

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2013.11.010

乙醛脱氢酶1和转化生长因子 β 2在乳腺癌组织中的表达及意义

王 瑾, 郑荣生

Clinical Significance of ALDH1 and TGF β 2 Expression in Breast Cancer

WANG Jin, ZHENG Rongsheng

Department of Hematology and Oncology, Huainan People's Hospital, Huainan 232007, China

Corresponding Author: ZHENG Rongsheng, E-mail: zhengrongsheng2011@163.com

Abstract: Objective To investiage the correlation between the expression levels of aldehyde dehydrogenase 1(ALDH1) and transforming growth factor β 2(TGF β 2), and their relationship with clinical pathological factors in breast cancer (BC). **Methods** Immunohistochemical ElivisionTM plus method was used to detect the expression of ALDH1, TGF β 2 expression in 75 BC tissues, 39 mammary gland fiber adenomas and 30 adjacent normal tissues of BC. **Results** The positive rates of ALDH1 and TGF β 2 in 75 BC tissues were higher than those in mammary gland fiber adenomas and adjacent normal tissues of BC ($P<0.001$) . The expression of ALDH1 and TGF β 2 were closely correlated to histological grade, receptor type and clinical stages in BC ($P<0.05$), but not related to lymph node metastasis, menstrual status, pathological type, age or tumor size ($P>0.05$). The protein expression of ALDH1 and TGF β 2 had statistically significant and positive correlation($P<0.05$). **Conclusion** (1)ALDH1 and TGF β 2 were overexpressed in BC;(2)The positive rates and expression levels of ALDH1 and TGF β 2 showed significant difference among different histological grades and receptor types.(3)The protein expression of ALDH1 and TGF β 2 had statistically significant and positive correlation.

Key words: Aldehyde dehydrogenase 1(ALDH1); Transforming growth factor β 2 (TGF β 2); Breast cancer; Immunohistochemical(IHC)

摘要: 目的 研究乳腺癌组织中乙醛脱氢酶1 (aldehyde dehydrogenase 1, ALDH1) 与转化生长因子 β 2 (transforming growth factor β 2, TGF β 2) 蛋白的表达情况及与乳腺癌组织临床病理因素之间的关系; 探讨乳腺癌组织中两者之间的相关性。 **方法** 应用免疫组织化学染色方法检测75例乳腺癌组织、39例乳腺纤维腺瘤组织及30例乳腺癌组织癌旁正常组织ALDH1、TGF β 2蛋白的表达情况。 **结果** 乳腺癌组织中ALDH1的阳性率和TGF β 2的阳性率均显著高于乳腺纤维腺瘤组织以及乳腺癌癌旁正常乳腺组织 ($P<0.001$) , 乳腺癌组织中ALDH1的表达和TGF β 2的表达与肿瘤分级、受体类型及临床分期显著相关 ($P<0.05$) , 而与其他因素无相关性 ($P>0.05$) 。 乳腺癌组织中, ALDH1和TGF β 2蛋白的表达差异具有统计学意义($P<0.05$)。 **结论** (1) ALDH1在乳腺癌组织中高表达; TGF β 2在乳腺癌组织中高表达。 (2) ALDH1的阳性率及表达强度在不同病理分级以及受体类型之间存在差异性; TGF β 2的阳性率及表达强度在不同病理分级及受体类型之间存在差异性。 (3) ALDH1和TGF β 2的表达在蛋白水平之间具有统计学意义上的正性相关性。

关键词: 乙醛脱氢酶1; 转化生长因子 β 2; 乳腺癌; 免疫组织化学法

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A

0 引言

乳腺癌作为妇女最常见的恶性肿瘤之一, 已经成为全球女性因癌症导致死亡的主要原因。每年, 全世界约有120万新发确诊乳腺癌病例, 而约有50万人死于乳腺癌。在西欧、北美等发达国家, 乳腺癌在女性中的发病率居于首位。国际癌症研究署的一项调查表明: 在美国, 2011年约有230 480的新病例

