

# RhoC 表达对喉鳞癌 Hep2 肿瘤细胞凋亡、肿瘤干细胞标志物 - ALDH1A1 及细胞形态的影响

刘艳丽 刘良发 郭维维

**摘要** 目的 研究 Ras 同源类似物 C(ras homology C, RhoC)对喉鳞状细胞癌生物学行为的影响。方法 通过脂质体转染技术将外源基因导入喉鳞状细胞癌细胞 - Hep2 肿瘤细胞,抑制/增强肿瘤细胞中 RhoC 表达,TUNEL 法检测 RhoC 对 Hep2 肿瘤细胞凋亡的影响,罗丹明标记的鬼笔环肽染色细胞骨架观察 Hep2 肿瘤细胞形态变化,实时荧光定量核酸扩增检测(real-time quantitative polymerase chain reaction detecting system, QPCR)方法检测 RhoC 对 Hep2 肿瘤细胞肿瘤干细胞标志物乙醛脱氢酶 A1(aldehyde dehydrogenase 1 family, member A1, ALDH1A1)的表达的影响。结果 抑制 RhoC 表达可使 Hep2 肿瘤细胞凋亡增强,肿瘤细胞群中肿瘤干细胞标志物 ALDH1A1 mRNA 表达水平降低;改变 RhoC 表达后,肿瘤细胞形态发生了不同的改变。结论 RhoC 在喉鳞癌的转移中具有重要的作用,以 RhoC 为治疗靶点在控制肿瘤转移方面具有重要的临床应用价值。

**关键词** RhoC ALDH1A1 Hep2 喉鳞癌肿瘤细胞 肿瘤干细胞 转移

中图分类号 R73;R3

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.10.039

**Influence of RhoC on Apoptosis and Cancer - stem - cell - marker - ALDH1A1 and Morphology in Hep2 Laryngeal Squamous Carcinoma Cell.** Liu Yanli, Liu Liangfa, Guo Weiwei. Department of Otolaryngology, Sanmenxia Central Hospital, Henan 472000, China

**Abstract Objective** To investigate the effects of RhoC on biological behavior in the laryngeal squamous carcinoma. **Methods** By delivering exogenous gene into Hep2 laryngeal squamous carcinoma cell line, we alternatively repressed and strengthened the expression of RhoC. We tested the apoptosis of Hep2 tumor cell line with TUNEL, visualized tumor cells shape by staining cell skeleton with Alexa fluor phalloidin, measured the mRNA of CSC marker ALDH1A1 with QPCR. **Results** After repressing the expression of RhoC in Hep2 cell line, the apoptosis of cancer cells was elevated, the expression of CSC marker ALDH1A1 was significantly decreased. RhoC impacted the shapes of Hep2. **Conclusion** RhoC had a positive role in LSCC metastasis. RhoC is a promising target of anti - metastases in LSC.

**Key words** RhoC;ALDH1A1;Hep2;Cancer stem cell(CSC);Metastasis

RhoC 与多种肿瘤转移存在密切联系<sup>[1-5]</sup>,它是 Rho 亚家族蛋白之一,具有内在三磷酸鸟苷(guanosine triphosphate, GTP)酶活性,通过调节细胞骨架参与细胞的运动、迁移促进肿瘤的转移。进一步研究发现 RhoC 对肿瘤转移的促进作用主要是通过其在肿瘤细胞中表达量增高引起的,而 RhoC 基因很少发生突变,在笔者前期实验中发现 RhoC 差异表达与喉鳞癌淋巴结转移及临床分期显著相关<sup>[6-11]</sup>。为了进一步研究 RhoC 在细胞水平对喉鳞癌转移的影响,笔者通过基因导入技术影响喉鳞癌 Hep2 肿瘤细胞中 RhoC 表达的量来研究 RhoC 对喉鳞癌 Hep2 细胞生物学行为的影响。

转移是原位肿瘤细胞的异位生长现象,而肿瘤干

细胞是肿瘤形成的起始细胞<sup>[12-14]</sup>,在转移发生中发挥着至关重要的作用。研究发现 ALDH1A1 标记的肿瘤细胞亚群具有明显肿瘤干细胞特性<sup>[15-18]</sup>。RhoC 并非肿瘤干细胞标志物,但参与肿瘤转移形成,众多关于 RhoC 对肿瘤转移的促进作用的机制研究大多集中在 RhoC 对肿瘤细胞运动的促进作用,有关其与作为转移发生起始细胞的肿瘤干细胞之间的联系却研究甚少,本试验将通过研究改变 RhoC 表达对肿瘤干细胞标志物 ALDH1A1 的影响,对二者之间的关系进行初步探索。

