

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.03.006

文章编号: 1005-8982(2016)03-0027-07

论著

## C 型 CD133 和缺氧诱导因子 -1 $\alpha$ 在胃癌组织中的表达及其预后价值

何志国, 李益洲, 朱晒红

(中南大学湘雅三医院 普外科, 湖南 长沙 410003)

**摘要:目的** 阐明 CD133 表达在胃癌中的临床意义,并初步探讨 CD133 与缺氧诱导因子 -1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )表达的相关性。**方法** 该研究纳入长沙市第四医院 189 例胃癌患者,免疫组织化学法检测 CD133 和 HIF-1 $\alpha$  的表达。根据免疫组织化学法结果将患者分为 CD133 阴性表达组、L 型 CD133 阳性表达组和 C 型 CD133 阳性表达组,并比较 3 组患者的临床病理特征、预后及 HIF-1 $\alpha$  表达。**结果** C 型 CD133 阳性表达组与胃癌转移、进展相关,L 型 CD133 阳性表达组与胃癌转移、进展无关。C 型 CD133 阳性表达患者生存率显著低于 CD133 阴性表达组患者,辅助化疗组和根治性切除组的生存率也有同样的结果。多元回归分析显示,细胞质表达的 CD133 是胃癌的独立预后因素。L 型 CD133 管腔表达患者 HIF-1 $\alpha$  阳性率较低,而 C 型 CD133 表达患者 HIF-1 $\alpha$  阳性率较高。**结论** C 型 CD133 表达胃癌细胞是高潜能恶性肿瘤,该表现型与癌症进程、化疗耐药性、复发性及差预后相关,与 HIF-1 $\alpha$  表达呈正相关,C 型 CD133 细胞质可能是胃癌潜在的预后标志物。

**关键词:** 胃癌;CD133;预后;缺氧诱导因子-1 $\alpha$

**中图分类号:** R735.2

**文献标识码:** A

## Expression of CD133 and hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ in gastric cancer and clinical significance

Zhi-guo He, Pen-zhou Li, Shai-hong Zhu

(Department of General Surgery, the Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410003, China)

**Abstract: Objective** To clarify the clinical role of CD133 expression in gastric cancer and to investigate the correlation between CD133 expression and hypoxia inducible factor (HIF)-1 $\alpha$  expression. **Methods** Totally 189 gastric cancer patients who underwent gastrectomy in the Fourth Hospital of Changsha City were studied. CD133 and HIF-1 $\alpha$  expressions were examined using immunohistochemical staining. Fifty-six cases were CD133-positive, and they were divided into two expression types: luminal expression of the gland and cytoplasmic expression. The clinicopathological variables, prognosis and HIF-1 $\alpha$  expression were compared among the three groups of different CD133-expression types. **Results** The expression of CD133 in the cytoplasm was correlated to metastasis and tumor progression. However, this relationship was not observed with luminal expression type of the gland. The survival rate in the patients with cytoplasmic CD133 expression was significantly lower than that in the CD133-negative group. The same relationship was observed in the survival rate of the adjuvant chemotherapy group and the curative resection group. Multivariate analysis revealed that the expression of CD133 in the cytoplasm was an independent prognostic factor for gastric cancer. HIF-1 $\alpha$  positive rate was higher in the patients with cytoplasmic CD133 expression than in those with luminal CD133 expression. **Conclusions** Gastric cancer cells with CD133 expression in the cytoplasm have high potential for malignancy, and this phenotype is associated with cancer progression, chemotherapy resistance, recurrence and poor prognosis. Cytoplasmic expression of CD133 may be a useful prognostic marker for gastric cancer. A sig-

收稿日期:2015-04-21

nificant correlation is observed between HIF-1 $\alpha$  expression and the immunohistochemical staining pattern of CD133.

