

# 乳腺癌组织中 ALDH1、CD133 的表达及与肿瘤血管生成的关系

杨明月, 马红艳, 李秀清, 徐延森, 王平, 鞠英博, 孙杰

沧州市人民医院病理科, 河北 沧州 061000

**摘要:** 目的 研究乳腺癌组织中乙醛脱氢酶 1 (ALDH1)、细胞分化标志 133 (CD133) 的表达及与肿瘤血管生成的关系。

**方法** 选择 2015 年 9 月-2017 年 1 月在沧州市人民医院进行手术治疗的浸润型乳腺癌患者 102 例的手术切除癌组织标本作为研究对象。对比乳腺癌组织内 ALDH1 及 CD133 表型对应微血管密度及密度率, 分析 ALDH1 及 CD133 各表型同病理特征指标及与血管生成指标的关系, 分析 ALDH1<sup>+</sup>/CD133<sup>+</sup>表型与血管内皮生长因子 (VEGF) 表达的关系。 **结果** 乳腺癌组织内不同 ALDH1 及 CD133 表型对应的微血管密度及密度率差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。其中 ALDH1<sup>+</sup>/CD133<sup>+</sup>的微血管密度除高于 ALDH1<sup>+</sup>/CD133<sup>-</sup>外, 较其他表型明显更低, 且 ALDH1<sup>+</sup>/CD133<sup>+</sup>的密度率较其他表型也明显更低, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。ALDH1 及 CD133 各表型中, ALDH1<sup>+</sup>/CD133<sup>+</sup>与 ER 的阴性表达有关, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 8.774, P < 0.05$ )。ALDH1<sup>+</sup>/CD133<sup>-</sup>、ALDH1<sup>-</sup>/CD133<sup>+</sup>及 ALDH1<sup>-</sup>/CD133<sup>-</sup>同各项病理特征指标均无关, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。分析 ALDH1 及 CD133 各表型同血管生成指标 (CD34 MVD、CD105 MVD) 的相关性发现, ALDH1<sup>+</sup>/CD133<sup>+</sup>与血管生成指标呈正相关 ( $r = 0.568, 0.624$ , 均  $P < 0.05$ )。根据 Spearman 法分析相关性发现, ALDH1<sup>+</sup>/CD133<sup>+</sup>表型与 VEGF 的阳性表达呈正相关 ( $r = 0.684, P < 0.001$ )。 **结论** 乳腺癌组织中 ALDH1、CD133 的表型 ALDH1<sup>+</sup>/CD133<sup>+</sup>与血管生成联系紧密, 并与 ER 的阴性表达有关, 临床可将其作为新型的特异性标志物进行监测, 从而辅助病情及预后的诊断。

**关键词:** 乳腺癌组织; ALDH1; CD133; 表达; 肿瘤血管生成; 关系

**中图分类号:** R737.9 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2018)05-0621-04 DOI:10.3969/j.issn.1006-3110.2018.05.031

近年来, 我国乳腺癌发病率不断上升, 对女性健康以及生命安全均造成严重威胁, 成为当前社会一项非常关键的公共卫生难题。据统计发现, 虽然乳腺癌发病率逐年上升, 但是其死亡率正逐渐下降, 可能和乳腺癌临床筛查工作确切落实以及综合治疗效果提高等有关<sup>[1]</sup>。找出更多有效肿瘤标志物, 及早对患者进行确诊, 使早期患者所占比例上升, 对优化治疗方案以及提高预后效果等均起到了重要作用。经研究发现, 乳腺癌十分容易出现早期转移, 而肿瘤干细胞可作为肿瘤形成以及转移等情况发生的根源, 是一种具备干细胞特征的细胞群<sup>[2]</sup>。有学者指出<sup>[3]</sup>, 肿瘤细胞生长以及转移等和肿瘤血管生成之间关系密切, 而肿瘤干细胞对肿瘤血管是否产生影响尚不清楚。据报道显示<sup>[4]</sup>, 乳腺癌组织内存在乙醛脱氢酶 1 (aldehyde dehydrogenase 1, ALDH1)、细胞分化标志 133 (cluster of differentiation 133, CD133) 两种具有干细胞性质的细胞, 可作为乳腺癌新型干细胞标志物。本文通过研究分析乳腺癌组织中 ALDH1、CD133 的表达及与肿瘤血管生成的

