

· 综述 ·

DOI:10.12095/j.issn.2095-6894.2018.09.006

## 肺癌肿瘤干细胞耐药机制的研究进展

李彤,董明,陈军 (天津医科大学总医院肺部肿瘤外科,天津 300052)

### Progress on the study of resistance mechanism of cancer stem cells in lung cancer

Li Tong, DONG Ming, CHEN Jun

Department of Lung Cancer Surgery, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300053, China

**【Abstract】** Lung cancer is a common malignant tumor with high incidence and poor prognosis. Platinum-based chemotherapy is the first line therapy of lung cancer, but drug resistance has become a main obstacle in the treatment of lung cancer. Cancer stem cells (CSC) play important roles on the progression, metastasis and drug resistance of cancer. Cytotoxic chemotherapy can kill most cancer cells, but has less efficacy on CSCs. It has confirmed that some markers on lung CSCs have important roles in drug resistance. Therefore, it is of great importance to define the mechanisms underlying drug resistance and lung CSCs, and to provide new therapeutic strategies for clinical treatment.

**【Keywords】** lung cancer; cancer stem cells; markers; resistance

**【摘要】** 肺癌是发病率和死亡率均很高的恶性肿瘤之一,基于铂类的化疗仍然是肺癌的一线化疗方案,而肿瘤细胞耐药性是肺癌化疗的主要障碍。肿瘤干细胞(CSC)在肿瘤形成、进展、转移以及耐药等方面都起着重要的作用。传统的细胞毒性化疗方案可以杀死大部分肿瘤细胞,但对CSC却疗效甚微。目前研究发现了肺癌CSC的一些表面标志物在耐药过程中起到了重要作用,由此明确CSC导致耐药的具体机制,可以为临床治疗提供新的策略和方法。

**【关键词】** 肺癌;肿瘤干细胞;标志物;耐药

**【中图分类号】** R734.2 **【文献标识码】** A

## 0 引言

肺癌是对人类健康和生命威胁最大的恶性肿瘤之一,在美国,肺癌的发病率在男性和女性中均居第二位,而死亡率则均高居第一位。而在我国,肺癌每年发病人数约78万,肺癌在男性中的发病率和死亡率均位于第一,女性中发病率位于第二,死亡率位于第一。肺癌主要包括两种病理类型,即非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC),NSCLC又可以进一步分为腺癌、鳞状细胞癌及大细胞肺癌<sup>[1]</sup>。近年来,随着医学和科学技术的发展,对于肺癌的治疗也取得了一些进展。目前肺癌的治疗方式主要包括手术、化疗、放疗、靶向治疗和免疫治疗等,然而肺癌患者的5年生存率仍相对较低,其主要原因可能是因为患者在治疗过程中对放化疗等常规治疗手段产生耐药或抵抗。目前医学上常通过应用新药、单独或联合使用化疗及放疗等方案解决耐药的问题,然而耐药的具体产生机制仍有待研究。

目前越来越多的学者认为,肺癌治疗中耐药的产生可能是由于肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)的存在。CSC不同于一般的肿瘤细胞,它具有自我更新和分化的能力,其在肿瘤形成、进展、转移以及耐药等方面都起着重要的作用。CSC可以通过不对称分裂拥有自我更新和分化成其他细胞的能力,除此之外,其还可以通过对称分裂获得膨胀发展的能力。有研究<sup>[2]</sup>显示,单纯的CSC细胞可以呈现两种分裂方式,可形成大量增殖的CSC以及非CSC的肿瘤细胞,而单纯的非CSC细胞培养仅呈现对称分裂的分裂形式。此外,化疗等细胞应激条件可以促使CSC对称性分裂而大量增殖,这种效应在化疗的过程中不断放大,最终形成化疗耐药的肿瘤。Liu等<sup>[3]</sup>的研究显示在裸鼠的肺癌模型中,接受铂类的治疗后,肺CSC的比例显著增加。

