

ALDH1A1、ALDH1A3与胃癌发生发展关系的研究综述

——表达特征、预后价值及二者协同作用研究现状

刘纪媛¹, 邵智慧^{2*}

¹华北理工大学临床医学院, 河北 唐山

²华北理工大学附属医院胃肠肿瘤外科二科, 河北 唐山

收稿日期: 2026年7月31日; 录用日期: 2026年8月26日; 发布日期: 2026年9月3日

摘要

乙醛脱氢酶(ALDH)家族是调控细胞醛代谢、氧化还原稳态的关键酶系, 其中ALDH1A1、ALDH1A3作为核心肿瘤干细胞标志物, 在胃癌等恶性肿瘤发生发展中发挥核心作用。本文系统梳理ALDH家族整体生物学功能, 分别阐述ALDH1A1、ALDH1A3在多类实体肿瘤中的表达特征、分子机制与临床价值: ALDH1A1高表达与胃癌肿瘤分期、分化程度、淋巴结转移及化疗耐药密切相关, 可独立评估患者预后, 通过调控氧化还原平衡、Notch通路促进肿瘤增殖侵袭; ALDH1A3参与肿瘤代谢重编程, 介导5-氟尿嘧啶等药物耐受, 调控肿瘤相关巨噬细胞极化参与免疫逃逸。二者存在代谢层面协同调控关系, 联合高表达会强化胃癌干细胞干性、侵袭转移与治疗抵抗, 具备联合诊断与联合靶向干预潜力。现有研究仍存在短板: 二者在胃癌中完整分子通路未完全解析、相互协同作用机制缺乏系统验证, 相关机制研究较为匮乏。深入挖掘ALDH1A1、ALDH1A3在胃癌中的交互调控网络, 能够为胃癌早期筛查、预后评估及新型联合靶向治疗提供理论依据。

关键词

乙醛脱氢酶1A1, 乙醛脱氢酶1A3, 胃癌, 肿瘤干细胞, 化疗耐药, 预后, 协同作用

A Review of the Relationship between ALDH1A1, ALDH1A3 and the Occurrence and Progression of Gastric Cancer

—Research Status of Expression Characteristics, Prognostic Value and Their Synergistic Effect

Jiuyan Liu¹, Zhihui Tai^{2*}

*通讯作者。

¹School of Clinical Medicine, North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei²Department II of Gastrointestinal Tumor Surgery, Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

Received: July 31, 2026; accepted: August 26, 2026; published: September 3, 2026

Abstract

The aldehyde dehydrogenase (ALDH) family is a key enzyme system regulating cellular aldehyde metabolism and redox homeostasis. As core markers of cancer stem cells, ALDH1A1 and ALDH1A3 exert vital functions in the initiation and progression of malignant tumors including gastric cancer. This paper systematically reviews the overall biological functions of the ALDH family, and elaborates on the expression profiles, molecular mechanisms and clinical values of ALDH1A1 and ALDH1A3 in various solid tumors respectively. High expression of ALDH1A1 is closely correlated with tumor stage, differentiation, lymph node metastasis and chemoresistance in gastric cancer, which serves as an independent prognostic factor and facilitates tumor proliferation and invasion by modulating redox balance and Notch signaling pathway. ALDH1A3 participates in tumor metabolic reprogramming, mediates tolerance to chemotherapeutic agents such as 5-fluorouracil, and regulates the polarization of tumor-associated macrophages to induce immune escape. ALDH1A1 and ALDH1A3 exert synergistic regulatory effects at the metabolic level; their concurrent overexpression strengthens stemness, invasion, metastasis and therapeutic resistance of gastric cancer cells, showing great potential for combined diagnosis and combinatorial targeted therapy. Current researches still have limitations: the complete molecular pathways of the two genes in gastric cancer have not been fully clarified, and systematic verification of their synergistic mechanisms is insufficient. Further exploration of the interactive regulatory network between ALDH1A1 and ALDH1A3 in gastric cancer can provide theoretical basis for early screening, prognostic evaluation and novel combinatorial targeted therapy of gastric cancer.