关系, 目的在于为临床诊断以及治疗过程提供监测指标, 现报道如下。

## 1 材料与方法

**1.1 标本来源** 选择 2015 年 9 月-2017 年 1 月在沧州市人民医院进行手术治疗的浸润型乳腺癌患者 102 例的手术切除癌组织标本作为研究对象。所有标本来源患者均是女性, 年龄为 31~79 岁, 平均  $(54.86 \pm 1.23)$  岁。纳入标准: (1) 符合 WHO 关于浸润型乳腺癌的相关诊断标准; (2) 经过病理组织学的检查证实; (3) 年龄  $> 30$  岁。排除标准: (1) 其他类型的癌症患者; (2) 本次研究前已使用过放化疗治疗者; (3) 无手术指征者; (4) 患者的病历资料数据存在缺失者。102 例患者中, 肿瘤直径  $\leq 2$  cm 49 例,  $> 2$  cm 53 例。雌激素受体 (ER) (+) 68 例, ER (-) 34 例。孕激素受体 (PR) (+) 57 例, PR (-) 45 例。人表皮生长因子受体-2 (Her-2) (0) 22 例, Her-2 (+) 36 例, Her-2 (++) 29 例, Her-2 (+++) 15 例。淋巴结转移: 有 52 例, 无 50 例。组织学分级: I 级 21 例, II 级 64 例, III 级 17 例。本研究已经通过了院内伦理委员会的审核。

## 1.2 研究方法

**基金项目:** 河北省科技计划项目 (162777264)

**作者简介:** 杨明月 (1983-), 女, 河北省沧州市人, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 肿瘤的发病机制。

1.2.1 主要试剂 (1)产自美国 Epitomics 公司的兔抗人 ALDH1 及 CD133 型单克隆抗体;(2)产自福州迈新生物公司的 SP 免疫组化试剂盒和 DAB 试剂盒;(3)产自美国 Epitomics 公司的鼠抗人 CD105 及 CD34 单克隆抗体,以及兔抗人 VEGF 型单克隆抗体。

1.2.2 检测方法 通过免疫组化 SP 法(双染)对 ALDH1 及 CD133 实施染色,使组织切片放于枸缘酸液内修复,并为其加热 10 min,为每张切片滴入 50 μl 的 ALDH1 及 CD133 浓缩抗体,并选择 1:200 及 1:400 的稀释度实施 PBS 稀释,而后滴入 DAB 显色液,根据说明书的步骤实施常规脱水及封固观察。选择免疫组化 SP 法(单染)对 CD105 和 CD34 以及内皮细胞的生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)实施染色,完成高压抗原的修复,再实施 DAB 显色测定。

1.2.3 结果评判 阳性结果评定:ALDH1<sup>+</sup>/CD133<sup>+</sup>是细胞质呈蓝黑色,且细胞膜呈红色;ALDH1<sup>+</sup>/CD133<sup>-</sup>是细胞质呈蓝黑色,而细胞膜未着色;ALDH1<sup>-</sup>/CD133<sup>+</sup>是细胞质未着色或为红色,而细胞膜呈红色;ALDH1<sup>-</sup>/CD133<sup>-</sup>是细胞质和细胞膜均未着色。在显微镜的高倍视野(×400 倍)下对不同表型的细胞数进行计数,取平均值用作细胞密度的计算结果。微血管密度是对处于内皮细胞膜及细胞质内的 CD34 和处于细胞膜的有关 CD105 单克隆抗体实施染色。而微血管计数则是以棕色单个的内皮细胞作为标准。测定时放于低倍镜(×40 倍)下进行扫描,统计血管清晰及微血管数目最大的区域染色位置,再用 200 倍镜计数。将任一棕黄色阳性内皮细胞(簇)和邻近血管的结缔组织有关成分进行清楚分开后记为 1 个可计数微血管。其中密度率为表型密度的例数/患者总例数×100%。VEGF 的阳性染色定位在细胞质,若为棕黄色则是阳性。将无着色记为 0 分,阳性细胞的数目<1/3 记为 1 分,数目为 1/3~2/3 记为 2 分,>2/3 记为 3 分。再对各切片的着色强度进行评分,其中无着色记为 0 分,黄色记为 1 分,棕黄色记为 2 分,棕褐色记为 3 分。将上述两项的积分进行相加,总分值为 0~2 分记为阴性(-),3 分记为弱阳性(+),4~5 分记为中等阳性(++) ,6 分记为强阳性(+++)。所得积分之和≥3 分记

