

CD24在胃癌中的研究新进展

马文霞¹, 马臻棋^{2*}, 王学红^{2*}, 李惠¹, 杨丽萍¹

¹青海大学, 青海 西宁

²青海大学附属医院消化内科, 青海 西宁

Email: *876295786@qq.com, *Lindawang0710@hotmail.com

收稿日期: 2021年5月15日; 录用日期: 2021年6月1日; 发布日期: 2021年6月16日

摘要

胃癌(gastric cancer, GC)作为一种分子和表型高度异质性的疾病,是造成人类肿瘤相关死亡的重要因素,严重威胁人类生命健康,但目前对于GC仍缺乏有效的诊疗手段。近年来,肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)研究备受关注,CD24作为肿瘤干细胞常见的表面标志物,在GC患者组织中呈过量表达,且与肿瘤的发生、发展密切相关。本文就近年来CD24在GC中的表达、作用机制及临床意义相关研究进展作一综述,以期对肿瘤的二级预防提供理论基础。

关键词

胃癌, 胃癌干细胞表面标记物, CD24

Research Progress of CD24 in Gastric Cancer

Wenxia Ma¹, Zhenqi Ma^{2*}, Xuehong Wang^{2*}, Hui Li¹, Liping Yang¹

¹Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Gas-Troenterology, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Email: *876295786@qq.com, *Lindawang0710@hotmail.com

Received: May 15th, 2021; accepted: Jun. 1st, 2021; published: Jun. 16th, 2021

Abstract

Gastric cancer (GC), as a disease with high molecular and phenotypic heterogeneity, is the third major cause of tumor-related death in humans and poses a serious threat to human life and health. However, there is still a lack of effective means of diagnosis and treatment for the early detection, diagnosis and treatment of GC. In recent years, research on cancer stem cell (CSC) has attracted

*通讯作者。

much attention. As a common surface marker of cancer stem cell, CD24 is overexpressed in GC patient tissues, and is closely related to the occurrence and development of tumors. In this paper, the recent research progress of CD24 expression, mechanism and regulatory pathway in GC is reviewed, with a view to providing theoretical basis for secondary prevention of cancer.

Keywords

Gastric Cancer, Surface Markers of Gastric Cancer Stem Cells, CD24

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胃癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一，严重威胁人类的生命健康。根据国际最新统计数据显示[1]，胃癌在恶性肿瘤的发病率与死亡率中占据重要部分，其发病率与死亡率分别占全球总数的 5.7% 和 8.2%，居恶性肿瘤发病顺位第 5 位，是造成肿瘤相关死亡的第三大因素。我国最新统计表明[2]，自 2000 年至 2019 年以来，我国胃癌发病率及死亡率虽呈现下降的趋势，但发病率仍仅次于肺癌，高于食管癌，且发现时多处于晚期，预后相对较差，但目前仍缺乏有效的诊疗手段。因此，寻找新型的肿瘤标志物早期发现肿瘤是减少我国胃癌相关死亡率的有效途径。近年来，CSC 学说的提出为胃癌的二级预防开启了一扇新的大门。目前大量实验证实，黏附分子 CD24 (cluster of differentiation 24) 作为 CSC 常见的表面标志物，在胃癌组织中呈过度表达，通过调节多种信号通路参与胃癌的发生、发展。并有学者提出[3]，CD24 在胃癌中表达尤为活跃，有望成为早期诊断 GC 的标志物。本文就近年来 CD24 在 GC 中的表达、作用机制及临床意义相关研究进展作一综述，以期对肿瘤的早诊早治提供理论基础。

2. CD24 结构特点及功能

CD24 是一种小分子量的唾液酸糖蛋白，由 31 个氨基酸组成，具有典型的黏蛋白结构，通过其糖基化酰肌醇(GPI)锚定定位于脂筏中[4]，调节细胞内外的信号通路，在细胞-细胞、细胞-基质的黏附中起到重要作用[5]。CD24 基因位于 6q21 染色体上，由一个短的开放阅读框(231 bp)和一个长的 3'端非翻译区(UTR) (1.5 kb)组成，对 CD24 mRNA 的稳定性起着重要作用，亦被称为热稳定抗原。研究者从不同组织或细胞类型中分离的 CD24 蛋白具有不同的分子量，分别为 20~70 kd 不等，说明 CD24 具有显著的热稳定性、高度变异性和细胞依赖性。在正常生理情况下，CD24 是一个冗余共刺激分子，其微量表达于 B 细胞、T 细胞、粒细胞、树突状细胞、巨噬细胞等造血细胞及神经细胞、上皮细胞、肌肉细胞等非造血细胞表面发挥免疫作用，免受机体受侵害。当机体处于病理状态(炎症、免疫系统疾病、肿瘤等)时，CD24 分子呈高表达，根据众多学者研究发现，CD24 常于多种恶性肿瘤细胞的表面上调并通过多种途径促进肿瘤细胞与周围基质黏附、调节上皮细胞向间叶细胞转化的同时参与调节多条信号通路从而介导肿瘤的增殖、侵袭及转移。

