

新进展

2015

口腔医学 新进展

ADVANCES

主 编 樊明文



人民卫生出版社

2015

口腔医学新进展

主 编 樊明文

编 委 (以姓氏笔画为序)

Hendrik Busscher Jo. E. Frencken

丁 云 马俊青 王 林 韦 曦

孙丽莎 任艺谨 许庆安 吴亚菲

李宇红 李铁军 陈 江 陈 智

林久祥 郑志明 金 岩 侯本祥

骆小平 贾 荣 郭维华 程 勇

葛立宏 樊明文

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

2015 口腔医学新进展 / 樊明文主编. —北京: 人民卫生出版社, 2015

ISBN 978-7-117-21237-3

I. ①2… II. ①樊… III. ①口腔科学 IV. ①R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 200166 号

人卫社官网 www.pmph.com 出版物查询, 在线购书

人卫医学网 www.ipmph.com 医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

2015 口腔医学新进展

主 编: 樊明文

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京中新伟业印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850 × 1168 1/32 印张: 14

字 数: 363 千字

版 次: 2015 年 10 月第 1 版 2015 年 10 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-21237-3/R · 21238

定 价: 42.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

进入 21 世纪十余年来,高科技的发展日新月异,科学技术的进步首先应归功于哲理性思想的影响。在科学研究工作中,大胆提出问题、敢于向权威挑战、以实验数据和事实为依据、遵循严密的逻辑体系,使得科学技术不断获得新成果。特别是近十余年来,信息科学的迅速发展,推动了各学科的技术进步。医学更是如此。有报告称,科学技术的 5 年更新率达到 50%,当然这是泛指。

在科技不断进步的大潮中,口腔医学也在不断发展和更新。新技术带来了设备的不断创新,新仪器层出不穷,使医师的临床操作更为灵活方便、患者更加舒适。过去无法实现的一些想法已经变为现实。

在这种背景下,定期出版本学科“新进展”的小册子实属必要。在人民卫生出版社的倡导下,本人邀约了在口腔医学各领域的著名专家学者编撰了《2015 口腔医学新进展》一书,希望这本小册子能给广大口腔医务工作者带来新的思维,指导大家去接受新知识、新技术,最终目的是使口腔临床工作不断改进,惠及大众。同时,在学术上跟上时代步伐,在国际学术界激烈的竞争中站有一席之地。

本册子篇幅不大,但内容涵盖了口腔基础与临床,在遴选作者的过程中,除国内的著名专家外,还邀请了部分国外专家参与,使本书内容更加具有代表性、权威性。成书之日对拨冗参与本书编写的专家们表示衷心感谢!

樊明文

2015 年 7 月 19 日

目 录

第 一 章	肿瘤干细胞研究进展	孙丽莎 李铁军	1
第 二 章	病毒与肿瘤	贾荣 郑志明	12
第 三 章	牙组织再生	郭维华 金岩	28
第 四 章	益生菌与口腔生物膜	Hendrik Busscher 任艺谨	53
第 五 章	龋病研究的理论与技术新进展	樊明文 许庆安	67
第 六 章	21 世纪龋病终生防治策略:微创牙科学理念	Jo. E. Frencken 胡璇 陈曦(翻译)	99
第 七 章	微创牙科学的概念及在龋病和牙髓病中的应用	陈智	148
第 八 章	根尖外科的发展趋势	韦曦	169
第 九 章	根管预备器械的演变与展望	侯本祥	196
第 十 章	不同根管封闭剂对根管治疗的影响	樊明文 李宇红	220
第十一章	儿童口腔科临床与研究进展	葛立宏	235
第十二章	红色复合体与牙周炎	吴亚菲	260
第十三章	口腔种植的新进展	陈江	276
第十四章	牙菌斑与口腔正畸	Hendrik Busscher 任艺谨	324
第十五章	口腔正畸学临床进展	王林 马俊青	346
第十六章	舌侧矫治技术	林久祥 丁云	360
第十七章	口腔医学美学修复的研究进展	骆小平	382
第十八章	口腔颌面锥形束 CT 的临床应用	程勇	399