为 VEGF 阳性。

1.3 观察指标 对比乳腺癌组织内 ALDH1 及 CD133 微血管密度及密度率,分析 ALDH1 及 CD133 各表型同病理特征指标及血管生成指标的关系,分析 ALDH1<sup>+</sup>/CD133<sup>+</sup>表型与 VEGF 表达的关系。

1.4 统计学方法 数据均经 SPSS 20.0 统计软件实施处理,若为计数数据,其比较选择 $\chi^2$ 检验。若为计量数据,多组间的比较选择方差分析,计算 *F* 值,两组间的比较选择 LSD-*t* 检验。相关性分析应用 Spearman 法进行处理,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌组织内 ALDH1 及 CD133 微血管密度及密度率的对比 乳腺癌组织内不同 ALDH1 及 CD133 表型对应的微血管密度及密度率差异均有统计学意义(*P*<0.05)。其中 ALDH1<sup>+</sup>/CD133<sup>+</sup>的微血管密度除高于 ALDH1<sup>+</sup>/CD133<sup>-</sup>外,较其他表型明显更低,且 ALDH1<sup>+</sup>/CD133<sup>+</sup>的密度率较其他表型也明显更低,差异均有统计学意义(均 *P*<0.05),见表 1。

表 1 乳腺癌组织中 ALDH1 及 CD133 微血管密度及密度率的对比(*n*,%)

表型	例数	微血管密度	密度率(%)
ALDH1 <sup>+</sup> /CD133 <sup>+</sup>	9	5.87±1.42*△#	8.98*△#
ALDH1 <sup>+</sup> /CD133 <sup>-</sup>	20	2.63±0.86△#	17.12△#
ALDH1 <sup>-</sup> /CD133 <sup>+</sup>	35	25.91±8.29*#	26.28*#
ALDH1 <sup>-</sup> /CD133 <sup>-</sup>	38	73.68±10.34*△	39.47*△
<i>F</i> 值		453.440	-
<i>P</i> 值		<0.001	<0.05

注:与 ALDH1<sup>+</sup>/CD133<sup>-</sup>对比,\**P*<0.05;与 ALDH1<sup>-</sup>/CD133<sup>+</sup>对比,△*P*<0.05;与 ALDH1<sup>-</sup>/CD133<sup>-</sup>对比,#*P*<0.05;其中密度率的比较采用确切概率法进行分析。

2.2 ALDH1 及 CD133 各表型同病理特征指标的关系分析 ALDH1 及 CD133 各表型中,ALDH1<sup>+</sup>/CD133<sup>+</sup>与 ER 的阴性表达有关,差异有统计学意义(*P*<0.05)。ALDH1<sup>+</sup>/CD133<sup>-</sup>、ALDH1<sup>-</sup>/CD133<sup>+</sup>及 ALDH1<sup>-</sup>/CD133<sup>-</sup>同各项病理特征指标均无关,差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 2。

表 2 ALDH1 及 CD133 各表型同病理特征指标的关系分析

病理特征	例数	ALDH1 <sup>+</sup> /CD133 <sup>+</sup>		$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	ALDH1 <sup>+</sup> /CD133 <sup>-</sup>		$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	ALDH1 <sup>-</sup> /CD133 <sup>+</sup>		$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	ALDH1 <sup>-</sup> /CD133 <sup>-</sup>		$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
		+	-			+	-			+	-			+	-		
年龄(岁)																	
≤50	54	4	50	0.286	0.593	11	43	0.042	0.837	18	36	0.049	0.825	18	36	0.755	0.385
>50	48	5	43			9	39			17	31			20	28		

