

◇ 药物与临床 ◇

新辅助化疗前和化疗后乳腺癌组织中 CD44⁺/CD24⁻/乙醛脱氢酶 1 细胞表型的变化及意义

马红艳^a, 杨明月^a, 徐延森^b, 王平^a, 李秀清^a, 鞠英博^a, 孙杰^a, 杜文雅^a, 张志刚^a

(沧州市人民医院医专院区 a. 病理科, b. 肝胆科, 河北 沧州 061000)

摘要:目的 探究新辅助化疗(NAC)前后乳腺癌组织中 CD44⁺/CD24⁻/乙醛脱氢酶 1(ALDH1)⁺ 细胞表型的比例变化及其临床意义。**方法** 选取 153 例经空芯针穿刺活检明确病理诊断的乳腺浸润性导管癌患者为研究对象, 临床 II a ~ III b 期, 取 NAC 前后乳腺癌灶组织, 应用免疫组织化学(IHC)单染及双染技术检测并比较化疗前后乳腺癌组织中 ALDH1⁺、CD44⁺CD24⁻ 表型以及两者重叠表达的情况, 并分析其与乳腺癌临床病理特征及化疗效果的关系。**结果** NAC 前患者乳腺癌组织中 ALDH1⁺/CD44⁺/CD24⁻ 表型的比例为 7.2%, 化疗后 ALDH1⁺/CD44⁺/CD24⁻ 表型比例为 22.9%, 两者差异有统计学意义 ($\chi^2 = 14.737, P < 0.001$); 化疗前 CD44⁺/CD24⁻/ALDH1⁺ 表型的表达与肿瘤大小 ($\chi^2 = 5.889, P = 0.015$)、脉管癌栓 ($\chi^2 = 15.223, P < 0.001$)、HER-2 ($\chi^2 = 4.036, P = 0.045$) 有显著相关性。NAC 前表型为 ALDH1⁺/CD44⁺/CD24⁻ 的患者 NAC 后有有效率 (81.8%) 明显高于非 ALDH1⁺/CD44⁺/CD24⁻ 表型的患者 (45.4%) ($\chi^2 = 5.748, P = 0.017$)。**结论** NAC 可促进 ALDH1⁺/CD44⁺/CD24⁻ 的表型比例升高, ALDH1⁺/CD44⁺/CD24⁻ 的表型与化疗有效率相关, ALDH1⁺/CD44⁺/CD24⁻ 表型有可能可以作为预测乳腺癌患者 NAC 疗效的临床指标。

关键词:新辅助化疗; 乳腺癌; 乙醛脱氢酶 1; CD44; CD24

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.02.031

The proportion change of CD44⁺/CD24⁻/ALDH1⁺ phenotype cells in breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy

MA Hongyan^a, YANG Mingyue^a, XU Yansen^b, WANG Ping^a, LI Xiuqing^a, JU Yingbo^a, SUN Jie^a,
DU Wenya^a, ZHANG Zhigang^a

(a. Department of Pathology, b. Department of Hepatology, Medical College Hospital of Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei 061000, China)

Abstract: Objective To investigate the proportion change of CD44⁺/CD24⁻/ALDH1⁺ cells in breast cancer tissues before and after neoadjuvant chemotherapy and its clinical significance. **Methods** 153 breast infiltrating ductal carcinoma patients confirmed by core needle biopsy from January 2013 to December 2015, clinical stage II a-III b, were selected in this study. Double staining immunohistochemistry (IHC) was applied for the detection of CD44⁺/CD24⁻ cells and single staining IHC for ALDH1 in breast cancer tissues before and after neoadjuvant chemotherapy. Statistical analysis was performed to investigate the expression of ALDH1⁺, CD44⁺/CD24⁻ and CD44⁺/CD24⁻/ALDH1⁺ and to explore the relationship between the cell proportion of CD44⁺/CD24⁻/ALDH1⁺ type and clinicopathologic features, as well as chemotherapeutic effects. **Results** 7.2% breast cancer patients showed overlapped expression of CD44⁺/CD24⁻/ALDH1⁺ phenotype before neoadjuvant chemotherapy, compared to 22.9% after neoadjuvant chemotherapy ($\chi^2 = 14.737, P < 0.001$). CD44⁺/CD24⁻/ALDH1⁺ phenotype was significantly related with tumor size ($\chi^2 = 5.889, P = 0.015$), intravascular cancer emboli ($\chi^2 = 15.223, P < 0.001$), HER-2 ($\chi^2 = 4.036, P = 0.04$). The chemotherapeutic effects (81.8%) on the breast cancer with CD44⁺/CD24⁻/ALDH1⁺ phenotype was much higher than that with Non-CD44⁺/CD24⁻/ALDH1⁺ phenotype (45.4%) ($\chi^2 = 5.748, P = 0.017$). **Conclusions** Neoadjuvant chemotherapy could promote the expression of CD44⁺/CD24⁻/ALDH1⁺ phenotype in breast cancer, and CD44⁺/CD24⁻/ALDH1⁺ phenotype was correlated with chemotherapeutic effects, which may be a potential clinical index to predict the chemotherapeutic effects and prognosis of breast cancer patients.

