

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.34.004

文章编号: 1005-8982 (2018) 34-0017-06

临床研究 · 论著

神经母细胞瘤干细胞转录因子的表达与意义*

李美楠, 朱秀丽, 曲凡, 刁玉巧

(河北医科大学第四医院 儿科, 河北 石家庄 050011)

摘要:目的 探索干细胞转录因子 C-Myc、Sox2、Oct4、Klf4 在儿童神经母细胞瘤 (NB) 的表达及其意义。**方法** 选取河北医科大学第四医院儿科 53 例 NB 病理标本作为实验组。实验组又分为 III 期组和 IV 期组; 节细胞-神经母细胞瘤组和神经母细胞瘤组; 术前有骨髓浸润化疗组和术前无骨髓浸润无化疗组。另选取 10 例严重肾盂积水患儿手术后残余的正常肾上腺组织作为对照组。采用免疫组织化学法检测各标本中 C-Myc、Sox2、Oct4、Klf4 的表达情况, 分析化疗对其表达的影响及其与临床分期、病理类型、性别、年龄等病理参数的关系, 并做相关性分析。**结果** C-Myc、Sox2、Oct4、Klf4 阳性率表达的比较: 对照组和实验组差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 节细胞-神经母细胞瘤组和神经母细胞瘤组差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 术前化疗组和术前无化疗组差异有统计学意义 ($P < 0.05$); III 期组和 IV 期组差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 不同年龄、性别差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。表达呈正相关的是: C-Myc 和 Sox2, C-Myc 和 Oct4。呈负相关的是: C-Myc 和 klf4, Sox2 和 Klf4, Oct4 和 Klf4。**结论** C-Myc、Sox2、Oct4、Klf4 可能参与了儿童 NB 的发生过程; C-Myc、Oct4 和 Klf4 与儿童 NB 组织的分化程度相关, 可能成为判断预后的指标; 化疗药物对 C-Myc、Sox2、Oct4、Klf4 的表达有影响; Klf4 与 C-Myc、Sox2、Oct4 在儿童 NB 的发生、发展过程中相互拮抗发挥作用; C-Myc、Sox2、Oct4、Klf4 在 NB 组织中的表达与年龄、性别及临床分期无关。

关键词: 神经母细胞瘤; C-Myc; Sox2; Oct4; Klf4; 免疫组织化学

中图分类号: R739.4

文献标识码: A

Expressions of stem cell transcription factors in neuroblastoma and their significance*

Mei-nan Li, Xiu-li Zhu, Fan Qu, Yu-qiao Diao

(Department of Pediatrics, the Fourth Hospital of Hebei Medical University,
Shijiazhuang, Hebei 050011, China)

Abstract: Objective To investigate the role of stem cell transcription factors C-Myc, Sox2, Oct4 and Klf4 expressions, and their significance in the children's neuroblastoma (NB). **Methods** The subjects of the children's NB included 53 cases which were confirmed by pathological examination (NB group). The cases were divided into a stage III group, a stage IV group, a neuroblastoma group, a ganglioneuroblastoma group, a group without preoperative chemotherapy, and a group with preoperative chemotherapy. In addition, 10 cases of residual normal adrenal gland specimens, which were from the patients with severe hydronephrosis who received surgical resection, were used as the control group. Immunohistochemical SP method was employed to detect the expressions of C-Myc, Klf4, Oct4 and Sox2. The influence of chemotherapy on the expressions was analyzed. The correlations of the above four factors with clinical stage, pathological type, gender and age were analyzed. **Results** The positive expression rates of C-Myc, Sox2, Oct4 and Klf4 were significantly different between the control group and the NB group ($P < 0.05$),

收稿日期: 2018-04-13

* 基金项目: 河北省医学科学研究重点课题计划 (No: 20150805)