续表 2

病理特征	例数	ALDH1 <sup>+</sup> /CD133 <sup>+</sup>		$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	ALDH1 <sup>+</sup> /CD133 <sup>-</sup>		$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	ALDH1 <sup>-</sup> /CD133 <sup>+</sup>		$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	ALDH1 <sup>-</sup> /CD133 <sup>-</sup>		$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
		+	-			+	-			+	-			+	-		
肿瘤直径(cm)																	
≤2	49	3	46	0.855	0.355	8	41	0.644	0.422	16	33	0.115	0.734	16	33	0.854	0.355
>2	53	6	47			12	41			19	34			22	31		
ER																	
+	68	2	66	8.774	0.003	14	54	0.124	0.724	21	47	1.066	0.302	25	43	0.021	0.885
-	34	7	27			6	28			14	20			13	21		
PR																	
+	57	3	54	2.036	0.154	11	46	0.008	0.929	20	37	0.034	0.853	22	35	0.099	0.752
-	45	6	39			9	36			15	30			16	29		
Her-2																	
0	22	1	21	2.128	0.147	2	20	2.423	0.098	9	13	1.929	0.320	11	11	1.653	0.395
+	36	3	33			6	30			11	25			12	24		
++	29	4	25			7	22			13	16			9	20		
+++	15	1	14			5	10			2	13			6	9		
淋巴结转移																	
有	52	5	47	0.083	0.774	12	40	0.810	0.368	20	32	0.810	0.368	20	32	0.066	0.797
无	50	4	46			8	42			15	35			18	32		
组织学分级																	
I	21	2	19	1.987	0.223	4	17	2.125	0.133	5	16	1.296	0.532	8	13	2.017	0.250
II	64	5	59			10	54			27	37			25	39		
III	17	2	15			6	11			3	14			5	12		

2.3 ALDH1 及 CD133 各表型同血管生成指标的关系分析 分析 ALDH1 及 CD133 各表型同血管生成指标的相关性发现,ALDH1<sup>+</sup>/CD133<sup>+</sup>与血管生成指标呈正相关,见表 3。

表 3 ALDH1 及 CD133 各表型同血管生成指标的关系分析

血管生成指标	ALDH1 <sup>+</sup> /CD133 <sup>+</sup>	ALDH1 <sup>+</sup> /CD133 <sup>-</sup>	ALDH1 <sup>-</sup> /CD133 <sup>+</sup>	ALDH1 <sup>-</sup> /CD133 <sup>-</sup>
CD34 MVD	<i>r</i> =0.568	<i>r</i> =0.123	<i>r</i> =0.089	<i>r</i> =0.121
	<i>P</i> =0.021	<i>P</i> =0.325	<i>P</i> =0.462	<i>P</i> =0.316
CD105 MVD	<i>r</i> =0.624	<i>r</i> =0.249	<i>r</i> =0.265	<i>r</i> =0.247
	<i>P</i> =0.000	<i>P</i> =0.121	<i>P</i> =0.108	<i>P</i> =0.123

2.4 ALDH1<sup>+</sup>/CD133<sup>+</sup>表型与 VEGF 表达的关系分析 根据 Spearman 法分析相关性发现,ALDH1<sup>+</sup>/CD133<sup>+</sup>表型与 VEGF 的阳性表达呈正相关(*r*=0.684,*P*<0.001),见表 4。

表 4 ALDH1<sup>+</sup>/CD133<sup>+</sup>表型与 VEGF 表达的关系分析

ALDH1 <sup>+</sup> / CD133 <sup>+</sup>	VEGF				总计
	-	+	++	+++	
阳性	2	1	3	3	9
阴性	29	4	42	18	93
总计	31	5	45	21	102

3 讨 论

乳腺癌属于肿瘤干细胞(tumor stem cells,TSC)类型疾病,其中 TSC 为肿瘤组织内少部分干细胞性质细胞群,其具备无限增殖以及体内外均可形成肿瘤等能力,可作为肿瘤转移以及复发等情况的根源<sup>[5-6]</sup>。由于肿瘤生长以及转移等活动均和肿瘤新血管产生直接相关,而 TSC 和肿瘤血管本身生成之间是否存在一定联系,目前尚未明确,仍需要深入研究。有学者指出<sup>[7-8]</sup>,ALDH1 以及 CD133 均属于乳腺癌 TSC。其中 ALDH1 类型细胞亚群表现出 TSC 特性。据统计<sup>[9-10]</sup>,ALDH1 在哺乳动物体内普遍存在,是一种新型 TSC 标志物。而 CD133 可作为临床多种类型 TSC 标志物,可帮助分离以及鉴定 TSC 特异性,同时其阳性则会对肿瘤血管生成活动产生一定促进作用。因此,本研究针对乳腺癌组织中 ALDH1、CD133 的表达及与肿瘤血管生成的关系进行研究,并对其原因进行深入探讨,以期 为其他临床工作者提供有力的诊断以及治疗参考依据。