Keywords: neoadjuvant chemotherapy; breast cancer; ALDH1; CD44; CD24

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤之一,其高发病率和病死率对女性的身心健康构成了严重的威胁^[1]。新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)也称术前化疗,作为乳腺癌综合治疗策略中的重要组成部分,已广泛应用于局部晚期和早期乳腺癌,可以提高手术切除率和保乳率^[2]。乳腺癌干细胞(breast cancer stem cell, BCSC)是乳腺癌中具有多向分化潜能和自我复制能力的原始未分化细胞,其对放化疗具有一定的抵抗作用,因此乳腺癌干细胞在乳腺癌肿瘤的发生、发展、转移和复发过程中起着重要的作用^[3]。除了CD44⁺/CD24⁻表型为乳腺癌干细胞的特异性表型标志外,近年来研究发现乙醛脱氢酶1(aldehyde dehydrogenase 1, ALDH1)不仅与乳腺癌患者的预后和耐药有关,还可作为乳腺癌干细胞的标志物,影响乳腺癌的发生发展^[4-5]。本研究旨在探究NAC前后乳腺癌CD44⁺/CD24⁻与ALDH1⁺表型重叠表达的比例变化,并分析化疗前ALDH1⁺/CD44⁺/CD24⁻表型与乳腺癌临床病理特征及化疗效果的关系,为临床治疗乳腺癌提供一定的理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取沧州市人民医院医专院区2013年1月—2015年12月收治的经巴德枪粗针穿刺活检明确病理诊断的女性初治乳腺浸润性导管癌患者153例,年龄27~65岁,中位年龄48岁,临床Ⅱa~Ⅲb期,其中Ⅱ期75例,Ⅲ期78例。术前化疗用药:紫杉醇175 mg·m⁻²或多西他赛75 mg·m⁻²,表柔比星60 mg·m⁻²,或吡柔比星,环磷酰胺500 mg·m⁻²,5-氟尿嘧啶500 mg·m⁻²,第1天持续静脉滴注。所有方案均3周为一个化疗周期,连用3个周期。术中留取新鲜组织标本,液氮冻存并保存在-80℃冰箱。收集所有患者的临床病理资料,并将术前针吸标本和术后标本的存档石蜡包埋组织块行4 μm厚的组织切片。该研究已经通过医院伦理委员会批准,所有患者均知情同意。

1.2 主要试剂及实验方法 ALDH1兔抗人单克隆抗体(abcam, ab52492, 1:100), CD44鼠抗人单克隆抗体(abcam, ab51037, 1:50), CD24兔抗人单克隆抗体(北京博奥森生物技术有限公司, bs-0528R, 1:100), 免疫组化检测试剂盒PV-9000及Polymer双染检测试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司)。操作步骤均参照说明书进行。