Keywords

ALDH1A1, ALDH1A3, Gastric Cancer, Cancer Stem Cells, Chemoresistance, Prognosis, Synergistic Effect

Copyright © 2026 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. ALDH 基因在胃癌中的表达

1.1. 乙醛脱氢酶家族(ALDH)在胃癌中的作用

乙醛脱氢酶(ALDH)家族是一组重要的酶,广泛参与细胞内的代谢过程,尤其是在酒精代谢和细胞内毒素清除方面。ALDH 在多种肿瘤的发生和发展中发挥着关键作用,尤其是在癌症干细胞(CSC)特性、耐药性及肿瘤微环境的调控中。乙醛脱氢酶家族有 17 种同工酶,在体内分布较广,以 ALDH1~4 较为常见[1]。发现其中 ALDH1 是机体内干细胞(包括正常干细胞和肿瘤干细胞)生长和分化的必要物质之一,可以当作鉴定干细胞的标志物[2]。

醛脱氢酶(ALDHs)是以 NAD (烟酰胺腺嘌呤二核苷酸)或 NADP (烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸)为辅酶,

将醛氧化成相应的羧酸[3]。它们一般具有一个或多个 NAD(P)⁺结合位点和催化位点。其中, NAD(P)⁺结合位点用于结合辅助因子 NAD(P)⁺, 而催化位点则用于催化醛的氧化反应。ALDHs 包括一个广泛的代谢酶超家族, 其中包含 19 个亚型。有研究表明, 与肿瘤干细胞 (CSC) 相关的亚型有 ALDH1A1、ALDH1A3、ALDH3A1、ALDH5A1、ALDH7A1 和 ALDH18A1 [4]。尽管 ALDHs 存在于 CSC 中, 但这种酶已成功用于识别和分离来自多种肿瘤来源的具有 CSC 特性的细胞群[5]。CSC 被认为对肿瘤起源、治疗抵抗、复发和转移相关[6], 由于 CSC 其独特的特性, 通过膜转运蛋白的高表达与静止状态抵抗化疗药物, 进而促进肿瘤进展[7]。

ALDH 家族中的 ALDH1A1 和 ALDH1A3 被认为是肿瘤干细胞的标志物, 尤其是在胃癌等多种恶性肿瘤中。研究表明, ALDH1A1 的高表达与肿瘤的侵袭性和转移性密切相关。具体而言, ALDH1A1 在胃癌组织中的表达水平与肿瘤的分期和分化程度呈正相关, 且其表达水平的升高与患者的预后不良相关[8]。此外, ALDH1A1 还被发现与化疗耐药性相关, 可能通过增强肿瘤细胞的存活能力来促进耐药性的发展[9]。

ALDH1A3 同样在多种肿瘤中表现出重要的生物学功能。研究发现, ALDH1A3 在胃癌细胞中被上调, 且其表达与肿瘤细胞的耐药性密切相关。具体而言, ALDH1A3 的高表达与抗癌药物耐受性相关, 可能通过调节细胞内的代谢途径来影响肿瘤细胞的生长和存活[10]。在抗癌药物治疗后, ALDH1A3 的表达上调被认为是肿瘤细胞适应性反应的一部分, 提示其可能是治疗靶点之一。

此外, ALDH 家族成员在肿瘤微环境中的作用也逐渐受到关注。ALDH 通过调节细胞内的氧化还原状态和代谢途径, 影响肿瘤微环境的形成和维持。研究表明, ALDH1A1 和 ALDH1A3 的表达与肿瘤相关巨噬细胞的功能密切相关, 可能通过调节免疫逃逸机制来促进肿瘤的进展[11]。这种相互作用不仅影响肿瘤细胞的生长, 还可能影响肿瘤的转移能力。

总之, ALDH 家族在肿瘤的发生、发展及耐药性中发挥着重要作用。通过调节肿瘤干细胞特性、影响肿瘤微环境以及参与药物耐受性机制, ALDH 家族成员成为癌症研究中的重要靶点。未来的研究将进一步揭示 ALDH 在不同肿瘤类型中的具体作用机制, 为癌症的早期诊断和治疗提供新的思路。