常规的化疗方案可以杀死大量的肿瘤细胞,但是CSC可以通过多种方式导致化疗耐药。首先,CSC细胞可以通过增强DNA损伤应答反应从而修复化疗导

收稿日期:2018-04-29;接受日期:2018-05-08

基金项目:国家自然科学基金(81600073)

作者简介:李彤,硕士。研究方向:肺癌。E-mail:tongtong@qq.com

通讯作者:陈军,教授,博士生导师。研究方向:肺癌。E-mail:huntercj2004@yahoo.com

致的 DNA 损伤。以铂类为基础的化疗方案主要通过  
与肿瘤细胞的 DNA 相互作用,形成链内及链间的交  
联,从而破坏染色体的结构并影响细胞分裂,但与此  
同时细胞内还会激活 DNA 损伤修复应答反应的信号  
网络。对于化疗敏感性的肿瘤细胞,DNA 损伤的程  
度远远超过了细胞的修复能力,因而出现细胞凋亡;  
然而 CSC 可以增强对 DNA 损伤识别和修复的能力,  
从而使其存活,产生化疗抗性<sup>[4]</sup>。近期的研究<sup>[5]</sup>显  
示,与 DNA 损伤修复相关基因的过表达也与 CSC 的  
化疗抗性程度显著相关。此外,化疗药物导致 DNA  
损伤从而进一步诱导细胞凋亡,而 CSC 则可以通过  
启动抗凋亡机制增加细胞的存活。有研究<sup>[6-7]</sup>发现,  
抗凋亡蛋白 Bcl-2 在 CSC 中高表达,并且其在调节  
CSC 的化疗抵抗中起着重要的作用。CSC 还可以通  
过多药耐药性外排泵促进肿瘤细胞将化疗药物转运  
出细胞,降低细胞内的药物含量从而导致化疗抗性。  
ATP 结合的转运蛋白(ATP-binding cassette, ABC)家  
族是最具特征性的多药耐药性蛋白之一,研究<sup>[8]</sup>发  
现 ABC 转运蛋白的表达量与多种肿瘤(NSCLC、乳腺  
癌、卵巢癌等)CSC 的化疗抗性显著相关。

总之,肺癌中 CSC 的存在使得肿瘤细胞对于常  
规化疗、放疗等方案产生耐药,因此,针对 CSC 的靶  
向药物对于化疗耐药的治理、抑制肿瘤的进展及复  
发显得尤为重要。目前关于肺癌 CSC 导致化疗耐药的  
内在机制还不是很明确,但是肺癌 CSC 的很多标志  
物已经被证实,其中包括乙醛脱氢酶-1(aldehyde de-  
hydrogenase-1, ALDH1)、CD133、CD166、CD87 和  
CD117 等,这些标志物的存在均与肺癌的治疗抵抗密  
切相关。

## 1 ALDH 家族与肿瘤耐药

ALDH 家族是可以将细胞内的乙醛氧化成乙酸  
的酶类物质,其在正常的造血干细胞中高表达,除此  
之外,其已经成为多种恶性肿瘤 CSC 的表面标志  
物<sup>[9]</sup>。ALDH1 阳性的细胞其干性特征显著增强,表  
现为增殖能力、自我更新及分化能力的增强和对化  
疗药物的抵抗程度增强等特征。将低剂量的 ALDH1  
阳性的肿瘤细胞注射至裸鼠体内,可以促进肿瘤的  
发生发展,但是 ALDH 阴性的肿瘤细胞并没有这种  
能力<sup>[10-11]</sup>。ALDH 阳性的肺癌细胞系增殖能力显  
著升高,并且可以产生 ALDH 阳性与阴性的混杂  
细胞群,而 ALDH 阴性的细胞只能继续分裂成  
ALDH 阴性的细胞群,这就说明 ALDH 阳性的细胞  
具有自我更新和分化的能力。在 NSCLC 患者中,  
ALDH 在肿瘤组织的表达量要显著高于癌旁组织<sup>[12]</sup>。  
一项针对 1926