**Keywords:** gastric cancer; CD133; prognosis; hypoxia inducible factor-1 $\alpha$

CD133 是分子量为 120 kD 的具有 5 个跨膜结构域的糖蛋白,是目前研究较多的肿瘤干细胞标志物。目前关于 CD133 的理论学说众多,但其生物功能仍不明确。最初 CD133 作为造血干细胞和祖细胞的表面标志物出现。但近年来有报道表明,其也可作为实体瘤如脑癌、肺癌、肝癌、结肠癌、胰腺癌和前列腺癌的肿瘤干细胞标志物<sup>[1-2]</sup>。此外有大量报道表明,在肺癌、乳腺癌、肝细胞癌、结肠癌和胰腺癌中,CD133 表达不仅与肿瘤进展有关,而且与耐药性相关<sup>[3]</sup>。

缺氧环境对维持肿瘤干细胞性状非常重要<sup>[4]</sup>。缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia-inducing factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 是雷帕霉素信号通路中哺乳动物靶标的下游分子。HIF-1 $\alpha$  通常由低氧血症诱导表达,并作为转录因子发挥作用。HIF-1 $\alpha$  作为可以调控 CD133 表达的因子受到广泛关注,同时学者们对各种实体瘤中 CD133 和 HIF-1 $\alpha$  表达的相关性也进行研究。大多数研究表明,CD133 和 HIF-1 $\alpha$  的表达存在相关性<sup>[5]</sup>,但也有报道表明存在乳腺癌细胞系中 HIF-1 $\alpha$  可下调 CD133 表达<sup>[6]</sup>。

本研究采用免疫组织化学法检测临床胃癌组织中 CD133 的表达,并分析 CD133 表达与预后的相关性,并探讨 CD133 与 HIF-1 $\alpha$  表达的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2007 年 1 月-2008 年 12 月在长沙第四医院普外科接受外科手术治疗的 189 例原发性胃癌患者。其中男性 133 例,女性 56 例;年龄 34~86 岁,中位年龄 70 岁。104 例伴上胃肠道出血(upper gastrointestinal bleeding, UGIB),85 例不伴 UGIB。患者术前经胃镜活检病理、CT 或 MRI 检查确诊,临床和病理资料完整。接受全胃切除术 72 例,远端胃切除术 99 例,近侧胃切除术 11 例,胃分段切除术 7 例,其中 82 例患者接受术后辅助化疗。同时选择胃癌组织癌旁正常胃黏膜组织作为对照组。

### 1.2 免疫组织化学法检测 CD133 和 HIF-1 $\alpha$

胃癌手术切除标本 10%福尔马林固定,石蜡包埋剂 4  $\mu$ m 连续切片。切片常规脱蜡、脱水后 10 mmol

柠檬酸钠(pH=6.0)中煮沸 10 min,冷却至室温。10%马血清封闭后滴加 CD133 一抗(1:100 稀释)或 HIF-1 $\alpha$  一抗(1:500 稀释),4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。磷酸盐缓冲溶液(phosphate buffer saline, PBS)冲洗切片,滴加二抗,室温孵育 30 min。3%双氧水 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 处理 30 min 灭活内源性过氧化物酶。将抗生物素蛋白-生物素-过氧化物酶复合物滴加至切片,二氨基联苯胺(Diaminobenzidine, DAB)显色。以出现棕黄色或棕色颗粒的细胞作为阳性细胞,CD133 阳性部位在细胞浆或腺体,HIF-1 $\alpha$  的阳性部位在胞膜,部分细胞浆也呈阳性。按阳性强弱的标准判断光镜下观察阳性染色的细胞比例(5 个高倍视野下的均数):①染色细胞数 <10%为阴性;②染色细胞数 10%~50%为阳性;③染色细胞数 >50%为强阳性。显微摄像并用图像分析仪进行光密度值检测。

### 1.3 双标免疫组织化学法检测 CD133 在胃癌细胞中的定位

通过 CD133 和细胞角蛋白 8 (Cytokeratin 8, CK8)免疫组织化学法双标检测、分析 CD133 在胃癌细胞中的表达定位。将 CD133 一抗(1:100 稀释)和 CK8 一抗(1:100 稀释)1:1 混匀,滴加至切片,4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。PBS 冲洗后,分别将碱性磷酸酶标记的抗鼠 IgG 和过氧化物酶标记的抗兔 IgG 二抗滴加至切片,室温孵育,随后分别用伏尔甘德克萨斯红媒染和 DAB 试剂显色。此外,采用同样的方法检测 CD133 和 HIF-1 $\alpha$  在胃癌细胞中的表达定位。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析,用方差(One way, ANOVA)检验分析 CD133 蛋白表达水平与性别、年龄、癌细胞分化程度及临床分期等各临床病理参数的相关性;对胃癌 CD133 表达进行分层比较,了解 CD133 表达类型与胃癌预后的相关性。用单因素和多因素分析研究各因素对预后的影响,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 免疫组织化学法