收稿日期: 2012-09-17; 修回日期: 2012-12-07

作者单位: 232007 安徽淮南, 安徽省淮南市第一人民医院肿瘤血液科

通信作者: 郑荣生, E-mail: zhengrongsheng2011@163.com

作者简介: 王瑾(1985-), 女, 硕士, 住院医师, 主要从事恶性肿瘤治疗工作

被诊断为浸润性乳腺癌，39 520人死于乳腺癌^[1]。此外，同一年里约有57 650位女性被诊断为非浸润性乳腺癌。乳腺癌已经成为仅次于肺癌死于癌症的一个重要原因^[2]。

尽管医学的发展改进了治疗手段，减少了由乳腺癌引起的死亡人数，但肿瘤治疗后仍然会出现复发和转移，据研究是治疗杀死了大多数的肿瘤细胞，留下了少量的肿瘤干细胞（cancer stem celles CSCs），成为复发的根源。目前已经研究证实肿瘤干细胞与癌症的复发及转移相关^[3]。国外研究发现：ALDH1是乳腺癌干细胞的标志物之一。转化生长因子 β 2（transforming growth factor β 2, TGF β 2）是TGF β 家族中的一种，属于多功能肽，参与肿瘤干细胞的自我更新及分化。两者联合检测，目前鲜有报道。本研究采用免疫组织化学染色方法，检测乳腺癌组织、乳腺纤维腺瘤组织以及癌旁正常乳腺组织中ALDH1、TGF β 2的表达情况，分析他们与乳腺癌临床病理参数之间的关系，评估两个生物学指标的相关性，探讨他们与乳腺癌发生发展的关系。

1 资料与方法

1.1 标本来源

收集蚌埠医学院第一附属医院病理科2006年1月—6月的乳腺癌手术病例。所有病例均为经病理明确诊断为乳腺癌（包括浸润性癌与非浸润性癌）或乳腺纤维腺瘤的单一病种，患者在术前均未接受放疗、化疗及其他治疗。复阅HE切片及临床病史资料，所有乳腺癌病例均行乳腺癌根治术或改良根治术，全部标本经10%福尔马林固定、石蜡包埋、切片。所有患者均为女性，且病例均有完整的临床病案资料，均随访5年以上。分为三组：（1）乳腺癌组75例，年龄20~80岁，中位年龄47.3岁，年龄≤35岁5例，>35岁70例，（2）乳腺良性病变（乳腺纤维腺瘤组）39例，（3）癌旁正常乳腺组织30例。

1.2 试剂

兔抗人ALDH1多克隆抗体，购自北京博奥森公司；稀释倍数100倍。鼠抗人TGF β 2单克隆抗体，购自北京中杉金桥公司；稀释倍数100倍。

1.3 方法

免疫组织化学法。将载玻片放于64℃培养箱中烘烤2~4 h，以防脱片。切片依次放入二甲苯Ⅰ~Ⅲ中各10 min，再依次放入梯度酒精Ⅰ~Ⅵ中各5 min，脱蜡后PBS液冲洗3遍，除去多余液体，3%H₂O₂中浸泡10 min，后在纯净水中冲洗2次。柠檬酸缓冲液放入高压锅蒸煮，沸腾时即可放入载玻片，关闭排

气阀，至排气后计时1~2 min，放在流水下冷却至室温。将载玻片取出，用PBS缓冲液冲洗一遍，甩去PBS液，滴加一抗。空白对照实验，在对照组织的载玻片上加PBS缓冲液。于4℃冰箱湿盒中过夜。4℃冰箱中取出载玻片，PBS中洗3次，每次3 min，除去PBS液后加上增强剂，37℃培养箱中30 min。将载玻片从培养箱中取出，放入PBS中洗3次，每次3 min，除去PBS液后加适量二抗，然后再置于37℃培养箱中30 min。切片放入PBS中洗3次，每次3 min，除去PBS液后加DAB显色剂3~5 min，显微镜下观察控制染色时间。自来水冲洗后，苏木精对比染色，自来水冲洗后，温水中返蓝。梯度酒精脱水，浸泡二甲苯中透明，中性树胶封片。

