

本文引用:董虹廷,王东军. CD133 的研究现状及其与神经胶质瘤的相关性[J]. 新乡医学院学报, 2014, 31(1): 70-73.

【综述】

# CD133 的研究现状及其与神经胶质瘤的相关性

董虹廷 综述, 王东军 审校

(广东医学院研究生院, 广东 湛江 524023)

摘要: CD133( prominin-1) 是 5 次跨膜( 5-TM) 糖蛋白家族中的第 1 个成员, 这种蛋白局限性分布于胞质膜的突出处。人 CD133 分子存在 2 种亚型: CD133-1 和 CD133-2。作为肿瘤干细胞表面标志之一的 CD133 分子, 它可以联合其他组织特异性、细胞特异性的分子进行肿瘤干细胞的筛选, 其抗原位点可能会成为肿瘤治疗的靶位点。CD133 为寻找神经胶质瘤干细胞特异标志物提供重要线索, 是现在分离、纯化神经胶质瘤干细胞最重要的标志物, 为肿瘤的发生、发展和预后的判断提供重要线索。但是, CD133 作为神经胶质瘤干细胞特异性标志物的可靠性仍颇受争议。本文就近年来 CD133 的研究现状及其与神经胶质瘤相关性予以综述。

关键词: CD133; 神经胶质瘤; 神经胶质瘤干细胞

中图分类号: R739.41 文献标志码: A 文章编号: 1004-7239(2014)01-0070-04

## 1 CD133 的发现和命名

CD133 蛋白是一种在多种正常干细胞与肿瘤干细胞表面普遍表达的跨膜糖蛋白, 最早在 1997 年以 AC133 抗原的形式被人们发现<sup>[1]</sup>。而 AC133 抗原实际上只是 CD133 的 1 个糖基化表位, 它选择性地表达于人 CD34<sup>+</sup> 造血干细胞及前体细胞中。同年发现, 在小鼠神经上皮干细胞顶端的微绒毛中富集了类似于人 AC133 结构的同系抗原, 被命名为 prominin, 其在拉丁语中意为“突起”。因此, CD133 亦被称为 prominin-1。不久, 另一不同于 AC133 的 CD133 糖基化表位 AC141 也被发现<sup>[2]</sup>。2000 年 6 月, AC133 抗原由国际白细胞分化抗原工作组会议命名为 CD133<sup>[3]</sup>。之后, 针对 AC133 及 AC141 表位分别开发出了商业化的单克隆抗体 CD133-1 和 CD133-2, 被广泛用于 CD133 表达的检测<sup>[4]</sup>。

## 2 CD133 的结构及其生物学特性

研究发现 CD133 基因位于人类染色体 4p15.32 (NCBIgene8842), 基因约 150 kb, 至少包含 37 个外显子, 由 5 个不同的操纵子( P1, P2, P3, P4 和 P5) 调控表达<sup>[5]</sup>。5 个启动子均具有共同的 TATA-less 结构, 并且启动子的甲基化作用在激活启动子过程中起着关键的作用<sup>[6]</sup>。CD133 分子至少有 9 个非翻译