3. CD24 与胃癌干细胞

癌症目前被认为是一种干细胞疾病[6]，其发生发展与肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)密切相关。CSC 学说[7]指出肿瘤的生长类似于健康组织的更新，是由少量的专用干细胞推动发生，而这些干细胞具

有与正常体干细胞相似的“干性”特征,包括自我更新、自我分化及产生多种子代的特性,正是这类少量具有干性特征的细胞亚群促使肿瘤的发生并产生异质性。CSC最早于血液系统肿瘤急性白血病中被发现,随后相继发现在乳腺癌、胃癌等实体肿瘤中。自20世纪初期,Han等[8]从胃癌组织细胞中分离出具有特异标志物细胞可在小鼠体内成瘤,并重现了原始胃癌组织的形态学和表型异质性,胃癌干细胞(gastric cancer stem cell, GCSC)的概念被引出。GCSC与CSC具有相同的特性,即自我更新,高效致瘤的能力。近年来,越来越多的研究表明[9],GCSC具有高侵袭能力和上皮间充质转化特性,致使GC患者预后相对较差。有学者提出[10],肿瘤干细胞在细胞表面分子的表达具有显著异质性,可以借助表面分子标志物来识别CSC,从而特异性识别肿瘤。Fujikuni等[11]通过实验证实CD24可以作为GC细胞异质性的标志。另外,Wang等[12]以人胃癌细胞系MKN45和SGC7901为材料、以CD24作为候选干细胞标记检测表达谱,在无血清培养基中培养干细胞样细胞,结果表明,干细胞群中富集了表达CD24细胞表面标志物的细胞。这些结果支持GCSC的存在并证实CD24可用作GCSC表面标志物特异性识别GC细胞。

4. CD24在GC中的表达及其与不同临床病理学参数间的关系

大量实验已证实,CD24在非萎缩性胃炎、慢性萎缩性胃炎、慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生、异常增生和胃癌组织中的表达依次增加。Han[13]等研究人员采用免疫组织化学法检测胃癌组织、癌旁组织、正常胃组织中CD24表达情况并分析其与患者临床病理参数间的关系及对患者预后的影响,结果表明CD24表达与胃癌分级、分期及淋巴转移呈正相关,这与Wu等[14]的一项关于CD24过量表达与GC临床病理、预后关系的Meta分析结果(CD24表达与GC肿瘤深度(OR = 0.45, 95% CI = 0.32~0.63; $p < 0.00001$)、淋巴结状态(OR = 0.40, 95% CI = 0.25~0.64; $p = 0.0001$)和肿瘤转移(TNM)分期(OR = 0.56, 95% CI = 0.41~0.77; $p = 0.0003$)相关)一致。另Yong等人[15]通过回顾性分析500例根治性切除患者临床资料,随机选择20例复发患者作为研究组和20例未复发患者为对照组,观察CD24在组织中的表达,研究表明研究组TNM分期、淋巴结转移患者比例明显高于对照组,单因素分析显示CD24阳性患者胃癌复发风险无差异,结果说明CD24的个体表达与胃癌的复发无关。以上结果表明,CD24与GC患者临床病理和预后明显相关,可作为判断胃癌患者预后的生物指标,但不可作为GC复发的独立判断指标。Zhao[16]等人最新研究通过病理学检测表明胃肠上皮化生组织中CD24呈过量表达,且与胃肠上皮化生严重程度呈显著正相关($p < 0.001$),CD24主要分布在柱状上皮细胞的胞膜和胞浆中,并提出CD24作为胃肠上皮化生致瘤的生物标志物,可能为胃肠上皮化生筛选高危候选人提供一个新的标志物,我们可以利用此特性从而早期发现肿瘤。因此,CD24不仅与GC患者TNM患者分期、分级相关,还可作为胃肠上皮化生致瘤的生物标志物用于早期发现肿瘤。