CD133 有 L 型和 C 型两种表达类型,这两种表达类型都在胃癌细胞中有表达(见图 1),分化型

胃癌中 CD133 主要表达于胃腺体管腔 (称为 L 型 CD133 阳性表达), 而在未分化型胃癌中 CD133 主要表达于胞浆 (称为 C 型 CD133 阳性表达)。同一个区域可能同时有 L- 型和 C 型 CD133 的表达。

本研究将在样本中表达占优势的类型定义为主要类型。高倍视野下, 随机选择 1 000 个癌细胞评价 CD133 的表达, 结果表明 1 000 癌细胞内 CD133 表达频率为 0.0% ~ 18.3%。随机选取 6 例胃癌组织样本进行染色, 结果发现 CD133 的表达率和表达类型比较, 差异无统计学意义。本研究 189 例胃癌患者中 128 例 (67.7%) 有 CD133 表达, 将阳性染色癌细胞 > 5% 定义为 CD133 表达阳性。189 例患者中 56 例 CD133 阳性表达 (29.6%), 其中 L 型表达 33 例 (17.4%), C 型表达 23 例 (12.1%)。

HIF-1 $\alpha$  主要表达于癌细胞的细胞核 (见图 2)。将阳性染色癌细胞 > 5% 定义为 HIF-1 $\alpha$  阳性。189 例患者中 107 例 (56.6%) HIF-1 $\alpha$  阳性表达。

抗 CD133 抗体和抗角蛋白 8 抗体免疫组织化学法双染色显示, CD133 在胞浆中主要表达于胞浆内管腔 (intracytoplasmic lumen, ICL) (见图 3)。

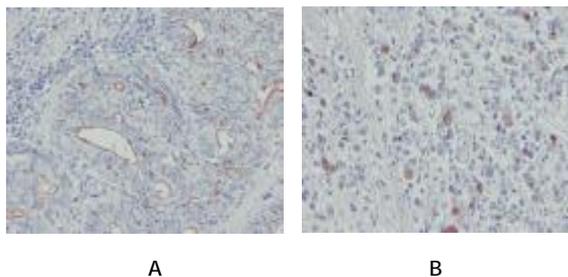
免疫组织化学法检测证实胃癌标本中有 CD133 和 HIF-1 $\alpha$  表达。此外, HIF-1 $\alpha$  表达阳性的细胞核中 C 型 CD133 表达占优势 (见图 4)。

### 2.2 CD133 表达的临床病理意义

本研究首先探讨胃癌中 CD133 表达的临床病理学意义, CD133 表达与临床变量的相关性见表 1。将患者根据 CD133 表达分为 3 组: CD133 阴性表达组、L 型 CD133 阳性表达组和 C 型 CD133 阳性表达组。C 型 CD133 阳性表达组患者淋巴结转移、腹膜转移、血管浸润和晚期肿瘤率显著高于其他两组。与 L 型 CD133 阳性表达组无相关性。本研究结果提示, 细胞胞浆 CD133 表达与癌症的进展程度相关。

### 2.3 CD133 表达的预后意义

本研究分析 CD133 表达与胃癌患者预后的相



A: 腺体中的管腔表达(L型); B: 细胞浆表达(C型)  
图 1 两种类型的 CD133 在胃癌组织中的表达 (× 200)

关性。CD133 阴性表达组 5 年期总生存率为 66.6%, CD133 阳性表达组 5 年期总生存率为 46.3%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P=0.004$ ) (见图 5)。将 CD133 阳性表达组分为 C 型 CD133 阳性表达组和 L 型 CD133 阳性表达组, 两组 5 年期总生存率分别为 62.5% 和 22.7%, CD133 阴性表达组和 L 型 CD133 阳性表达组 5 年期总生存率比较, 差异无统计学意义 ( $P=0.603$ ); CD133 阴性组和 C 型 CD133 阳性表达组

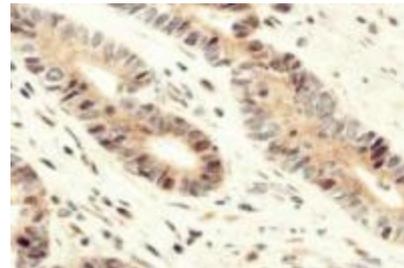
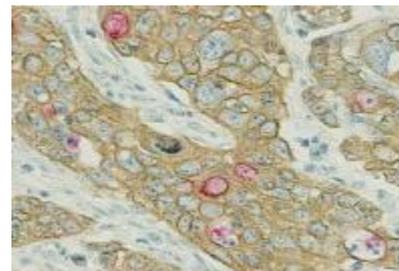