[通信作者] 曲凡, E-mail: 13831128697@163.com

the ganglioneuroblastoma group and the neuroblastoma group, the group with preoperative chemotherapy and the group without preoperative chemotherapy ($P < 0.05$). There were no significant differences in the positive expression rates of C-Myc, Sox2, Oct4 or Klf4 between the stage III and stage IV groups ($P > 0.05$) and among the patients with different age or genders ($P > 0.05$). The expression of C-Myc was positively correlated with Sox2 and Oct4. The expression of Klf4 was negatively correlated with C-Myc and, Sox2 and Oct4. **Conclusions** C-Myc, Sox2, Oct4 and Klf4 might participate in the occurrence of NB. C-Myc, Oct4 and Klf4 have correlations with the differential degree of NB tissues in children, and might become the prognostic indicators. The four factors are correlated with the mechanism of the chemotherapeutic drugs, and reflect the effect of chemotherapy. Klf4 and other three factors have antagonism effects in the development and progression of children's NB. In NB tissues, none of C-Myc, Sox2, Oct4 and Klf4 expressions has relationship with age, gender or clinical stage.

Keywords: neuroblastoma; C-Myc; Sox2; Oct4; Klf4; immunohistochemistry

儿童神经母细胞瘤 (Neuroblastoma, NB) 是儿童中常见的颅外恶性实体肿瘤, 起源于胚胎神经嵴, 发生于交感或副交感神经系统所在部位, 以肾上腺髓质最为常见^[1]。其病因未明, 占全部儿童恶性肿瘤死亡率的 15%, 诊断时多为中晚期, 目前治疗效果差, 预后不佳。因此, 进一步研究 NB 的发病和进展机制, 将为儿童 NB 的诊断和治疗提供新的理论依据, 有助于提高临床疗效和改善预后。目前有学者认为儿童 NB 的发生与肿瘤干细胞有关^[2]。本研究通过检测 C-Myc、Sox2、Oct4、Klf4 4 种干细胞转录因子在儿童 NB 组织中的表达情况, 分析其与病理类型、临床分期、术前有无化疗的关系以及 4 种干细胞转录因子表达之间的相关性, 进一步探索这 4 种干细胞转录因子在 NB 发生、发展过程中所起的作用。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取河北医科大学第四医院儿科 2007 年 1 月至 2016 年 3 月手术切除或者活检, 并经病理确诊的 53 例神经母细胞瘤患儿 (实验组) 石蜡包埋组织标本切片。其中, 男性 31 例, 女性 22 例; 年龄 1 ~ 9 岁, 中位年龄 5 岁, ≤ 5 岁的 38 例, >5 岁的 15 例。另取 10 例严重肾盂积水患儿手术后残余的正常肾上腺组织作为对照组, 所取标本经甲醛固定, 常规脱水, 石蜡包埋。以上所有标本均经 2 位有经验的病理科医师独立诊断, 并通过手术或影像学检查确定侵犯部位和分期。实验组根据国际 INSS 分期系统^[3], 分为 III 期 20 例和 IV 期 33 例; 按病理分型, 分为节细胞-神经母细胞瘤组 19 例和神经母细胞瘤组 34 例; 按照术前是否经放化疗干预, 分为术前骨髓检查明确已有骨髓浸润的化疗组 33 例 (化疗方案按上海交通大学医学院

附属上海儿童医学中心制定的 NB-99 治疗方案^[4-5]) 和术前骨髓检查无骨髓浸润的未经过任何放化疗干预直接手术切除组 20 例。

1.2 主要试剂

C-Myc 兔抗人多克隆抗体 (美国 Bioworld Technology 公司), Klf4 兔抗人多克隆抗体 (美国 ProSci Incorporated 公司), Oct4 兔抗人多克隆抗体 (美国 Bioworld Technology 公司), Sox2 兔抗人单克隆抗体、免疫组织化学染色试剂盒 (北京中杉金桥生物公司), 设对照 PBS 代替一抗作阴性对照, 选择获得阳性切片作为阳性对照。