1.4 对照实验及结果判定

用PBS液代替一抗作为阴性对照，用乳腺癌组织中ALDH1、TGF β 2蛋白阳性表达切片作阳性对照。

ALDH1、TGF β 2均以肿瘤细胞胞质内出现黄色或棕黄色颗粒为阳性表达，非观察对象或正常组织中出现阳性表达不做具体分析，根据徐良中等^[4]改良法观察阳性细胞占观察细胞数的百分比以及阳性细胞着色强度，半定量判断结果。根据阳性细胞占计数细胞百分比分为4级：≤5%为0分；5%~25%为1分；>25%~50%为2分；>50%为3分。根据显色程度判断阳性强度：基本不着色者为0分；着色淡黄色者为1分；棕黄色者为2分；棕褐色者为3分。将每张切片着色程度得分与着色细胞百分率得分相乘，为其最后得分。0~1分为阴性（-）；2~3分为弱阳性（+）；4~6分为中等阳性（++）；6分以上为强阳性（+++）。

根据免疫组织化学结果将乳腺癌分为三阴性乳腺癌（TNBC）和非三阴性乳腺癌（Non-TNBC），其中HER2结果的判定分为阴性（-）、（+）、（++）和过表达（+++），对于HER2（++），免疫组织化学尚难判断结果，需要进一步行FISH或CISH检测，而国内仅少数中心可进行该项检测，因本研究经费有限，故未行此项检测。为减小误差，本实验中TNBC的判断标准为ER（-）、PR（-）、HER2（-）或（+），经免疫组织化学判定为（++）的病例不入TNBC组亦不入Non-TNBC组。

1.5 统计学方法

应用SPSS13.0软件进行统计分析，对数据采用 χ^2 检验、Fisher精确检验、相关性检验（Spearman检验），以上各检验均采用 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ALDH1在乳腺癌组织、乳腺纤维腺瘤组织及乳腺癌癌旁正常组织中的表达

75例乳腺癌标本中, ALDH1的阳性表达率为62.67%, 其阳性表达定位于细胞的胞质, 呈棕黄色弥漫性分布, 见图1A; 在乳腺纤维腺瘤中的阳性表达率为38.46%; 在癌旁正常乳腺组织中的表达率为23.33%, 以上三组相比差异具有统计学意义 ($\chi^2=39.500$, $P<0.001$), TGF β 2的阳性表达率为66.67%, 其阳性表达定位于细胞的胞质, 呈棕黄色弥漫性分布, 见图1B, 在乳腺纤维腺瘤中的阳性表达率为41.03%, 在癌旁正常乳腺组织中的表达率为46.67%, 以上三组相比差异具有统计学意义 ($\chi^2=39.750$, $P<0.001$), 见表1。