1.2. ALDH1 家族成员 A1 在胃癌中的研究进展

ALDH1 作为 ALDHs 家族成员之一, 基因位于 9q21 染色体, 编码超过 500 个氨基酸残基。ALDH1 在辅酶 I 的作用下, 可以催化包括乙醛在内的某些一级或二级、醛和酮的脱氢反应[12]。随着肿瘤干细胞研究的不断深入, 许多学者发现 ALDH1 在实体瘤中的表达与患者的预后存在密切的关联性, 如乳腺癌、肺癌、前列腺癌等, 且 ALDH1 在上述各类肿瘤组织中均存在过表达现象[13]。乙醛脱氢酶 1 家族成员 A1 (ALDH1A1) 是一种重要的酶, 参与细胞内乙醛的代谢, 近年来在肿瘤研究中受到广泛关注。ALDH1A1 在多种肿瘤类型中被发现具有重要的生物学功能, 尤其是在肿瘤干细胞的维持和肿瘤的耐药性方面发挥着关键作用。

ALDH1A1 的表达与肿瘤的发生和发展密切相关。研究表明, ALDH1A1 在多种癌症中呈现上调, 尤其是在乳腺癌、肺癌和前列腺癌等恶性肿瘤中, 其高表达与肿瘤的侵袭性和转移性相关[14]。在前列腺癌中, ALDH1A1 被认为是肿瘤干细胞的标志物, 参与了肿瘤的自我更新和耐药机制的形成。研究发现, ALDH1A1 的表达与肿瘤细胞的干性特征密切相关, 促进了肿瘤的异质性和耐药性的发展[14]。

在肿瘤微环境中, ALDH1A1 的功能也得到了进一步的研究。它通过调节细胞内的氧化还原状态, 影响肿瘤细胞的增殖和存活。ALDH1A1 的上调能够增强肿瘤细胞对化疗药物的耐受性, 导致治疗效果的降低。研究显示, 抑制 ALDH1A1 的表达可以显著提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性, 提示其作为潜在的治疗靶点[15]。

此外, ALDH1A1 还参与了肿瘤细胞的迁移和侵袭过程。通过调节与细胞黏附和运动相关的信号通路, ALDH1A1 能够促进肿瘤细胞的转移能力。研究发现, ALDH1A1 的过表达与肿瘤细胞的侵袭性增强相关, 进一步支持了其在肿瘤进展中的重要作用[14]。

ALDH1A1 的研究不仅为理解肿瘤生物学提供了新的视角, 也为肿瘤的早期诊断和治疗提供了潜在的靶点。未来的研究将进一步探讨 ALDH1A1 在不同肿瘤类型中的具体机制及其作为治疗靶点的应用前景。

1.3. ALDH1 家族成员 A3 在胃癌中的研究进展

乙醛脱氢酶 1 家族成员 A3 (ALDH1A3)作为乙醛脱氢酶家族的一员, 近年来在肿瘤研究中逐渐受到关注。ALDH1A3 在细胞内主要负责将乙醛转化为乙酸, 参与细胞的代谢过程。研究表明, ALDH1A3 在多种肿瘤类型中表现出异常的表达模式。

研究发现, ALDH1A3 的表达水平在恶性肿瘤病理切片中表达明显, 提示其可能作为潜在的生物标志物用于恶性肿瘤的早期诊断。此外, ALDH1A3 还被认为在肿瘤干细胞的维持和增殖中发挥重要作用, 可能通过调控干细胞相关信号通路影响肿瘤的发生和发展。

ALDH1A3 的功能研究表明, 其在肿瘤细胞的代谢重编程中起着关键作用。通过调节细胞内的氧化还原状态, ALDH1A3 能够影响肿瘤细胞的增殖和存活。研究显示, 抑制 ALDH1A3 的表达可以显著降低肿瘤细胞的增殖能力, 并增强其对化疗药物的敏感性, 这为肿瘤治疗提供了新的思路。ALDH1A3 还可能通过调节细胞周期相关蛋白的表达, 影响细胞的增殖和凋亡过程。

