

神经胶质瘤肿瘤干细胞表面标记物及相关靶向治疗研究进展

胡长义^{1*}, 李 波^{2#}

¹济宁医学院临床医学院(附属医院), 山东 济宁

²济宁医学院附属医院神经外科, 山东 济宁

收稿日期: 2025年4月29日; 录用日期: 2025年5月21日; 发布日期: 2025年6月4日

摘 要

神经胶质瘤目前是神经系统最常见的颅内恶性肿瘤, 其具有高度侵袭性、预后差、易复发、对放化疗有抵抗性等特点。目前对于提高神经胶质瘤的分级及预后评价的准确性及有效性, 胶质瘤干细胞表面标记物具有十分重要的意义。本文主要对CD133、SSEA-1、Nestin、A2B5等干细胞表面标记物在胶质瘤的诊治中的特征与联系进行了综述。当前研究提示, CD133是目前被认为与胶质母细胞瘤最密切相关的生物标记物, 虽然目前对于其生物学意义仍有不同观点, 但现在越来越多的研究证实CD133参与了胶质瘤干细胞介导的肿瘤形成。与之相比较对SSEA-1、Nestin、A2B5等标记物的研究尚不完善, 但其弥补了CD133的部分短板。这几种表面标记物为胶质瘤的临床靶向治疗上提供了重要的理论依据。

关键词

神经胶质瘤(Glioma), CD133, SSEA-1, Nestin, A2B5

Research Progress on Surface Markers of Glioma Cancer Stem Cells and Related Targeted Therapeutic Strategies

Changyi Hu^{1*}, Bo Li^{2#}

¹School of Clinical Medicine (Affiliated Hospital), Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Apr. 29th, 2025; accepted: May 21st, 2025; published: Jun. 4th, 2025

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 胡长义, 李波. 神经胶质瘤肿瘤干细胞表面标记物及相关靶向治疗研究进展[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(3): 155-161. DOI: 10.12677/jcpm.2025.43328

Abstract

Glioma, the most prevalent intracranial malignancy in the central nervous system, is characterized by high invasiveness, poor prognosis, frequent recurrence, and resistance to radiotherapy and chemotherapy. The identification of glioma stem cell (GSC) surface markers holds critical significance for improving the accuracy and efficacy of glioma grading and prognostic evaluation. This review systematically summarizes the characteristics and clinical relevance of stem cell surface markers, including CD133, SSEA-1, Nestin, and A2B5, in glioma diagnosis and treatment. Current evidence highlights CD133 as the most extensively studied biomarker closely associated with glioblastoma pathogenesis. Although its biological significance remains controversial, accumulating studies confirm CD133's pivotal role in GSC-mediated tumorigenesis. In contrast, investigations into SSEA-1, Nestin, and A2B5 remain nascent, yet these markers address certain limitations of CD133. Collectively, these surface markers provide a robust theoretical foundation for developing targeted therapeutic strategies against glioma.

Keywords

Glioma, CD133, SSEA-1, Nestin, A2B5

Copyright © 2025 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

神经胶质瘤目前是中枢神经系统中最常见的原发性脑肿瘤, 在临床实践中, 其占有原发性脑肿瘤的近 25% [1]。其起源于胶质细胞或前体细胞, 分为星形细胞瘤、室管膜瘤和少突胶质细胞瘤。第五版《WHO 中枢神经系统肿瘤分类》根据组织学和分子病理学特点将胶质瘤分为 5 个组: 1) 成人型弥漫性胶质瘤; 2) 儿童型弥漫性低级别胶质瘤; 3) 儿童型弥漫性高级别胶质瘤; 4) 局限性星型胶质瘤; 5) 室管膜肿瘤[2]。其中最常见的神神经胶质瘤是胶质母细胞瘤(GBM), 它占有原发性脑和中枢神经系统肿瘤的 14.3% [1]。患者预后不良, 五年生存率仅为 6.8% [1], 诊断后中位生存期为 14.6 个月[3] [4]。近年来随着医学技术的不断发展, 较高级别的脑胶质瘤需要经过手术切除后, 给予放化疗综合治疗策略已经成为共识, 然而尽管经过手术及术后放化疗的综合治疗后, 但大多数的患者仍在诊断 15~18 个月内死亡, 治疗之后的 5 年生存率 < 5% [5]。由此可见, 胶质瘤的治愈难度极大。因此神经胶质瘤的靶向治疗已经成为神经外科领域的研究热点。目前研究表明胶质瘤干细胞(GSCs)是维持肿瘤生长并使其术后复发的关键因子[6]。因此现在对消除或者调节其表面标记物这种治疗策略成为了热点研究课题。本文主要对胶质瘤干细胞表面标记物的研究进展进行综述。