例肺癌患者的荟萃分析<sup>[13]</sup>显示,ALDH1 高表达的  
患者,其总生存期和无病生存期均显著下降。Notch  
通路是细胞内一条重要的信息传导通路,研究<sup>[14]</sup>  
显示,该通路参与维持 ALDH1 阳性肺癌 CSC 的干  
细胞特性。应用  $\gamma$ -分泌酶抑制剂抑制 Notch 通路  
后,ALDH1 阳性的细胞数量显著减少,并且肿瘤细  
胞的增殖能力大大减弱。ALDH1 高表达后,CSC  
和 EMT 的标志物均明显增加,对于铂类药物的耐  
药程度也大大增加<sup>[15]</sup>。

化疗可以诱导 ALDH1 阳性的 CSC 产生增多。  
肺癌细胞系经紫杉醇治疗后,ALDH1 阳性的 CSC  
细胞数量大大增加。肺癌动物模型实验<sup>[16]</sup>中,单  
用紫杉醇治疗后,虽然肿瘤大小有所缩小,但是转  
移灶增多,并且 ALDH1 阳性的 CSC 数目也有所增  
加。与此同时,增多的 ALDH1 阳性肿瘤细胞对多  
种化疗药物的耐药程度显著增加,如铂类、吉西  
他滨、阿霉素、柔红霉素、多西他赛等<sup>[15]</sup>。一  
项最近的研究<sup>[17]</sup>显示,使用靶向 ALDH1 的药物  
二乙氨基苯甲醛和双硫仑后,可以使顺铂耐药的  
肺癌细胞系重新恢复对顺铂的敏感性。除此之  
外,放疗也可诱导 ALDH1 阳性的 CSC 增加,重  
复的 4Gy 放射治疗可诱导耐药性 A549 细胞系  
的产生,表现出大量的 ALDH1 阳性细胞的增加,  
肿瘤的增殖能力以及对治疗的耐药程度大大增  
加<sup>[16]</sup>。

## 2 侧群(side population, SP)细胞与肿瘤耐药

研究者应用流式细胞术在肿瘤细胞中分选出  
了一批 Hoechst 33342 染色阴性的细胞群,其具有  
干细胞特性,大部分的肿瘤细胞可以保留住  
Hoechst 33342 染料,而该细胞群将该染料完全  
转运出细胞外,呈现出 Hoechst 33342 染色阴  
性,这些细胞称为 SP 细胞<sup>[18]</sup>。SP 细胞可展  
现出增殖能力、自我更新和分化能力的增强等  
干性特征。SP 细胞表面高表达 ABC 转运蛋白,  
如 ABCG2、MDR1、ABCA2 等,在这类转运蛋  
白的作用下,肿瘤细胞可以将化疗药物转运出  
细胞,从而降低细胞内药物浓度,导致化疗抵  
抗。通过分析六种 NSCLC 细胞(H460、H23、  
HTB-58、H441、H2170 和 A549)的 SP 细胞  
比例发现,SP 细胞占总细胞数的比例为 1.5%~  
6.1%,并且 SP 细胞亚群展现出 ABCG2 的高  
表达,以及较强的增殖潜能和致瘤性,在应用  
ABCG2 抑制剂维拉帕米处理后,SP 细胞的数  
量则大大减少<sup>[19]</sup>。

Yang 等<sup>[20]</sup>从 A549 肺癌细胞系中分离出 SP  
细胞,发现其干细胞标志物的表达量与非 SP 细  
胞相比显著升高,克隆形成能力及对顺铂的抵  
抗程度显著增