## 材料与方法

1. 材料: Hep2 人喉鳞状细胞癌细胞株购自中国医学科学院基础医学研究所基础医学细胞中心, RhoC shRNA (Rho C small hairpin RNA) 重组质粒: GW - shRNA 和增强 RhoC 表达重组质粒: 13GS03 均由中国人民解放军耳鼻喉研究所设计提供。GW - shRNA 在细胞中转录形成 RhoC shRNA 干扰细胞

作者单位: 472000 三门峡市中心医院耳鼻咽喉科(刘艳丽); 100050 首都医科大学附属北京友谊医院耳鼻咽喉头颈外科(刘良发); 100853 北京, 中国人民解放军耳鼻喉研究所(郭维维)

通讯作者: 刘良发, 电子信箱: liuliangfa301@263.net

RhoC 基因的翻译表达,从而抑制细胞 RhoC 表达,13GS03 重组质粒可在细胞中转录表达持续活性状态 RhoC,使细胞 RhoC 表达增强。RhoC shRNA 基因序列为:5' - CCGTCCCTACTGTCTTTGAGAA - 3',其质粒载体为 pENTR<sup>TM</sup>/U6 - CMV - EGFP,其携带绿色荧光蛋白基因,可表达绿色荧光蛋白,同样增强 RhoC 表达重组质粒质粒载体:pMD18 - T 亦表达绿色荧光蛋白。RPMI1640 培养基(美国 Invitrogen 公司)、胎牛血清(美国 Gibco 公司)、胰酶(美国 Gibco 公司)、Lipofectamine 2000 转染试剂(美国 Invitrogen 公司)、4% 多聚甲醛(实验室自制)、细胞死亡 TUNEL 检测试剂盒(美国 Roche 公司)、鬼笔环肽(美国 Sigma 公司)、CO2 恒温培养箱(FORMA3111 型,美国 Thermo 公司)、超净工作台(CJ - 1F 型)、倒置荧光显微镜(DMI - 4000 型)、QPCR 仪[7500 Fast, Life (USA)]。

2. 方法:(1)细胞培养:将胰酶消化的 Hep2 细胞以  $2 \times 10^5$ /ml 细胞浓度 500 $\mu$ l 接种于 24 孔板中,在 37 $^{\circ}$ C,5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养,培养第 2 天更换新鲜含 10% 灭活胎牛血清 RPMI1640 完全培养基,至细胞融合达 95% ~ 100% 时用无血清 RPMI1640 培养基培养细胞 24h,之后更换无血清 RPMI1640 培养基。(2)转染 Hep2 细胞:依据 Lipofectamine 2000 转染说明书,在无菌操作台以 100 $\mu$ l RPMI1640 培养基为溶剂制备含有 1.2 $\mu$ g 重组质粒和 4.2 $\mu$ l Lipofectamine 2000 的转染混合物,将转染复合物加入 24 孔板中,并标记清楚 GW - shRNA 转染组和 13GS03 转染组,37 $^{\circ}$ C,5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养 6h,移除混有转染混合物的培养液,更换为含 10% 灭活胎牛血清 RPMI1640 完全培养基 1ml 继续培养 48h。(3)TUNEL 法检测 Hep2 细胞凋亡情况:转染细胞富含血清培养基培养 48h 后用 4% 多聚甲醛固定后用凋亡检测试剂盒标记凋亡 Hep2 肿瘤细胞,之后在荧光显微镜下观察计数并用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计分析。(4)观察 Hep2 细胞形态变化:转染细胞富含血清培养基培养 48h 后用 4% 多聚甲醛固定,并依据说明书用罗丹明标记的鬼笔环肽对 Hep2 肿瘤细胞进行染色,之后置于荧光显微镜下观察细胞形态变化。(5)QPCR 方法检测 Hep2 细胞 RhoC 及肿瘤干细胞标志物 ALDH1A1 的表达情况:转染细胞富含血清培养基培养 6 天后,用 Trizol 试剂提取实验组及空白对照组肿瘤细胞中 RNA,通过 GenBank 数据库设计并合成 RhoC 基因、ALDH1A1 基因及内参对照 Homo - actb - 2 基因的引物,RhoC 正向引物:5' - AAGAAGGACCTGAGGCAAGAC -