2. CD133

CD133 首先是在小鼠神经上皮细胞原生质体薄膜上被发现的, 它是一种五次跨膜糖蛋白, 因其只位于细胞膜上突出的位置, 故又称其为 Prominin-1。但人 CD133 与小鼠 Prominin-1 的分子氨基酸序列大部分相似, 但他们在组织中的分布不完全相同[7] [8]。目前研究发现胶质瘤、肝细胞癌、肺癌、胰腺癌、结直肠癌、乳腺癌以及正常的神经干细胞、造血干细胞均可以表达 CD133 [9] [10]。Singh 等首次报道了 CD133 作为胶质瘤干细胞表面特征标记分子。他们在患者的胶质瘤中运用 CD133 抗体筛出了 CD133+阳

性细胞, 通过培养观察发现这些阳性细胞具有很强的繁殖更新能力, 同时这些阳性细胞可以准确分化为与患者相同表型的胶质瘤[11][12]。而通过移植 CD133⁻细胞并不会导致小鼠脑组织形成肿瘤, 但 CD133 仍是目前使用最广泛的表面标志物。进一步表型分析显示, 免疫组化显示 CD133⁺的细胞具有典型的神经球状生长特征, 其具有高增值特点; 免疫组化显示 CD133⁻的细胞则增值较低, 形成黏附生长球伴有分化细胞[13]。随着研究的更加深入, CD133⁺阳性细胞与 CD133⁻细胞之间的状态是可以相互转换的[14], 研究显示无论是 CD133⁺阳性细胞还是 CD133⁻细胞只要随其表达水平升高, 胶质瘤的复发几率就会随之增大, 手术中切除的瘤组织中包含的 CD133 细胞越多, 其之后的复发几率就越小[15]。因此对于 CD133 的研究仍具有重要意义。目前研究均表示在多种组织及细胞系中 CD133 具有强大的致瘤性和转移能力, CD133 之所以能够维持肿瘤干细胞自我更新和繁殖能力, 可能是通过调节某些细胞通路来发挥作用的, 如 p38MAPK 及 P13k/Akt 途径、NOTCH 信号影响下游基因的表达从而调节肿瘤细胞的增值和分化[16][17]。研究发现, MicroRNA-200b (miR-200b)是多种肿瘤的抑制因子。Liu 等研究结果证实 CD133 的基因是 miR-200b 的靶点, 其两者之间呈现负相关的关系, 可以通过调控 miR-200b 的表达水平来增强或抑制 CD133 细胞的形成, 进而调节胶质瘤细胞的增值分化, 这为神经胶质瘤的靶向治疗提供了进行下去的可能[18]。Hambardzumyan 等报道 CD133 细胞形成的类似于干细胞的特性可能与 Notch 信号通路有关[19], 通过抑制 γ -secretase 而阻断 Notch 通路, 可以导致 Hes1 表达的抑制作用从而促进胶质瘤细胞的凋亡[20]。同时, 用米诺环素与 STAT3 抑制剂联合应用靶向作用于 CD133⁻细胞和 CD133⁺阳性细胞, 可以协同降低神经胶质瘤细胞的活性, 从而抑制小鼠中的胶质瘤的生长, 而且可比单一用药的疗效更好[21]。肿瘤细胞在脑组织中的侵袭迁移是术后复发及在中枢神经系统中传播的重要危险因素, 因此对于调控胶质瘤细胞的侵袭迁移能力在胶质瘤靶向治疗中就显得尤为重要。研究发现缺氧不仅会增加血管的生长, 而且还会增加 CD133 的过表达, 从而使胶质瘤的侵袭能力增强[22], 因此在临床实验研究中, 降低脑部耗氧量成为一种研究方向。不仅缺氧会导致侵袭力增强, 研究发现 PRPS1 的表达与 CD133 细胞系中的 miR-154 有着密不可分的联系, 通过调控 PRPS1 来上调 CD133 细胞系中的 miR-154 能够显著抑制 CD133 细胞的增值和迁移[23]。不仅如此, 当前研究表明, CD133 细胞系对于大多数的化疗和放疗都具有一定抗性, 仍有一部分患者的胶质瘤在之后复发[24]。Liu 等人的研究显示 CD133⁺/EGFR^{vIII}⁺/EGFR⁻细胞要比 CD133⁻/EGFR^{vIII}⁺/EGFR⁺细胞更能造成胶质瘤的形成, 并且还具有更强的抗化疗能力[25]。Jamal 等人研究表明在脑部微环境中, CD133⁺要比 CD133⁻细胞系具有更强的放射抗性[26]。当前研究仍对 CD133 的放射靶向治疗研究较少, 但我们在后续开发放射增敏剂研究时考虑脑部微环境有了理论依据。Ahmed 等人研究发现在缺氧的前置条件下通过降低 siRNA 介导的 HIF-1 α 或 HIF-2 α 的表达可以使 CD133 的表达下降, 这三种表达的降低都会增加胶质瘤干细胞对顺铂的敏感性, 其中以 CD133 的最明显, 我们有理由认为缺氧条件下下调 CD133 可以有助于化疗药物的应用[27]。目前研究对于很多分子机制及发生模式还不够清晰, 这也为靶向治疗策略带来了极大难度的挑战, 但随着我们对 CD133 分子调控的深入研究, 有希望能够探寻到 CD133 的具体作用机制, 从而寻求更加合适的靶向治疗策略。