1.3 免疫组织化学判断标准

以下免疫组织化学结果判定在双盲下进行, 随机选择 5 个 ($\times 20$) 视野, 计数 1 000 个细胞中阳性染色细胞, 细胞阳性率 = (阳性表达细胞数 / 1 000) $\times 100\%$ 。C-Myc、Sox2 及 Klf4 染色阳性部位均位于神经母细胞瘤细胞核, Oct4 染色阳性部位位于神经母细胞瘤细胞质。染色强度: 0 分为无色, 1 分为淡黄色, 2 分为棕黄色, 3 分为棕褐色。阳性细胞所占的百分比: 0 分为阴性 (无阳性细胞), 1 分为阳性细胞 $\leq 10\%$, 2 分为 $11\% \sim 50\%$, 3 分为 $51\% \sim 75\%$, 4 分为 $>75\%$ 。按两者乘积数将每个标本的表达强度分为 4 个等级: 阴性 (-) I 级 (0、1、2 分); 弱阳性 (+) II 级 (3、4 分); 中度阳性 (++) III 级 (6、8 分); 强阳性 (+++) IV 级 (9、12 分)^[6]。

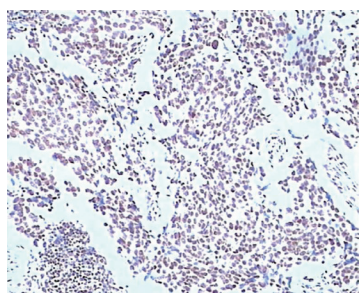
1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 结果以阳性率 (%) 表示, 用连续校正 χ^2 检验和四格表资料的 Fisher 确切概率法, 采用 Spearman 等级相关分析进行相关性比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

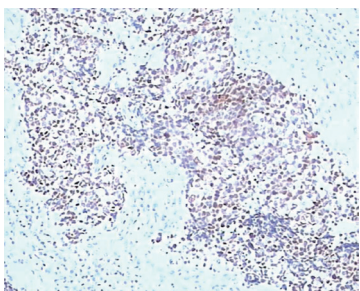
2 结果

2.1 C-Myc、Sox2、Oct4、Klf4 在儿童 NB 的表达

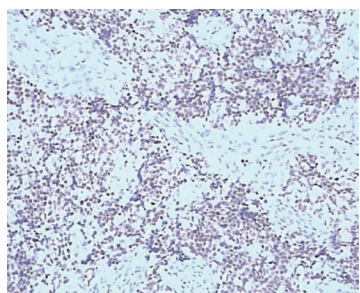
C-Myc、Sox2 和 Oct4 在儿童 NB 的表达呈强阳性 (+++) (见图 1A~C), Klf4 在儿童 NB 的表达呈阳性 (++) (见图 1D)。



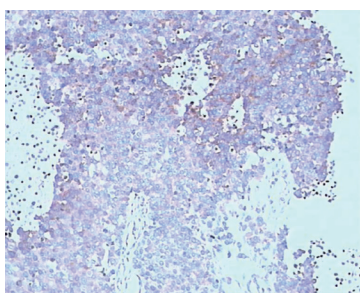
A C-Myc 在 NB 的表达呈强阳性 (+++)



B Sox2 在 NB 的表达呈强阳性 (+++)



C Oct4 在 NB 的表达呈强阳性 (+++)

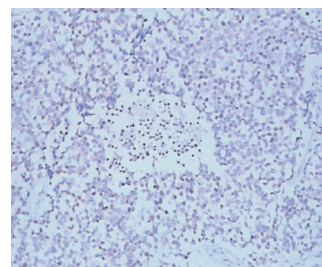


D Klf4 在 NB 的表达呈阳性 (++)

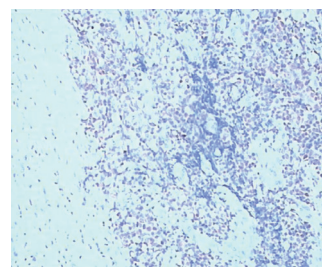
图 1 C-Myc、Sox2、Oct4、Klf4 在儿童 NB 的表达情况

2.2 C-Myc、Sox2、Oct4、Klf4 在正常肾上腺组织中的表达

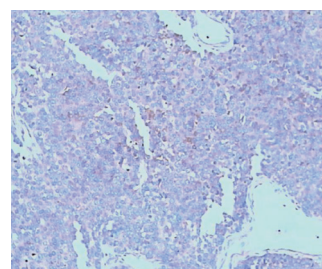
C-Myc、Sox2、Oct4 和 Klf4 在正常肾上腺组织中的表达呈阴性。见图 2A~D。