第一章 肿瘤干细胞研究进展

北京大学口腔医学院 孙丽莎 李铁军

提要:肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSC)是极少量存在于肿瘤组织内的一类具有自我更新和不定分化潜能的肿瘤细胞,是维持肿瘤组织不断生长的根源。本节将着重于概述头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cellcarcinomas, HNSCC)的肿瘤干细胞研究进展。HNSCC 肿瘤干细胞位于靠近血管的肿瘤侵袭前沿(管周龛)。内皮细胞引发的信号改变是这些干细胞存活以及发生自我更新的关键因素。目前研究已发现的 HNSCC 肿瘤干细胞表面标记物有醛脱氢酶(ALDH)、CD133、CD44 等。研究表明, CSC 是肿瘤的起源,也是造成肿瘤局部复发、远处转移、放化疗耐受的关键因素。因此,深入研究其生物学特性,寻找有效的治疗靶点,对于 HNSCC 的最终治愈具有重要的生物学价值及临床应用前景。

一、肿瘤干细胞假说

肿瘤组织具有异质性(heterogeneity),由具有不同表型和功能的细胞群体组成。目前有两种理论解释这一现象:传统观点即随机(stochastic)假说认为:所有肿瘤细胞均具有广泛增殖能力,但以很小的概率,随机进入细胞周期增生分裂。然而,在对肿瘤细胞系的研究中发现看似均一的肿瘤细胞在体内、外实验中表现出来的致瘤能力是不一样的,并非所有细胞均能成瘤。在白血病及实体瘤的研究中发现,仅少数癌细胞是实际上的致瘤性细胞。这些细胞在体外培养过程中呈现克隆性增殖,在免疫缺陷小鼠体内可以成瘤,并具有干细胞特性。随着肿瘤干细

胞的发展,研究者提出第二个理论,即阶层(hierarchy)假说:认为肿瘤表现为等级结构,仅有一小部分细胞处于金字塔的最顶端,是肿瘤的起始细胞并维持肿瘤的生长。这些细胞称之为“肿瘤干细胞”,或者“肿瘤起始细胞”。肿瘤干细胞是一群处于原始的未分化状态的细胞,具备自我更新和较强的不定向分化潜能,不能分化成为正常的成熟体细胞^[1]。因此,肿瘤组织实际上是由肿瘤干细胞及其产生的分化程度不均一的细胞团块组成。仅占肿瘤小部分的肿瘤干细胞虽然具有无限的分裂增殖能力,却并不呈现快速分裂增殖的特性。肿瘤主体的快速增长是由一群失去自我更新能力但异常快速增殖的非干细胞样细胞实现的,或称为“过渡-扩增细胞”(transit-amplifying cells)^[2]。这些细胞由肿瘤干细胞分化而成,他们仅具有有限的增殖潜能而无致癌能力。传统的放、化疗方法主要是针对性杀伤具有快速分裂特性的肿瘤主体细胞,而对肿瘤干细胞的杀伤能力非常有限。少数处于休眠状态的肿瘤干细胞对放、化疗不敏感,成为肿瘤复发的根源^[3]。肿瘤干细胞(CSC)有4个主要特点:①只有肿瘤中的一小部分细胞能引发免疫缺陷小鼠移植瘤的形成;②可通过独特的细胞表面标志物来区分肿瘤干细胞及非肿瘤干细胞;③由肿瘤干细胞诱发的肿瘤同时含有致瘤和非致瘤细胞(同原发性肿瘤的形态异质性);④能够进行多代次的连续移植证实肿瘤干细胞具有自我更新能力。

二、肿瘤干细胞存在的证据

对肿瘤干细胞的认识最早来源于对白血病的研究。20世纪80年代就有人提出了人类肿瘤生长的干细胞学说,但在近几年肿瘤干细胞的研究方受到重视。

(一) 白血病干细胞

很早以前就已提出慢性髓性白血病(CML)是一种起源于单克隆的造血干细胞的肿瘤。用体内外培养和细胞移植的方法对急性白血病和骨髓瘤进行研究,提示白血病干细胞的存在^[4]。

1. 白血病细胞的培养 20 世纪 70 年代已可用单个白血病细胞悬液进行体外克隆培养,研究表明,只有大约 0.1%~1% 的白血病细胞能在体外软琼脂上生长。Park 等人用小鼠腹水培养人骨髓瘤细胞,发现只有 0.1%~1% 的骨髓瘤细胞能在体内生长成集落,而只有 1%~4% 的骨髓瘤细胞能在小鼠体内生成脾结节^[5]。