区( untranslated region, UTR) 外显子, 使 CD133 mRNA 至少有 7 个 5' -UTR 异构体, 不同的异构体表达呈现明显的组织依赖性<sup>[6]</sup>。CD133 分子具有独特的蛋白质结构: 1 个胞外区的 N 端, 5 个跨膜区域, 2 个大的细胞外 loop 环, 2 个小的细胞内 loop 环和 1 个胞内的 C 端, 每个环状胞外域中均有 4 个 N 型连接的糖基化位点<sup>[4]</sup>。胞内环富含半胱氨酸残基, 第 1 个胞外域中有 1 个亮氨酸拉链模式, 前 4 个跨膜域中均含有半胱氨酸残基, 最后 1 个跨膜域中含有 1 个赖氨酸残基。另外, C 端尾部含有 5 个酪氨酸残基, 提示 CD133 分子可能是通过酪氨酸残基磷酸化介导细胞内信号从而充当生长因子受体<sup>[2]</sup>, 在与配体结合后酪氨酸残基磷酸化可引起级联反应, 使细胞外信号向细胞内下游传递。CD133 是一种非常保守的蛋白, 从线虫到人有很高的同源性<sup>[5]</sup>。研究证实, 人的 CD133 基因存在几种不同的剪接变体和亚型, 导致该基因的表达产物也存在不同的亚型<sup>[6]</sup>。人类目前已发现的 CD133 亚型有 CD133-1 和 CD133-2, 二者的相对分子质量分别为 120 000 和 112 000, CD133-2 由含 856 个氨基酸肽链组成, 比 CD133-1 少 9 个位于 E1 区的氨基酸<sup>[2]</sup>, 并且二者的表达谱有明显的区别。Yu 等<sup>[7]</sup> 克隆鉴定出了 CD133 的亚型 CD133-2, 并发现 CD133-1 主要在胎儿的脑和骨骼肌中表达, 而 CD133-2 则在许多的胎儿和成熟组织中表达, 说明 2 种亚型在胚胎的发育和保持成熟组织的稳定方面起不同的作用; 而且也发现 CD133 亚型在不同肿瘤组织中的表达不同, 通过对其分析可以提供一种特异性分离肿瘤细胞亚群包括干细胞亚群的方法。CD133 最主要的特征是,

DOI: 10.7683/xxyxyxb.2014.01.022

收稿日期: 2013-06-06

作者简介: 董虹廷(1988-) 男, 河南南阳人, 硕士研究生在读, 住院医师, 主要从事神经系统肿瘤的基础与临床研究工作。

通信作者: 王东军(1966-) 男, 河南安阳人, 博士, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事神经系统肿瘤的基础与临床研究工作。

该分子的表达量随着细胞的分化而迅速下降<sup>[8]</sup>,即 CD133 在未分化细胞(如脑胶质瘤干细胞)中表达较高,而在完全分化细胞(如神经胶质细胞、完全分化的肿瘤细胞)中几乎没有表达。

### 3 CD133 的生物学功能以及在神经胶质瘤中的表达

**3.1 CD133 生物学功能** 尽管越来越多的证据显示,CD133 是成体干细胞和干细胞的重要标志,并在多种上皮和分化了的细胞中均有表达,但其生理功能尚不清楚<sup>[9]</sup>。研究表明,CD133 参与神经视网膜发育和光传导<sup>[3,10]</sup>。Zacchigna 等<sup>[10]</sup>通过 Prominin-1/CD133 敲基因小鼠模型同样发现 Prominin-1 基因的敲除可以使小鼠成熟光感受器进行性变性退化,最终导致失明。AC133<sup>+</sup>神经球细胞分化成神经元和胶质细胞,和单一的 AC133<sup>+</sup>神经干细胞能够重新建立神经球的培养,充分展示了这个高度浓缩的种群的自我更新潜力<sup>[11]</sup>。姚杰等<sup>[12]</sup>发现反义寡核苷酸(antisense oligonucleotide, ASODN)转染下调 CD133 表达对人恶性黑色素瘤细胞的集落形成能力无明显影响,但可以显著抑制人脑胶质瘤细胞的体外增殖。AC133 抗原表达与具有高增殖潜能的前列腺基底上皮细胞、完全分化的前列腺上皮细胞的再生能力及前列腺分泌产物在体内的表达显著相关<sup>[13]</sup>。Horst 等<sup>[14]</sup>用 siRNA 的方法对结肠癌细胞株 Caco-2 和 LoVo 的 CD133 分子进行了基因敲减,但发现对细胞的增殖、迁移、侵袭和集落形成没有明显影响。研究还表明,CD133<sup>+</sup>内皮祖细胞可以通过刺激血管生成和激活 Wnt 信号通路,从而促进糖尿病患者缺血性溃疡的愈合<sup>[15]</sup>。CD133 在内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)肿瘤生长的血管发生和创伤愈合的血管再生中均发挥重要作用<sup>[16]</sup>。研究发现,从人外周血分离得到的 CD133<sup>+</sup>细胞可以在体外诱导形成肌肉组织,移植入严重联合免疫缺陷/MDX 营养不良小鼠(Duchenne's 肌肉萎缩症模型)后可以通过肌肉再生改善疾病状况<sup>[17]</sup>。尽管如此,人们仍不清楚干细胞的一些关键特性,如自我更新和分化是否受 CD133 的影响。