3',反向引物:5' - CTTGGCTGAGCACTCAAGGTA - 3'; ALDH1A1 正向引物:5' - CGGGAAATTCCAAGGAATGAT - 3',反向引物:5' - CATTGCGCTACTGTGCAGGT - 3'; 内参对照基因 Homo - Actb - 2 的正向引物:5' - GCCGTGGTGGTGAAGCTGT - 3',反向引物:5' - ACCACACTGTGCCCATCTA - 3'。通过 SYBR Green I 与双链 DNA 结合后发射荧光信号来检测 RhoC mRNA、ALDH1A1 mRNA 的相对定量。相对定量方法则是比较样品和内参样品目标转录样本之间的表达差异,相对定量即  $2^{-\Delta\Delta CT}$ 。CT 为复制数,即相对复制数, $\Delta\Delta CT$  = 样本 CT 值的平均数 - 内参 CT 值的平均数,并用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 重组质粒成功改变 Hep2 细胞中 RhoC 的表达:笔者通过 QPCR 技术检测导入 RhoC shRNA 重组质粒:GW - shRNA 和增强 RhoC 表达重组质粒:13GS03 Hep2 肿瘤细胞中 RhoC 表达的变化,导入 GW - shRNA 后 Hep2 肿瘤细胞中 RhoC mRNA 表达显著降低,导入 13GS03 后肿瘤细胞 RhoC mRNA 表达显著增强(图 1,图 2)。

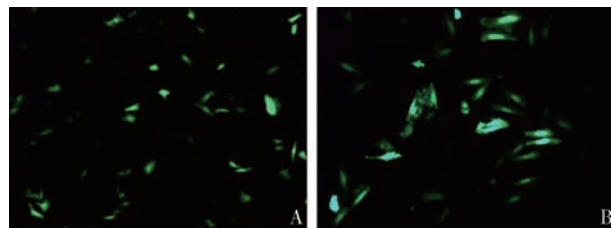


图 1 荧光显微镜下重组质粒成功转染 Hep2 肿瘤细胞( $\times 200$ )

A. RhoC shRNA 重组质粒:GW - shRNA 转染的 Hep2 肿瘤细胞;  
B. RhoC 持续表达重组质粒:13GS03 转染的 Hep2 肿瘤细胞

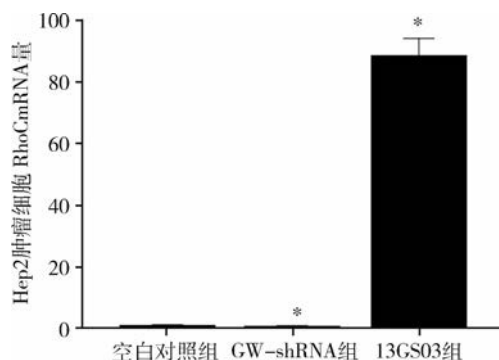


图 2 Hep2 肿瘤细胞 RhoC 表达情况统计图

RhoC shRNA 重组质粒:GW - shRNA 转染肿瘤细胞 RhoC mRNA 表达水平显著降低,RhoC 持续表达重组质粒:13GS03 转染肿瘤细胞 RhoC mRNA 表达水平显著增高。与空白对照组比较,\*  $P < 0.05$

2. 抑制 RhoC 表达可促进肿瘤细胞死亡:笔者通过 TUNEL 实验检测不同 RhoC 表达情况下肿瘤细胞的死亡情况,了解 RhoC 表达对肿瘤细胞活性的影响。正如图 3 所示,与 RhoC 表达增强组肿瘤细胞、空白对照组肿瘤细胞相比较,抑制 RhoC 表达后 Hep2 肿瘤细胞群中发生凋亡的肿瘤细胞显著增多,即抑制 RhoC 表达可使 Hep2 肿瘤细胞活性降低。

### 3. 抑制 RhoC 表达后,肿瘤细胞群中肿瘤干细胞

标志物 ALDH1A1 mRNA 表达水平降低:比较增强 RhoC 表达 Hep2 肿瘤细胞、抑制 RhoC 表达 Hep2 肿瘤细胞以及空白对照组肿瘤细胞中肿瘤干细胞标志物分子 - ALDH1A1 的表达量的变化,增强 RhoC 表达肿瘤细胞 ALDH1A1 的表达量有所增强,但增强效果差异无统计学意义,在抑制 RhoC 表达 Hep2 肿瘤细胞中,ALDH1A1 表达水平显著降低(图 4)。