图 2 HIF-1 $\alpha$  在胃癌组织中表达 (× 400)



红色示 CD133; 棕色示细胞角蛋白 8  
图 3 免疫组织化学法双染 (× 400)

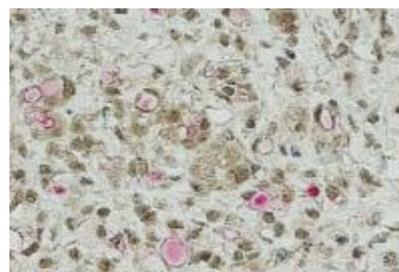


图 4 CD133 和 HIF-1 $\alpha$  在胃癌组织中的表达 (× 400)

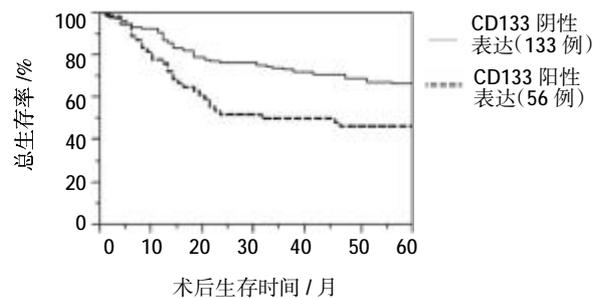


图 5 CD133 阴性表达组与 CD133 阳性表达组的 5 年期总生存率比较

表 1 胃癌中 CD133 表达的临床病理学意义 例(%)

病理参数	年龄		性别		大体类型			直径	
	<70 岁	≥70 岁	男	女	0	1,2	3,4	<70 mm	≥70 mm
CD133阴性表达组(n=133)	74(56)	59(44)	88(66)	45(33)	43(32)	32(24)	58(43)	73(55)	60(45)
L 型 CD133阳性表达组(n=33)	15(45)	18(54)	31(94)	2(6)	9(27)	13(39)	11(33)	22(67)	11(33)
C 型 CD133阳性表达组(n=33)	11(48)	12(52)	14(61)	9(39)	5(21)	4(17)	14(60)	10(43)	13(56)
P 值	0.503		0.004		0.176			0.219	

病理参数	部位			T 分期		N 分期		淋巴结转移数量		
	上部	中部	下部	T <sub>1</sub> 、T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub> 、T <sub>4</sub>	N <sub>0</sub>	N <sub>1</sub> 、N <sub>2</sub> 、N <sub>3</sub>	0	1~6	≥7
CD133阴性表达组(n=133)	33(25)	37(27)	63(47)	59(44)	74(55)	71(53)	62(46)	71(53)	23(17)	39(29)
L 型 CD133阳性表达组(n=33)	12(36)	3(9)	18(54)	12(36)	21(63)	16(48)	17(51)	16(48)	10(30)	7(21)
C 型 CD133阳性表达组(n=33)	7(30)	6(26)	10(43)	7(30)	16(69)	4(17)	19(82)	4(17)	7(30)	12(52)
P 值	0.230			0.374		0.006		0.011		

病理参数	M 分类		H 分类		腹膜转移		分期		癌间质类型	
	无远处脏器和淋巴结转移	已转移至远处淋巴结和/或其他脏器	肝无转移灶	肝≥1叶有转移灶	无	有	I、II	III、IV	髓样型、中间型	硬性型
CD133阴性表达组(n=133)	114(86)	19(14)	132(99)	1(1)	121(91)	12(9)	80(60)	53(39)	104(78)	29(21)
L 型 CD133阳性表达组(n=33)	27(82)	6(18)	29(87)	4(12)	32(97)	1(3)	17(52)	16(48)	31(94)	2(6)
C 型 CD133阳性表达组(n=33)	13(57)	10(43)	20(87)	3(13)	16(70)	7(30)	6(26)	17(73)	14(61)	9(39)
P 值	0.003		0.001		0.024		0.009		0.011	