1.3 染色结果判定 由2名富有经验的病理科医师采用双盲法对染色结果进行判定。ALDH1单染结果的判定参照王利平等^[6]的方法,每张图片随机选取

10个视野进行观察评分,然后取平均值,免疫组化的最后评判结果为阳性染色强度评分和阳性细胞百分比评分的乘积,然后对应相应的等级。阳性染色强度评分标准:0分:-;1分:+;2分:++;3分:+++。阳性染色强度评分标准为:0分:无阳性细胞;1分:阳性细胞比例<25%;2分:26%~50%;3分:51%~75%;4分:阳性细胞比例>75%。最后结果为,0~3分:-;4~5分:+;6~7分:++;8分以上:+++。其中-为阴性表达,+~+++为阳性表达。CD44/CD24双染结果的判定参照曾妮等^[7]的方法进行判定,判定标准为:CD44阳性细胞为细胞膜棕黄色,CD24阳性细胞为细胞质红色,双染结果细胞膜呈棕黄色胞质或胞膜无红色信号干扰的细胞鉴定为CD44⁺/CD24⁻。结果:无CD44⁺/CD24⁻细胞为0分;CD44⁺/CD24⁻细胞比例为1%~<10%:1分;CD44⁺/CD24⁻细胞比例为10%~<50%:2分;CD44⁺/CD24⁻细胞比例为50%~<75%:3分;CD44⁺/CD24⁻细胞比例为75%~100%:4分。最终将0分视为CD44⁺/CD24⁻表型阴性,≥1分视为CD44⁺/CD24⁻表型阳性。综合同一组织标本的ALDH1单染结果及CD44/CD24的双染结果,将同时具有ALDH1⁺和CD44⁺/CD24⁻表型的标本视为CD44⁺/CD24⁻/ALDH1⁺表型阳性,其余为阴性。

1.4 疗效评价 参照世界卫生组织(WHO)实体瘤疗效评价标准对疗效进行评价:临床完全缓解(cCR),病理完全缓解(pCR),部分缓解(cPR),稳定(SD),进展(PD),cCR+pCR为有效,SD+PD为无效。

1.5 统计学方法 应用统计软件SPSS 22.0进行数据处理,应用的方法主要为χ²检验,P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ALDH1和CD44/CD24在乳腺癌组织中的表达情况 ALDH1蛋白在乳腺癌组织细胞中的着色部位为细胞质,染色为棕黄色,CD44阳性细胞为细胞膜棕黄色;CD24阳性细胞为细胞质红色,双染结果为CD44⁺/CD24⁻表型时细胞膜呈棕黄色胞质或胞膜无红色信号干扰。

2.2 NAC前后乳腺癌组织标本中CD44/CD24/ALDH1的表达情况 NAC前,乳腺癌组织中ALDH1⁺表型的比例为23.5%,CD44⁺/CD24⁻表型的比例为40%;CD44⁺/CD24⁻/ALDH1⁺表型的比例为7.2%;NAC后乳腺癌组织中ALDH1⁺表型的比例为43.8%,CD44⁺/CD24⁻表型的比例为75.8%;CD44⁺/CD24⁻/ALDH1⁺表型的比例为22.9%。经χ²检验,NAC后ALDH1⁺、CD44⁺/CD24⁻、CD44⁺/

CD24⁻/ALDH1⁺表型的比例均较化疗前均有显著升高,均差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.3 NAC前ALDH1和CD44/CD24的表达情况与乳腺癌临床病理特征的关系 NAC前ALDH1的表达与肿瘤大小、临床分期、脉管癌栓、雌激素受体(ER)和孕激素受体(PR)有显著相关性($P < 0.05$),与年龄、绝经状况、淋巴结转移、HER-2无显著相关性($P > 0.05$);CD44/CD24的表达与肿瘤大小、临床分期、淋巴结转移、脉管癌栓、ER、HER-2有显著相关性($P < 0.05$),与年龄、绝经状况、PR无显著相关性($P > 0.05$);CD44⁺/CD24⁻/ALDH1⁺表型

的表达与肿瘤大小、脉管癌栓、HER-2有显著相关性($P < 0.05$),与年龄、绝经状况、临床分期、淋巴结转移、ER、PR无显著相关性($P > 0.05$)。见表2。

2.4 NAC前乳腺癌组织标本中CD44/CD24/ALDH1的表达与化疗疗效的关系 NAC前,乳腺癌组织中ALDH1的表达与NAC效果无显著相关性($\chi^2 = 0.618, P = 0.432$);CD44⁺/CD24⁻表型与NAC效果也无显著相关性($\chi^2 = 2.399, P = 0.121$);而CD44⁺/CD24⁻/ALDH1⁺表型与NAC效果存在显著相关性,且CD44⁺/CD24⁻/ALDH1⁺表型能提示患者良好的预后($\chi^2 = 5.748, P = 0.017$)。见表3。