在肿瘤微环境中, ALDH1A3 的表达也与肿瘤相关巨噬细胞的功能密切相关。研究发现, ALDH1A3 能够通过调节巨噬细胞的极化状态, 影响肿瘤的免疫逃逸机制。这一发现为肿瘤免疫治疗提供了新的靶点, 提示通过调节 ALDH1A3 的表达可能增强肿瘤免疫治疗的效果。

ALDH1A3 在肿瘤中的研究进展表明, 其不仅在肿瘤的发生和发展中发挥重要作用, 还可能成为新的治疗靶点。未来的研究将进一步揭示 ALDH1A3 在不同肿瘤类型中的具体作用机制, 为肿瘤的早期诊断和个体化治疗提供新的策略。

1.4. ALDH1A1 与 ALDH1A3 在胃癌中的协同作用研究

乙醛脱氢酶 1 家族成员 A1 (ALDH1A1)和乙醛脱氢酶 1 家族成员 A3 (ALDH1A3)是两种重要的酶, 广泛参与细胞的代谢过程, 尤其是在肿瘤微环境中发挥着关键作用。ALDH1A1 和 ALDH1A3 在多种肿瘤类型中均有表达, 因此研究两者在癌变过程中的共同作用方式尤为重要。

ALDH1A1 在多种癌症中被认为是一个重要的生物标志物。研究表明, ALDH1A1 的高表达与肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力增强相关。例如, 在结直肠癌中, ALDH1A1 的表达水平与肿瘤的转移能力呈正相关, 且其通过激活 Notch 信号通路促进肿瘤细胞的生长和发展[16]。此外, ALDH1A1 还被发现能够通过调节细胞内的氧化还原状态, 影响肿瘤细胞对化疗药物的耐受性, 从而导致治疗失败[17]。

ALDH1A3 同样在多种肿瘤中发挥着重要作用。研究显示, ALDH1A3 不仅参与了细胞的代谢调节, 还在肿瘤细胞的增殖和存活中起到关键作用。特别是在胰腺癌中, ALDH1A3 的表达与肿瘤的侵袭性和预后不良相关, 其通过促进糖代谢和调节细胞周期相关基因的表达, 增强了肿瘤细胞的生长能力[18]。此外, ALDH1A3 的上调还与肿瘤微环境中的炎症反应密切相关, 可能通过调节肿瘤相关巨噬细胞的功能, 影响肿瘤的免疫逃逸机制[19]。

ALDH1A1 与 ALDH1A3 之间的协同作用在肿瘤的发生和发展中也逐渐受到关注。研究表明, 这两种酶在肿瘤细胞中可能通过相互调节, 形成一个复杂的代谢网络。例如, ALDH1A1 的表达可能影响 ALDH1A3 的活性, 反之亦然, 这种相互作用可能在肿瘤细胞的代谢重编程中起到重要作用。通过调节细

胞内的 NAD⁺水平和氧化还原状态, 这两种酶可能共同促进肿瘤细胞的生存和增殖[20]。

在临床研究中, ALDH1A1 和 ALDH1A3 的联合检测被认为是评估肿瘤预后的重要指标。高水平的 ALDH1A1 和 ALDH1A3 表达常常与肿瘤的侵袭性和不良预后相关, 因此, 针对这两种酶的靶向治疗策略可能为肿瘤治疗提供新的思路。例如, 抑制 ALDH1A1 和 ALDH1A3 的活性可能会增强肿瘤细胞对化疗的敏感性, 从而提高治疗效果[21]。

ALDH1A1 和 ALDH1A3 在肿瘤中的协同作用为我们理解肿瘤的代谢特征和治疗抵抗机制提供了新的视角。未来的研究将进一步探讨这两种酶在不同肿瘤类型中的具体作用机制, 为肿瘤的早期诊断和个体化治疗提供新的策略。

1.5. 胃癌中 ALDH1A1 和 ALDH1A3 的表达相关性

乙醛脱氢酶(ALDH)家族是一个重要的酶类家族, 参与多种生物学过程, 包括细胞代谢、解毒和干细胞特性维持。ALDH1A1 和 ALDH1A3 是 ALDH 家族中的两个关键成员, 近年来的研究表明它们在胃癌的发生和发展中扮演着重要角色。