2.2 ALDH1和TGF β 2的表达与乳腺癌组织各临床病理特征的关系

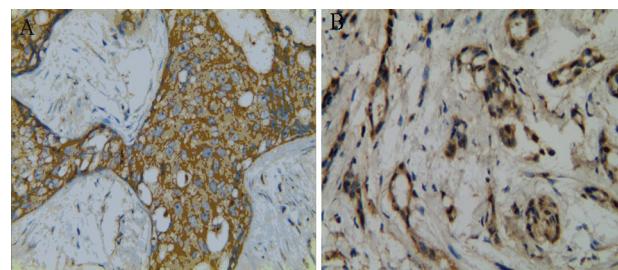
ALDH1蛋白和TGF β 2蛋白的表达与乳腺癌患者的淋巴结转移数目、月经状态、病理类型、年龄、临床分期及肿瘤大小未见显著性相关 ($P>0.05$), 而与肿瘤分级与受体类型相关。在65例浸润性乳腺癌中, Ⅱ级中ALDH1阳性表达率为53.85%, Ⅲ级中ALDH1阳性表达率为84.62%, 两组相比差异有统计学意义 ($P<0.05$); TNBC中ALDH1阳性表达率为92.31%, Non-TNBC中ALDH1阳性表达率为55.77%, 两组相比差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 同时, Ⅱ级中TGF β 2阳性表达率为56.41%, Ⅲ级中TGF β 2阳性表达率为84.62%, 两组相比差异有统计学意义 ($P<0.05$); TNBC中TGF β 2阳性表达率为92.31%, Non-TNBC中TGF β 2阳性表达率为57.69%, 两组相比差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表2。

2.3 ALDH1和TGF β 2在乳腺癌组织中表达的相关性

使用Spearman相关性检验发现, 75例乳腺癌组织中, ALDH1与TGF β 2共表达率为52.11% (37/75), ALDH1与TGF β 2表达强度具有显著正相关性 ($r=0.331$, $P<0.05$), 见表3。

3 讨论

乳腺癌是危害妇女健康最常见的恶性肿瘤。2010年, 美国癌症协会统计有209 060例新病例被诊



A:positive expression of ALDH1 protein in tumor cell cytoplasm of breast cancer;B:positive expression of TGF β 2 protein in tumor cell cytoplasm of breast cancer

图 1 ALDH1和TGF β 2在乳腺癌组织中的表达(免疫组织化学法 $\times 400$)

Figure 1 The expression of ALDH1 and TGF β 2 protein in breast cancer tissue (Envision $\times 400$)

表 3 乳腺癌组织中ALDH1与TGF β 2表达的相关性

Table 3 Correlation between the expression of ALDH1 and TGF β 2 in breast cancer

ALDH1	TGF β 2		Total	<i>r</i>	<i>P</i>
	-	+			
-	15	13	28		
+	10	37	47	0.331	0.004
Total	25	50	75		

Note:spearman rank correlation test is used

断为浸润性乳腺癌, 54 010位女性被诊断为乳腺原位癌, 40 230人死于乳腺癌^[5]。目前乳腺癌的治疗手段也由过去的单一手术演变为手术、化疗、放疗、内分泌治疗、靶向治疗等综合治疗, 但肿瘤治疗后仍然出现复发, 研究人员认为由于治疗后杀死了大多数的肿瘤细胞仍然留下了少数的肿瘤干细胞, 成为日后复发的根源。早在2007年Ginestier等^[6]发现了一种能用于鉴定乳腺癌中干细胞的标志物, 研究表明乳腺癌中的ALDH1阳性肿瘤细胞具有自我更新的干细胞特性, 并且500个这样的细胞便能形成一个肿瘤, 相反, ALDH1阴性的细胞不具有这样的特性。Balicki^[7]利用ALDH1鉴别和分离出人乳腺癌干细胞。ALDH1表达阳性的乳腺癌细胞在集落形成能力、体外增值能力、迁移、黏附和入侵能力都增强, 并在体内有较高的致瘤性和转移能力^[8]。

近年来越来越多的研究表明ALDH1与肿瘤关系密切, 参与多种人类肿瘤的致瘤过程。ALDH1能够激活Notch通路, 在肿瘤的发生中起重要作用。本研究

表 1 ALDH1和TGF β 2在不同乳腺组织中的表达

Table 1 The expression of ALDH1 and TGF β 2 in the different breast tissues

Histological classification	<i>n</i>	ALDH1		χ^2	<i>P</i>	TGF β 2		χ^2	<i>P</i>
		(+)	(-)			(+)	(-)		
Breast cancer	75	47	28			50	25		
Mammary gland fiber adenomas	39	15	24	38.167	<0.001	16	23	39.750	<0.001
Adjacent normal tissues of BC	30	7	23			14	16		