5 年期总生存率比较,差异有统计学意义( $P=0.001$ ) (见图 6)。I、II 期胃癌患者中,C 型 CD133 阳性表达组 5 年期总生存率为 60.0%,CD133 阴性表达组与 C 型 CD133 阳性表达组 5 年期总生存率比较,差异无统计学意义( $P=0.191$ )(见图 7)。III、IV 期胃癌患者中,C 型 CD133 阳性表达组 5 年期总生存率为 11.7%,CD133 阴性表达组和 C 型 CD133 阳性表达组 5 年期总生存率比较,差异有统计学意义( $P=0.017$ )(见图 8)。对 C 型 CD133 阳性表达、L 型 CD133 阳性表达、T 分类、NT 分类、PT 分类及 HIF-1 $\alpha$  表达进行多因素 Cox 分析,发现 C 型 CD133 阳性表达是胃癌的独立预后因素(见表 2)。

#### 2.4 CD133 表达与化学药物治疗抵抗及复发的相关性

本研究进一步分析 CD133 表达与化学药物治疗(以下简称化疗)抵抗及复发的相关性。分析 CD133 表达与接受辅助化疗及根治性切除患者疾病特异性生存率。CD133 阴性表达组与 L 型 CD133 阳性表达组比较差异无统计学意义( $P=0.341$ );CD133 阴性表达组与 C 型 CD133 阳性表达组比较差异有统计学意义( $P=0.001$ )(见图 9)。CD133 阴性表达组与 L 型 CD133 阳性表达组比较差异无统计学意义( $P=0.563$ );CD133 阴性表达组与 C 型 CD133 阳性表达组比较差异有统计学意义( $P=0.013$ )(见

表 2 多元回归分析 CD133 表达与患者总生存期的相关性

组别	单因素分析				多因素分析											
					模型 1			模型 2			模型 3					
	HR	95%CI		P 值	HR	95%CI		P 值	HR	95%CI		P 值	HR	95%CI		P 值
		下限	上限			下限	上限			下限	上限			下限	上限	
CD133 阴性表达组	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-
C 型 CD133 阳性表达组	3.62	1.99	6.29	0.000	3.59	1.97	6.24	0.000	1.92	1.02	3.45	0.041	1.87	1.00	3.39	0.049
L 型 CD133 阳性表达组	1.18	0.59	2.18	0.604	1.16	0.59	2.19	0.654	1.02	0.50	1.94	0.945	1.06	0.52	2.05	0.846

注:HR:风险比(hazard ratio);CI:可信区间(confidence interval);模型 1:调整年龄和性别后的 Cox 比例风险回归模型;模型 2:调整年龄、性别、T 分期、腹膜转移及淋巴结转移后的 Cox 比例风险回归模型;模型 3:整年龄、性别、T 分期、腹膜转移、HIF-1 $\alpha$  表达、组织学类型及淋巴结转移后的 Cox 比例风险回归模型