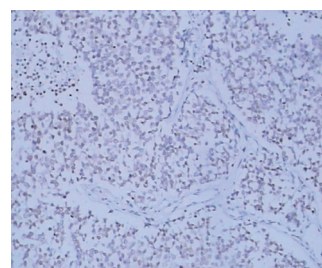
A C-Myc 表达阴性



B Sox2 表达阴性



C Oct4 表达阴性



D Klf4 表达阴性

图 2 C-Myc、Sox2、Oct4 和 Klf4 在正常肾上腺组织中的表达

2.3 C-Myc、Sox2、Oct4、Klf4 在儿童 NB 的表达

对照组和实验组的 C-Myc 阳性率比较, 经 χ^2 检验差异有统计学意义 ($\chi^2=12.381, P=0.000$), 实验组的阳性率高于对照组; 节细胞-神经母细胞瘤

组和神经母细胞瘤组的阳性率比较经 Fisher 精确检验差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 神经母细胞瘤组阳性率高于节细胞 - 神经母细胞瘤组; III 期组和 IV 期组的阳性表达率比较经 Fisher 精确检验差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 术前化疗组和术前无化疗组的阳性表达率比较经 Fisher 精确检验差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 术前无化疗组的阳性表达率高于术前化疗组; 不同年龄、性别分组的阳性表达率比较经 Fisher 精确检验差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。对照组和实验组的 Sox2 阳性率比较经 χ^2 检验差异有统计学意义 ($\chi^2=4.251, P=0.039$), 实验组的阳性率高于对照组; 节细胞 - 神经母细胞瘤组和神经母细胞瘤组的阳性率比较经 Fisher 精确检验差异无统计学意义 ($P > 0.05$); III 期组和 IV 期组的阳性表达率比较经 Fisher 精确检验差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 术前化疗组和术前无化疗组的阳性表达率比较经 Fisher 精确检验差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 术前无化疗组的阳性表达率高于术前化疗组; 不同年龄、性别分组的阳性表达率比较经 Fisher 精确检验差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。对照组和实验组 Oct4 的阳性率比较经 χ^2 检验差异无统计学意义 ($\chi^2=4.307, P=$

0.038); 节细胞 - 神经母细胞瘤组和神经母细胞瘤组的阳性率比较经 Fisher 精确检验差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 神经母细胞瘤组的阳性率高于节细胞 - 神经母细胞瘤组; III 期组和 IV 期组的阳性表达率比较经 Fisher 精确检验差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 术前化疗组和术前无化疗组的阳性表达率比较经 Fisher 精确检验差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 术前无化疗组的阳性表达率高于术前化疗组; 不同年龄、性别分组的阳性表达率比较经确切概率检验差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。对照组和实验组的 Klf4 阳性率比较经 χ^2 检验差异有统计学意义 ($\chi^2=8.810, P=0.030$), 实验组阳性率低于对照组; 节细胞 - 神经母细胞瘤组和神经母细胞瘤组的阳性率比较经 Fisher 精确检验差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 神经母细胞瘤组阳性率低于节细胞 - 神经母细胞瘤组; III 期组和 IV 期组的阳性表达率比较经 Fisher 精确检验差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 术前化疗组和术前无化疗组的阳性表达率比较经 Fisher 精确检验差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 术前无化疗组术前化疗组的阳性表达率低于; 不同年龄、性别分组的阳性表达率比较经 Fisher 精确检验差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1 ~ 4。

表 1 对照组和实验组 4 种干细胞转录因子阳性率比较 %

组别	n	C-Myc	Sox2	Oct4	Klf4
对照组	10	20.00 (2/10)	20.00 (2/10)	30.00 (3/10)	90.00 (9/10)
实验组	53	77.36 (41/53)	64.15 (34/53)	71.70 (38/53)	71.70 (38/53)