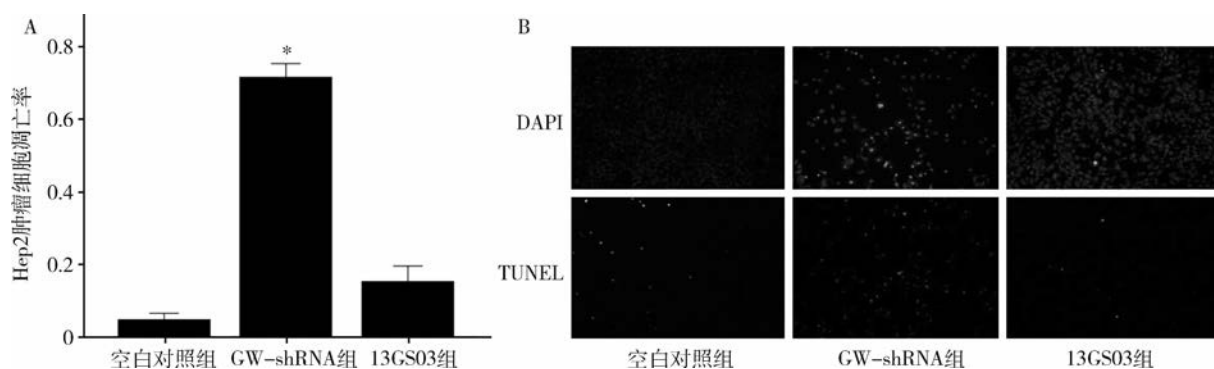


图 3 TUNEL 实验检测肿瘤细胞凋亡情况

A. 转染重组质粒组和空白对照组 Hep2 肿瘤细胞凋亡率统计图。RhoC shRNA 重组质粒:GW - shRNA 转染后发生凋亡的肿瘤细胞显著增多,与空白对照组比较, \*  $P < 0.05$ ; B. 荧光显微镜下肿瘤细胞凋亡情况。通过 DAPI 染色细胞核标记各组肿瘤细胞(蓝色荧光所示),通过 TUNEL 实验标记各组发生凋亡的肿瘤细胞(红色荧光所示)。可见 RhoC shRNA 重组质粒:GW - shRNA 转染组发生凋亡的肿瘤细胞数明显多于其他两组。通过细胞核计数各组肿瘤细胞总数,根据红色荧光计数各组发生凋亡的肿瘤细胞,进而计算各组肿瘤细胞的死亡率( $\times 100$ )

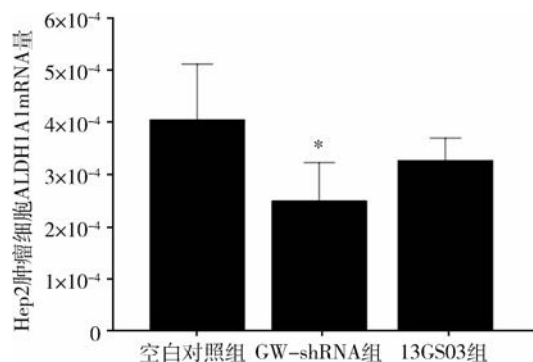


图 4 Hep2 肿瘤细胞 ALDH1A1 表达情况统计图

与空白对照组比较,转染 RhoC 持续表达重组质粒:13GS03 肿瘤细胞中 ALDH1A1 表达没有显著变化( $P > 0.05$ ),转染 RhoC shRNA 重组质粒:GW - shRNA 重组质粒肿瘤细胞 ALDH1A1 mRNA 表达水平显著降低。与空白对照组比较, \*  $P < 0.05$

4. 改变 RhoC 表达后,肿瘤细胞形态发生了不同的改变:在荧光显微镜下可见,空白对照组中喉鳞癌肿瘤细胞形态呈大小不一的卵圆形(图 5A),抑制 RhoC 表达后的肿瘤细胞呈现出多边形,胞体变得较大(图 5B)。RhoC 表达增强的肿瘤细胞呈细长的梭形,细胞边缘可见伪足样的突起(图 5C)。