**3.2 CD133 在神经胶质瘤中的表达** 近年的研究发现,CD133 在白血病干细胞及脑肿瘤干细胞等多种实体肿瘤干细胞中均有表达<sup>[18]</sup>,提示 CD133 可能是肿瘤干细胞的一种广谱标志物,在肿瘤干细胞的分选和鉴定中具有一定的参考价值<sup>[19]</sup>;在脑胶质瘤中,Singh 等<sup>[20]</sup>首先报道,分选的 CD133<sup>+</sup>肿瘤细胞在有利于干细胞培养的无血清培养环境下呈现出与神经干细胞相类似的悬浮球样生长,体现出其自

我更新能力;在血清培养环境下则可诱导分化为神经细胞、星形细胞及少枝胶质细胞。在免疫缺陷鼠的原位移植实验中,仅约 100 个 CD133<sup>+</sup>细胞即可诱发肿瘤,而相应的 CD133<sup>-</sup>细胞却不能诱发肿瘤<sup>[21]</sup>。杨伟现等<sup>[22]</sup>研究发现,胶质瘤 U521 细胞株同样存在 CD133<sup>+</sup>细胞,在 CD133 阳性和阴性细胞中均存在干细胞样细胞,但是在 CD133<sup>+</sup>细胞中干细胞样细胞更多。有研究表明,生理氧(体积分数 1.5% O<sub>2</sub>)环境下 CD133<sup>+</sup>胶质瘤干细胞中 AC133 的表达出现显著上调<sup>[23]</sup>。同样,国外的 Lehnus 等<sup>[24]</sup>发现多形性胶质母细胞瘤细胞系(IN699)在缺氧(体积分数 3.0% O<sub>2</sub>)条件下 CD133 的表达显著升高。

### 4 CD133 与神经胶质瘤的临床病理和预后

Singh 等<sup>[20]</sup>报道其关于脑肿瘤干细胞(brain tumor stem cell, BTSC)鉴定的研究时,就提出 CD133 的表达水平与脑肿瘤恶性程度相关。Zeppernick 等<sup>[25]</sup>对 95 例不同分级的胶质瘤组织研究发现,CD133<sup>-</sup>的成神经细胞瘤和成神经节细胞瘤患者生存时间明显长于 CD133<sup>+</sup>的患者,CD133<sup>+</sup>肿瘤细胞表达程度高,呈现成簇集中表达的形式是独立于肿瘤分级、患者年龄和手术切除范围的脑胶质瘤的预后指标,是影响总体生存率的独立危险因素。许亮等<sup>[26]</sup>研究发现,CD133 在正常脑组织中未见表达,在各级别胶质瘤中均有表达,且 CD133 表达量与肿瘤的恶性程度呈正相关。Kang 等<sup>[27]</sup>研究发现胶质母细胞瘤中对放射治疗产生抗拒的细胞常高表达 CD133、CD45 等表面标志物,进一步培养发现其有无限增殖、自我更新、多向分化的潜能,且在接种裸鼠后能够形成肿瘤。与早期胶质瘤患者组织相比,CD133 的表达更常见于晚期胶质瘤患者组织<sup>[28]</sup>。Beier 等<sup>[29]</sup>比较了 8 例少突胶质细胞患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS),即经治疗后病变未恶化的情况下患者的生存时间及其肿瘤标本培养后 CD133<sup>+</sup>细胞数量,同时回顾分析了 36 例少突神经胶质瘤病例,发现 CD133<sup>+</sup>细胞的存在提示着患者有较短的 PFS,临床预后较差;而且用该分子的表达预测脑肿瘤生存率和预后比传统的组织学分级方法更可靠;从而提出,CD133 可作为高等级(WHO III、IV 级)少突胶质细胞瘤的分级指标。Palmini 等<sup>[30]</sup>研究了 44 例成胶质细胞瘤患者,发现 CD133<sup>+</sup>/Ki67<sup>+</sup>细胞群的存在是肿瘤进展和预后差的重要诊断因素。在复发性成胶质细胞瘤患者瘤组织中 CD133<sup>+</sup>细胞比例较原发肿瘤高 4.6 倍,有的甚至高出 10~20 倍<sup>[31]</sup>。刘继东等<sup>[32]</sup>发现 ABCG2