5. CD24在GC中的作用机制

5.1. 肿瘤细胞增殖机制

CD24在GC组织中呈过量表达,诱导GC细胞增殖,可能的机制如下:1) Deng[17]等学者采用定量PCR、免疫组织化学方法和流式细胞术检测胃癌组织中CD24缺失或过度表达对表皮生长因子受体(EGFR)表达和信号转导通路激活是否相关并对其机制进行了探究,结果表明胃癌标本中CD24和EGFR水平呈正相关,且CD24对EGFR稳定性的影响是通过胃癌SGC-7901细胞中RhoA活性介导的,由此得出,CD24通过参与及介导EGFE/GFE通路促进肿瘤增殖,且受RhoA活性的介导。2) CD24可以诱导细胞外信号调节激酶Raf-1和p38MAPK的激活而促进肿瘤生长,同时CD24还可以作用于p38MAPK途径的上游调控因子Lyn,促进其磷酸化及激活ERK1/2,进而激活下游信号通路参与肿瘤的发生及增殖[18]。3) Muppala等研究发现[19],CD24在GC中发挥作用与mRNA相关,CD24通过激活Src蛋白上调miR-21的表达,从

而促进肿瘤增殖,同时抑癌基因 p53 使 miR-34a 的转录激活,而转录的 miR-34a 下调 CD24 和 miR-21 的表达从而抑制肿瘤发展,因此抑癌基因 P53 通过下调 CD24 表达发挥抑制 GC 的发生发展,当 P53 基因缺失时则加快肿瘤的增殖与发生。4) 研究表明[20], CD24 可激活 Notch 通路中的 Notch1 信号通路,进一步调节癌细胞上皮细胞向间充质细胞和干细胞转化,介导肿瘤细胞的增殖,更重要的是与肿瘤耐药的发生相关,严重的影响肿瘤预后。5) HH 信号通路在 GCSC 增殖过程中起至关重要的作用,体外实验结果表明[21], HH 信号通路的激活剂(sonic hedgehog, Shh)和抑制剂(GANT61)在基因水平和蛋白质水平均显著增强和降低 CD24 的表达($p < 0.05$)。6) CD24 还可能通过作用于胃癌细胞线粒体或线粒体受体而诱导或促进肿瘤的发生与增殖。因此, CD24 的表达受 HH 信号通路调节,但具体机制目前尚不清楚。总之, CD24 在信号通路及基因等多层面调节 GC 细胞的增殖与发生,在 GC 发生发展中发挥重要作用。

5.2. 肿瘤细胞侵袭及转移机制

CD24 在 GC 发生发展过程中不仅与其增殖相关,更加到 GC 的侵袭与转移,可能的机制如下: 1) CD24 促进肿瘤细胞与基质黏附的作用是通过与其配体 P 选择素(P-selectin)相结合实现的,CD24 可与 P 选择素相结合,促使肿瘤细胞与血小板和血管内皮细胞结合形成“血小板-肿瘤栓”,不仅可达到肿瘤转移的目的,还可以免受机体免疫系统的攻击,加速肿瘤的转移与侵袭。2) Terzioglu 等[22]提出, CD24 基因沉默可显著降低细胞迁移和侵袭能力,低氧处理可上调 CD24 的表达,同时诱导胃癌细胞的运动和侵袭,相反 CD24 阴性细胞能够通过缺氧介导的 CD24 诱导获得细胞运动和侵袭能力。因此,在缺氧状态下可加快 GC 细胞的转移与侵袭。3) 体内外实验均表明[23], CD24 通过激活 STAT3 而抑制胃癌细胞凋亡,介导胃癌细胞发生与侵袭。另外, CD24 亦可通过上调 GC 癌细胞表面上皮钙粘蛋白、纤维连接蛋白和维生素 D 受体的表达促进胃癌细胞向组织侵袭。因此, CD24 的存在使得 GC 侵袭、转移加快,导致 GC 患者预后欠佳。