## 讨 论

RhoC 在喉癌中高表达,且在转移灶中的表达高于原位肿瘤<sup>[12,19]</sup>。体外实验证明通过 RNA 干扰技术抑制 RhoC 表达,肿瘤细胞的转移能力明显降低。在乳腺癌的研究中发现,RhoC 的表达可影响肿瘤细胞群中肿瘤干细胞的比例,在头颈部肿瘤中发现,RhoC 影响肿瘤干细胞的形成。本实验通过设计合成抑制 RhoC 表达和增强 RhoC 表达两种重组质粒,观察体外实验抑制/增强喉鳞癌 Hep2 肿瘤细胞中 RhoC 表达后对 Hep2 肿瘤细胞生物行为的影响。凋亡即程序性细胞死亡,它是一种生理性细胞死亡,参与机体正常生理平衡的调节,在肿瘤研究中凋亡相关基因突变,与肿瘤的发生、发展密切相关。在肝癌研究中发现,抑制 RhoC 基因表达可下调抗凋亡基因 Bcl - 2,上调促凋亡基因 Bax,进而促进肿瘤细胞凋亡,证实 RhoC 在肝癌进展中具有抑制肿瘤细胞凋亡的作用。本实验中,与空白对照组及增强 RhoC 表达组肿瘤细胞相比,抑制 RhoC 表达的喉鳞癌 Hep2 肿瘤细胞,发生凋亡的肿瘤细胞增多,由此可见, RhoC 表达

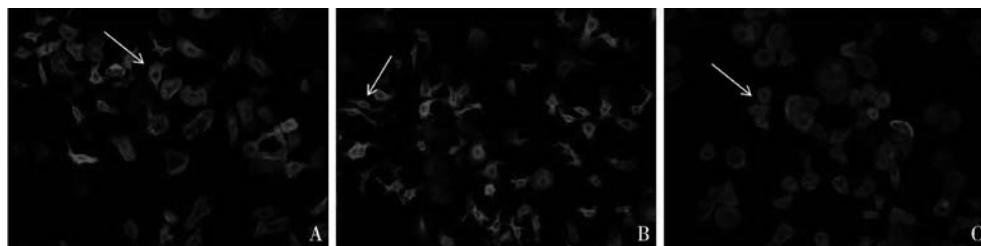


图 5 荧光显微镜下 Hep2 肿瘤形态 (×100)

A. GW - shRNA; B. 13GS03; C. 空白对照

通过鬼笔环肽染色细胞骨架肌动蛋白后,荧光显微镜下细胞呈现为红色。空白对照组细胞大小不一,呈卵圆形。RhoC shRNA 重组质粒:GW - shRNA 转染肿瘤细胞形态呈现为多边形。RhoC 持续表达重组质粒:13GS03 转染肿瘤细胞呈梭形。白色箭头所指为典型细胞形态,可见 13GS03 转染肿瘤细胞边缘延伸出许多伪足样突起

增强与 Hep2 喉鳞癌肿瘤细胞对抗细胞凋亡从而达到永生的特点有关。

细胞形态与细胞的功能存在着密切的关系,细胞的功能会直观的在细胞的形态上反应出来。本研究发现未处理 Hep2 肿瘤细胞呈椭圆形,抑制 RhoC 表达后 Hep2 肿瘤细胞呈多边形,即更趋向分化良好的鳞状上皮细胞表型。近年来大量研究证实上皮细胞间充质转化(epithelial - to - mesenchymal transition, EMT)在肿瘤的恶性进程中发挥着重要作用,发生 EMT 后可使上皮肿瘤细胞获得间充质细胞表型,不仅肿瘤细胞的侵袭和迁移能力增强,同时肿瘤细胞会获得具有自我更新能力等干细胞样特性,本实验结果发现 RhoC 表达增强的 Hep2 肿瘤细胞边缘可见细长伪足样的突起,肿瘤细胞形态呈细长梭形,类似间充质细胞形态,提示 RhoC 表达增高参与肿瘤细胞的上皮细胞间充质转化(EMT),从形态学上提示 RhoC 与肿瘤细胞中表现出的干细胞特性的特殊亚群细胞,即肿瘤干细胞存在相关性。肿瘤干细胞理论提出肿瘤的形成和维持是由肿瘤细胞中的一个亚群完成的,此亚群细胞具有干细胞的特性,增殖分化形成组成肿瘤的不同分化程度的杂合性的肿瘤细胞群。具有干细胞特性的肿瘤细胞亚群在动物转移模型中产生肿瘤转移灶的能力明显高于非肿瘤干细胞细胞群<sup>[14]</sup>。在有关 RhoC 在肿瘤转移形成中作用的研究中发现,肿瘤转移灶中 RhoC 表达较原位肿瘤明显增高。在动物肿瘤转移模型研究中,抑制 RhoC 表达可使肿瘤细胞形成转移灶的能力显著降低。在有关 RhoC 与肿瘤干细胞之间关系的研究中,Rosenthal 发现 RhoC 的表达可影响乳腺癌肿瘤细胞群中肿瘤干细胞的比例,在头颈部肿瘤方面,Islam 等<sup>[2]</sup>研究发现 RhoC 参与头颈肿瘤肿瘤干细胞的形成。本实验 QPCR 实验部