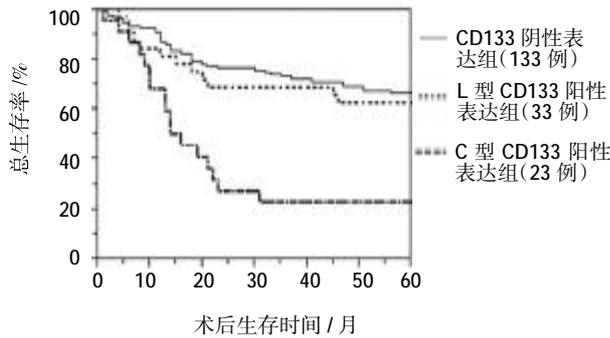


图 6 C 型 CD133 阳性表达组、L 型 CD133 阳性表达组及 CD133 阴性表达组的 5 年期总生存率比较

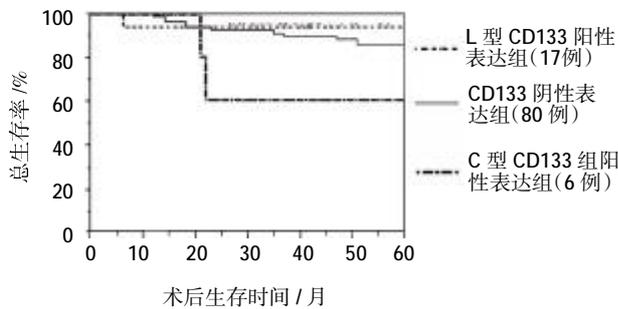


图 7 I、II 期患者 CD133 阴性表达组与 C 型 CD133 阳性表达组的 5 年期总生存率比较

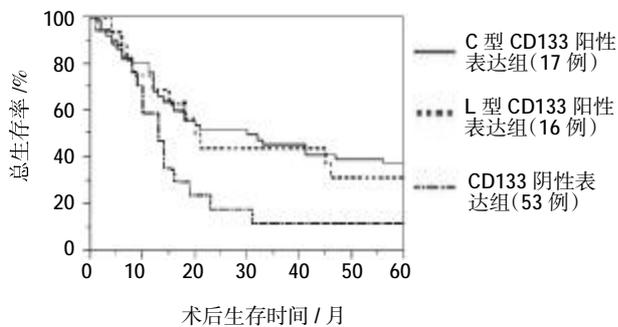


图 8 III、IV 期患者中 CD133 阴性表达组与 C 型 CD133 阳性表达组的 5 年期总生存率比较

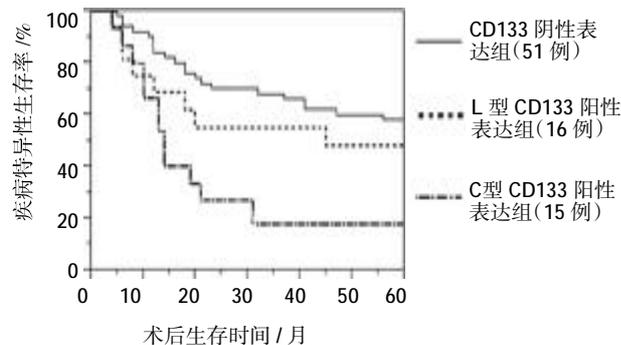


图 9 82 例接受辅助化疗及胃癌根治性切除术患者的疾病特异性生存率

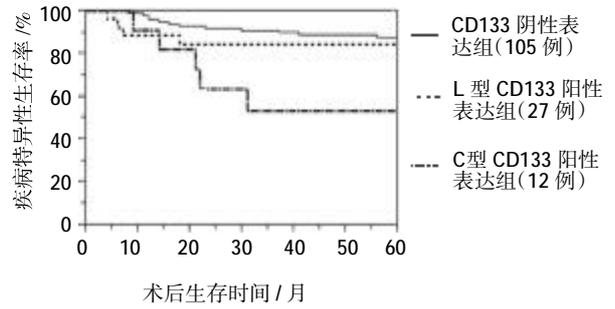
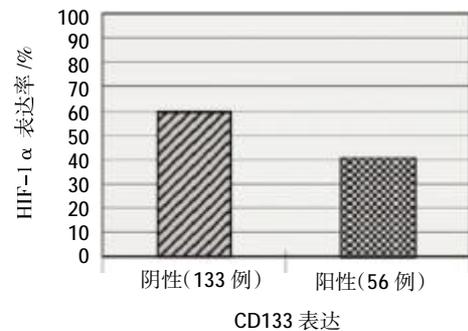


图 10 144 例接受肿瘤根治切除术且切缘阴性患者的疾病特异性生存率

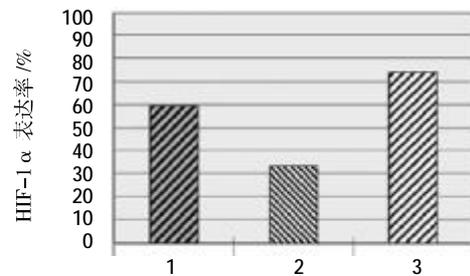
图 10)。因此 C 型 CD133 阳性表达组患者生存率明显低于其他组。

### 2.5 CD133 与 HIF-1 $\alpha$ 表达的相关性

本研究最后分析 CD133 与 HIF-1 $\alpha$  表达的相关性。CD133 阳性表达组与 CD133 阴性表达组的 HIF-1 $\alpha$  表达比较差异无统计学意义。但是根据表达类型比较时,发现 L 型的 HIF-1 $\alpha$  阳性率偏低,而 C 型偏高。3 组 HIF-1 $\alpha$  表达率比较,差异有统计学意义(见图 11)。有报道,HIF-1 $\alpha$  表达是胃癌的预后不良因素。本研究也发现 HIF-1 $\alpha$  阳性组的总体生存率显著低于阴性组。根据 CD133 表达将 HIF-1 $\alpha$  阳性组进行分类,发现 CD133 和 HIF-1 $\alpha$  阳性患者



