

Numb 蛋白在上皮性卵巢癌中的表达及其与 CD117、CD133、ALDH1 的关系*

敬 宏^{1,2}, 牛晓宇¹, 陈亚丽¹, 白莉平¹, 郑 艾^{1△}

1. 四川大学华西第二医院 妇产科 出生缺陷与相关妇科疾病教育部重点实验室(成都 610041);

2. 四川卫生康复职业学院 护理系(自贡 643000)

【摘要】 目的 探讨膜相关蛋白 Numb 在上皮性卵巢癌中的表达及其与卵巢癌干细胞标志物 CD117、CD133、乙醛脱氢酶 1(ALDH1)的关系。**方法** 选择四川大学华西第二医院妇科住院的 136 例卵巢肿瘤患者及无卵巢肿瘤患者 22 例为研究对象,根据摘除卵巢的病理组织学检查结果,将其分为上皮性卵巢癌组($n=92$)、交界性卵巢肿瘤组($n=23$)、良性卵巢肿瘤组($n=21$)及正常卵巢组($n=22$)。采用免疫组化 SP 法检测患者卵巢组织中 Numb、CD117、CD133 及 ALDH1 蛋白的表达水平,统计分析几种蛋白的表达差异及相关性。**结果** ① Numb 蛋白在上皮性卵巢癌组阳性表达率高于良性卵巢肿瘤组及正常卵巢组,交界性卵巢肿瘤组 Numb 蛋白阳性表达率高于正常卵巢组,且差异均有统计学意义($P<0.05$)。② Numb 蛋白阳性表达率在上皮性卵巢癌患者中 FIGO 分期为 I~II 期患者低于 III~IV 期患者,无淋巴结转移患者低于有淋巴结转移患者,且阳性表达率差异均有统计学意义($P<0.05$);而不同年龄、组织病理学类型、病理分级及残留灶大小之间比较,差异则无统计学意义($P>0.05$)。③ 上皮性卵巢癌患者卵巢组织中 Numb 蛋白与 CD117 及 CD133 阳性表达无相关性($r=0.116, P=0.261; r=0.083, P=0.425$);而 Numb 蛋白阳性表达与 ALDH1 表达呈正相关关系($r=0.296, P=0.003$)。**结论** Numb 蛋白的表达与上皮性卵巢癌的发生、侵袭和转移有关,与卵巢癌干细胞标志物 ALDH1 表达呈正相关,有可能影响患者的预后。

【关键词】 卵巢肿瘤 Numb 蛋白 CD117 CD133 乙醛脱氢酶 1 免疫组织化学 干细胞

Expression Level of Membrane-associated Proteins Numb in Epithelial Ovarian Carcinoma and Its Relationship with Ovarian Cancer Stem Cell Markers CD117, CD133, ALDH1 JING Hong^{1,2}, NIU Xiao-yu¹, CHEN Ya-li¹, BAI Li-ping¹, ZHENG Ai^{1△}. 1. Department of Obstetrics and Gynaecology, West China Second University Hospital, Sichuan University, Key Laboratory of Birth Defects and Related Disease of Women and Children (Sichuan University), Ministry of Education, Chengdu 610041, China; 2. Department of Nursing, Sichuan Vocational College of Health and Rehabilitation, Zigong 643000, China

△ Corresponding author, E-mail: 894591422@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the expression level of membrane-associated protein Numb in epithelial ovarian carcinoma and its relationship with ovarian cancer stem cell markers CD117, CD133, acetaldehyde dehydrogenase 1(ALDH1). **Methods** A total of 136 patients who had ovarian tumors and 22 patients who had not ovarian tumors in Department of Gynaecology and Obstetrics, West China Second University Hospital, Sichuan University were chosen as the study subjects. According to the histopathologic examination results, they were divided into epithelial ovarian carcinoma group ($n=92$), ovarian borderline tumor group ($n=23$), ovarian benign tumor group ($n=21$) and normal ovary group ($n=22$). Expression levels of Numb protein, CD117, CD133 and ALDH1 in ovarian tissue were detected by immunohistochemical SP method and these several kinds of protein expression differences and correlation statistical analysis were performed. **Results** ① The positive expression rate of Numb protein in epithelial ovarian carcinoma group was higher than that in benign tumor or normal ovary group, also Numb protein positive expression rate in ovarian borderline tumor group was higher than that in normal ovary group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). ② Numb protein positive expression rate in ovarian tissue in patients with epithelial ovarian carcinoma FIGO stage I-II was lower than that in stage III-IV, also the same in no lymph nodes metastasis compared with lymph nodes invasion, and the differences of positive expression rate were statistically significant ($P<0.05$). While there were no significant differences among different