表1 NAC前后乳腺癌组织标本中CD44、CD24、ALDH1的表达情况/[$n = 153$,例(%)]

| 时间 | ALDH1 ⁺ | | CD44 ⁺ /CD24 ⁻ | | CD44 ⁺ /CD24 ⁻ /ALDH1 ⁺ | |
|------------|--------------------|-----------|--------------------------------------|-----------|--|-----------|
| | + | - | + | - | + | - |
| 化疗前 | 36(23.5) | 117(76.5) | 52(40.0) | 101(66.0) | 11(7.2) | 142(92.8) |
| 化疗后 | 67(43.8) | 86(56.2) | 116(75.8) | 37(24.2) | 35(22.9) | 118(77.1) |
| χ^2 值 | 14.064 | | 54.062 | | 14.737 | |
| P值 | <0.001* | | <0.001 | | <0.001 | |

表2 NAC前CD44、CD24、ALDH1的表达与乳腺癌临床病理特征的关系($n = 153$,例)

| 临床病理特征 | ALDH1 ⁺ | | χ^2 值 | P值 | CD44 ⁺ /CD24 ⁻ | | χ^2 值 | P值 | CD44 ⁺ /CD24 ⁻ /ALDH1 ⁺ | | χ^2 值 | P值 |
|----------|--------------------|-----|------------|--------|--------------------------------------|----|------------|--------|--|-----|------------|--------|
| | + | - | | | + | - | | | + | - | | |
| 年龄/岁 | | | 1.161 | 0.281 | | | 2.371 | 0.124 | | | 0.001 | 0.980 |
| ≤48 | 16 | 64 | | | 22 | 56 | | | 6 | 78 | | |
| >48 | 20 | 53 | | | 30 | 45 | | | 5 | 64 | | |
| 绝经状况 | | | 2.129 | 0.145 | | | 2.702 | 0.100 | | | 1.127 | 0.288 |
| 是 | 21 | 52 | | | 32 | 48 | | | 7 | 60 | | |
| 否 | 15 | 65 | | | 20 | 53 | | | 4 | 82 | | |
| 肿瘤大小/cm | | | 9.469 | 0.002 | | | 34.311 | <0.001 | | | 5.889 | 0.015 |
| ≤2 | 25 | 11 | | | 44 | 35 | | | 3 | 97 | | |
| >2 | 47 | 70 | | | 8 | 66 | | | 8 | 45 | | |
| 临床分期 | | | 19.718 | <0.001 | | | 6.574 | 0.010 | | | 0.481 | 0.488 |
| II | 6 | 69 | | | 33 | 42 | | | 4 | 67 | | |
| III | 30 | 48 | | | 19 | 59 | | | 7 | 75 | | |
| 淋巴结转移/mm | | | 0.001 | 0.979 | | | 9.776 | 0.002 | | | 0.170 | 0.680 |
| ≤2 | 9 | 29 | | | 47 | 68 | | | 9 | 101 | | |
| >2 | 27 | 88 | | | 5 | 33 | | | 2 | 41 | | |
| 脉管癌栓 | | | 5.254 | 0.002 | | | 27.151 | <0.001 | | | 15.223 | <0.001 |
| + | 13 | 21 | | | 39 | 31 | | | 8 | 25 | | |
| - | 23 | 96 | | | 13 | 70 | | | 3 | 117 | | |
| ER | | | 57.488 | <0.001 | | | 57.901 | <0.001 | | | 1.964 | 0.161 |
| + | 28 | 15 | | | 37 | 11 | | | 7 | 53 | | |
| - | 8 | 102 | | | 15 | 90 | | | 4 | 89 | | |
| PR | | | 55.466 | <0.001 | | | 2.009 | 0.156 | | | 3.749 | 0.053 |
| + | 32 | 24 | | | 21 | 53 | | | 5 | 109 | | |
| - | 4 | 93 | | | 31 | 48 | | | 6 | 33 | | |
| HER-2 | | | 0.005 | 0.946 | | | 40.147 | <0.001 | | | 4.036 | 0.045 |
| + | 19 | 61 | | | 9 | 72 | | | 10 | 78 | | |
| - | 17 | 56 | | | 43 | 29 | | | 1 | 64 | | |