3. SSEA-1

Son 等人已经证实 SSEA-1 是人胶质母细胞瘤中肿瘤起始细胞的富集标志物[28]。SSEAs 最初是用来鉴定识别糖脂表位的三个单抗。其中 SSEA-1 被证实不仅存在于正常组织中, 而且还分布在胶质母细胞瘤患者的循环系统中, 不仅如此, 对于某些 CD133 阴性的胶质瘤患者中, SSEA-1 已经成为一种广泛应用的标志物。CD133 与 SSEA-1 之间一定存在某些联系, SSEA-1⁺细胞的选择几乎没有表达 CD133 细胞的 GBM 中富集了 TSC/TIC 亚群。这表明 SSEA-1 和 CD133 是原代人 GBM 中富含 TSCs/TICs 的标志物[28]。但目前研究仍需进一步探查, 不过我们可以肯定的是, 在大部分胶质瘤患者的样本中, 我们可以发

现两种标记均可表达, 除此之外, 对于 CD133 阴性的患者中, SSEA-1 也可以表达, 因此我们可以认为 SSEA-1 标记物拥有更广泛的前景。不仅如此, W Lin 等人认为 SSEA-1 会影响胶质瘤增值分化, 并且 SSEA-1 的表达与胶质瘤复发之间呈现正相关的联系[29]。因此, 我们可以在胶质瘤的后续治疗过程中通过监测 SSEA-1 甚至调控 SSEA-1 来影响胶质瘤干细胞的增值分化能力, 当然单纯调控 SSEA-1 并不能很好的概括, 在之后的研究方向上可以考虑同时干扰 CD133 与 SSEA-1 来进行胶质瘤的预后评价。不过目前我们可以肯定的是, SSEA-1 有望成为一种治疗胶质瘤的新的靶向位点。