* 四川省卫计委基金(No. 130113)和四川省科技厅科技支撑计划项目(No. 2014KJT057-2014SZ)资助

△ 通信作者, E-mail: 894591422@qq.com

age, histopathological types, pathological grades and residual tumor size ($P>0.05$). ③ There was no correlation between Numb protein and CD117 and CD133 positive expression rate in epithelial ovarian carcinoma tissue [correlation coefficient (r)=0.116, $P=0.261$; $r=0.083$, $P=0.425$]. However, the positive expression rate of Numb protein and ALDH1 was positively correlated ($r=0.296$, $P=0.261$). **Conclusion** The expression of Numb protein may involve in the occurrence, invasion and mechanisms of ovarian cancer, positively correlated with ovarian cancer stem cell markers ALDH1, and may affect the prognosis of patients.

【Key words】 Ovarian neoplasms Numb protein CD117 CD133 ALDH1
Immunohistochemistry Stem cells

卵巢癌是女性生殖器官常见的肿瘤之一。上皮性卵巢癌不易早期诊断,治疗困难,预后差,5 年生存率持续徘徊在 30%~40%。因此研究卵巢癌具有重大的意义。肿瘤干细胞理论的提出为卵巢癌的早期诊断和彻底治疗提供了新的思路。迄今为止,已有部分卵巢癌干细胞的表面标记被识别^[1-3],如 CD117、CD133、乙醛脱氢酶 1(ALDH1)等。近年发现的 Numb 蛋白是神经发育中第一个被发现呈不对称分布的蛋白^[4],具有决定细胞命运的作用。研究发现,多种肿瘤中存在 Numb 蛋白缺失^[5-7],但 Numb 基因是癌基因还是抑癌基因仍有争议,Numb 与卵巢癌干细胞标志物 CD117、CD133 及 ALDH1 的相关性研究尚未见报道,因此本研究通过免疫组化链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连结法(SP)法检测卵巢肿瘤组织中 Numb、CD117、CD133 及 ALDH1 蛋白的表达情况,分析其在卵巢恶性肿瘤中的表达差异、相关性及其与临床病理特点间的关系,旨在探讨 Numb 蛋白作为卵巢恶性肿瘤预后的预测指标的价值,从而为将来进行靶向治疗提供依据。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择纳入 2012 年 1 月至 2014 年 6 月在四川大学华西第二医院妇科住院的 136 例卵巢肿瘤患者及同期因子宫病变而无卵巢肿瘤行子宫及双侧附件切除的 22 例患者为研究对象。纳入标准:所有患者卵巢切除术前均未接受放化疗;排除标准:患者卵巢肿瘤非原发病灶。根据摘除卵巢的病理组织学检查结果,将其分为上皮性卵巢癌组($n=92$)、交界性卵巢肿瘤组($n=23$)、良性卵巢肿瘤组($n=21$)及正常卵巢组($n=22$)。上皮性卵巢癌组年龄为 19.0~80.0 岁,平均为 51.0 岁;其中,卵巢浆液性癌 56 例,卵巢黏液性癌 10 例,子宫内膜样癌 7 例,透明细胞癌 6 例,混合性腺癌 13 例;参照世界卫生组织制定的组织学分类标准,高分化为 14 例,中、低分化为 78 例;

根据国际妇产科联盟(FIGO)2010 年临床分期标准:I~II 期为 23 例,III~IV 期为 69 例。交界性卵巢肿瘤组患者年龄 35.0~49.0 岁,平均为 42.6 岁;良性卵巢肿瘤组患者年龄为 50.0~70.0 岁,平均为 58.6 岁;正常卵巢组年龄为 48.0~70.0 岁,平均为 55.2 岁。4 组患者年龄,身高及体质量等一般临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究符合四川大学华西第二医院“人体试验委员会”制定的伦理学标准,并征得受试对象知情同意。

