [10] 郑诗凡,马蛟. 肿瘤干细胞代谢在肿瘤发展中作用的研究进展[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2022, 42(6): 825-832.
- [11] ROT S, KAUNE T, TAUBERT H, *et al.* Prognostic impact of mRNA levels of LGR5 transcript variants in OSCC patients[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 155.
- [12] CHEN Z, XUE C. G-Protein-Coupled Receptor 5 (LGR5) Overexpression Activates β -Catenin Signaling in Breast Cancer Cells via Protein Kinase A[J]. *Med Sci Monit Basic Res*, 2019, 25: 15-25.
- [13] FATEHULLAH A, TERAOKA Y, SAGIRAJU S, *et al.* A tumour-resident LGR5+ stem-cell-like pool drives the establishment and progression of advanced gastric cancers[J]. *Nat Cell Biol*, 2021, 23(12): 1299-1313.
- [14] XU N, GAO K, LUO H, *et al.* Correlation of LGR5 expression with clinicopathological features of colorectal cancer and its diagnostic and prognostic values[J]. *J BUON*, 2021, 26(1): 87-92.
- [15] 黄磊,王秋林. LGR5 调控 Wnt/ β -Catenin 信号通路与心血管病研究进展[J]. *西部医学*, 2019, 31(03): 477-480, 484.
- [16] 薛伟彩,王建立,许建成,等. 结直肠息肉和结直肠癌中 CD24 和 LGR5 的表达[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(13): 3116-3119.
- [17] TAKEDA K, KINOSHITA I, SHIMIZU Y, *et al.* Expression of LGR5, an intestinal stem cell marker, during each stage of colorectal tumorigenesis[J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(1): 263-270.
- [18] ROSIQ S, HAMMAM O, ABDELALIM A, *et al.* Colonic Stem Cells Expression of LGR5 and CD133 Proteins as Predictive Markers in Colorectal Cancer among Egyptian Patients[J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2018, 6(6): 968-974.
- [19] PATEL M, HORGAN P G, MCMILLAN D C, *et al.* NF- κ B pathways in the development and progression of colorectal cancer[J]. *Transl Res*, 2018, 197: 43-56.
- [20] 王建君,徐小艳,冯智坤,等. 乳腺浸润性导管癌中 survivin 与 NF- κ B 的表达及其临床意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(11): 1327-1335.
- [21] SOLEIMANI A, RAHMANI F, FERNS G A, *et al.* Role of the NF- κ B signaling pathway in the pathogenesis of colorectal cancer[J]. *Gene*, 2020, 726: 144132.
- [22] 张燕宇,王婧,黄艺顺. NF- κ B 信号通路与前列腺炎、前列腺癌形成的关系[J]. *中国药理学杂志*, 2020, 55(20): 1653-1658.
- [23] LUDIKHUIZE M C, MEERLO M, GALLEGOM P, *et al.* Mitochondria Define Intestinal Stem Cell Differentiation Downstream of a FOXO/Notch Axis[J]. *Cell Metab*, 2020, 32(5): 889-900. e7.
- [24] 肖玉良. 阻断 Notch 和 Wnt 信号通路对大肠癌生物学行为影响的研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2016.

(收稿日期: 2022-09-04; 修回日期: 2023-06-12; 编辑: 刘灵敏)