表 2 节细胞 - 神经母细胞瘤组和神经母细胞瘤组 4 种干细胞转录因子阳性率比较 %

组别	n	C-Myc	Sox2	Oct4	Klf4
节细胞 - 神经母细胞瘤组	19	42.11 (8/19)	42.11 (8/19)	31.57 (6/19)	63.16 (12/19)
神经母细胞瘤组	34	100.0 (34/34)	70.59 (24/34)	88.24 (30/34)	17.65 (6/34)

表 3 III 期组和 IV 期组 4 种干细胞转录因子阳性率比较 %

组别	n	C-Myc	Sox2	Oct4	Klf4
III 期组	20	70.00 (14/20)	40.00 (8/20)	60.00 (12/20)	40.00 (8/20)
IV 期组	33	90.90 (30/33)	72.72 (24/33)	78.79 (26/33)	24.24 (8/33)

表 4 术前化疗组和术前无化疗组 4 种干细胞转录因子阳性率比较 %

组别	n	C-Myc	Sox2	Oct4	Klf4
术前化疗组	33	54.55 (18/33)	27.27 (9/33)	39.39 (13/33)	69.70 (23/33)
术前无化疗组	20	100.00 (20/20)	85.00 (17/20)	95.00 (19/20)	5.00 (1/20)

2.4 Spearman 等级相关分析结果

C-Myc 和 Sox2 在儿童 NB 组织中的表达呈正相关 ($r_s=0.394$, $P=0.023$); Sox2 和 Oct4 表达呈正相关 ($r_s=0.567$, $P=0.010$); C-Myc 与 Oct4 的表达无相关 ($r_s=0.351$, $P=0.250$); C-Myc 和 Klf4 表达呈负相关 ($r_s=-0.586$, $P=0.000$); Sox2 和 klf4 表达呈负相关 ($r_s=-0.585$, $P=0.000$); Oct4 和 Klf4 表达呈负相关 ($r_s=-0.630$, $P=0.000$)。

3 讨论

随着对肿瘤研究的不断深入, 发现在肿瘤细胞中存在一小部分细胞, 即 TSCs 细胞 (tumor stem cells) 与干细胞具有相似的生长调控机制, 具有不断自我更新、多向分化及高度致瘤能力。其数量虽然极少, 但是在恶性肿瘤发生、进展、转移、化疗耐药及复发中起着重要作用, 是肿瘤发生、发展、转移及复发的根源^[7]。自 2006 年日本科学家 TAKAHASHI 等^[8]应用 Sox2、Klf4、Oct4 和 C-Myc 形成诱导性多潜能干细胞 (induced human pluripotent stem cell, iPS) 以来, 上述 4 种胚胎性干细胞转录因子与各种类型的干细胞的研究不断更新, 而它们是否参与并促进肿瘤的发生、发展, 尚待研究。有相关文献报道, Oct 3/4 及 Sox2 之间可形成复合体调控下游基因表达, 同时与其他基因相互作用, 将 LIF/Stat3, Wnt/ β -catenin, JAK/STAT3, PI3K/AKT 等信号通路联系在一起, 构成调控胚胎发育的信号传导网络, 并在该网络中发挥核心调控作用^[9-14]。C-Myc 蛋白是发现最早的与肿瘤细胞增殖活性相关的原癌基因产物之一, 介导细胞外传入细胞内的生物信号向细胞核内传递, 参与细胞增殖和细胞凋亡的调控^[15-18], 与多种肿瘤的发生、发展有关, 如肾癌^[19]、乳腺癌^[20]、食管癌等^[21]。大多数研究都表明 Sox2 的过表达与肿瘤的恶性生物学行为及预后不良密切相关。KIM 等^[22]研究发现, 在诱导性多能干细胞的形成过程中所需的众多基因, 如 Oct3/4、Sox2、Klf4、C-Myc 等, 只有 Oct4 是形成多潜能性干细胞唯一不可缺少的基因。随着对肿瘤的深入研究, 众多学者发现 Oct4 在肿瘤的发生、发展过程中也发挥重要作用, 并与肿瘤干细胞关系密切。YANG 等^[23]在神经母细胞瘤 I 型细胞系的研究中证实, 下调 Oct4 的表达可以诱导肿瘤细胞的分化。以上研究成果均提示, Oct4 的高表达与肿瘤的高度恶性有关, 可能成为判断预后的指标。本实验在分析儿童 NB 组织中 C-Myc、Sox2、Oct4 和 Klf4 的表达情况