1.2 方法

1.2.1 主要试剂 兔抗 Numb 多克隆抗体(批号:NB500-178H,美国 Epitomics 公司);兔抗 CD117 单克隆抗体(批号:QY-T0672P,上海乔羽生物科技有限公司);兔抗 CD133 多克隆抗体(批号:0804-5,杭州华安生物技术有限公司);兔抗 ALDH3B1 多克隆抗体(批号:C14386,美国 Assaybiotech 公司);生物素标记羊抗兔 IgG-HRP 二抗(批号:BF03008,杭州华安生物技术有限公司);生物素标记兔 SPkit 三抗(批号:xy-E13392,北京中杉金桥生物技术有限公司)。

1.2.2 卵巢标本免疫组化染色法 采用 SP 进行免疫组化染色^[8]。所有患者切除的卵巢组织采用石蜡包埋后:①将石蜡标本切片,厚度为 5 μ m,常规烤片及二甲苯脱蜡,梯度酒精脱水,PBS 冲洗 3 min $\times$ 3 次;②采用 3%过氧化氢室温孵育 10 min(避光)阻断灭活内源性过氧化物酶,PBS 冲洗 3 min $\times$ 3 次;③抗原修复:将切片置于 pH 9.0 的 EDTA 缓冲液中,微波炉煮沸 20 min,自然冷却至室温,PBS 冲洗 3 min $\times$ 3 次;④山羊血清工作液室温下封闭 10 min后,倾去工作液勿洗;⑤对同一患者的几张石蜡切片,分别加入兔抗 Numb 多克隆抗体(工作浓度 1:50)、兔抗 CD117 单克隆抗体(工作浓度 1:100,)、兔抗 CD133 多克隆抗体(工作浓度 1:50)及兔抗 ALDH3B1 多克隆抗体(工作浓度 1:100)后,4 $^{\circ}$ C 冰箱孵育过夜。次日 37 $^{\circ}$ C 复温 40 min 后,PBS 冲洗 3 min $\times$ 3 次,加入生物素标记羊抗兔 IgG-

HRP 二抗,37 ℃ 孵育 30 min,PBS 冲洗 3 min×3 次;⑥加入生物素标记兔 SPkit 三抗,常温孵育 20 min,流水冲洗 20 min;⑦二氨基联苯氨(DAB)显色,流水冲洗 15 min 后,苏木素复染,常规脱水、透明、干燥及封片。用已知阳性的乳腺癌标本作为 Numb 蛋白的阳性对照,用已知阳性的恶性胃肠道间质瘤标本作为 CD117 的阳性对照,用已知阳性的胶质瘤标本作为 CD133 表达的阳性对照,用已知阳性的乳腺癌标本作为 ALDH3B1 表达的阳性对照,采用 PBS 液代替一抗作为阴性对照。

1.2.3 免疫组化染色结果判定 细胞染色以细胞膜、细胞浆、细胞核出现棕黄色颗粒为阳性反应。采用 SINICROPE 改良法判断阳性,即染色细胞计数所占比例至少包括 5 个 400 倍视野区域。根据染色细胞所占比例分为 5 级,0 分为≤5%,1 分为 5%~25%,2 分为 26%~50%,3 分为 51%~75%,4 分为>76%。染色强度分为 4 级,0 分为不显色,1 分为浅黄色,2 分为棕黄色,3 分为深棕色。每张切片计分=染色细胞数分数×染色强度分数,所得的分数<1 为阴性结果,1~3 分为弱阳性(+) ,4~5 分为中度阳性(++) ,>5 分为强阳性(+++) ,以(++)和(+++)结果计算阳性表达率。

1.3 统计学方法

采用 Ssize 软件确定满足本研究统计检验的最小样本量。计数资料采用例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 分析 Numb 与 CD117、

CD133 及 ALDH1 表达的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Numb 蛋白在各组患者卵巢组织中的表达