强;但是 SP 细胞中自噬小体的表达显著降低,在顺铂治疗后,其表达量则有明显增加,通过抑制 SP 细胞的自噬则可以增强铂类药物的治疗效果。由于 SP 细胞的药物泵出作用使 SP 细胞存在的肿瘤对于多种治疗均产生耐药,因此针对这种泵出效应的治疗是目前研究的一种治疗方法。Pelitinib 是一种不可逆的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)抑制剂,其已用于治疗肺癌的临床试验中。有研究<sup>[21]</sup>发现 Pelitinib 可以竞争性抑制 ABCB1 和 ABCG2,可以浓度依赖性的方式显著抑制 ABCB1 和 ABCG2 介导的药物外排,从而增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。除此之外,近期的一项研究<sup>[22]</sup>显示对铂类化疗产生耐药的 NSCLC 患者表现出较高的胆固醇含量和 ABCG2 的表达。体外模型研究<sup>[22]</sup>证实,胆固醇可以增加肺癌细胞对于治疗的耐药程度,而 ABCG 抑制剂尼卡地平可以治疗由胆固醇所致的化疗耐药。同样,用他汀类药物联合化疗也可以增加肿瘤对于化疗的敏感性。

吸烟是肺癌患者预后不良的危险因素,研究<sup>[23]</sup>显示吸烟可以通过增加 SP 细胞的数量来增加肿瘤的耐药程度。当用香烟烟雾冷凝液处理 A549 肺癌细胞系后发现,SP 细胞的数量增加,ABCG2 的表达提高,并且多柔比星的流出量也大大增加,这一效应则是通过 PI3K/Akt 通路介导的,因此使用 PI3K/Akt 通路抑制剂可以通过抑制该通路增加细胞内多柔比星的含量使得肿瘤细胞对于化疗药物再次敏感<sup>[24]</sup>。

### 3 CD133 与肿瘤耐药

CD133 是由 prom 基因编码的 120 kD 大小的跨膜蛋白,其在未分化的细胞(造血干细胞、内皮祖细胞、神经干细胞)和包括肺癌在内的大多数肿瘤细胞中表达水平较高<sup>[25-26]</sup>,是最常用的细胞表面抗原,用于检测和分离各种实体瘤的 CSC,包括脑、结肠、胰腺、前列腺、肺和肝脏。然而,最近有研究<sup>[27]</sup>表明,使用 CD133 作为 CSC 检测和分离标记物的准确性。CD133 已被假定为鉴定多种实体肿瘤类型中的 CSC 群体,包括几种形式的脑癌、前列腺癌、结肠癌、肺癌、肝细胞癌和卵巢癌,其中前 3 种癌症研究最多。研究<sup>[28]</sup>表明,表达 CD133 的 CSC 在移植入免疫缺陷小鼠后表现出自我更新潜力和再生组织学上相似的肿瘤块的能力。一篇针对 11 项研究的 meta 分析<sup>[29]</sup>纳入了 1004 例 NSCLC 患者的组织标本,证实较高的 CD133 表达预示着患者较差的 5 年生存率,并且与患者的肿瘤分期、分化、淋巴转移情况均密切相关。

在耐药方面,肺癌中 CD133 阳性 CSC 的存在增

加了 ABC 转运蛋白 ABCG2 的表达,从而导致肺癌对于铂类、吉西他滨、紫杉醇等一线药物的耐药。研究<sup>[3]</sup>显示,低剂量的铂类治疗可以导致 DNA 的损伤而不是细胞死亡,可以诱导 ABCG2 的表达上调,进一步导致 CD133 阳性细胞增多。用特异性的 ABCG2 抑制剂泮托拉唑或 ABC 转运蛋白抑制剂维拉帕米可以降低肿瘤对于铂类的耐药程度<sup>[3]</sup>。另一方面,缺氧状态在多种实体肿瘤均存在,近期的研究<sup>[30]</sup>证实,缺氧状态可以诱导 CD133 阳性和 Oct4 过表达的细胞产生,从而导致肿瘤对吉非替尼的耐药,并且吉非替尼耐药细胞的产生与 HIF-1 $\alpha$  和胰岛素样生长因子受体的表达相关,抑制 HIF-1 $\alpha$  和胰岛素样生长因子受体的表达可以减少 CD133 阳性的细胞数,缓解吉非替尼的耐药。