研究发现, ALDH1A1 在胃癌组织中的表达显著高于正常胃组织, 其表达水平与肿瘤的分化程度和临床分期呈正相关。具体而言, ALDH1A1 的高表达与肿瘤的 T/N 分期(肿瘤浸润深度和淋巴结转移)相关, 且在预后分析中, ALDH1A1 的表达被认为是独立的预后因素[8]。此外, ALDH1A1 还被认为是胃癌干细胞的标志物, 参与维持肿瘤的干细胞特性, 从而促进肿瘤的侵袭和转移。

与 ALDH1A1 相比, ALDH1A3 的表达在胃癌中的作用也逐渐受到关注。研究表明, ALDH1A3 在胃癌细胞中的表达与化疗耐药性相关, 尤其是在接受 5-氟尿嘧啶(5-FU)等化疗药物治疗的患者中, ALDH1A3 的高表达与肿瘤细胞的存活和增殖能力增强有关[10]。此外, ALDH1A3 的表达还与肿瘤微环境的变化密切相关, 可能通过调节肿瘤相关信号通路影响肿瘤的生长和转移。

在胃癌的研究中, ALDH1A1 和 ALDH1A3 的协同作用也引起了研究者的关注。两者的共同表达可能增强肿瘤细胞的干细胞特性, 促进肿瘤的侵袭性和耐药性。例如, 有研究指出, ALDH1A1 和 ALDH1A3 的高表达可能通过相互作用调节肿瘤细胞的代谢状态, 从而影响其对化疗的反应[9]。这种协同作用为胃癌的治疗提供了新的思路, 针对这两个酶的联合抑制可能成为一种有效的治疗策略。

ALDH1A1 和 ALDH1A3 在胃癌中的表达相关性及其对肿瘤生物学行为的影响, 提示它们可能作为潜在的生物标志物和治疗靶点。未来的研究应进一步探讨这两种酶在胃癌中的具体机制, 以期为临床治疗提供新的策略和依据, 见表 1。

Table 1. ALDH1A1 vs ALDH1A3
表 1. ALDH1A1 与 ALDH1A3

对比项目	ALDH1A1	ALDH1A3
基因表达趋势 (癌 vs 正常)	mRNA: 胃癌中下调; 蛋白(IHC): 多数研究胃癌组织上调	mRNA: 胃癌中上调; 蛋白: 胃癌组织高表达, 低分化癌更显著
蛋白水平临床结论 (IHC)	多数临床小样本: ALDH1A1 蛋白高表达→更深浸润、淋巴结转移、复发率升高、预后差(与 mRNA 结论相反)	蛋白高表达: 肿瘤低分化、干细胞干性强、5-FU 化疗耐药、侵袭转移能力增强, 提示不良预后, mRNA 与蛋白趋势基本一致 PMC
作为治疗靶点潜力	存在争议: mRNA 提示保护作用, 蛋白提示促癌; 抑制剂研究多集中在其他肿瘤, 胃癌靶向证据不足	潜力更高: 多个研究支持 ALDH1A3 是胃癌 ALDH 活性主要贡献亚型; 敲低可抑制成瘤与耐药, 是胃癌潜在预后标志物与治疗靶点

续表

与 T/N 分期关系	部分 IHC 研究：高表达与更深浸润、淋巴结转移相关($P < 0.05$)；转录组分层后结论不一	多数研究：高表达关联更晚分期、淋巴结转移；晚期($\geq$ III 期)表达趋势升高
与分化程度关系	结论不一致：部分研究关联低分化，部分肠型高分化中高表达提示预后好	一致性较高：中低分化组织显著上调，与低分化正相关

2. 目前面对的挑战

2.1. ALDH1A1 和 ALDH1A3 在胃癌中的具体功能尚未完全阐明

乙醛脱氢酶 1 家族成员 A1 (ALDH1A1)和乙醛脱氢酶 1 家族成员 A3 (ALDH1A3)是乙醛脱氢酶家族中的重要成员，参与细胞内乙醛的代谢过程。尽管已有研究表明这两种酶在多种癌症中的表达与肿瘤的发生和发展密切相关，但其在胃癌中的具体功能仍未得到充分阐明。ALDH1A1 和 ALDH1A3 在胃癌细胞中的表达水平及其对肿瘤细胞生物学行为的影响尚需深入研究。