结果见表 1、图 1。Numb 总抗体染色部位多出现在细胞核及细胞浆,少数可见到细胞膜染色。上皮性卵巢癌组卵巢组织中 Numb 蛋白阳性表达率较良性卵巢肿瘤组及正常卵巢组高,且差异均有统计学意义(P 均<0.05);交界性卵巢肿瘤组卵巢组织中 Numb 蛋白阳性表达率较正常卵巢组高,且差异有统计学意义($P<0.05$);而上皮性卵巢癌组与交界性卵巢肿瘤组比较、交界性卵巢肿瘤组与良性卵巢肿瘤组比较及良性卵巢肿瘤组与正常卵巢组比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

2.2 上皮性卵巢癌患者癌组织中 Numb 蛋白和 CD117、CD133 及 ALDH1 表达与临床病理特征的关系

CD117 及 CD133 阳性染色部位为细胞膜、细胞

表 1 Numb 蛋白在各组患者卵巢组织的表达
Table 1 Expression of Numb protein in different ovarian tissue

Group	n	Positive expression/ case (%)	χ^2	P
Epithelial ovarian cancer	92	59 (64.13)		
Borderline ovarian tumors	23	12 (52.17)	1.114	0.291 *
Benign ovarian tumor	21	5 (23.81)	11.318	0.001 *
Normal ovary	22	4 (18.18)	15.162	0.000 *

* Compared with epithelial ovarian cancer group

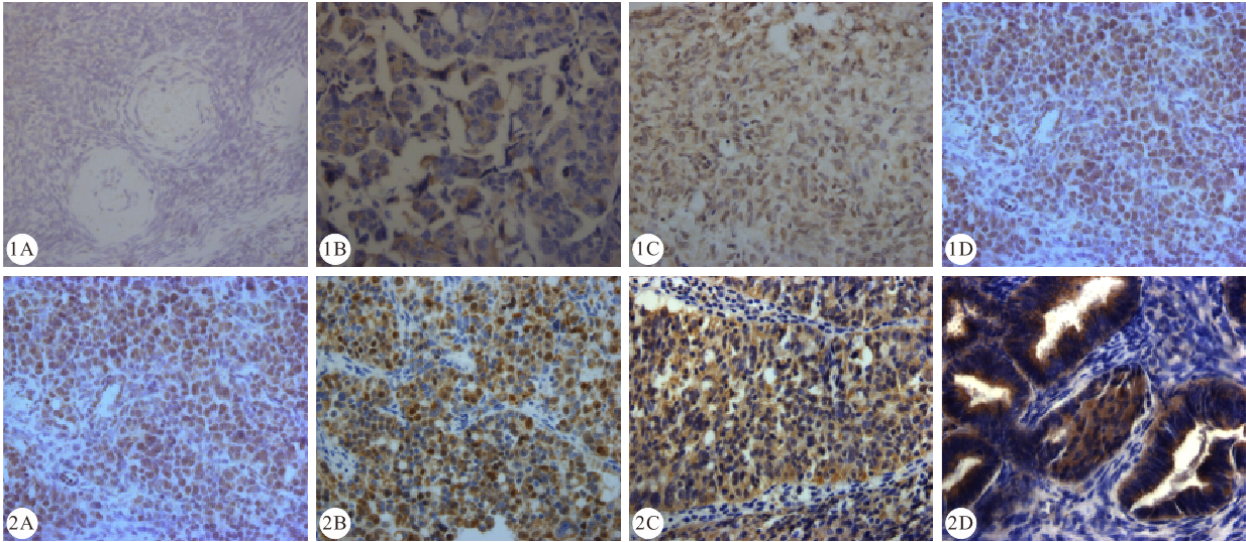


图 1 Numb 蛋白在正常卵巢(A)、良性卵巢肿瘤(B)、交界性卵巢肿瘤(C)和上皮性卵巢癌(D)中的表达。SP ×400 图 2 上皮性卵巢癌中 Numb(A)、CD117(B)、CD133(C)和 ALDH1(D)蛋白的表达。SP ×400
Fig 1 Expressions of Numb in normal ovary (A), benign ovarian tumor (B), borderline ovarian tumor (C) and epithelial ovarian cancer (D). SP ×400 Fig 2 Expressions of Numb (A), CD117 (B), CD133 (C) and ALDH1 (D) in epithelial ovarian carcinoma. SP ×400