### 4 CD166 与肿瘤耐药

CD166 也称之为活化的白细胞粘附分子,是一种膜糖蛋白,可表达于间充质干细胞和造血干细胞表面。其可以介导白细胞的外渗、T 细胞的活化和增殖。除此之外,CD166 的高表达与多种恶性肿瘤的不良预后显著相关,近年来也被认为是肺癌 CSC 的标志物之一。研究<sup>[31]</sup>发现,CD166 阳性的 NSCLC 细胞体内的成瘤能力以及体外的成球能力均显著高于 CD166 阴性的细胞群,并且 CD166 的表达与甘氨酸脱羧酶(glycine decarboxylase, GLDC)、干细胞因子 Lin28B 显著相关,下调 GLDC 和 Lin28B 后,细胞的增殖和呈瘤能力显著下降;较高的 GLDC 表达以及 CD166 阳性也预示着 NSCLC 患者的不良预后。CD166 也与肺癌的化疗抵抗密切相关。研究<sup>[32]</sup>发现化学缺氧可以导致肺癌细胞的干性增强以及对化疗的敏感性降低,其中 CD166 阳性的细胞群对化疗的抵抗程度要显著高于 CD166 阴性的细胞群。SLC27A2 是一类可以将长链脂肪酸转运至细胞内的跨膜蛋白,Su 等<sup>[33]</sup>研究发现 SLC27A2 在 CD166 阳性的肺癌细胞群中低表达,并且其低表达可以通过负性调节 Bmi1-ABCG2 信号从而增强肿瘤细胞的化疗抵抗,体内及体外实验均证实上调 SLC27A2 的表达后,CD166 阳性的肺癌细胞对化疗的敏感性显著增加。

### 5 CD117 与肿瘤耐药

CD117 是一种 III 型受体酪氨酸激酶,通过与其配体——干细胞因子结合来调节细胞增殖、凋亡和粘附。最近的研究<sup>[34]</sup>发现 CD117 在各种人类恶性肿瘤中异常过表达,并且它可能在致癌和转移中起到关键作用。在肺腺癌中,干细胞因子和 CD117 的过表

达与患者的预后不良、低生存率和化疗耐药密切相关。癌症中 CD117 的激活可导致许多下游信号传导途径的激活,例如 RAS/ERK、PI3-激酶、SRC、JAK/STAT、WNT 和 NOTCH,并且已知这些途径的激活诱导“干性”或茎样表型。例如,活化的酪氨酸激酶 SRC 与急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)细胞中 Akt-mTOR 相互作用,从而增强了 AML 细胞的干性<sup>[35]</sup>。NSCLC 细胞系在 CSC 选择性培养基中形成肿瘤球,其 CD117 的表达升高对化疗的耐药能力增加。

## 6 CD87 与肿瘤耐药

大多数的实体肿瘤表现出尿激酶纤维蛋白溶酶原激活剂(uPA)和其受体(uPAR)表达的升高,该受体也称之为 CD87。uPA 及其受体 CD87 水平升高与许多肿瘤患者的预后不良密切相关。CD87 有助于控制膜相关的细胞外蛋白水解和跨膜信号传导,从而影响细胞在生理和病理条件下的迁移和侵袭<sup>[36-37]</sup>。恶性细胞中的 CD87 过表达是由几种致癌途径的激活引起的,包括 MAPK、RTK、ERK2 和 FAK。在 NSCLC 和其他肿瘤的小鼠模型中,抑制 CD87 可以抑制肿瘤生长、侵袭、血管生成和转移<sup>[38]</sup>。CD87 水平升高与鳞状细胞癌和 NSCLC 患者的死亡率升高相关<sup>[39]</sup>。Gutova 等<sup>[40]</sup>从 SCLC 细胞系中分离出了 CD87 阳性的细胞系,证实了其高表达 CSC 的标志物,并且具有干细胞特性。CD87 阳性的细胞可以增加肿瘤的分化潜能,增加肿瘤对于传统化疗药物(铂类、依托泊苷、紫杉酚)的耐药程度。