与 CD133 在成人正常脑组织中无表达,而在不同类型胶质瘤中有表达,且 ABCG2 和 CD133 的表达水平在不同病理级别的胶质瘤之间存在差异,病理级别越高,阳性细胞率越高,为胶质瘤的临床诊断、病理分级提供依据。

## 5 CD133 作为神经胶质瘤干细胞标志物的局限性

### 5.1 CD133<sup>+</sup> 的神经胶质瘤干细胞

肿瘤干细胞被认为是胶质瘤发生、发展的源头而受到越来越多的关注。干细胞标志物 CD133 广泛表达于人体多种肿瘤中,同时,它也是研究得最多且应用最广的胶质瘤干细胞表面标志物<sup>[18]</sup>。然而,利用 CD133 进行胶质瘤干细胞的鉴定和筛选正逐渐受到质疑。

研究表明,无论从实体瘤还是体外细胞系,培养获得的 CD133<sup>+</sup> 胶质瘤肿瘤球,而从胶质瘤细胞系获得的 CD133<sup>+</sup> 细胞在无血清培养时均呈球样生长;比较 CD133 阳性和阴性瘤细胞致瘤能力时发现,CD133<sup>+</sup> 瘤细胞具有很强的致瘤能力,而阴性细胞无致瘤能力<sup>[20-21]</sup>。基于以上理由,CD133 被认为是脑肿瘤干细胞最重要的标志物,自此,CD133 被广泛用于作为分离纯化脑肿瘤干细胞的分子标志,在脑肿瘤干细胞研究领域扮演着重要的角色。

### 5.2 CD133<sup>-</sup> 的神经胶质瘤干细胞

目前支持 CD133<sup>-</sup> 胶质瘤干细胞存在的证据可归纳为:(1)在大多数胶质瘤细胞系及部分新鲜恶性胶质瘤标本中检测不到 CD133 的表达<sup>[33-34]</sup>。(2)不同患者来源的恶性胶质瘤细胞在体外培养后可生成 2 种不同 CD133 表型的细胞<sup>[33-34]</sup>。(3)上述研究提示不同患者的胶质瘤可能来源于不同 CD133 表型的肿瘤细胞。

### 5.3 CD133 尚不是鉴定神经胶质瘤干细胞的金标准

前面已经提到 CD133 是目前用于鉴定神经胶质瘤干细胞公认的标志物,然而不是最理想的标志物。理想的干细胞标志物,阳性表达者应是肿瘤细胞群中唯一起种子作用的细胞。Shen 等<sup>[35]</sup> 研究发现,CD133 并不能鉴别 C6 胶质瘤细胞系中所有的胶质瘤干细胞,因为无论 CD133<sup>+</sup> 细胞还是 CD133<sup>-</sup> 细胞均含有胶质瘤干细胞成分。最近有学者将上述 2 类脑胶质瘤干细胞在表型、基因型上行对比研究发现,不同 CD133 表型脑胶质瘤干细胞存在的原因可能在于其起源细胞不同<sup>[36-37]</sup>。尽管上述研究表明,胶质瘤内可能存在不同的肿瘤干细胞亚群,但某些研究提示,CD133<sup>-</sup> 及 CD133<sup>+</sup> 细胞也可能为同一细胞在不同环境刺激下(如在不同氧浓度环境下)表型转变所致,即 CD133<sup>-</sup> 细胞在缺氧环境下可转