Note:R×C list of chi-square test is used; ALDH1: aldehyde dehydrogenase 1; TGF β 2: transforming growth factor β 2; BC:breast cancer

表 2 ALDH1与TGFβ2的表达与乳腺癌各临床病理参数之间的关系

Table 2 Relationship between ALDH1 and TGFβ2 expression and clinicopathological parameters in breast cancer

Pathological factors	n	ALDH1		χ^2	P	TGFβ2		χ^2	P
		(+)	(-)			(+)	(-)		
Lymph node metastasis									
0	35	20	15			22	13		
≥1	40	27	13	0.856	0.355	28	12	0.429	0.513
Menstrual state									
Premenopausal	52	30	22			32	20		
Postmenopausal	23	17	6	1.793	0.181	18	5	2.007	0.157
Pathological type									
Non invasive carcinoma	10	4	6			6	4		
Invasive carcinoma	65	43	22	1.539	0.215	44	21	0.014	0.904
Age (years)									
≤35	5	3	2			3	2		
>35	70	44	26	0.000	1.000	47	23	0.000	1.000
Organization classification (Invasive carcinoma)									
Ⅱ	39	21	18			22	17		
Ⅲ	26	22	4	6.596	0.010	22	4	5.675	0.017
Receptor type (Invasive carcinoma)									
TNBC	13	12	1			12	1		
Non-TNBC	52	29	23	4.496	0.034	30	22	4.041	0.044
Clinical stage									
I	9	3	6			4	5		
II	34	23	11	3.790	0.150	26	8	3.721	0.154
III	32	21	11			20	12		
Tumor size (cm)									
≤2	29	15	14			16	13		
2~5	37	26	11	2.460	0.311	29	8	4.508	0.116
>5	9	6	3			5	4		

Note: 1. the theoretical value <5, calculated by Fisher exact probability method; 2. R×C list of chi-square test is used; TNBC: three negative breast cancer; Non-TNBC: non three negative breast cancer

中, ALDH1在乳腺癌、乳腺纤维腺瘤、乳腺癌旁正常组织中表达率为62.67%、38.46%、23.33%, 三种组织间ALDH1蛋白的阳性表达差异存在统计学意义($P<0.05$)。ALDH1在乳腺癌与乳腺癌旁正常组织中的表达、ALDH1在乳腺癌与乳腺纤维腺瘤组织中的表达差异有统计学意义($P<0.05$); ALDH1在乳腺纤维腺瘤组织与乳腺癌旁正常组织中的表达差异无统计学意义($P>0.05$)。提示ALDH1在乳腺癌组织中存在一定程度的表达, 可能与乳腺癌的发生发展相关。本研究中ALDH1的阳性率与国内相似, 而高于国外^[9~11]报道, 可能由于本研究所选病例与国外研究所选病例存在种族差异, 以及所选试剂差别。

TNBC的预后较差, 一直以来都是研究的重点。国内最近研究^[12]表明ALDH1的表达与受体类型相关; 2011年Ricardo等^[13]研究发现ALDH1在基底样乳腺癌中高表达, 而基底样乳腺癌的主要类型为TNBC。本研究中, ALDH1在TNBC中阳性率高于Non-TNBC, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 也证明了ALDH1的表达与受体类型相关。