6. CD24 和幽门螺旋杆菌

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是一种革兰氏阴性菌,呈鞭毛状,定居于人类胃粘膜中。关于 HP 的分子结构,目前引用最多的是内外核定义模型,内核定义为六糖的线性排列,外核由一个保守的三糖和一个经 Lewis 修饰的多聚抗原所组成,其中,内外核之间由外核的三糖和内核的七糖(葡聚糖)相链接[24]。许多研究已证实[25], Hp 主要感染胃部及十二指肠,且聚集于人类胃部黏液层,当感染 Hp 后主要通过诱发炎症和免疫反应导致胃炎等胃部疾病的发生。众多实验均已证实, Hp 的长期感染是导致胃癌发生的危险因素之一,早在 19 世纪末已将 Hp 列为胃癌第一级因子,其与 GC 有着共同的流行病学特点。虽然 Hp 感染与胃癌的关系已得到证实,但 Hp 在 GC 发生发展中的相关机制仍有待进一步研究。随着 CSC 概念的不断深入及研究,有研究者提出 Hp 可通过 GCSC 诱导胃癌发生,这可能成为 Hp 诱导 GC 发生发展的重要组成部分,为胃癌的诊断和治疗提供新方法[26] Yong 等研究发现[27], Hp 感染的胃癌细胞表现出 CSC 样特性,具有更强的自我更新能力,而 Hp 主要是以激活依赖于幽门螺杆菌介导的 c 末端 Ser675 和 Ser552 残基的 c-met 和(或) akt 依赖的磷酸化而激活 Wnt/ β -连环蛋白信号通路而发挥作用。关于 CD24 与 Hp 的相关报道, Duckworth 等[28]通过免疫组化法在小鼠模型中测定小鼠胃细胞 CD24 表达,利用 Hp 能使胃体壁细胞萎缩这一特性分析 CD24 与幽门螺旋杆菌之间是否存在相关性,结果表明 CD24 缺失的小鼠壁细胞 Hp 的感染率明显低于 CD24 阳性的小鼠壁细胞,意味着 CD24 能增加胃壁细胞感染 Hp 的风险,也间接表达了 CD24 与幽门螺旋杆菌感染相关。随后, Li 等[29]发现 CD24 高表达于幽门螺杆菌感染患者中,并且提出 IL-10 与 CD24 的表达相关。目前, Hp 感染与胃癌干细胞 CD24 的相关性已有所证实,这为 GC 的诊疗提供了一条新思路。但目前为止, Hp 通过 GCSC 诱导 GC 发生发展的机制国内外相关研究及报道较少,仍需进一步研究。

7. CD24 的临床应用前景

CD24 作为胃癌干细胞表面标志物, 与胃癌的发生发展关系密切。已有大量的实验证实, CD24 阳性表达于胃黏膜中至重度不典型增生病变及良性胃黏膜肿瘤中, 高表达于胃癌组织中, 且与 GC 组织学分级、淋巴转移、远处器官转移及肿瘤浸润深度呈正相关, 可作为判断胃癌患者预后的生物指标。Takahashi 等[30]分析了 173 例胃腺癌组织中 CD24 的表达, 并与临床病理参数和患者总体生存率进行比较, 结果表明 CD24 表达上调, 且与肿瘤浸润深度、病理高分期、淋巴结转移有显著相关性, 并高表达于胃癌术后复发患者胃黏膜组织中, 提出 CD24 可作为胃癌术后复发情况的监测新指标, 是胃癌预后的潜在生物标志物, 为治疗策略提供了新的分子靶点。Niu 等[31]应用单克隆抗体 S-P 免疫组化检测正常胃黏膜、慢性胃炎、肠化生胃黏膜、胃腺癌、癌旁组织、胃间质瘤中 CD24 蛋白的表达, 结果表明 CD24 在正常胃黏膜、慢性胃炎中表达阳性率为 5.8%, 在胃间质瘤中亦无表达, 在胃癌组织中阳性表达率为 80.8%, 在肠化生胃黏膜组织中表达阳性率为 87.9%, 肠型胃癌中 CD24 蛋白阳性表达率高于弥漫型胃癌, 提出 CD24 的异常表达可能与胃癌的早期发生有关, 因而检测其表达强度有助于判断胃癌恶性程度。近期, Shi 等[32]通过研究表明, CD24 与胃黏膜肠上皮化生的严重程度呈正相关, 可以作为肠上皮化生致癌性的生物标志物。可见, CD24 在 GC 中的表达是一个早期的过程, 尤其在胃黏膜肠上皮化生中的表达尤为明显, 可作为早期发现胃癌的潜在标志物。目前, 研究者对 CD24 在判断 GC 患者预后、早期诊断方面有了不同的见解之外, 还在治疗靶点领域有了新的进展。Jiao 等[33]人通过下调 RNA 干扰 CD24 的表达, 并在体外研究其对胃癌细胞系 AGS-CD24-sirna-c2、AGS-CD24-sirna-c4 和 AGS-CD24-sirna-c5 的增殖、凋亡及对阿霉素的敏感性, 结果表明体内抑制 CD24 后 ags-CD24-sirna-c2、ags-CD24-sirna-c4 和 ags-CD24-sirna-c5 克隆减弱, 阿霉素的化疗敏感性增加, 提出 CD24 参与人胃癌 AGS 细胞的增殖、侵袭和化疗敏感性, CD24 蛋白表达下调可降低胃癌细胞的转移潜能, 增加化疗敏感性, CD24 有望成为胃癌的治疗新靶点。最新研究提出, 叶黄素通过抑制 PI3K/Akt 信号通路抑制人胃癌干细胞增殖和诱导凋亡 [34], 从而达到治疗 GC 的目的。另外, 笔者在前文中提出低氧处理可上调 CD24 的表达, 而其作用归结于线粒体 DNA, 当线粒体 DNA 缺失时则可引起肿瘤细胞的化疗耐药, 因此, 诱导线粒体 DNA 的表达及比避免低氧环境为 GC 的治疗及降低化疗耐药的发生率提供了新的思路。因此, CD24 不仅可以作为胃癌细胞异质性的标志, 还可以作为胃癌细胞侵袭性的检测指标, 为早期发现异型增生、判断胃癌患者预后及提供胃癌治疗靶点提供了一定的依据。