4. Nestin

Nestin 是中间丝蛋白家族的成员, 其主要分布于细胞质中, 它可以作为一种增值和多能的标志物, Lendahl U 等人发现其可以在神经元和肌源性前体的发育阶段中表达[30], 随后发现其在胶质瘤及其他类型肿瘤组织中表达。目前研究表明, Nestin 与血管生成高度相关, 在胚胎形成期间和多种中枢神经系统肿瘤中, 均已发现 Nestin 在新形成的血管中表达[31]。虽然在正常细胞早期发育中我们可以检测到 Nestin 的表达, 但在肿瘤干细胞以及血管周围内皮细胞中发现它们可以表明其在各种恶性肿瘤新生血管生成中的作用。近年来, 不仅包括中枢神经系统肿瘤, 而且还包含胃肠间质瘤、胰腺癌、前列腺癌、黑色素瘤在内的多种恶性肿瘤中均报道了 Nestin 表达的增加, 其高表达与癌症的侵袭增值转移预后息息相关[32]。当前研究我们已经发现在低级和高级的星型胶质瘤中发现 Nestin 的过表达, 但其在转移瘤中表达较少[33]。T Strojnik 等人研究表明, Nestin 高表达的患者胶质瘤的恶性程度越高, 患者后期生存率也随之降低[34]。目前研究还提示, Nestin 表达与更高级别的神经胶质瘤和蛋白质或 mRNA 表达水平的较低患者生存率相关, 而其他研究表明 Nestin 表达对患者的预后没有影响[35]。目前我们有理由相信通过敲击 Nestin 的表达可以进行胶质瘤的靶向治疗, 随着研究进展的深入, H Y Shin 等人发现了可以通过 DAPT 来降低 Nestin 的表达, 这也有望让其成为一种治疗的靶向位点[36]。

5. FABP7

脂肪酸结合蛋白(fatty acid binding protein7, FABP)最初是 ocker 在研究大鼠的小肠脂肪酸吸收的调节时在肠粘膜上发现的。其主要参与细胞内脂肪酸的运输, 可以将脂肪酸从细胞膜上运输到甘油酸酯和磷脂合成的位点上, 中枢神经系统中有三种 FABP 分别是 FABP3、FABP5 及 FABP7, 其中 FABP7 是当前肿瘤研究领域中的热点课题[37]。Arai 等人发现增殖期的神经干细胞会高表达 FABP7, 同时他们通过干扰 FABP7 观察到神经干细胞的增值会受到明显的抑制, 说明 FABP7 对于细胞的增值有着重要作用[38]。可见, FABP7 作为新的标记物拥有巨大的潜力。

6. AQP9

既往研究表示, 胶质瘤细胞的恶性增值过程与水的转运密切相关, 随着神经胶质瘤恶性程度的增加, 介导水运转的水通道蛋白(Aquaporin, AQP)的表达上调, 说明胶质瘤的增值生长需要更多的水分子[39]-[41]。然而对于 AQP9 表达可以通过影响胶质瘤的水的转运和能量代谢来干预胶质瘤的增值生长机制并不明朗。不过这为我们对于胶质瘤的分子机制的探究提供了新的研究方向。

7. Integrin

近年来研究发现, 整合素(Integrin)在胶质瘤中异常表达并且其表达程度与胶质瘤的恶性水平呈正相关的关系[42], 提示整合素很有可能对胶质瘤有正性调节作用, 艾等人[43]通过实验进一步证实了整合素确实对于胶质瘤的增值生长迁移有着重要的促进作用, 不仅如此, 当前研究显示四跨膜蛋白 CD151 与 Integrin α 6 的结合机制也被证明可以作为胶质瘤的潜在治疗靶点。因此将整合素作为一种靶点用来治疗