分结果显示,抑制 RhoC 表达后,Hep2 喉鳞癌肿瘤干细胞标志物 ALDH1A1 表达显著降低,证明 RhoC 与喉鳞癌肿瘤干细胞存在正向相关性。

本研究发现,RhoC 除了通过促进肿瘤细胞的运动迁移参与肿瘤的转移外,它还参与了肿瘤细胞的抗凋亡、上皮细胞间充质转化及肿瘤干细胞形成,在肿瘤的转移中具有重要的作用,以 RhoC 为治疗靶点在控制肿瘤转移方面具有重要的临床应用价值。

#### 参考文献

- 1 Zhou W, Zhang C, Jiang H, *et al.* MiR - 493 suppresses the proliferation and invasion of gastric cancer cells by targeting RhoC[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2015, 18(10):1027 - 1033
- 2 Islam M, Datta J, Lang JC, *et al.* Down regulation of RhoC by microRNA - 138 results in de - activation of FAK, Src and Erk(1/2) signaling pathway in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Oral Oncol*, 2014, 50(5):448 - 456
- 3 Wang Q, Tang H, Yin S, *et al.* Downregulation of microRNA - 138 enhances the proliferation, migration and invasion of cholangiocarcinoma cells through the upregulation of RhoC/p - ERK/MMP - 2/MMP - 9[J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(5): 2046 - 2052
- 4 Kleer CG, Teknos TN, Islam M, *et al.* RhoC GTPase expression as a potential marker of lymph node metastasis in squamous cell carcinomas of the head and neck[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(15):4485 - 4490
- 5 Ruth MC, Xu Y, Maxwell IH, *et al.* RhoC promotes human melanoma invasion in a PI3K/Akt - dependent pathway[J]. *J Invest Dermatol*, 2006, 126(4):862 - 868
- 6 Suwa H, Ohshio G, Imamura T, *et al.* Overexpression of the RhoC gene correlates with progression of ductal adenocarcinoma of the pancreas[J]. *Br J Cancer*, 1998, 77(1):147 - 152
- 7 Rihet S, Vielh P, Camonis J, *et al.* Mutation status of genes encoding RhoA, Rac1, and Cdc42 GTPases in a panel of invasive human colorectal and breast tumors[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2001, 127(12):733 - 738

(下转第 170 页)

究,这也是笔者下一步需要做的研究内容。

从现有的文献及资料来看,D-二聚体对妊娠期血栓栓塞性疾病的诊断意义尚不明确,笔者此次研究的目的在于建立起围生期不同年龄女性血浆D-二聚体及纤维蛋白原浓度的正常参考范围,并希望这些参考值范围将对妊娠期健康管理产生一定的临床价值。而要制定妊娠期血栓栓塞性疾病的诊断界值,仍需要多中心的前瞻性的研究。

综上所述,妊娠期监测D-二聚体和纤维蛋白原水平变化有着重要的临床意义,针对孕妇的D-二聚体和纤维蛋白原特异性参考值区间的建立应符合孕期生理变化,能够为临床准确评估围生期D-二聚体和纤维蛋白原水平异常提供科学的参考依据,对孕妇出血性及血栓性疾病的预防及诊断有重要的临床意义。