近年研究认为TGFβ2是一种多功能的生长因子, 在乳腺癌的发展中扮演着双重角色。在肿瘤中的研

究表明TGFβ2与乳腺癌、结肠癌、前列腺癌等多种肿瘤的发生密切相关。在肿瘤的早期阶段, TGFβ2表达上调可以促进抑癌基因的低磷酸化, 抑制原癌基因C-myc的转录, 从而抑制肿瘤的增殖, 同时增加了细胞间的黏附, 进一步阻止了肿瘤细胞的侵袭和转移。当肿瘤进展到中晚期, 发生多基因突变, 介导TGFβ2/Smads信号通路的分子发生突变, 使肿瘤细胞对TGFβ2的负性调节产生耐受, 使肿瘤细胞逃逸TGFβ2介导的生长抑制效应, 从而肿瘤细胞表现出优势生长。TGFβ2可能在乳腺癌的晚期发生作用, 可能的机制是: 乳腺癌发展过程中, 部分乳腺癌上皮细胞发生突变, 成为高致瘤性细胞, 脱离了TGFβ2的生长抑制作用, 而自身分泌的大量TGFβ2产生免疫作用, 突破机体的免疫防御而产生淋巴结转移和免疫扩散。最新的研究认为上皮-间质转化作用(EMT)最近被判定为恶性性质, 在正常细胞向肿瘤细胞的转化以及肿瘤细胞转移的过程中起到重要的作用^[14]。而TGFβ2介导的EMT作用参与多种肿瘤的发生发展。本研究中TGFβ2在乳腺癌、乳腺纤维腺瘤组织、乳腺癌旁正常组织中表达率为66.67%、41.03%、33.33%, 以上三种组织间TGFβ2蛋白的阳性表达差

异有统计学意义 ($P<0.05$)。说明TGF β 2在乳腺癌组织的表达不同于在其他乳腺组织中的表达，可能是肿瘤发生发展的一个重要因素。

TNBC中TGF β 2的阳性率为92.31%，Non-TNBC中TGF β 2的阳性率为57.69%，TGF β 2的表达与受体类型之间差异有统计学意义 ($P<0.05$)。在乳腺癌中，TNBC侵袭性较其他肿瘤强，可能与TGF β 2高表达相关，具体的作用机制可能与EMT相关，但国内外文献鲜有这方面的报道，可以做进一步的研究。

在人类的乳腺癌标本中研究发现：Notch1蛋白高表达与患者不良预后相关，而这种标本中ALDH1也是高表达，基于肿瘤起源于干细胞的理论，可以这样认为：Notch1基因被ALDH1激活，导致细胞分化基因被封闭而增殖基因被大量激活，形成恶性肿瘤。TGF β 2介导Notch通路参与实体肿瘤中的发生发展，其信号途径的调节为：在肿瘤发生早期，TGF β 2抑制大多数上皮细胞的生长而起到肿瘤抑制子作用^[15]。激活的Notch1通过将转录共激活子p300从Smad3中隔离开来，而Smad3作为TGF β 2的下游效应子，因此TGF β 2通路发生阻断，从而抑制TGF β 2的生长抑制效应。ALDH1激活的Notch1可通过抑制Smad2、Smad3和Smad4信号的活性，从而削弱TGF β 2信号在MCF27乳腺癌细胞中的活性。因此，Notch信号的激活削弱了TGF β 2的生长抑制效应，反过来促进肿瘤的发生。在肿瘤晚期，ALDH1与TGF β 2均作为促癌因子，共同促进肿瘤的发展，具体的机制可能是ALDH1通常与EMT标识物共表达，表现出上皮-间质转换特征，导致癌症的进展和治疗的失败。因此提示ALDH1与TGF β 2之间可能存在正相关性。此外，TGF β 2在肿瘤细胞中表现出EMT作用，而ALDH1是一种肿瘤干细胞标志物。国外的最新研究认为乳腺干细胞显示出EMT特性，转化生长因子 β 在干细胞EMT过程中表现出强有力的监管作用^[16]，两者共同协调，因此TGF β 信号通路在调节乳腺癌干细胞中起到重要的作用。本研究中，ALDH1和TGF β 2在蛋白表达水平存在正性相关，这与其功能水平正性相关相一致，但由于多种机制参与其中，具体明确哪一种机制起主导作用有待于进一步研究。