A



B

1:CD133 阴性表达组 (133 例);2:L 型 CD133 阳性表达组 (33 例);3:C 型 CD133 阳性表达组 (22 例)

图 11 CD133 与 HIF-1 $\alpha$  表达的相关性

表 3 CD133 与 HIF-1 $\alpha$  表达的相关性

CD133 表达	HIF-1 $\alpha$ 表达		r 值	P 值
	+	-		
CD133 阳性表达	34	22	0.472	0.384
CD133 阴性表达	73	60		
C 型 CD133 阳性表达	21	2	0.892	0.017
C 型 CD133 阴性表达	86	80		
L 型 CD133 阳性表达	20	13	-0.376	0.276
L 型 CD133 阴性表达	87	69		

的预后差,在不考虑 CD133 表达时,也得到同样的结果(见表 3)。

### 3 讨论

本研究结果表明,胃癌组织中 CD133 蛋白的阳性表达率为 30%,且 CD133 在胃癌中主要以腺管腔细胞膜表面表达,包括管腔表达(L 型)和胞浆表达(C 型)。L 型表达在分化胃癌中常见,C 型在未分化胃腺癌中常见,而在部分组织中,两种类型均可见。L 型 CD133 最早在大肠癌中发现,而 C 型 CD133 最早在胰腺癌中发现<sup>[7]</sup>。

Ishigami<sup>[8]</sup>和 Zhao 等<sup>[9]</sup>也检测胃癌组织临床样本中 CD133 的表达,但是并未区分 CD133 的表达类型。其研究表明,胃癌中 CD133 表达是癌症进展、预后、浸润深度和淋巴结转移的危险因子。Sasaki 等<sup>[10]</sup>也证实原发性肝癌中 CD133 的表达类型主要是 C 型,未发现 L 型 CD133 表达,且 C 型 CD133 表达与肝癌恶性程度和预后相关。同样,接受术前放、化疗的直肠癌患者 C 型 CD133 表达与局部复发和预后有一定相关性。该报道表明,C 型 CD133 表达可能参与肿瘤恶化进程。本研究结果表明,C 型 CD133 表达是胃癌进展、淋巴结转移、腹膜浸润及血管浸润等的重要危险因素。多元回归分析表明,C 型 CD133 表达是胃癌患者的独立预后因素。但是本研究未发现 L 型 CD133 表达与胃癌恶性程度的相关性。

本研究进一步探讨 CD133 与治疗抵抗、肿瘤复发的相关性。辅助化疗组和根治性切除术组存活率是研究肿瘤耐药性和复发的主要指标。在该患者中,C 型 CD133 阳性表达组存活率显著下降。该发现表明 C 型 CD133 阳性表达组更可能与肿瘤复发相关。总之,C 型 CD133 阳性表达与肿瘤进展(主要是转移)及预后相关,并与未分化肿瘤的治疗抵抗性相关,更

易复发。

最后,对 CD133 和 HIF-1 $\alpha$  表达相关性的研究表明,L 型 CD133 阳性表达组的 HIF-1 $\alpha$  表达率低,与 Matumoto 等<sup>[11]</sup>的报道结果相符。然而,C 型 CD133 阳性表达组的 HIF-1 $\alpha$  表达率较高,这与其他器官的报道结果相似。本研究表明,C 型 CD133 阳性表达的高度恶性肿瘤中,HIF-1 $\alpha$  可能上调其表达。事实上,本研究也发现 HIF-1 $\alpha$  表达的胃癌组存活率低。而在 HIF-1 $\alpha$  表达组,CD133 阳性患者的生存率更低。这可能是 HIF-1 $\alpha$  上调细胞质 CD133 表达引起的。然而本研究已经根据 CD133 表达型分出 HIF-1 $\alpha$  阳性、CD133 阳性差预后组,不同表型间的存活率比较差异有统计学意义。这可能是由于 L 型 CD133 阳性表达组内,HIF- $\alpha$  表达型仍表现出 c 型 CD133 表达。