一线化疗方案联合特异性靶向 CSC 的药物可以作为治疗肿瘤化疗耐药、复发和转移的有效方案,然而目前针对肺癌干细胞的药物还没有广泛应用于临床。CSC 标志物的抑制剂,比如 ABCG2 抑制剂可以显著提高 CSC 对于化疗药物的敏感性。阿西替尼是一种靶向酪氨酸激酶的小分子口服药物,它可以抑制 CD117 和 ABCG2 的表达,体内和体外实验<sup>[41]</sup>均证实,其可以改善肿瘤对于化疗药物的多重耐药。阿西替尼和多柔比星的联合治疗可以增加 SP 细胞内多柔比星的细胞内含量,并且增强多柔比星的细胞毒作用。此外,有研究<sup>[42]</sup>通过抑制 ALDH1 在 CSC 中的表达缓解肿瘤化疗的耐药程度。传统的化疗方案对于恶性胸膜间皮瘤疗效甚微,应用 ALDH1 抑制剂(二乙基氨基苯)可以增加肿瘤对于铂类化疗的敏感性,在 A549 和 H522 肺癌细胞系中,沉默 ALDH1A1 的表达或者应用 ALDH1 抑制剂也可以显著减少细胞的增殖能力和迁移能力<sup>[42]</sup>。除此之外,有研究<sup>[43]</sup>发

现了另一种 ALDH1 的抑制剂双硫仑,既往通常将双硫仑用于慢性酒精中毒的治疗,而双硫仑可以特异性抑制 CSC 的 ALDH1 的表达,从而增加铂类的细胞毒性,增强肿瘤对于放疗、化疗的敏感性。一项针对转移性 NSCLC 患者的临床试验<sup>[44]</sup>证实,双硫仑联合铂类或者长春瑞滨的治疗表现出良好的患者耐受性,并且可以显著提高患者的总生存率。

## 7 结论与展望

尽管目前靶向药物治疗不断发展,但是其对于改善肺癌患者预后的效果并不明显。CSC 在肿瘤的治疗耐药中起着重要的作用。针对干细胞信号通路的药物可以缓解肿瘤的耐药程度,预防肿瘤的复发,延缓肿瘤的进展并提高患者的生存率。但是目前针对 CSC 的药物尚未大规模应用于临床,大部分还处于临床前研究和临床试验阶段,相信在不久的将来,CSC 的靶向药可以广泛应用于临床,有效缓解肺癌患者对于传统治疗方案的耐药,为肿瘤患者的治疗提供新策略和新方法。

## 【参考文献】

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5):E359-E386.
- [2] Spillane JB, Henderson MA. Cancer stem cells: a review[J]. *ANZ J Surg*, 2007, 77(6):464-468.
- [3] Liu YP, Yang CJ, Huang MS, et al. Cisplatin selects for multidrug-resistant CD133<sup>+</sup> cells in lung adenocarcinoma by activating Notch signaling[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(1):406-416.
- [4] Gasch C, Ffrench B, O'Leary JJ, et al. Catching moving targets: cancer stem cell hierarchies, therapy-resistance & considerations for clinical intervention[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1):43.
- [5] Wang QE. DNA damage responses in cancer stem cells: Implications for cancer therapeutic strategies [J]. *World J Biol Chem*, 2015, 6(3):57-64.
- [6] Madjd Z, Mehrjerdi AZ, Sharifi AM, et al. CD44<sup>+</sup> cancer cells express higher levels of the anti-apoptotic protein Bcl-2 in breast tumours[J]. *Cancer Immun*, 2009, 9:4.
- [7] Ma S, Lee TK, Zheng BJ, et al. CD133<sup>+</sup> HCC cancer stem cells confer chemoresistance by preferential expression of the Akt/PKB survival pathway[J]. *Oncogene*, 2008, 27(12):1749-1758.
- [8] Sun M, Yang C, Zheng J, et al. Enhanced efficacy of chemotherapy for breast cancer stem cells by simultaneous suppression of multidrug resistance and antiapoptotic cellular defense [J]. *Acta Biomater*, 2015, 28:171-182.
- [9] Sladek NE, Landkamer GJ. Restoration of sensitivity to oxazaphosphorines by inhibitors of aldehyde dehydrogenase activity in cultured oxazaphosphorine-resistant L1210 and cross-linking agent-resistant P388 cell lines[J]. *Cancer Res*, 1985, 45(4):1549-1555.
- [10] Jiang F, Qiu Q, Khanna A, et al. Aldehyde dehydrogenase 1 is a tumor stem cell-associated marker in lung cancer [J]. *Mol Cancer*