目前的研究显示，ALDH1A1 在多种类型的癌症中表现出促进肿瘤细胞增殖和转移的作用。其通过调节细胞内的氧化还原状态和影响细胞周期相关蛋白的表达，可能在胃癌的发生发展中发挥重要作用。然而，关于 ALDH1A1 在胃癌中的具体机制仍然缺乏系统的研究，尤其是在其与其他信号通路的交互作用方面。

ALDH1A3 的研究相对较少，尽管有证据表明其在某些癌症中可能作为肿瘤干细胞的标志物。ALDH1A3 的表达与肿瘤的侵袭性和转移性相关，但在胃癌中的具体作用机制尚未明确。研究表明，ALDH1A3 可能通过调节细胞的代谢状态和影响细胞的自我更新能力来参与肿瘤的发生发展，但缺乏针对胃癌的特定研究。

此外，ALDH1A1 和 ALDH1A3 的协同作用在胃癌中的研究也相对匮乏。两者可能通过相互调节影响肿瘤细胞的生物学特性，但目前尚无明确的证据支持这一假设。未来的研究需要集中于探讨这两种酶在胃癌中的共同作用机制，以便更好地理解其在肿瘤发生发展中的角色。

因此，尽管 ALDH1A1 和 ALDH1A3 在胃癌中的潜在作用引起了研究者的关注，但其具体功能及相互作用仍需进一步的实验和临床研究来阐明。这将为胃癌的早期诊断和靶向治疗提供新的思路 and 依据。

2.2. ALDH1A1 与 ALDH1A3 的协同作用机制研究较少

乙醛脱氢酶 1 家族成员 A1 (ALDH1A1)和乙醛脱氢酶 1 家族成员 A3 (ALDH1A3)在多种肿瘤的发生和发展中扮演着重要角色。尽管已有研究表明这两种酶在不同类型癌症中的表达与预后相关，但它们之间的协同作用机制仍然缺乏深入的探讨。

研究显示，ALDH1A1 能够通过调节细胞的代谢途径，促进癌细胞的生存和增殖。例如，ALDH1A1 通过增强 NADH 的生成，参与细胞的能量代谢，从而支持肿瘤细胞的快速增殖[22]。此外，ALDH1A1 还被发现能够通过激活 Notch 信号通路，促进肿瘤细胞的迁移和侵袭[16]。

相较之下，ALDH1A3 的研究相对较少，但其在肿瘤微环境中的作用逐渐受到关注。ALDH1A3 不仅参与了视黄醇的代谢，还在调节细胞的氧化还原状态中发挥重要作用。研究表明，ALDH1A3 的表达与肿瘤细胞的耐药性相关，尤其是在化疗后，ALDH1A3 的上调可能导致肿瘤细胞对药物的耐受性增强[23]。此外，ALDH1A3 在胃癌中的高表达与患者的预后不良相关，提示其可能作为潜在的治疗靶点[24]。

尽管 ALDH1A1 和 ALDH1A3 在各自的研究中显示出重要的生物学功能，但它们之间的相互作用及其对肿瘤生物学的影响尚未得到充分阐明。初步研究表明，这两种酶可能通过共同调节代谢途径和信号

通路, 协同影响肿瘤细胞的生长和转移。例如, ALDH1A1 和 ALDH1A3 可能通过调节细胞内的 NAD⁺/NADH 比率, 影响细胞的能量代谢和氧化还原状态, 从而共同促进肿瘤的进展。

目前, 针对 ALDH1A1 与 ALDH1A3 的协同作用机制的研究仍然较为稀缺, 未来的研究应集中于探讨这两种酶在肿瘤微环境中的相互作用及其对肿瘤细胞生物学特性的影响。这将为理解肿瘤的发生发展提供新的视角, 并可能为肿瘤的治疗提供新的靶点。