变为 CD133<sup>+</sup> 细胞;而 CD133<sup>+</sup> 细胞在正常氧环境下则恢复为 CD133<sup>-</sup> 细胞<sup>[38]</sup>。在人脑神经干细胞中,Sun 等<sup>[39]</sup> 研究发现大部分 CD133<sup>-</sup> 或低表达细胞(75%)主要处于 G<sub>1</sub>/G<sub>0</sub> 期,而 CD133<sup>+</sup> 或高表达细胞(69%)则主要处于 S、G<sub>2</sub> 及 M 期。另外,现有方法确定 BTSC 标志物的正确程度有限,因为 CD133 检测过程中存在许多的技术障碍<sup>[25]</sup>。从标志物功能层面考虑,因为 CD133 蛋白质的生理机能还未被阐明。因此,近年来,CD133 在神经肿瘤学领域仍是一个有争议的肿瘤干细胞标志物<sup>[40]</sup>。

## 6 结语

神经胶质瘤简称胶质瘤,是中枢神经系统最常见的恶性肿瘤,约占颅内肿瘤的 35.26%~60.96% (平均 44.69%)<sup>[41]</sup>,由于其瘤细胞的生物多样性,至今仍然是所有恶性肿瘤中接受综合性治疗预后最差的一类中枢神经系统肿瘤。尽管 CD133 从最初被广泛应用和认可,到近年来 CD133<sup>-</sup> 脑肿瘤干细胞的出现,以及 CD133 本身尚不明确的生物学功能及其糖基化表位特异性的争议,加上 CD133 检测过程中存在的技术障碍,以及近年来对肿瘤干细胞来源的探讨和 CD133 在不同环境刺激下(如在不同氧浓度环境下)表型转变或者可能的细胞周期依赖性等一系列的深入研究,它作为使用最多且应用最广的脑胶质瘤干细胞标志物的地位正备受质疑,提示在 CD133 的相关研究和应用中应持谨慎态度。相信随着基因组学和生物学技术的进一步发展,CD133 在神经胶质瘤的发生发展中的作用机制将会越来越清晰,也将会为临床上神经胶质瘤的治疗及预后判断提供新的思路和方法。

### 参考文献:

- [1] Yin A H, Miraglia S, Zanjani E D, et al. AC133, a novel marker for human hematopoietic stem and progenitor cells [J]. *Blood*, 1997, 90(12): 5002-5012.
- [2] Miraglia S, Godfrey W, Yin A H, et al. A novel five-transmembrane hematopoietic stem cell antigen: isolation, characterization and molecular cloning [J]. *Blood*, 1997, 90(12): 5013-5021.
- [3] Maw M A, Corbeil D, Koch J, et al. A frameshift mutation in prominin( mouse)-like 1 causes human retinal degeneration [J]. *Hum Mol Genet*, 2000, 9(1): 27-34.
- [4] Bidlingmaier S, Zhu X, Liu B. The utility and limitations of glycosylated human CD133 epitopes in defining cancer stem cells [J]. *J Mol Med*, 2008, 86(9): 1025-1032.
- [5] Shmelkov S V, St Clair R, Lyden D, et al. AC133/CD133/Prominin-1 [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2005, 37(4): 715-719.
- [6] Shmelkov S V, Jun L, St Clair R, et al. Alternative promoters regulate transcription of the gene that encodes stem cell surface protein