本文研究发现,乳腺癌组织内不同 ALDH1 及 CD133 表型对应的微血管密度及密度率差异均有统计学意义(*P*<0.05)。其中 ALDH1<sup>+</sup>/CD133<sup>+</sup>的微血管密度除高于 ALDH1<sup>+</sup>/CD133<sup>-</sup>外,较其他表型明显更低,且 ALDH1<sup>+</sup>/CD133<sup>+</sup>的密度率较其他表型也明显更低,

这符合于士昌等<sup>[11-12]</sup>的报道结果,提示了乳腺癌组织内 ALDH1 及 CD133 的表型中,ALDH1<sup>+</sup>/CD133<sup>+</sup>这一表型具有较低的微血管密度以及密度率。原因主要可能与 ALDH1 及 CD133 的作用机制有关。具体而言,ALDH1 为组织细胞中乙醛氧化类型脱氢酶,CD133 则是一种糖蛋白,目前二者均证实属于 TSC 标志物。肿瘤细胞生长过程中需要足够营养以及氧气补给,当细胞大量快速生长时,肿瘤组织中则会出现长时间大面积低氧情况。而伴随肿瘤微血管不断生成,大量营养物质以及氧气得到供应,肿瘤细胞继续呈快速生长趋势。同时,肿瘤微血管生成还受到 VEGF 的调控,根据 TSC 所标记的 CD133 具体表达情况发现,缺氧情况时 CD133 表达会升高。缺氧可促进 TSC 表型维持,并且可帮助 TSC 完成自我更新,同时有利于抑制 TSC 自身分化为成熟性质肿瘤细胞<sup>[13-14]</sup>。ALDH1 及 CD133 各表型中,ALDH1<sup>+</sup>/CD133<sup>+</sup>与 ER 的阴性表达有关( $P < 0.05$ )。ALDH1<sup>+</sup>/CD133<sup>-</sup>、ALDH1<sup>-</sup>/CD133<sup>+</sup>及 ALDH1<sup>-</sup>/CD133<sup>-</sup>同各项病理特征指标均无关,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),这提示了 ALDH1<sup>+</sup>/CD133<sup>+</sup>这一 ALDH1 及 CD133 的表型与 ER 阴性表达联系较为紧密,原因在于乳腺癌若为 ER 阴性,则其往往具有更强侵袭行为,而此种特征符合肿瘤干细胞的自身特性。李秀清等<sup>[15-16]</sup>报道指出,ALDH1<sup>-</sup>/CD133<sup>+</sup>与肿瘤的病理分级有关,但本文并未发现此种表型与病理分级存在明显统计学差异,原因可能与研究样本量相对较少有关,可考虑后续扩大样本量后进行更加深入研究。此外,本文分析 ALDH1 及 CD133 各表型同血管生成指标及 VEGF 的阳性表达的相关性发现,ALDH1<sup>+</sup>/CD133<sup>+</sup>与血管生成指标及 VEGF 的阳性表达均呈正相关,再次证实了 ALDH1<sup>+</sup>/CD133<sup>+</sup>与肿瘤血管的形成有较大关联。有研究表明<sup>[17-18]</sup>,CD133<sup>+</sup>GSCs 能够定位在毛细血管附近,其表达主要借助激活 PI3K/AKT 类型信号渠道,进而诱导 CD133<sup>+</sup>GSCs 自身生成大量 VEGF,以帮助血管生成。

综上所述,乳腺癌组织中 ALDH1、CD133 的表型 ALDH1<sup>+</sup>/CD133<sup>+</sup>与血管生成联系紧密,并与 ER 的阴性表达有关,临床可将其作为新型的特异性标志物进行监测,从而辅助病情及预后的诊断。

#### 参考文献

- [1] 刘威,吴珏莹,陈伟光,等. 乙醛脱氢酶 1 在浸润性乳腺癌组织中的表达及其临床意义[J]. 实用医学杂志,2015,31(3):410-413.
- [2] 李旭,黄尚科,安改丽,等. 乙醛脱氢酶 1 在乳腺癌组织中的表达及

其临床意义的 Meta 分析[J]. 疑难病杂志,2016,15(7):747-751.