- Res,2009,7(3):330-338.
- [11] Ucar D, Cogle CR, Zucali JR, et al. Aldehyde dehydrogenase activity as a functional marker for ng cancer[J]. Chem Biol Interact, 2009,178(1-3):48-55.
- [12] Patel M, Lu L, Zander DS, et al. ALDH1A1 and ALDH3A1 expression in lung cancers: correlation with histologic type and potential precursors[J]. Lung Cancer,2008,59(3):340-349.
- [13] Wei D, Peng JJ, Gao H, et al. ALDH1 expression and the prognosis of lung cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. Heart Lung Circ,2015,24(8):780-788.
- [14] Sullivan JP, Spinola M, Dodge M, et al. Aldehyde dehydrogenase activity selects for lung adenocarcinoma stem cells dependent on notch signaling[J]. Cancer Res,2010,70(23):9937-9948.
- [15] Barr MP, Gray SG, Hoffmann AC, et al. Generation and characterization of cisplatin-resistant non-small cell lung cancer cell lines displaying a stem-like signature[J]. PLoS One,2013,8(1):e54193.
- [16] Larzabal L, El-Nikhely N, Redrado M, et al. Differential effects of drugs targeting cancer stem cell (CSC) and non-CSC populations on lung primary tumors and metastasis[J]. PLoS One,2013,8(11):e79798.
- [17] MacDonagh L, Gallagher MF, Ffrench B, et al. Targeting the cancer stem cell marker, aldehyde dehydrogenase 1, to circumvent cisplatin resistance in NSCLC[J]. Oncotarget,2017,8(42):72544-72563.
- [18] Goodell MA, Brose K, Paradis G, et al. Isolation and functional properties of murine hematopoietic stem cells that are replicating in vivo[J]. J Exp Med,1996,183(4):1797-1806.
- [19] Ho MM, Ng AV, Lam S, et al. Side population in human lung cancer cell lines and tumors is enriched with stem-like cancer cells[J]. Cancer Res,2007,67(10):4827-4833.
- [20] Yang Y, Fan Y, Qi Y, et al. Side population cells separated from A549 lung cancer cell line possess cancer stem cell-like properties and inhibition of autophagy potentiates the cytotoxic effect of cisplatin[J]. Oncol Rep,2015,34(2):929-935.
- [21] To KK, Poon DC, Wei Y, et al. Pelitinib (EKB-569) targets the up-regulation of ABCB1 and ABCG2 induced by hyperthermia to eradicate lung cancer[J]. Br J Pharmacol,2015,172(16):4089-4106.
- [22] Wu Y, Si R, Tang H, et al. Cholesterol reduces the sensitivity to platinum-based chemotherapy via upregulating ABCG2 in lung adenocarcinoma[J]. Biochem Biophys Res Commun,2015,457(4):614-620.
- [23] An Y, Kiang A, Lopez JP, et al. Cigarette smoke promotes drug resistance and expansion of cancer stem cell-like side population[J]. PLoS One,2012,7(11):e47919.
- [24] Fischer B, Frei C, Moura U, et al. Inhibition of phosphoinositide-3 kinase pathway down regulates ABCG2 function and sensitizes malignant pleural mesothelioma to chemotherapy[J]. Lung Cancer, 2012,78(1):23-29.
- [25] Gallacher L, Murdoch B, Wu DM, et al. Isolation and characterization of human CD34(-) Lin(-) and CD34(+) Lin(-) hematopoietic stem cells using cell surface markers AC133 and CD7[J]. Blood,2000,95(9):2813-2820.
- [26] Eramo A, Lotti F, Sette G, et al. Identification and expansion of the tumorigenic lung cancer stem cell population[J]. Cell Death Differ, 2008,15(3):504-514.
- [27] Kim WT, Ryu CJ. Cancer stem cell surface markers on normal stem cells[J]. BMB Rep,2017,50(6):285-298.