胶质瘤值得进行进一步的研究。

8. A2B5

A2B5 是神经节苷脂和糖蛋白的糖链表位分子, Ogden 等人认为, A2B5 是胶质瘤干细胞的表面标记物, 他们发现在胶质母细胞瘤标本中有较多的 A2B5+细胞, 同时 CD133 阳性细胞很少被检测到[44]。汪等人实验研究表明 A2B5+的干细胞样细胞同样有 CD133+细胞相近的生物学特性, 从胶质瘤中分选出 A2B5+的胶质瘤细胞球也表达 nestin 等干性标志物, 并可以分化出神经元细胞、星形胶质细胞和少突胶质细胞[45]。C L Xia 等人的临床研究中显示对于 A2B5+的患者, 其术后预后差, 手术之后的复发率较高[46]。当前研究证实, A2B5 + GL261 细胞裂解物脉冲 DC 在体外对 A2B5 + GL261 细胞产生更强的特异性 CTL 反应。接种 A2B5 + GL261 细胞裂解物脉冲 DC 具有一些神经胶质瘤预防作用[47], 因此, 在后续的分子靶向治疗中, 我们可以通过干涉 A2B5 的表达来影响胶质瘤术后的复发率, 这也为靶向治疗提供了新思路。

9. 结语

目前对于胶质瘤的发生模式及分子机制的研究仍有待进一步的深入及拓展, 其主要的发生模式可能与 CD133 有着密切联系, 不过 SSEA-1、Nestin 及 FABP7 对于胶质瘤的进展也有着密不可分的关联, 这种多因素影响的条件下为胶质瘤的靶向治疗带来了极大地挑战。但随着我们对于这些多种因子的分子表达调控的深入研究, 我们有望了解到更多其与胶质瘤之间的作用机制, 从而能够探讨出更加合适的靶向治疗措施。

参考文献

- [1] Ostrom, Q.T., Cioffi, G., Waite, K., Kruchko, C. and Barnholtz-Sloan, J.S. (2021) CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014-2018. *Neuro-Oncology*, **23**, iii1-iii105. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab200>
- [2] 国家卫生健康委员会医政医管局, 中国抗癌协会脑胶质瘤专业委员会, 中国医师协会脑胶质瘤专业委员会. 脑胶质瘤诊疗指南(2022 版) [J]. 中华神经外科杂志, 2022, 38(8): 757-777。
- [3] Stupp, R., Mason, W.P., van den Bent, M.J., Weller, M., Fisher, B., Taphoorn, M.J.B., *et al.* (2005) Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*, **352**, 987-996. <https://doi.org/10.1056/nejmoa043330>
- [4] Tran, B. and Rosenthal, M.A. (2010) Survival Comparison between Glioblastoma Multiforme and Other Incurable Cancers. *Journal of Clinical Neuroscience*, **17**, 417-421. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2009.09.004>
- [5] Ostrom, Q.T., Gittleman, H., Farah, P., Ondracek, A., Chen, Y., Wolinsky, Y., *et al.* (2013) CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro-Oncology*, **15**, ii1-ii56. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not151>
- [6] Dawood, S., Austin, L. and Cristofanilli, M. (2014) Cancer Stem Cells: Implications for Cancer Therapy. *Oncology (Williston Park)*, **28**, 1101-1107, 1110.
- [7] Corbeil, D., Röper, K., Weigmann, A. and Huttner, W.B. (1998) AC133 Hematopoietic Stem Cell Antigen: Human Homologue of Mouse Kidney Prominin or Distinct Member of a Novel Protein Family? *Blood*, **91**, 2625-2626. <https://doi.org/10.1182/blood.v91.7.2625>
- [8] Miraglia, S., Godfrey, W. and Buck, D. (1998) A Response to AC133 Hematopoietic Stem Cell Antigen: Human Homologue of Mouse Kidney Prominin or Distinct Member of a Novel Protein Family? *Blood*, **91**, 4390-4391. <https://doi.org/10.1182/blood.v91.11.4390>
- [9] Kleinlützum, D., Hanauer, J.D.S., Muik, A., Hanschmann, K., Kays, S., Ayala-Breton, C., *et al.* (2017) Enhancing the Oncolytic Activity of CD133-Targeted Measles Virus: Receptor Extension or Chimerism with Vesicular Stomatitis Virus Are Most Effective. *Frontiers in Oncology*, **7**, Article No. 127. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00127>
- [10] Zhang, X., Lian, W., Lou, W., Han, S., Lu, C., Zuo, K., *et al.* (2016) Transcatheter Arterial Infusion of Autologous CD133(+) Cells for Diabetic Peripheral Artery Disease. *Stem Cells International*, **2016**, Article ID: 6925357.