#### 参考文献

- 刘小华,程蔚蔚. 孕晚期部分凝血及纤溶指标的检测对低危产妇产后出血的预测价值[J]. 检验医学, 2013,28(6):492-495
- Wikkelsø AJ. The role of fibrinogen and haemostatic assessment in postpartum haemorrhage: preparations for a randomised controlled trial[J]. Dan Med J,2015,62(4): B5055
- Kline JA, Williams GW, Hernandez - Nino J. D - dimer concentrations in normal pregnancy: new diagnostic thresholds are needed[J]. Clin Chem, 2005, 51(5): 825 - 829
- 王鸿利,周新,洪秀华. 现代实验诊断学[M]. 北京:世纪图书出版公司,2007:275
- 陈宜斌,朱贵明. 血小板、血红蛋白、血浆纤维蛋白原及D二聚体联合检测对产后出血的预测价值[J]. 血栓与止血学, 2015,21(1):22-24
- 关小勇,李雪丽. D二聚体检测方法现状及其在孕产期研究进展[J]. 血栓与止血学, 2015,21(2):125-128
- Kovac M, Mikovic Z, Rakicevic L, *et al.* The use of D - dimer with new cutoff can be useful in diagnosis of venous thromboembolism in pregnancy[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2010, 148(1): 27 - 30
- Murphy N, Broadhurst DI, Khashan AS, *et al.* Gestation - specific D - dimer reference ranges: a cross - sectional study[J]. BJOG, 2015, 122(3): 395 - 400
- Cortet M, Deneux - Tharaux C, Dupont C, *et al.* Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial[J]. Br J Anaesth, 2012, 108(6): 984 - 989
- Bates SM, Greer IA, Pabinger I, *et al.* Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence - Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)[J]. Chest, 2008, 133(6): 844S - 886S
- 李帅,吕时铭,汤杰英. 浙江地区汉族孕产妇D-二聚体参考区间的建立及应用[J]. 中华检验医学杂志. 2011, 34(7): 580 - 585
- (收稿日期:2017-01-04)
- (修回日期:2017-01-13)
- (上接第161页)
- Denoyelle C, Vasse M, Beaudoux JL, *et al.* Cerivastatin, an inhibitor of HMG - CoA reductase, inhibits the signaling pathways involved in the invasiveness and metastatic properties of highly invasive breast cancer cell lines; an in vitro study[J]. Carcinogenesis, 2001, 22(8):1139 - 1148
- Fritz G, Just I, kanina B. Rho GTPases are over - expressed in human tumors[J]. Int J Cancer, 1999, 81(5):682 - 687
- Akiko H, Tsutomu L, Wang C, *et al.* Up - regulation of small GTPases, RhoA and RhoC, is associated with tumor progression in ovarian carcinoma[J]. Laboratory Invest, 2003, 83(6):6861 - 6870
- 张俊波,石杯银,刘良发. RhoC及其效应分子ROCK2在人喉鳞状细胞癌中的表达及临床意义[J]. 医学研究杂志, 2011, 40(12):73 - 76
- Hunter KW, Crawford NP, Alsarraj J. Mechanisms of metastasis[J]. Breast Cancer Res, 2008, 10(Suppl 1):S2
- Balic M, Lin H, Young L, *et al.* Most early disseminated cancer cells detected in bone marrow of breast cancer patients have a putative breast cancer stem cell phenotype[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(19):5615 - 5621
- Qiu B, Zhang D, Tao J, *et al.* Human brain glioma stem cells are more invasive than their differentiated progeny cells in vitro[J]. J Clin Neurosci, 2012, 19(1):130 - 134
- Liu Y, Lu R, Gu J, *et al.* Aldehyde dehydrogenase 1A1 up - regulates stem cell markers in benzo[a]pyrene - induced malignant transformation of BEAS - 2B cells[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2016, 45:241 - 250
- Tomita H, Tanaka K, Tanaka T, *et al.* Aldehyde dehydrogenase 1A1 in stem cells and cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(10):11018 - 11032
- Li T, Su Y, Mei Y, *et al.* ALDH1A1 is a marker for malignant prostate stem cells and predictor of prostate cancer patients' outcome[J]. Lab Invest, 2010,90(2):234 - 244
- Xu J, Müller S, Nannapaneni S, *et al.* Comparison of quantum dot technology with conventional immunohistochemistry in examining aldehyde dehydrogenase 1A1 as a potential biomarker for lymph node metastasis of head and neck cancer[J]. Eur J Cancer, 2012, 48(11): 1682 - 1691
- Balic M, Lin H, Young L, *et al.* Most early disseminated cancer cells detected in bone marrow of breast cancer patients have a putative breast cancer stem cell phenotype[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(19): 5615 - 5621
- (收稿日期:2016-08-22)
- (修回日期:2016-09-30)