浆(图 2B、2C), ALDH1 为细胞浆染色(图 2D)。Numb、CD117、CD133、ALDH1 蛋白在上皮性卵巢癌患者卵巢组织中的阳性表达率比较显示:FIGO 分期为 I ~ II 期患者低于 III ~ IV 期患者,差异均有统计学意义($P<0.05$);无淋巴结转移患者低于有淋巴结转移患者,差异均有统计学意义($P<0.05$);且 CD133 的阳性表达率在年龄 ≤ 40 岁的患者高于年龄 > 40 岁的患者,差异有统计学意义($\chi^2 =$

表 2 不同临床病理特征中 Numb 蛋白、CD117、CD133、ALDH1 阳性表达率比较

Table 2 Comparison of positive expression rate of Numb protein, CD117, CD133 and ALDH1 in different clinical pathological characteristics									
Characteristic	<i>n</i>	Numb		CD117		CD133		ALDH1	
		Positive expression rate/case (%)	<i>P</i>	Positive expression rate/case (%)	<i>P</i>	Positive expression rate/case (%)	<i>P</i>	Positive expression rate/case (%)	<i>P</i>
Age			0.470		0.172		0.021		0.646
≤ 40 yr.	16	9 (56.2)		12 (75.0)		15 (93.8)		10 (62.5)	
> 40 yr.	76	50 (65.8)		43 (56.6)		49 (64.5)		52 (68.4)	
Stage			0.017		0.005		0.036		0.021
I - II	23	10 (43.5)		8 (34.8)		12 (52.2)		11 (47.8)	
III - IV	69	49 (71.0)		47 (68.1)		52 (75.4)		51 (73.9)	
Histopathological type			0.960		0.821		0.582		0.490
Serous carcinoma	55	35 (63.6)		33 (58.9)		39 (69.6)		39 (69.6)	
Mucinous carcinoma	10	7 (70.0)		5 (50.0)		8 (80.0)		5 (50.0)	
Endometrial carcinoma	7	4 (57.1)		5 (71.4)		6 (85.7)		6 (85.7)	
Clear cell adenocarcinoma	6	4 (66.7)		3 (50.0)		3 (50.0)		3 (50.0)	
Mixed adenocarcinoma	14	9 (64.3)		9 (69.2)		8 (61.5)		9 (69.2)	
Pathology classification			0.324		0.177		0.486		0.597
High differentiation	10	5 (50.0)		4 (40.0)		6 (60.0)		6 (60.0)	
Lymbhatic metastasis	82	54 (65.8)		51 (62.2)		58 (70.7)		56 (68.3)	
Lymphatic metastasis			0.002		0.036		0.003		0.042
Be not	75	44 (58.7)		41 (54.7)		47 (62.7)		47 (62.7)	
Be	17	15 (88.2)		14 (82.4)		17 (100.0)		15 (88.2)	
Residual focal diameter			0.455		0.722		0.094		0.389
≤ 2 cm	86	56 (65.1)		51 (59.3)		58 (67.4)		57 (66.3)	
> 2 cm	6	3 (50.0)		4 (66.7)		6 (100.0)		5 (83.3)	

Numb 蛋白表达与 CD117、CD133 表达无相关性($r=0.116, P=0.261; r=0.083, P=0.425$); Numb 蛋白表达与 ALDH1 表达呈正相关($r=0.296, P=0.003$)。见表 3。

表 3 Numb 蛋白与 CD117、CD133、ALDH1 的相关性
Table 3 Relationship of Numb protein with CD117, CD133, ALDH1

Index	Numb ⁺	Numb ⁻	<i>r</i>	<i>P</i>
CD117 ⁺	38	25	0.116	0.261
CD117 ⁻	21	8		
CD133 ⁺	46	28	0.083	0.425
CD133 ⁻	13	5		
ALDH1 ⁺	45	15	0.296	0.003
ALDH1 ⁻	14	18		

3 讨论

文献报道,多种肿瘤中存在 Numb 蛋白缺失,如肝癌、大脑瘤、结肠癌、直肠癌患者中均发现有 Numb 蛋白缺失^[5-7]。本研究结果显示,Numb 蛋白在上皮性卵巢癌组织中的阳性表达率明显高于卵