- <https://doi.org/10.1155/2016/6925357>
- [11] Singh, S.K., Clarke, I.D., Terasaki, M., *et al.* (2003) Identification of a Cancer Stem Cell in Human Brain Tumors. *Cancer Research*, **63**, 5821-5828.
 - [12] Singh, S.K., Hawkins, C., Clarke, I.D., Squire, J.A., Bayani, J., Hide, T., *et al.* (2004) Identification of Human Brain Tumour Initiating Cells. *Nature*, **432**, 396-401. <https://doi.org/10.1038/nature03128>
 - [13] Beier, D., Hau, P., Proescholdt, M., Lohmeier, A., Wischhusen, J., Oefner, P.J., *et al.* (2007) CD133+ and CD133- Glioblastoma-Derived Cancer Stem Cells Show Differential Growth Characteristics and Molecular Profiles. *Cancer Research*, **67**, 4010-4015. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-06-4180>
 - [14] Brescia, P., Ortensi, B., Fornasari, L., Levi, D., Broggi, G. and Pelicci, G. (2013) CD133 Is Essential for Glioblastoma Stem Cell Maintenance. *Stem Cells*, **31**, 857-869. <https://doi.org/10.1002/stem.1317>
 - [15] Lim, S.H., Jang, J., Park, J.O., *et al.* (2014) CD133-Positive Tumor Cell Content Is a Predictor of Early Recurrence in Colorectal Cancer. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, **5**, 447-456.
 - [16] You, H., Ding, W. and Rountree, B.C. (2010) Epigenetic Regulation of Cancer Stem Cell Marker CD133 by Transforming Growth Factor- β . *Hepatology*, **51**, 1635-1644. <https://doi.org/10.1002/hep.23544>
 - [17] Fukamachi, H., Shimada, S., Ito, K., Ito, Y. and Yuasa, Y. (2011) CD133 Is a Marker of Gland-Forming Cells in Gastric Tumors and Sox17 Is Involved in Its Regulation. *Cancer Science*, **102**, 1313-1321. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2011.01947.x>
 - [18] Liu, A., Yu, Q., Peng, Z., Huang, Y., Diao, S., Cheng, J., *et al.* (2017) miR-200b Inhibits CD133(+) Glioma Cells by Targeting the AKT Pathway. *Oncology Letters*, **13**, 4701-4707. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6055>
 - [19] Hambardzumyan, D., Squatro, M. and Holland, E.C. (2006) Radiation Resistance and Stem-Like Cells in Brain Tumors. *Cancer Cell*, **10**, 454-456. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.11.008>
 - [20] Georgia, S., Soliz, R., Li, M., Zhang, P. and Bhushan, A. (2006) P57 and Hes1 Coordinate Cell Cycle Exit with Self-Renewal of Pancreatic Progenitors. *Developmental Biology*, **298**, 22-31. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2006.05.036>
 - [21] Chang, C., Liu, W., Hung, H., Gean, C., Tsai, H., Su, C., *et al.* (2017) Synergistic Inhibition of Tumor Growth by Combination Treatment with Drugs against Different Subpopulations of Glioblastoma Cells. *BMC Cancer*, **17**, Article No. 905. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3924-y>