8. 结论

综上所述, 在全球消化系统肿瘤高发的背景之下, GCSC 的发现为肿瘤的二级预防提供了新的思路。CD24 作为 GCSC 常见的标志物, 引起了国内外学者的广泛关注, 但目前国内外关于 CD24 在 GC 的研究尚不完善, 关于 CD24 在 GC 中的表达及作用机制国内外学者尚存在不同意见。研究表明, CD24 不仅可通过参与调节多条信号通路促进肿瘤细胞与周围基质黏附、调节上皮细胞向间叶细胞转化, 还可在基因层面调控介导 GC 的增殖、侵袭及转移。大量实验证实, CD24 在 GC 中呈过量表达参与肿瘤的发生发展, 且与肿瘤分期、分级及淋巴转移呈正相关, 可作为判断肿瘤预后的独立指标。同时, 研究发现 CD24 的异常表达与 GC 的早期发生有关, 尤其在胃黏膜肠上皮化生中的表达尤为明显, 可作为早期发现胃癌的潜在标志物, 这为 CD24 是否能从 GC 患者体液、粪便、尿液及外周血等中检测到以作为 GC 的早期筛查和诊断标志物投入至临床应用提供了一个新思路, 有待大样本实验证实其实用性。另外, CD24 在 GC 中被认为是一个潜在的治疗靶点, 不仅在阻止 GC 细胞增殖、侵袭及转移方面有重要作用, 还在增加化疗药物敏感性方面也发挥相应的作用。近年来, 随着 Eb 病毒相关性胃病(Epstein-Barr virus associated gastric

disease, EBVaGC)的临床病例的不断增多及干细胞学说领域的不断扩大, GCSC 在 EBVaGC 中的治疗也成为研究热点。Hui 等[35]利用肿瘤球体法从 EBVaGC 细胞株 SNU-719 中分离出类 CSC 球形细胞(SFCs),并在异种移植小鼠模型中证实这些 SFCs 比亲代 SNU-719 细胞具有更强的致瘤性,而这些 SFCs 为呈现 CD44 + CD24⁻/低表达,因此,我们可以利用 EBVaGC 中 CSC 的存在和免疫耐受性,并以 CSC 为靶点开发新的抗 EBVaGC 策略,而 CD24 在 EBVaGC 中发挥的作用机制相关研究较少,有待进一步研究以期成为 EBVaGC 治疗的新靶点。总之,CD24 具有较强的临床实用性,值得研究者进一步探索。