表3 NAC前乳腺癌组织标本中CD44、CD24、ALDH1的表达与化疗疗效的关系[$n=153$,例(%)]

| 变量 | 化疗疗效 | | χ^2 值 | P 值 | |
|--|------|----------|------------|-------|-------|
| | 无效 | 有效 | | | |
| ALDH1 ⁺ | + | 17(47.2) | 64(54.7) | 0.618 | 0.432 |
| | - | 19(52.8) | 53(45.3) | | |
| CD44 ⁺ /CD24 ⁻ | + | 23(44.2) | 58(57.4) | 2.399 | 0.121 |
| | - | 29(55.8) | 43(42.6) | | |
| CD44 ⁺ /CD24 ⁻ / ALDH1 ⁺ | + | 2(18.2) | 79(55.6) | 5.748 | 0.017 |
| | - | 9(81.8) | 63(45.4) | | |

3 讨论

乳腺癌是全球范围内最为常见的女性肿瘤之一,已经成为一个非常严重的危害公众健康的问题^[8]。尽管有报道显示在发达国家乳腺癌5年生存率已经明显提高,但是乳腺癌仍为美国第二大致死性肿瘤^[8]。据统计,在美国2016年约有249 000例新确诊乳腺癌患者,预计因乳腺癌而死亡的患者数量将达到40 500例^[8]。在发展中国家,乳腺癌患者的5年生存率大约为50%~60%^[9]。目前乳腺癌的治疗方法主要有手术切除、放疗、辅助性内分泌治疗、化疗等,而NAC的应用也越来越受到大家的重视^[9]。研究表明,NAC能够在术前减少局部晚期乳腺癌的肿瘤细胞活性,减少远处转移的机会并减少肿瘤耐药的发生,从而为后续的手术治疗创造条件,增加保乳机会同时减少了手术的难度和并发症的发生^[6,10]。此外,NAC还可以用来评估乳腺癌患者的肿瘤化疗敏感性,以便后续治疗时及时调整治疗策略和方案^[2,11]。尽管目前乳腺癌的诊疗手段已经取得了一定的进步,但是乳腺癌患者的生存率和生活质量的状况仍然不容乐观。因此,寻找新的临床有效的诊治乳腺癌的策略是当前非常紧要的任务之一。

肿瘤干细胞是肿瘤细胞中具有自我更新、多向分化以及导致肿瘤发生发展和复发转移的一群细胞,近年来关于乳腺癌干细胞(BCSCs)的研究也日益增多^[12-13]。由于乳腺癌中可能存在一定比例的乳腺癌干细胞,使得乳腺癌的发生、发展、复发和转移率高,从而导致乳腺癌患者的预后较差。研究发现,作为乳腺癌干细胞的特异性表型标志之一,CD44⁺/CD24⁻可以预测乳腺癌患者的预后^[14-15]。ALDH1是一种细胞溶质酶,不仅与组织和器官的分化和基因的表达相关,还可作为肿瘤干细胞包括乳腺癌干细胞的标志物影响肿瘤的发生发展^[15]。虽然目前关于ALDH1⁺和CD44⁺/CD24⁻这两种不同

类型的乳腺癌干细胞标志的表达情况的研究以及对化疗的反应情况的研究较多,但是尚存在一定的争议^[15-18]。如杨俊娥^[16]研究发现,化疗会导致乳腺癌组织中ALDH1⁺表型增加;魏素菊等^[17]研究发现化疗可使乳腺癌患者外周血中CD44⁺CD24^{-/low}细胞含量降低;而韦伟研究发现乳腺癌患者的外周血中CD44⁺CD24^{-/low}表型的乳腺癌干细胞比例经化疗药物的刺激后明显上调^[18]。再者,目前关于两者在乳腺癌组织中的重叠表达情况以及其与化疗之间的相关性的研究尚比较罕见。因此,我们开展了此次研究。