 - [22] Ding, B., James, D., Iyer, R., Falcioni, I., Hambardzumyan, D., Wang, S., *et al.* (2013) Prominin 1/CD133 Endothelium Sustains Growth of Proneural Glioma. *PLOS ONE*, **8**, e62150. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062150>
 - [23] Yang, L., Yan, Z., Wang, Y., Ma, W. and Li, C. (2016) Down-Expression of Mir-154 Suppresses Tumorigenesis in Cdl33+ Glioblastoma Stem Cells. *Cell Biochemistry and Function*, **34**, 404-413. <https://doi.org/10.1002/cbf.3201>
 - [24] Kim, J.S., Shin, D.H. and Kim, J. (2018) Dual-Targeting Immunoliposomes Using Angiopep-2 and CD133 Antibody for Glioblastoma Stem Cells. *Journal of Controlled Release*, **269**, 245-257. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.11.026>
 - [25] Liu, X., Wu, W., Wu, W., Yin, F., Ma, S., Qin, J., *et al.* (2013) A Minority Subpopulation of CD133(+)/EGFRvIII(+)/EGFR(-) Cells Acquires Stemness and Contributes to Gefitinib Resistance. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **19**, 494-502. <https://doi.org/10.1111/cns.12092>
 - [26] Jamal, M., Rath, B.H., Tsang, P.S., Camphausen, K. and Tofilon, P.J. (2012) The Brain Microenvironment Preferentially Enhances the Radioresistance of CD133+ Glioblastoma Stem-Like Cells. *Neoplasia*, **14**, 150-158. <https://doi.org/10.1593/neo.111794>
 - [27] Ahmed, E.M., Bandopadhyay, G., Coyle, B. and Grabowska, A. (2018) A HIF-Independent, CD133-Mediated Mechanism of Cisplatin Resistance in Glioblastoma Cells. *Cellular Oncology*, **41**, 319-328. <https://doi.org/10.1007/s13402-018-0374-8>
 - [28] Son, M.J., Woolard, K., Nam, D., Lee, J. and Fine, H.A. (2009) SSEA-1 Is an Enrichment Marker for Tumor-Initiating Cells in Human Glioblastoma. *Cell Stem Cell*, **4**, 440-452. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2009.03.003>
 - [29] Lin, W., Modiano, J.F. and Ito, D. (2017) Stage-Specific Embryonic Antigen: Determining Expression in Canine Glioblastoma, Melanoma, and Mammary Cancer Cells. *Journal of Veterinary Science*, **18**, 101-104. <https://doi.org/10.4142/jvs.2017.18.1.101>
 - [30] Lendahl, U., Zimmerman, L.B. and McKay, R.D.G. (1990) CNS Stem Cells Express a New Class of Intermediate Filament Protein. *Cell*, **60**, 585-595. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(90\)90662-x](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90662-x)
 - [31] Matsuda, Y., Hagio, M. and Ishiwata, T. (2013) Nestin: A Novel Angiogenesis Marker and Possible Target for Tumor Angiogenesis. *World Journal of Gastroenterology*, **19**, 42-48. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i1.42>
 - [32] Czekierdowska, S., Stachowicz, N., Chróściel, M. and Czekierdowski, A. (2017) Proliferation and Maturation of Intratumoral Blood Vessels in Women with Malignant Ovarian Tumors Assessed with Cancer Stem Cells Marker Nestin and Platelet Derived Growth Factor PDGF-B. *Ginekologia Polska*, **88**, 120-128. <https://doi.org/10.5603/gp.a2017.0023>