以及彼此之间的相关性中发现, 这 4 种因子在 NB 组织中的表达均为阳性, C-Myc 与 Sox2、Oct4 与 Sox2 在儿童 NB 组织中的表达呈正相关, 而 C-Myc 与 Oct4 的表达无关, 提示 C-Myc、Oct4 与 Sox2 在儿童 NB 的发生、发展过程中相互协同发挥作用。Klf4 与 C-Myc、Oct4、Sox2 在儿童 NB 组织中的表达呈负相关, 提示 Klf4 与 C-Myc、Oct4、Sox2 在儿童 NB 的发生、发展过程中发挥作用是相互拮抗的。实验发现 C-Myc 和 Oct4 在节细胞 - 神经母细胞瘤组织中的表达低于其在神经母细胞瘤组织中的表达, Klf4 的表达则与之相反, 提示 C-Myc、Oct4、Sox2 可能与儿童 NB 组织的分化程度相关, 可能成为判断预后的指标。因此, 可设想在未来的研究中尝试通过下调 Oct4 和 C-Myc 的表达诱导儿童 NB 向分化良好的类型分化, 降低其恶性程度, 改善预后。Klf4 在人体内多种组织和细胞中广泛表达, 参与多种生理功能, 如胚胎发育、细胞增殖、分化、凋亡、维持干细胞的全能性^[24-25]等。Klf4 在肿瘤的发生、发展及转移过程中, 作为抑癌基因或癌基因, 发挥着完全不同的作用。如 Klf4 可以维持乳腺癌肿瘤干细胞的自我更新, 促进癌细胞的侵袭和转移, 发挥癌基因作用^[26]。本研究中 C-Myc、Oct4 及 Sox2 在术前未行化疗组的儿童 NB 组织中的表达均高于其在术前化疗组的表达, 而 Klf4 在术前未行化疗组儿童 NB 组织中的表达低于其在术前化疗组的表达, 提示化疗药物对 C-Myc、Sox2、Oct4、Klf4 的表达有影响, 推测 C-Myc、Sox2、Oct4、Klf4 可能与化疗药物发挥作用的机制相关, 可反映儿童 NB 的化疗效果, 作为判断治疗疗效的指标, 有望成为 NB 治疗的新靶点。C-Myc、Sox2、Oct4、Klf4 在 NB 组织中的表达与年龄、性别及临床分期无关。本研究只是发现干细胞转录因子 C-Myc、Sox2、Oct4 及 Klf4 在儿童 NB 组织中的表达现象, 还需进一步研究其与神经母细胞瘤的发生、发展相关的机制, 探索更为有效的治疗方法以降低儿童 NB 的恶性程度, 提高化疗疗效, 改善 NB 患儿预后。

参 考 文 献:

- [1] 高建. 80 例神经母细胞瘤的临床诊疗疗效及预后影响因素分析 [D]. 郑州: 郑州大学, 2013: 1-56.
- [2] XING L L, SHA Y L, WU Y M, et al. Preliminary analysis of stem cell-like cells in human neuroblastoma[J]. World Journal of Pediatrics, 2015, 11(1): 54-60.
- [3] 汤静燕, 李志光. 儿童肿瘤诊断治疗学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2011: 358.