本研究首先应用免疫组化单染和双染的方法分别检测了ALDH1⁺和CD44⁺/CD24⁻两种表型在NAC前后乳腺癌组织细胞中的表达情况,发现ALDH1蛋白在乳腺癌组织细胞中的着色部位为细胞质,ALDH1⁺表型的细胞染色为棕黄色,CD44阳性细胞为细胞膜棕黄色;CD24阳性细胞为细胞质红色,双染结果为CD44⁺/CD24⁻表型的细胞膜呈棕黄色胞质或胞膜无红色信号干扰。

接着,我们对153例患者的乳腺癌组织中ALDH1⁺、CD44⁺/CD24⁻和CD44⁺/CD24⁻/ALDH1⁺三种表型的细胞染色情况进行了统计分析和比较。我们发现,NAC后ALDH1⁺、CD44⁺/CD24⁻、CD44⁺/CD24⁻/ALDH1⁺表型的比例均较NAC前显著升高,均差异有统计学意义($P < 0.05$)。上述结果说明,ALDH1⁺、CD44⁺/CD24⁻、CD44⁺/CD24⁻/ALDH1⁺表型的表达与NAC具有相关性,且NAC可以促进这三种表型的乳腺癌干细胞比例增加。而这种NAC后乳腺癌干细胞富集状态的出现可能是由于乳腺癌干细胞多处于细胞增殖的静止期即未进入细胞增殖周期,而绝大多数的化疗药物一般都是作用于处于增殖周期的肿瘤细胞,从而使得ALDH1⁺、CD44⁺/CD24⁻、CD44⁺/CD24⁻/ALDH1⁺表型的乳腺癌干细胞细胞可以逃避化疗药物的作用,表现出对化疗药物的抵抗性。

为了探究NAC前ALDH1⁺、CD44⁺/CD24⁻表型重叠表达与乳腺癌临床病理特征间的关系,我们分别统计分析了ALDH1⁺、CD44⁺/CD24⁻、CD44⁺/CD24⁻/ALDH1⁺三种表型分别于乳腺癌临床病理特征的相关性。结果发现,ALDH1的表达与肿瘤大小、临床分期、脉管癌栓、ER、PR有显著相关性($P < 0.05$),而与年龄、绝经状况、淋巴结转移、HER-2无显著相关性($P > 0.05$);CD44/CD24的表达与肿瘤大小、临床分期、淋巴结转移、脉管癌栓、ER、HER-2有显著相关性($P < 0.05$),而与年龄、绝

经状况、PR 无显著相关性 ($P > 0.05$); $CD44^+/CD24^-/ALDH1^+$ 表型的表达与肿瘤大小、脉管癌栓、HER-2 有显著相关性 ($P < 0.05$), 而与年龄、绝经状况、临床分期、淋巴结转移、ER、PR 无显著相关性 ($P > 0.05$)。说明 $CD44^+/CD24^-/ALDH1^+$ 表型与乳腺癌的发生、发展、转移和复发具有一定的相关性, 即 $CD44^+/CD24^-/ALDH1^+$ 的表型可能可以用来预测患者临床预后及治疗的指标。

为了探究 NAC 前乳腺癌干细胞中 $CD44^+/CD24^-/ALDH1^+$ 表型是否可以用来预测 NAC 的效果, 我们对表型为 $ALDH1^+$ 、 $CD44^+/CD24^-$ 、 $CD44^+/CD24^-/ALDH1^+$ 的化疗效果分别进行了统计分析, 结果发现, NAC 前, 乳腺癌组织中 $ALDH1$ 的表达及 $CD44^+/CD24^-$ 表型与 NAC 效果均无显著相关性; 而 $CD44^+/CD24^-/ALDH1^+$ 表型与 NAC 效果存在显著相关性, 且 $CD44^+/CD24^-/ALDH1^+$ 表型比例越高, 患者的化疗效果越好。上述结果表明, $CD44^+/CD24^-/ALDH1^+$ 表型可能可以作为预测患者化疗效果的临床指标, 而具体作用及机制尚待进一步更深入的实验加以探究证实。