参考文献

- [1] Deng, Y., Zhou, J., Fang, L., Cai, Y., Ke, J., Xie, X., *et al.* (2014) ALDH1 Is an Independent Prognostic Factor for Patients with Stages II-III Rectal Cancer after Receiving Radiochemotherapy. *British Journal of Cancer*, **110**, 430-434. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.767>
- [2] Ajani, J.A., Wang, X., Song, S., Suzuki, A., Taketa, T., Sudo, K., *et al.* (2014) ALDH-1 Expression Levels Predict Response or Resistance to Preoperative Chemoradiation in Resectable Esophageal Cancer Patients. *Molecular Oncology*, **8**, 142-149. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2013.10.007>
- [3] Muzio, G., Maggiora, M., Paiuzzi, E., Oraldi, M. and Canuto, R.A. (2012) Aldehyde Dehydrogenases and Cell Proliferation. *Free Radical Biology and Medicine*, **52**, 735-746. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.11.033>
- [4] Lavudi, K., Nuguri, S.M., Pandey, P., Kokkanti, R.R. and Wang, Q. (2024) ALDH and Cancer Stem Cells: Pathways, Challenges, and Future Directions in Targeted Therapy. *Life Sciences*, **356**, Article 123033. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.123033>
- [5] Toledo-Guzmán, M.E., Hernández, M.I., Gómez-Gallegos, Á.A. and Ortiz-Sánchez, E. (2019) ALDH as a Stem Cell Marker in Solid Tumors. *Current Stem Cell Research & Therapy*, **14**, 375-388. <https://doi.org/10.2174/1574888x13666180810120012>
- [6] Takaishi, S., Okumura, T., Tu, S., Wang, S.S.W., Shibata, W., Vigneshwaran, R., *et al.* (2009) Identification of Gastric Cancer Stem Cells Using the Cell Surface Marker Cd44. *Stem Cells*, **27**, 1006-1020. <https://doi.org/10.1002/stem.30>
- [7] Hsieh, H., Yu, M., Cheng, L., Yeh, T. and Tsai, M. (2022) Molecular Mechanism of Therapeutic Approaches for Human Gastric Cancer Stem Cells. *World Journal of Stem Cells*, **14**, 76-91. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v14.i1.76>
- [8] Liu, W., Liu, W., Gao, M., Zhang, Y. and Gu, K. (2019) Expression of ALDH1A1 and CD133 Is Associated with the Prognosis and Effect of Different Chemotherapeutic Regimens in Gastric Cancer. *Oncology Letters*, **18**, 4573-4582. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10798>
- [9] Ma, Y., Xue, H., Wang, W., Yuan, Y. and Liang, F. (2020) The miR-567/RPL15/TGF- β /Smad Axis Inhibits the Stem-Like Properties and Chemo-Resistance of Gastric Cancer Cells. *Translational Cancer Research*, **9**, 3539-3549. <https://doi.org/10.21037/tcr.2020.04.13>
- [10] Lee, J., Mashima, T., Kawata, N., Yamamoto, N., Morino, S., Inaba, S., *et al.* (2024) Pharmacologic Targeting of Histone H3K27 Acetylation/BRD4-Dependent Induction of ALDH1A3 for Early-Phase Drug Tolerance of Gastric Cancer. *Cancer Research Communications*, **4**, 1307-1320. <https://doi.org/10.1158/2767-9764.crc-23-0639>
- [11] Shiozaki, A., Kudou, M., Takemoto, K., Shimizu, H., Kosuga, T. and Otsuji, E. (2023) Identification of Ion Channel/Transporter Expression Profiles in Digestive Cancer Stem Cells for Novel Targeting Therapy. *Folia Pharmacologica Japonica*, **158**, 469-474. <https://doi.org/10.1254/fpj.23055>
- [12] Tulake, W., Yuemaier, R., Sheng, L., Ru, M., Lidifu, D. and Abudula, A. (2018) Upregulation of Stem Cell Markers ALDH1A1 and OCT4 as Potential Biomarkers for the Early Detection of Cervical Carcinoma. *Oncology Letters*, **16**, 5525-5534. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9381>
- [13] Chen, L., Li, Y., Wu, L., Yu, G., Zhang, W., Huang, C., *et al.* (2017) TRAF6 Regulates Tumour Metastasis through EMT and CSC Phenotypes in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **22**, 1337-1349. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13439>
- [14] Kushwaha, P.P., Verma, S., Kumar, S. and Gupta, S. (2022) Role of Prostate Cancer Stem-Like Cells in the Development of Antiandrogen Resistance. *Cancer Drug Resistance*, **5**, 459-471. <https://doi.org/10.20517/cdr.2022.07>
- [15] Luo, N., Li, J., Lv, J., Chen, F., Li, Y., Tang, M., *et al.* (2024) Role of Sodium/Iodide Symporter Overexpression in Inhibiting Thyroid Cancer Cell Invasion and Stem Cell Maintenance by Inhibiting the B-Catenin/Lef-1 Pathway. *Heliyon*, **10**, e27840. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27840>
- [16] Wang, X., Wen, X., Hu, X., Niu, W., Guo, G., Yang, F., *et al.* (2025) ALDH1A1 Promotes Colorectal Cancer Metastasis through Activating the Notch Signaling Pathway. *Medical Oncology*, **42**, Article No. 403. <https://doi.org/10.1007/s12032-025-02958-0>
- [17] Vlahopoulos, S., Varisli, L., Zoumpourlis, P., Spandidos, D. and Zoumpourlis, V. (2024) Investigating the Biology of