5.351, $P=0.021$);而不同年龄、组织病理学类型、病理分级及残留灶大小之间 Numb 蛋白、CD117、ALDH1 的阳性表达率差异无统计学意义($P>0.05$),CD133 的阳性表达率在组织病理学类型、病理分级及残留灶大小之间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 上皮性卵巢癌患者卵巢组织中 Numb 蛋白与 CD117、CD133、ALDH1 阳性表达的相关性

巢良性肿瘤组织和正常卵巢组织,卵巢交界性肿瘤中 Numb 蛋白的阳性表达率明显高于正常卵巢组织($P<0.05$),提示 Numb 蛋白可能参与了卵巢组织的恶性转化过程,Numb 蛋白在上皮性卵巢癌的发生中,亦可能充当癌基因的角色^[8]。本研究结果与国、内外报道的其他肿瘤组织中 Numb 蛋白的表达情况有所不同,究其原因可能为不同肿瘤的特点所致,也可能系本研究检测的是 Numb 总蛋白。人类 Numb 蛋白存在 h-Numb1、h-Numb2、h-Numb3 及 h-Numb4 共 4 个亚型,Numb 蛋白各亚型的具体作用和亚型间相互关系迄今尚不明确。未来若能对 Numb 蛋白亚型做进一步细化研究将更有价值。

近年来越来越多的学者注意到,Numb 蛋白可以通过下调并拮抗 Notch 信号通路而促使肿瘤发生发展^[9]。本研究结果显示,在上皮性卵巢癌组织中,Numb 蛋白、CD117、CD133、ALDH1 的阳性表达率均与 FIGO 分期及患者有无淋巴结转移有关($P<0.05$),提示 Numb 蛋白与上皮性卵巢癌肿瘤

细胞的增殖、侵袭和转移有关,有可能影响患者的预后。卵巢中的干细胞在正常卵巢生理功能中发挥重要作用,但它们的变异会导致卵巢肿瘤及其它功能障碍情况的发生^[10]。BAPAT 等^[11]于 2005 年首次证实了卵巢癌组织中肿瘤干细胞的存在。目前已有部分的肿瘤干细胞标志物被识别。ALDH1 可作为多种肿瘤干细胞的标志物。ALDH1 首先用于白血病干细胞的分离和鉴定^[12],2009 年 JIANG 等^[13]证明 ALDH 1 可作为肺癌干细胞标志物,LI 等^[14]研究证实 ALDH 1 可作为前列腺癌的肿瘤干细胞标志物。CD133 是迄今为止卵巢癌中研究最多的标记物。跨膜糖蛋白 CD133 (prominin-1, PROM1)表达于造血定向干细胞、上皮干细胞和多种组织内,其表达与上皮性肿瘤的发生密切相关。有研究发现卵巢肿瘤中的 CD133 阳性细胞具有成瘤性,并进一步证实 CD133 的调节异常与肿瘤的恶性转化相关^[15]。越来越多的研究显示 CD133 可能是肿瘤干细胞的特异性表面标志物,将成为筛选肿瘤干细胞以及治疗肿瘤的一个靶向性分子。上述各种标志物间存在一定的关联性。GAO 等^[16]研究发现,卵巢组织中的 CD117 与 CD133 有表达重叠。本研究结果中 Numb 蛋白与 CD117、CD133、ALDH1 的表达存在重叠,与文献报道结果相同,而且,本研究发现,Numb 蛋白与 ALDH1 表达呈正相关($r=0.296$, $P=0.003$)。这些均提示在上皮性卵巢癌组织中,Numb 蛋白有可能作为卵巢癌干细胞标志物的相关蛋白而参与了肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移。但是,Numb 蛋白是否能作为卵巢癌干细胞的相关标志物并成为卵巢癌治疗的靶向性分子,我们将在后续试验中进一步明确。