- [28] Collins AT, Berry PA, Hyde C, et al. Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells [J]. Cancer Res, 2005, 65(23):10946-10951.
- [29] Wang W, Chen Y, Deng J, et al. The prognostic value of CD133 expression in non-small cell lung cancer: a meta-analysis [J]. Tumour Biol,2014,35(10):9769-9775.
- [30] Murakami A, Takahashi F, Nurwidya F, et al. Hypoxia increases gefitinib-resistant lung cancer stem cells through the activation of insulin-like growth factor 1 receptor[J]. PLoS One,2014,9(1):e86459.
- [31] Zhang WC, Shyh-Chang N, Yang H, et al. Glycine decarboxylase activity drives non-small cell lung cancer tumor-initiating cells and tumorigenesis[J]. Cell,2012,148(1-2):259-272.
- [32] Zhao M, Zhang Y, Zhang H, et al. Hypoxia-induced cell stemness leads to drug resistance and poor prognosis in lung adenocarcinoma[J]. Lung Cancer,2015,87(2):98-106.
- [33] Su J, Wu S, Tang W, et al. Reduced SLC27A2 induces cisplatin resistance in lung cancer stem cells by negatively regulating Bmi1-ABCG2 signaling[J]. Mol Carcinog,2016,55(11):1822-1832.
- [34] Miettinen M, Lasota J. KIT (CD117): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation [J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol,2005,13(3):205-220.
- [35] Li XY, Jiang LJ, Chen L, et al. RIG-I modulates Src-mediated AKT activation to restrain leukemic stemness[J]. Mol Cell,2014,53(3):407-419.
- [36] Aguirre Ghiso JA, Alonso DF, Farias EF, et al. Deregulation of the signaling pathways controlling urokinase production. Its relationship with the invasive phenotype [J]. Eur J Biochem, 1999,263(2):295-304.
- [37] Aref S, El-Sherbiny M, Mabed M, et al. Urokinase plasminogen activator receptor and soluble matrix metalloproteinase-9 in acute myeloid leukemia patients: a possible relation to disease invasion[J]. Hematology,2003,8(6):385-391.
- [38] Lakka SS, Gondi CS, Dinh DH, et al. Specific interference of urokinase-type plasminogen activator receptor and matrix metalloproteinase-9 gene expression induced by double-stranded RNA results in decreased invasion, tumor growth, and angiogenesis in gliomas [J]. J Biol Chem,2005,280(23):21882-21892.
- [39] Almasi CE, Høyer-Hansen G, Christensen IJ, et al. Prognostic impact of liberated domain I of the urokinase plasminogen activator receptor in squamous cell lung cancer tissue [J]. Lung Cancer, 2005,48(3):349-355.
- [40] Gutova M, Najbauer J, Gevorgyan A, et al. Identification of uPAR-positive chemoresistant cells in small cell lung cancer [J]. PLoS One,2007,2(2):e243.
- [41] Wang F, Mi YJ, Chen XG, et al. Axitinib targeted cancer stemlike cells to enhance efficacy of chemotherapeutic drugs via inhibiting the drug transport function of ABCG2 [J]. Mol Med,2012,18:887-898.
- [42] Cortes-Dericks L, Froment L, Boesch R, et al. Cisplatin-resistant cells in malignant pleural mesothelioma cell lines show ALDH(high) CD44(+) phenotype and sphere-forming capacity[J]. BMC Cancer, 2014,14:304.
- [43] O'Brien A, Barber JE, Reid S, et al. Enhancement of cisplatin cytotoxicity by disulfiram involves activating transcription factor 3 [J]. Anticancer Res,2012,32(7):2679-2688.
- [44] Nechushtan H, Hamamreh Y, Nidal S, et al. A phase IIb trial assessing the addition of disulfiram to chemotherapy for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer [J]. Oncologist, 2015, 20(4):366-367.