- Microrna Links to ALDH1A1 Reveals Candidates for Preclinical Testing in Acute Myeloid Leukemia. *International Journal of Oncology*, **65**, Article No. 115. <https://doi.org/10.3892/ijo.2024.5703>
- [18] Nie, S., Qian, X., Shi, M., Li, H., Peng, C., Ding, X., *et al.* (2020) ALDH1A3 Accelerates Pancreatic Cancer Metastasis by Promoting Glucose Metabolism. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article ID: 915. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00915>
 - [19] Liu, S., Cao, W., Niu, Y., Luo, J., Zhao, Y., Hu, Z., *et al.* (2021) Single-PanIN-Seq Unveils That ARID1A Deficiency Promotes Pancreatic Tumorigenesis by Attenuating Kras-Induced Senescence. *eLife*, **10**, e64204. <https://doi.org/10.7554/elife.64204>
 - [20] Yue, H., Hu, Z., Hu, R., Guo, Z., Zheng, Y., Wang, Y., *et al.* (2022) ALDH1A1 in Cancers: Bidirectional Function, Drug Resistance, and Regulatory Mechanism. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 918778. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.918778>
 - [21] Bian, Y., Shan, G., Bi, G., Liang, J., Hu, Z., Sui, Q., *et al.* (2024) Targeting ALDH1A1 to Enhance the Efficacy of Kras-Targeted Therapy through Ferroptosis. *Redox Biology*, **77**, Article 103361. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103361>
 - [22] Mei, B., Li, J., Wang, D., Feng, L., Huang, J. and Zhang, G. (2024) All- *Trans* Retinoic Acid Sensitizes Epithelial Ovarian Cancer to PARP Inhibition after Exposure to Cisplatin. *Molecular Cancer Therapeutics*, **24**, 453-463. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-24-0140>
 - [23] Torsahakul, C., Israsena, N., Khamchantuk, S., Ratanavaraporn, J., Dhitavat, S., Rodprasert, W., *et al.* (2022) Bio-fabrication of Stem-Cell-Incorporated Corneal Epithelial and Stromal Equivalents from Silk Fibroin and Gelatin-Based Biomaterial for Canine Corneal Regeneration. *PLOS ONE*, **17**, e0263141. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263141>
 - [24] Huang, J., Tang, Y., Li, Y., Wei, W., Kang, F., Tan, S., *et al.* (2024) ALDH1A3 Contributes to Tumorigenesis in High-Grade Serous Ovarian Cancer by Epigenetic Modification. *Cellular Signalling*, **116**, Article 111044. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2024.111044>