本研究证实 CD133 与 HIF-1 $\alpha$  相关,HIF-1 $\alpha$  的表达随缺氧而升高,CD133 于细胞质中进行表达或聚集,肿瘤干细胞样功能导致肿瘤恶化。另外释放缺氧状态,即通过降低 HIF-1 $\alpha$  促进细胞质中 CD133 的释放,可能促进腺管的形成。因此抑制 HIF-1 $\alpha$  的表达能够改善胃癌预后。本研究表明,CD133 表达与胃癌淋巴结转移、腹膜转移、化疗耐药性、复发及预后差相关。胃癌组织中 C 型 CD133 表达作为新的预后因子,将对未来胃癌的研究产生积极作用。此外,本研究还发现 HIF-1 $\alpha$  表达与 CD133 表达相关,HIF-1 $\alpha$  也是胃癌潜在的预后因素。

### 参 考 文 献:

- [1] 瞿晓渊. 一种新型肿瘤干细胞标记物 CD133[J]. 癌变. 畸变. 突变, 2009, 21(2): 159-160.
- [2] Grosse-Gehling P, Fargeas CA, Dittfeld C, et al. CD133 as a biomarker for putative cancer stem cells in solid tumours: limitations, problems and challenges[J]. The Journal of Pathology, 2013, 229(3): 355-378.
- [3] He J, Shan Z, Li L, et al. Expression of glioma stem cell marker CD133 and O-6-methylguanine-DNA methyltransferase is associated with resistance to radiotherapy in gliomas[J]. Oncology Reports, 2011, 26(5): 1305-1313.
- [4] 李丕嵩, 李建一, 张文海. 血管生成拟态在恶性肿瘤的研究进展[J]. 国际肿瘤学杂志, 2014, 41(11): 824-827.
- [5] Iida H, Suzuki M, Goitsuka R, et al. Hypoxia induces CD133 expression in human lung cancer cells by up-regulation of OCT3/4 and SOX2[J]. International Journal of Oncology, 2012, 40(1): 71-79.
- [6] Qu H, Han M, Fan Y, et al. Effect of blocking the PI3K/Akt

- signalling pathway on cell proliferation of the aggregated breast cancer stem cells in microspheres under hypoxia microenvironment[J]. Tumor, 2013, 33(1): 36-41.
- [7] Collins AT, Berry PA, Hyde C, et al. Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells[J]. Cancer Res, 2005, 65: 10946-10951.
- [8] Ishigami S, Ueno S, Arigami T, et al. Prognostic impact of CD133 expression in gastric carcinoma[J]. Anticancer Res, 2010, 30: 2453-2457.
- [9] Zhao P, Li YZ, Lu YL. Aberrant expression of CD133 protein correlates with Ki-67 expression and is a prognostic marker in gastric adenocarcinoma[J]. BMC Cancer, 2010, 10: 218.
- [10] Sasaki A, Kamiyama T, Yokoo H, et al. Cytoplasmic expression of CD133 is an important risk factor for overall survival in hepatocellular carcinoma[J]. Oncol Rep, 2010, 24: 537-546.
- [11] Matumoto K, Arao T, Tanaka K, et al. mTOR signal and hypoxia-inducible factor-1 alpha regulate CD133 expression in cancer cells[J]. Cancer Res, 2009, 69: 7160-7164.

(童颖丹 编辑)

## 致作者信

尊敬的作者、读者:

最近有不法分子利用《中国现代医学杂志》假网站假邮箱诱使作者投稿、约稿,诈取版面费或者加快费,同时通过不正当手段将假网站置顶百度搜索结果前几名,请大家不要向假网站及邮箱投稿。本刊从不向作者发电子版的录用通知,除审稿费和版面费外不收加快费,凡是大家收到电子版的盖有《中国现代医学杂志》假公章的《录用通知》都是假的,更不要寄版面费和加快费。《中国现代医学杂志》投稿路径一:《中国现代医学杂志》官网 [www.zgxdyx.com](http://www.zgxdyx.com); 投稿路径二:进入中南大学湘雅医院官网→首页左下角点击“医学杂志”→点击《中国现代医学杂志》→点击《中国现代医学杂志》官网 <http://www.zgxdyx.com>。请大家提高警惕,不要上当受骗,造成不必要的损失。任何事情请来电咨询。编辑部咨询电话:0731-84327993(咨询时间上午 8:00~12:00,下午 2:30~5:30)。

《中国现代医学杂志》编辑部