综上, NAC 可以促进乳腺癌组织中 $CD44^+/CD24^-/ALDH1^+$ 表型比例的增加, 而 $CD44^+/CD24^-/ALDH1^+$ 表型可以增加患者的化疗效果的有效率, 因此 $CD44^+/CD24^-/ALDH1^+$ 表型监测有望成为判断乳腺癌患者预后的临床指标。

参考文献

- [1] BARTSCH R, BERGEN E. ASCO 2016; highlights in breast cancer [J]. *Memo*, 2016, 9(4): 211-214.
- [2] MASOOD S. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancers [J]. *Womens Health (Lond)*, 2016, 12(5): 480-491.
- [3] DANDAWATE PR, SUBRAMANIAM D, JENSEN RA, et al. Targeting cancer stem cells and signaling pathways by phytochemicals: Novel approach for breast cancer therapy [J]. *Semin Cancer Biol*, 2016, 40: 192-208.
- [4] BOZORGI A, KHAZAEI M, KHAZAEI MR. New findings on breast cancer stem cells; a review [J]. *J Breast Cancer*, 2015, 18(4): 303-312.
- [5] TOMITA H, TANAKA K, TANAKA T, et al. Aldehyde dehydrogenase 1A1 in stem cells and cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(10): 11018-11032.
- [6] 王利平, 谢俊涛, 杨萍. 干细胞标记物 ALDH1 在乳腺癌患者中的表达及意义 [J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(16): 2958-2959.
- [7] 曾妮, 韩明利, 屈洪波, 等. ALDH1⁺、CD44⁺/CD24⁻重叠与乳腺癌基因亚型和临床因素的相关性研究 [J]. *中国医科大学学报*, 2013, 42(2): 101-105.
- [8] FALAGAN-LOTSCH P, GRZINCIC EM, MURPHY CJ. New advances in nanotechnology-based diagnosis and therapeutics for breast cancer: an assessment of active-targeting inorganic nanoplat-forms [J]. *Bioconjugate Chemistry*, 2017, 28(1): 135-152.
- [9] PIRES BR, DE AMORIM ÍS, SOUZA LD, et al. Targeting Cellular Signaling Pathways in Breast Cancer Stem Cells and its Implication for Cancer Treatment [J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(11): 5681-5691.
- [10] SHAO Z, CHAUDHRI S, GUO M, et al. Neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer: an observational study [J]. *Oncol Res*, 2016, 23(6): 291-302.
- [11] 蒋祥德, 刘友如, 施朕善. 吉西他滨联合卡培他滨治疗复发转移性乳腺癌的临床观察 [J]. *安徽医药*, 2014, 18(2): 335-336.
- [12] KUMAR DH, KUTTY MK. Review of stem cell deregulation and breast cancer: an emerging hypothesis [J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2012, 55(2): 147-153.
- [13] GUO W. Concise review: breast cancer stem cells; regulatory networks, stem cell niches, and disease relevance [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2014, 3(8): 942-948.
- [14] NAMI B, DONMEZ H, KOCAK N. Tunicamycin-induced endoplasmic reticulum stress reduces in vitro subpopulation and invasion of CD44⁺/CD24⁻ phenotype breast cancer stem cells [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2016, 68(7): 419-426.
- [15] SHAO J, FAN W, MA B, et al. Breast cancer stem cells expressing different stem cell markers exhibit distinct biological characteristics [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(6): 4991-4998.
- [16] 杨俊娥. 探讨 Ki67 和 ALDH1 在乳腺癌新辅助化疗中的变化及临床应用价值 [D]. 天津: 天津医科大学, 2011.
- [17] 魏素菊, 李海飞, 刘义冰, 等. 化疗对三阴性乳腺癌 CD44⁺ CD24⁻/low 细胞亚群的影响 [J]. *肿瘤*, 2011, 31(11): 1016-1021.
- [18] 韦伟, 李朋, 聂李平, 等. 外周血中 CD44⁺ CD24⁻/low 乳腺癌干细胞对化疗药物反应性的临床研究 [J]. *罕少疾病杂志*, 2009, 16(5): 1-4.

(收稿日期: 2016-12-29, 修回日期: 2017-04-04)

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆

《安徽医药》为月刊, 每期定价 15.00 元, 全年 180.00 元
欢迎投稿, 欢迎订阅, 邮发代号: 26-175