本研究运用免疫组织化学法得出ALDH1和TGF β 2在乳腺癌中蛋白表达的关系，为进一步的研究提供有利依据。通过分析，我们认为ALDH1和TGF β 2两个指标互相补充，呈正相关性，两者共同表达可增强乳腺癌的转移及侵袭能力，提示乳腺癌患者预后不良，联合检测ALDH1与TGF β 2在乳腺癌肿瘤组织中的表达，可作为判断乳腺癌预后、筛选高危患者的有效指标。

参考文献：

- [1] Siegel R, Ward E, Brawley O, et al. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(4): 212-36.
- [2] Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, et al. Invasive breast cancer[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2011, 9(2): 136-221.
- [3] Bertolini G, Roz L, Perego P, et al. Highly tumorigenic lung cancer CD133+ cells display stem-like features and are spared by cisplatin treatment[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(38):16281-6.
- [4] Xu LZ, Yang WT. Immunohistochemistry reaction results judgment standard[J]. Zhongguo Ai Zheng Za Zhi, 1996, 6(4):229-31. [徐良忠，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):229-31.]
- [5] Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010[J]. CA Cancer J Clin, 2010, 60(5): 277-300.
- [6] Ginestier C, Hur MH, Charafe-Jauffret E, et al. ALDH1 is a marker of normal and malignant human mammary stem cells and a predictor of poor clinical outcome[J]. Cell Stem Cell, 2007, 1(5):555-67.
- [7] Balicki D. Moving forward in human mammary stem cell biology and Breast cancer prognostication using ALDH1[J]. Cell Stem Cell, 2007, 1(5): 485-7.
- [8] Storm RW, Trujillo AP, Springer JB, et al. Isolation of primitive human hematopoietic progenitors on the basis of aldehyde dehydrogenase activity[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999, 96(16): 9118-23.
- [9] Yu CC, Lo WL, Chen YW, et al. Bmi-1 regulates snail expression and promotes metastasis ability in head and neck squamous cancer-derived ALDH1 positive cells[J]. J Oncol, 2011, 2011. pii:609259.
- [10] Nalwoga H, Arnes JB, Wabinga H, et al. Expression of aldehyde dehydrogenase 1 (ALDH1) is associated with basal-like markers and features of aggressive tumours in African breast cancer[J]. Br J Cancer, 2010, 102(2):369-75.
- [11] Sládek NE, Kollander R, Sreerama L, et al. Cellular levels of aldehyde dehydrogenases (ALDH1A1 and ALDH3A1) as predictors of therapeutic responses to cyclophosphamide-based chemotherapy of breast cancer: a retrospective study. Rational individualization of oxazaphosphorine-based cancer chemotherapeutic regimens [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2002, 49(4): 309-21.
- [12] Wang LP, Xie JT, Yang P. Stem cell markers in breast cancer patients ALDH1 the expression and significance [J]. Shi Yong Yi Xue Za Zhi, 2011, 27(16):2958-9. [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):2958-9.]
- [13] Ricardo S, Vieira AF, Gerhard R, et al. Breast cancer stem cell markers CD44, CD24 and ALDH1: expression distribution within intrinsic molecular subtype[J]. J Clin Pathol, 2011, 64(11):937-46.
- [14] Imamura T, Hikita A, Inoue Y. The roles of TGF- β signaling in carcinogenesis and breast cancer metastasis[J]. Breast Cancer, 2012, 19(2):118-24.
- [15] Masuda S, Kumano K, Shimizu Y, et al. Notch1 oncoprotein antagonizes TGF-beta/Smad-mediated cell growth suppression via sequestration of coactivator p300[J]. Cancer Sci, 2005, 96(5): 274-82.
- [16] Drasin DJ, Robin TP, Ford HL. Breast cancer epithelial-to-mesenchymal transition: examining the functional consequences of plasticity[J]. Breast Cancer Res, 2011, 13(6):226.