- [33] Krüger, K., Wik, E., Knutsvik, G., Nalwoga, H., Klingen, T.A., Arnes, J.B., *et al.* (2017) Expression of Nestin Associates with BRCA1 Mutations, a Basal-Like Phenotype and Aggressive Breast Cancer. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 1089. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00862-w>
- [34] Stojnik, T., Røsland, G.V., Sakariassen, P.O., Kavalur, R. and Lah, T. (2007) Neural Stem Cell Markers, Nestin and Musashi Proteins, in the Progression of Human Glioma: Correlation of Nestin with Prognosis of Patient Survival. *Surgical Neurology*, **68**, 133-143. <https://doi.org/10.1016/j.surneu.2006.10.050>
- [35] Dahlrot, R.H., *et al.* (2013) What Is the Clinical Value of Cancer Stem Cell Markers in Gliomas. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **6**, 334-348.
- [36] Sun, T., Chen, G., Li, Y., Xie, X., Zhou, Y. and Du, Z. (2015) Aggressive Invasion Is Observed in CD133-/A2B5+ Glioma-Initiating Cells. *Oncology Letters*, **10**, 3399-3406. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3823>
- [37] Veerkamp, J.H. and Zimmerman, A.W. (2001) Fatty Acid-Binding Proteins of Nervous Tissue. *Journal of Molecular Neuroscience*, **16**, 133-142. <https://doi.org/10.1385/jmn.16:2-3:133>
- [38] Arai, Y., Funatsu, N., Numayama-Tsuruta, K., Nomura, T., Nakamura, S. and Osumi, N. (2005) Role of *fabp7*, a Downstream Gene of Pax6, in the Maintenance of Neuroepithelial Cells during Early Embryonic Development of the Rat Cortex. *The Journal of Neuroscience*, **25**, 9752-9761. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2512-05.2005>
- [39] Jia, H.E., *et al.* (2015) Aquaporin 1 Expression in Glioma Patients and Its Potential Function in Glioma Progression. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, **43**, 493.
- [40] McCoy, E. and Sontheimer, H. (2007) Expression and Function of Water Channels (Aquaporins) in Migrating Malignant Astrocytes. *Glia*, **55**, 1034-1043. <https://doi.org/10.1002/glia.20524>
- [41] Warth, A., Mittelbronn, M., Hülper, P., Erdlenbruch, B. and Wolburg, H. (2007) Expression of the Water Channel Protein Aquaporin-9 in Malignant Brain Tumors. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, **15**, 193-198. <https://doi.org/10.1097/01.pai.0000213110.05108.e9>
- [42] Bello, L., Francolini, M., Marthyn, P., Zhang, J., Carroll, R.S., Nikas, D.C., *et al.* (2001) $\text{Av}\beta 3$ and $\text{Av}\beta 5$ Integrin Expression in Glioma Periphery. *Neurosurgery*, **49**, 380-390. <https://doi.org/10.1227/00006123-200108000-00022>
- [43] 艾文兵, 刘学勇, 熊志云, 等. 整合素 $\alpha\beta 3$ 对胶质瘤细胞增殖和侵袭力影响的实验研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2007, 14(19): 1450-1453.
- [44] Ogden, A.T., Waziri, A.E., Lochhead, R.A., Fusco, D., Lopez, K., Ellis, J.A., *et al.* (2008) Identification of A2B5+CD133- Tumor-Initiating Cells in Adult Human Gliomas. *Neurosurgery*, **62**, 505-515. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000316019.28421.95>
- [45] 汪庆, 李炎炎, 韩笑笑, 等. 建立人源 A2B5+/CD133-的胶质瘤亚群干细胞样细胞株的实验研究[J]. 中国细胞生物学学报, 2018, 40(7): 1101-1110.
- [46] Xia, C., Du, Z., Liu, Z., Huang, Q. and Chan, W. (2003) A2B5 Lineages of Human Astrocytic Tumors and Their Recurrence. *International Journal of Oncology*, **23**, 353-361. <https://doi.org/10.3892/ijo.23.2.353>
- [47] Xu, M., Yao, Y., Hua, W., Wu, Z., Zhong, P., Mao, Y., *et al.* (2014) Mouse Glioma Immunotherapy Mediated by A2B5+ GL261 Cell Lysate-Pulsed Dendritic Cells. *Journal of Neuro-Oncology*, **116**, 497-504. <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1334-9>