- [4] 汤静燕, 潘慈, 刘茵, 等. 儿童IV期神经母细胞瘤远期随访报告[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2009(2): 66-70.
- [5] 汤静燕, 潘慈, 吴晔明, 等. 儿童实体瘤多专业联合诊治模式的探讨[J]. 中华儿科杂志, 2001, 39(8): 498-450.
- [6] 许良中, 杨文涛. 免疫组织化学反应结果的判断标准[J]. 中国癌症杂志, 1996, 6(4): 229-231.
- [7] 太乙迪, 于德钦, 张冬梅. 肿瘤干细胞生物学特性相关研究进展[J]. 大连医科大学学报, 2016, 38(4): 387-391.
- [8] TAKAHASHI K, YAMANAKA S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors[J]. Cell, 2006, 26(4): 663-676.
- [9] HUANG G, YE S, ZHOU X, et al. Molecular basis of embryonic stem cell self-renewal: from signaling pathways to pluripotency network[J]. Cell Mol Life Sci, 2015, 72(9): 1741-1757.
- [10] SAUNDERS A, FAIOLA F, WANG J. Concise review: pursuing self-renewal and pluripotency with the stem cell factor Nanog[J]. Stem Cells, 2013, 31(7): 1227-1236.
- [11] LIU S, BOU G, SUN R, et al. Sox2 is the faithful marker for pluripotency in pig: evidence from embryonic studies[J]. Dev Dyn, 2015, 244(4): 619-627.
- [12] RIZZINO A, WUEBBEN E L. Sox2/Oct4: A delicately balanced partnership in pluripotent stem cells and embryogenesis[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1859(6): 780-791.
- [13] HOGAN M S, PARFITT D E, ZEPEDA-MENDOZA C J, et al. Transient pairing of homologous Oct4 alleles accompanies the onset of embryonic stem cell differentiation[J]. Cell Stem Cell, 2015, 16(3): 275-288.
- [14] RIZZINO A. Concise review: The Sox2-Oct4 connection: critical players in a much larger interdependent network integrated at multiple levels[J]. Stem Cells, 2013, 31(6): 1033-1039.
- [15] WU G, YUAN M, SHEN S, et al. Menin enhances c-Myc-mediated transcription to promote cancer progression [J]. Nat Commun, 2017(8): 15278.
- [16] JETER C R, YANG T, WANG J, et al. Concise review: nanogin cancer stem cells and tumor development: an update and outstanding questions[J]. Stem Cells, 2015, 33(8): 2381-2390.
- [17] AJANI J A, SONG S, HOCHSTER H S, et al. Cancer stem cells: the promise and the potential[J]. Semin Oncol, 2015, 42(Suppl 1): S3-17.
- [18] DAWOOD S, AUSTIN L, CRISTOFANILLI M. Cancer stem cells: implications for cancer therapy[J]. Oncology (Williston Park), 2014, 28(12): 1101-1107.
- [19] 黄庆波, 艾青, 刘尚文, 等. Notch 信号抑制剂 (2S)-N-N-(3, 5-二氟苯乙酰基)-L-丙氨酸-2-苯基甘氨酸叔丁酯对肾正常及肿瘤细胞 c-Myc 的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2012, 29(5): 924-926.
- [20] 李坚, 周凯, 王俊. CIP2A 与 c-Myc 在乳腺癌中的表达及临床意义[J]. 江西医药, 2016, 51(12): 1330-1333.
- [21] YANG L, ZHU J Y, ZHANG J G, et al. Far upstream element-binding protein 1 (FUBP1) is a potential c-Myc regulator in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) and its expression promotes ESCC progression[J]. Tumour Biol, 2016, 37(3): 4115-4126.
- [22] KIM J B, ZAEHRES H, WU G, et al. Pluripotent stem cells induced from adult neural stem cells by reprogramming with two factors[J]. Nature, 2008, 454(7204): 646-650.
- [23] YANG L, ZHENG J, XU T, et al. Downregulation of OCT4 promotes differentiation and inhibits growth of BE (2)-C human neuroblastoma I-type cells[J]. Oncology Reports, 2013, 29(6): 2191-2196.
- [24] 贾勇圣, 张文健, 刘虹麟, 等. KLF4 对肿瘤干细胞自我更新和增殖潜能的影响[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2011, 18(4): 368-372.
- [25] XIE L Q, SUN H P, WANG T, et al. Reprogramming of adult human neural stem cells into induced pluripotent stem cells[J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126(6): 1138-1143.
- [26] YU F, LI J, CHEN H, et al. Kruppel-like factor 4 (KLF4) is required for maintenance of breast cancer stem cells and for cell migration and invasion[J]. Oncogene, 2011, 30(18): 2161-2172.

(张西倩 编辑)