基金项目

青海省消化系统疾病临床医学研究中心(2019-SF-L3); 规范化大型胃癌队列的建立及可用性研究(2017YFC0908300)。

参考文献

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] 曹毛毛, 李贺, 孙殿钦, 何思怡, 雷林, 彭绩, 陈万青. 2000~2019 年中国胃癌流行病学趋势分析[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(1): 102-109.
- [3] 张勐, 陈砚凝. CD24 与消化道肿瘤的关系[J]. 食管外科电子杂志, 2014, 2(2): 60-62.
- [4] Tarhriz, V., Bandehpour, M., Dastmalchi, S., Ouladsahebmadarek, E., Zarredar, H. and Eyvazi, S. (2019) Overview of CD24 as a New Molecular Marker in Ovarian Cancer. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 2134-2142. <https://doi.org/10.1002/jcp.27581>
- [5] Sagiv, E. and Arber, N. (2008) The Novel Oncogene CD24 and Its Arising Role in the Carcinogenesis of the GI Tract: From Research to Therapy. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **2**, 125-133. <https://doi.org/10.1586/17474124.2.1.125>
- [6] Peiris-Pagès, M., Martinez-Outschoorn, U.E., Pestell, R.G., Sotgia, F. and Lisanti, M.P. (2016) Cancer Stem Cell Metabolism. *Breast Cancer Research*, **18**, Article No. 55. <https://doi.org/10.1186/s13058-016-0712-6>
- [7] Battle, E. and Clevers, H. (2017) Cancer Stem Cells Revisited. *Nature Medicine*, **23**, 1124-1134. <https://doi.org/10.1038/nm.4409>
- [8] Han, M.-E., Jeon, T.-Y., Hwang, S.-H., et al. (2011) Cancer Spheres from Gastric Cancer Patients Provide an Ideal Model System for Cancer Stem Cell Research. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **68**, Article No. 3589. <https://doi.org/10.1007/s00018-011-0672-z>
- [9] Xia, P. and Xu, X.Y. (2017) Epithelial-Mesenchymal Transition and Gastric Cancer Stem Cell. *Tumor Biology*, **39**, 1010428317698373. <https://doi.org/10.1177/1010428317698373>
- [10] 谢玉欣, 马臻棋. 结直肠癌早期诊断的新思路[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(80): 54-55.
- [11] Fujikuni, N., Yamamoto, H., Tanabe, K., et al. (2014) Hypoxia-Mediated CD24 Expression Is Correlated with Gastric Cancer Aggressiveness by Promoting Cell Migration and Invasion. *Cancer Science*, **105**, 1411-1420. <https://doi.org/10.1111/cas.12522>
- [12] Wang, X., Zou, F., Deng, H., et al. (2014) Characterization of Sphere-Forming Cells with Stem-Like Properties from the Gastric Cancer Cell Lines MKN45 and SGC7901. *Molecular Medicine Reports*, **10**, 2937-2941. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2601>
- [13] 韩方征, 张潇霖, 董唯一, 谢云亭. 肿瘤干细胞标志物 CD24、CD44 在胃癌组织中的共表达及患者临床病理参数和预后[J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(29): 4625-4630.
- [14] Wu, J.X., Zhao, Y.Y., Wu, X. and An, H.X. (2014) Clinicopathological and Prognostic Significance of CD24 Overexpression in Patients with Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*, **9**, e114746. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114746>
- [15] Yong, C.-S., Ou Yang, C.-M., Chou, Y.-H., Liao, C.-S., Lee, C.-W. and Lee, C.-C. (2012) CD44/CD24 Expression in Recurrent Gastric Cancer: A Retrospective Analysis. *BMC Gastroenterology*, **12**, Article No. 95. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-12-95>
- [16] Zhao, H., Wen, J., Dong, X., et al. (2017) Identification of AQP3 and CD24 as Biomarkers for Carcinogenesis of Gas-