- AC133 [J]. *Blood* 2004 ,103(6) :2055-2061.
- [7] Yu Y ,Flint A ,Dvorin E L ,*et al.* AC133-2 ,a novel isoform of human AC133 stem cell antigen [J]. *J Biol Chem* 2002 ,277(23) :20711-20716.
- [8] Ignatova T N ,Kukekov V G ,Laywel E D ,*et al.* Human cortical glioma tumors contain neural stem-like cells expressing astroglial and neuronal markers *in vitro* [J]. *Glia* 2002 ,39(3) :193-206.
- [9] Ji J ,Black K L ,Yu J S. Glioma stem cell research for the development of immunotherapy [J]. *Neurosurg Clin N Am* 2010 ,21(1) :159-166.
- [10] Zacchigna S ,Oh H ,Wilsch-Brüning M ,*et al.* Loss of the cholesterol-binding protein prominin-1/CD133 causes disk dysmorphogenesis and photoreceptor degeneration [J]. *J Neurosci* ,2009 ,29(7) :2297-2308.
- [11] Uchida N ,Buck D W ,He D ,*et al.* Direct isolation of human central nervous system stem cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ,97(26) :14720-14725.
- [12] 姚杰 张涛 曹文森 等. CD133 功能对人脑胶质瘤及恶性黑色素瘤细胞体外生长的影响 [J]. *华中科技大学学报:医学版* 2009 ,38(5) :641-644.
- [13] Richardson G D ,Robson C N ,Lang S H ,*et al.* CD133 ,a novel marker for human prostatic epithelia stem cells [J]. *J Cell Sci* ,2004 ,117(Pt16) :3539-3545.
- [14] Horst D ,Scheel S K ,Liebmann S ,*et al.* The cancer stem cell marker CD133 has high prognostic impact but unknown functional relevance for the metastasis of human colon cancer [J]. *J Pathol* ,2009 ,219(4) :427-434.
- [15] Barcelos L S ,Duplaa C ,Kränkel N ,*et al.* Human CD133<sup>+</sup> Progenitor cells promote the healing of diabetic ischemic ulcers by paracrine stimulation of angiogenesis and activation of Wnt signaling [J]. *Circ Res* 2009 ,104(9) :1095-1102.
- [16] Ribatti D. The involvement of endothelial progenitor cells in tumor angiogenesis [J]. *J Cell Mol Med* 2004 ,8(3) :294-300.
- [17] Torrente Y ,Belicchi M ,Sampaolesi M ,*et al.* Human circulating AC133<sup>+</sup> stem cells restore dystrophin expression ameliorate function in dystrophic skeletal muscle [J]. *J Clin Invest* ,2004 ,114(2) :182-195.
- [18] Grosse-Gehling P ,Fargeas C A ,Dittfeld C ,*et al.* CD133 as a biomarker for putative cancer stem cells in solid tumours: limitations , problems and challenges [J]. *J Pathol* 2013 ,229(3) :355-378.
- [19] Campos B ,Herold-Mende C C. Insight into the complex regulation of CD133 in glioma [J]. *Int J Cancer* 2011 ,128(3) :501-510.
- [20] Singh S K ,Clarke I D ,Terasaki M ,*et al.* Identification of a cancer stem cell in human brain tumors [J]. *Cancer Res* 2003 ,63(18) :5821-5828.
- [21] Singh S K ,Hawkins C ,Clarke I D ,*et al.* Identification of human brain tumour initiating cells [J]. *Nature* 2004 ,432(7017) :396-401.
- [22] 杨伟现 欧阳琦 周月鹏 等. 胶质瘤 U251 细胞中 CD133 表达及干细胞特性分析 [J]. *江苏大学学报:医学版* 2012 ,22(1) :27-30.
- [23] 曾令成 万锋 叶飞 等. 生理氧环境下 CD133 分子在脑胶质瘤干细胞的表达 [J]. *华中科技大学学报:医学版* 2012 ,41(4) :423-426.
- [24] Lehnus K S ,Donovan L K ,Huang X ,*et al.* CD133 glycosylation is enhanced by hypoxia in cultured glioma stem cells [J]. *Int J Oncol* 2013 ,42(3) :1011-1017.