- [3] Aomatsu N, Yashiro M, Kashiwagi S, et al. CD133 is a useful surrogate marker for predicting chemosensitivity to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. PLoS One, 2012, 7(9):45865-45866.
- [4] 张惠玲,李彬. ALDH1 在三阴乳腺癌组织中的表达及与预后的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(10):1364-1366.
- [5] 孙立平,刘军,金昊,等. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T 细胞对乳腺癌细胞上皮间质转化和 ALDH1<sup>+</sup>干样细胞的影响[J]. 中国肿瘤临床,2016, 43(5):177-182.
- [6] 王兴,姜真,孙长岗,等. 乙醛脱氢酶 1 与乳腺癌耐药蛋白在乳腺癌中的表达及相关性研究[J]. 中国癌症杂志,2014, 24(3):175-181.
- [7] Kapucuoglu N, Bozkurt KK, Baspnar S, et al. The clinicopathological and prognostic significance of CD24, CD44, CD133, ALDH1 expressions in invasive ductal carcinoma of the breast: CD44/CD24 expression in breast cancer[J]. Pathol Res Pract, 2015, 211(10):740-747.
- [8] 邹远康,温博,李天,等. 乙醛脱氢酶 1 与乳腺癌耐药蛋白在乳腺癌中的表达[J]. 临床医药文献电子杂志,2016, 3(15):2984-2984.
- [9] 陈天文,玉素甫·买买提,刘泽明,等. 二甲双胍对人类表皮生长因子受体-2 阳性乳腺癌干细胞自我更新能力的干预[J]. 中华实验外科杂志,2016, 33(3):643-645.
- [10] 蔡建英,吴诚义. 乳腺癌中乙醛脱氢酶 1 与上皮性钙黏蛋白、神经性钙黏蛋白关系的研究[J]. 中国医药生物技术,2014, 9(3):231-233.
- [11] 于士昌,李永涛,翟勇,等. 乳腺浸润性导管癌干细胞标志物 ALDH1、CD133 与肿瘤血管生成相关性[J]. 实用肿瘤杂志,2016, 31(5):433-436.
- [12] 关欣,董毅,邹亚斌,等. 乙醛脱氢酶 1 在肿瘤细胞质中表达和肿瘤细胞基质中表达与乳腺癌患者预后关系的临床研究[J]. 中国妇幼保健,2016, 31(13):2736-2738.
- [13] 宋一民,王英姿,吕新全,等. 乳腺浸润性导管癌组织中 ALDH1<sup>+</sup>/CD133<sup>+</sup>干细胞样细胞与血管生成的关系[J]. 肿瘤防治研究,2015, 42(7):706-711.
- [14] Kim SJ, Kim YS, Jang ED, et al. Prognostic impact and clinicopathological correlation of CD133 and ALDH1 expression in invasive breast cancer[J]. J Breast Cancer, 2015, 18(4):347-355.
- [15] 李秀清,关艳杰,吕小明,等. 肿瘤干细胞标志物 ALDH1 及 CD133 在乳腺癌中的表达及意义[J]. 中国妇幼保健,2012, 27(26):4118-4120.
- [16] 周文辉,易晓雷,唐中华,等. 乙醛脱氢酶 1 与乳腺癌的分子亚型和临床病理特征的相关性[J]. 肿瘤药理学,2014, 4(6):419-425.
- [17] 张琼霞,王希成,陈树鹏,等. 干细胞标志物 ALDH1 与大样本乳腺癌患者的预后关系[J]. 临床医学工程,2016, 23(12):1585-1587.
- [18] Mansour SF, Atwa MM. Clinicopathological significance of CD133 and ALDH1 cancer stem cell marker expression in invasive ductal breast carcinoma[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(17):7491-7496.

收稿日期:2017-06-23