- tric Intestinal Metaplasia. *Oncotarget*, **8**, 63382-63391. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18817>
- [17] Deng, W., Gu, L., Li, X., *et al.* (2016) CD24 Associates with EGFR and Supports EGF/EGFR Signaling via RhoA in Gastric Cancer Cells. *Journal of Translational Medicine*, **14**, Article No. 32. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0787-y>
- [18] Su, N., Peng, L., Xia, B., *et al.* (2012) Lyn Is Involved in CD24-Induced ERK1/2 Activation in Colorectal Cancer. *Molecular Cancer*, **11**, Article No. 43. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-11-43>
- [19] Muppala, S., Mudduluru, G., Leupold, J.H., Buergy, D., Sleeman, J.P. and Allgayer, H. (2013) CD24 Induces Expression of the Oncomir miR-21 via Src, and CD24 and Src Are Both Post-Transcriptionally Downregulated by the Tumor Suppressor miR-34a. *PLoS ONE*, **8**, e59563. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059563>
- [20] Lim, J., Lee, K.M., Shim, J. and Shin, I. (2014) CD24 Regulates Stemness and the Epithelial to Mesenchymal Transition through Modulation of Notch1 mRNA Stability by p38MAPK. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **558**, 120-126. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2014.06.022>
- [21] Zeng, C., Chen, T., Zhang, Y. and Chen, Q. (2017) Hedgehog Signaling Pathway Regulates Ovarian Cancer Invasion and Migration via Adhesion Molecule CD24. *Journal of Cancer*, **8**, 786-792. <https://doi.org/10.7150/jca.17712>
- [22] Terzioğlu, G., Türksoy, Ö. and Bayrak, Ö.F. (2018) Identification of An mtDNA Setpoint Associated with Highest Levels of CD44 Positivity and Chemoresistance in HGC-27 and MKN-45 Gastric Cancer Cell Lines. *Cell Journal*, **20**, 312-317.
- [23] Wang, Y.C., Wang, J.L., Kong, X., *et al.* (2014) CD24 Mediates Gastric Carcinogenesis and Promotes Gastric Cancer Progression via STAT3 Activation. *Apoptosis*, **19**, 643-656. <https://doi.org/10.1007/s10495-013-0949-9>
- [24] Li, H., Liao, T., Debowski, A.W., *et al.* (2016) Lipopolysaccharide Structure and Biosynthesis in *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*, **21**, 445-461. <https://doi.org/10.1111/hel.12301>
- [25] Reshetnyak, V.I. and Reshetnyak, T.M. (2017) Significance of Dormant Forms of *Helicobacter pylori* in Ulcerogenesis. *World Journal of Gastroenterology*, **23**, 4867-4878. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i27.4867>
- [26] 杨静, 王军, 路红, 任茜, 王玉平, 关泉林, 周永宁. 幽门螺杆菌通过胃癌干细胞诱导胃癌发生的机制[J]. 医学综述, 2021, 27(1): 84-89.
- [27] Yong, X., Tang, B., Xiao, Y.F., *et al.* (2016) *Helicobacter pylori* Upregulates Nanog and Oct4 via Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway to Promote Cancer Stem Cell-Like Properties in Human Gastric Cancer. *Cancer Letters*, **374**, 292-303. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.02.032>
- [28] Duckworth, C.A., Clyde, D. and Pritchard, D.M. (2012) CD24 Is Expressed in Gastric Parietal Cells and Regulates Apoptosis and the Response to *Helicobacter felis* Infection in the Murine Stomach. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **303**, G915-G926. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00068.2012>
- [29] Li, G., Wulan, H., Song, Z., *et al.* (2015) Regulatory B Cell Function Is Suppressed by Smoking and Obesity in H. pylori-Infected Subjects and Is Correlated with Elevated Risk of Gastric Cancer. *PLoS ONE*, **10**, e0134591. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134591>
- [30] Takahashi, M., Nakajima, M., Ogata, H., *et al.* (2013) CD24 Expression Is Associated with Progression of Gastric Cancer. *Hepatogastroenterology*, **60**, 653-658.
- [31] 牛建华, 董晓刚, 木拉提, 袁明, 赵瑾. CD24 在胃癌及癌前病变中的表达及意义[J]. 农垦医学, 2009, 31(2): 129-132.
- [32] 石颖鹏, 王敏娟, 李程亮. 肠化生相关分子与胃癌的发生和进展研究概况[J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(7): 958-961.
- [33] Jiao, X.L., Zhao, C., Niu, M. and Chen, D. (2013) Downregulation of CD24 Inhibits Invasive Growth, Facilitates Apoptosis and Enhances Chemosensitivity in Gastric Cancer AGS Cells. *European Review for Medical and Pharmaceutical Sciences*, **17**, 1709-1715.
- [34] 杜锐玲. 叶黄素通过 PI3K/AKT 信号通路调控胃癌干细胞增殖与凋亡[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(29): 4593-4598.
- [35] Hui, D., Chen, J., Jiang, Y., *et al.* (2020) CD44⁺CD24^{-low} Sphere-Forming Cells of EBV-Associated Gastric Carcinomas Show Immunosuppressive Effects and Induce Tregs Partially through Production of PGE2. *Experimental Cell Research*, **390**, 111968. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2020.111968>