- [25] Zeppernick F ,Ahmadi R ,Campos B ,*et al.* Stem cell marker CD133 affects clinical outcome in glioma patients [J]. *Clin Cancer Res* ,2008 ,14(1) :123-129.
- [26] 许亮 丁鹏 兰青 等. CD133 基因表达与人脑胶质瘤恶性程度相关性分析 [J]. *中国微侵袭神经外科杂志* 2008 ,13(3) :125-131.
- [27] Kang M K ,Hur B I ,Ko M H ,*et al.* Potential identity of multi-potential cancer stem-like subpopulation after radiation of cultured brain glioma [J]. *BMC Neurosci* 2008 ,9:15.
- [28] Tong Q S ,Zheng L D ,Tang S T ,*et al.* Expression and clinical significance of stem cell marker CD133 in human neuroblastoma [J]. *World J Pediatr* 2008 ,4(1) :58-62.
- [29] Beier D ,Wischhusen J ,Dietmaier W ,*et al.* CD133 expression and cancer stem cell predict prognosis in high-grade oligodendroglial tumors [J]. *Brain Pathol* 2008 ,18(3) :370-377.
- [30] Pallini R ,Vitiani L R ,Banna G L ,*et al.* Cancer stem cell analysis and clinical outcome in patients with glioblastoma multiforme [J]. *Clin Cancer Res* 2008 ,14(24) :8205-8212.
- [31] Pallini R ,Vitiani L R ,Montano N ,*et al.* Expression of stem cell marker CD133 in recurrent glioblastoma and its value for prognosis [J]. *Cancer* 2011 ,117(1) :162-174.
- [32] 刘继东 杨智勇 王廷华 等. ABCG2 和 CD133 在脑胶质瘤中的表达及意义 [J]. *中国现代医学杂志* 2009 ,19(22) :3425-3428.
- [33] Joo K M ,Kim S Y ,Jin X ,*et al.* Clinical and biological implications of CD133<sup>+</sup> positive and CD133<sup>-</sup> negative cells in glioblastomas [J]. *Lab Invest* 2008 ,88(8) :808-815.
- [34] Wang J ,Sakariassen P O ,Tsinkalovsky O ,*et al.* CD133<sup>-</sup> negative glioma cells from tumors in nude rats and give rise to CD133<sup>+</sup> positive cells [J]. *Int J Cancer* 2008 ,122(4) :761-768.
- [35] Shen G ,Shen F ,Shi Z ,*et al.* Identification of cancer stem-like cells in the C6 glioma cell line and the limitation of current identification methods [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2008 ,44(7) :280-289.
- [36] Chen R ,Nishimura M C ,Bumbaca S M ,*et al.* A hierarchy of self-renewing tumor-initiating cell types in glioblastoma [J]. *Cancer Cell* 2010 ,17(4) :362-375.
- [37] Tehghandjian A ,Baeza-Kallee N ,Beclin C ,*et al.* Cortical and subventricular zone glioblastoma-derived stem-like cells display different molecular profiles and differential *in vitro* and *in vivo* properties [J]. *Ann Surg Oncol* 2012 ,19(3) :S608-S619.
- [38] Griguer C E ,Oliva C R ,Gobin E ,*et al.* CD133 is a marker of bioenergetic stress in human glioma [J]. *PLoS One* ,2008 ,3(11) :e3655.
- [39] Sun Y ,Kong W ,Falk A ,*et al.* CD133 (Prominin) negative human neural stem cells are clonogenic and tripotent [J]. *PLoS One* ,2009 ,4(5) :e5498.
- [40] Donovan L K ,Pilkington G J. CD133: holy of grail of neuro-oncology or promiscuous red-herring [J]. *Cell Prolif* ,2012 ,45(6) :527-537.
- [41] 王忠诚. 王忠诚神经外科学 [M]. 2 版. 武汉: 湖北科学技术出版社 2005: 512-513.

( 本文编辑: 杨 博)