综上所述,Numb 蛋白在卵巢肿瘤的发生机制中可能作为癌基因存在;Numb 蛋白与卵巢肿瘤的早期事件以及后续的侵袭和转移可能有关,Numb 蛋白有可能作为卵巢癌干细胞的相关标志物且有可能影响患者的预后。本研究的缺陷是未能检测 Numb 蛋白不同亚型的表达差异及相互关系,我们将在后续研究中进行 Numb 蛋白亚型的基因芯片筛查,以了解其与上皮性卵巢癌的关系,并进行体内成瘤实验进一步检测生物学特性,为卵巢癌干细胞标志物寻找证据,进一步探讨 Numb 蛋白或其亚型是否可作为新的基因治疗靶点。

参 考 文 献

- [1] SPENTZOS D, LEVINE DA, KOLIA S, *et al.* Unique gene expression profile based on pathologic response in epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 2005, 23(1): 7911-7918.
- [2] MENDIOLA M, BARRIUSO J, REDONDO A, *et al.* Angiogenesis-related gene expression profile with independent prognostic value in advanced ovarian carcinoma. *PLoS One*, 2008, 3(12): e4051 [2016-05-14]. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0004051>.
- [3] MURPH MM, LIU W, YU S, *et al.* Lysophosphatidic acid-induced transcriptional profile represents serous epithelial ovarian carcinoma and worsened prognosis. *PLoS One*, 2009, 4(5): e5583 [2016-05-14]. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0005583>.
- [4] RHYU MS, JAN LY, JAN YN. Asymmetric distribution of numb protein during division of the sensory organ precursor cell confers distinct fates to daughter cells. *Cell*, 1994, 76(3): 477-491.
- [5] 万 健, 唐喜才, 冯 斌, 等. 原发性肝癌中 Numb 和 VEGF 的表达及临床意义. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(1): 335-339.
- [6] 曾蕴林, 绍喜明, 李华顺. 膜相关蛋白 Numb 在结肠癌中的表达和意义. *四川大学学报(医学版)*, 2012, 43(1): 326-330.
- [7] 张晴晴, 李连宏. 细胞生长分化及肿瘤形成中 Numb 的作用. *临床与实验病理学杂志*, 2012, 28(11): 216-218.
- [8] 敬 宏, 牛晓宇, 郑 艾. 膜相关蛋白 Numb 在上皮性卵巢癌中的表达及其与耐药相关蛋白 P 糖蛋白、多药耐药相关蛋白 1 的关系. *中华妇幼临床医学杂志*, 2015, 11(3): 323-328.
- [9] SONG Y, LU B. Interaction of Notch signaling modulator Numb with alpha-Adaptin regulates endocytosis of Notch pathway components and cell fate determination of neural stem cells. *J Biol Chem*, 2012, 287(21): 17716-17728.
- [10] CURLEY MD, GARRETT LA, SCHORGE JO, *et al.* Evidence for cancer stem cells contributing to the pathogenesis of ovarian cancer. *Front Biosci(Landmark Ed)*, 2011(16): 368-392.
- [11] BAPAT SA, MALI AM, KOPPIKAR CB, *et al.* Stem and progenitor-like cells contribute to the aggressive behavior of human epithelial ovarian cancer. *Cancer Res*, 2005, 65(8): 3025-3029.
- [12] HESS DA, MEYERROSE TE, WIRTHLIN L, *et al.* Functional characterization of highly Purified human hematopoietic repopulating cells isolated according to aldehyde dehydrogenase activity. *Blood*, 2004, 104(6): 1648-1655.
- [13] JIANG F, QIU Q, KHANN A, *et al.* Aldehyde dehydrogenase 1 is a tumor stem cell-associated maker in lung cancer. *Mol Cancer Res*, 2009, 7(3): 330-338.
- [14] LI T, SU Y, MEI Y, *et al.* ALDHIA1 is a marker for malignant prostate stem cells and predictor of prostate cancer Patients' outcome. *Lab Invest*, 2010, 90(2): 234-244.
- [15] BABA T, CONVERY PA, MATSUMURA N, *et al.* Epigenetic regulation of CD133 and tumorigenicity of CD133C ovarian cancer cells. *Oncogene*, 2009, 28(2): 209-218.
- [16] GAO MQ, CHOI YP, KANG S, *et al.* CD24⁺ cells from hierarchically organized ovarian cancer are enriched in cancer stem cells. *Oncogene*, 2010, 29(18): 2672-2680.

(2016-04-13 收稿, 2016-08-22 修回)

编辑 沈 进