2. 白血病细胞的移植实验 为了验证只有极少数肿瘤细胞是肿瘤克隆的起源,20 世纪 90 年代 Jone Dick 实验室的研究人员开始应用流式细胞仪和非肥胖型糖尿病/重症联合免疫缺陷小鼠(NOD/SCID)模型系统研究白血病干细胞。他们根据细胞的表面标记将急性髓性白血病(AML)患者的骨髓细胞分离出多种亚型并移植到 NOD/SCID 小鼠体内,发现只有 $\text{Thy}^- \text{CD34}^+ \text{CD38}^-$ 标记的细胞亚群能够在小鼠体内存活并引起相同的白血病。这一群细胞只占白血病细胞的极小一部分,并被命名为 SCID 白血病起源细胞(SCID leukemia-Initiating cells, SL-IC)^[6]。

(二) 乳腺癌干细胞

与白血病相比,在实体肿瘤中研究干细胞要困难得多。Clarke 研究组从 9 例乳腺癌(1 例原发性,8 例转移性)患者中分离出癌细胞,并根据细胞表面标志 CD44 和 CD24 分为 $\text{CD44}^+ \text{CD24}^{-/\text{low}}$ 和 $\text{CD44}^+ \text{CD24}^+$ 细胞亚群^[7]。将 2×10^5 的细胞注入免疫缺陷小鼠的腺体,12 周后只有 $\text{CD44}^+ \text{CD24}^{-/\text{low}}$ 的细胞能够产生肿瘤。将具有成熟细胞标记(lineage)的细胞从 $\text{CD44}^+ \text{CD24}^{-/\text{low}}$ 细胞中去除,则只有低于 1000 个细胞能够产生肿瘤。进一步从中分离出上皮细胞特异性抗原(ESA)阳性细胞,则低于 200 个细胞就可引发肿瘤。不仅如此,从初次移植的小鼠肿瘤中分离出各种细胞亚群并移植到新小鼠体内,只有 $\text{ESA}^+ \text{CD44}^+ \text{CD24}^{-/\text{low}}$ 能够再次引发肿瘤。这些结果表明乳腺癌细胞在致癌特性上是不均一的, $\text{ESA}^+ \text{CD44}^+ \text{CD24}^{-/\text{low}}$ 是乳腺癌起源的肿瘤干细胞。这是首次在实体肿瘤证明有肿瘤干细胞的存在。

在此之后,研究人员使用了类似的实验方法,在脑肿瘤、结肠癌、前列腺癌、胰腺癌、肝癌等实体瘤中也鉴定出了肿瘤干细胞的存在,进一步证实了肿瘤干细胞假说。近年来,随着对肿瘤干细胞的认识和重视,研究者们开始关注对头颈肿瘤干细胞的研究,这些研究对 HNSCC 的临床治疗将产生深远的影响。

三、头颈部肿瘤干细胞

头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)居于所有癌症病死率的第六位,全世界每年新发病例约 50 万例。传统的治疗方法主要是手术和放疗,尽管能够治愈大多数临床一期的病患,仍有 23% 的病例出现复发、转移和死亡。最近几十年,HNSCC 中晚期生存率并没有得到很大提高^[8]。使用铂制剂的化疗虽然能局部控制疾病的进展,但近年来的报道显示其远处转移率增加,推测肿瘤干细胞可能参与了 HNSCC 化疗耐药和远处转移的进程。

2007 年,Prince 等^[9]首先发现了 HNSCC 中存在高度致瘤性的干细胞样细胞。他们采用流式细胞术分选出 CD44⁺ 细胞,发现 5×10^3 个 CD44⁺ 细胞即可致瘤,而即使再多数量的 CD44⁻ 细胞也不能成瘤。免疫组化显示 CD44⁺ 细胞类似基底细胞,阳性表达基底细胞 Marker CK5/14,而 CD44⁻ 细胞形态类似分化的鳞状上皮细胞,表达分化的 Marker Involucrin(外皮蛋白)。CD44⁺ 细胞产生的裸鼠移植瘤能够再现原发肿瘤的非均质性(同样含有 CD44⁺ 和 CD44⁻ 细胞)并且能连续成瘤(一代移植瘤分离的 CD44⁺ 细胞同样能产生二代移植瘤)。显示了干细胞的自我更新和多向分化特质。2010 年密歇根大学的 J.E.Nör 课题组的研究显示,从 HNSCC 原发肿瘤分选出的 ALDH⁺CD44⁺ 细胞具有很强的致瘤能力,并且能连续成瘤,新生的移植瘤具有与原发肿瘤相似的组织形态^[10]。这些研究指出 HNSCC 也符合肿瘤干细胞理论,HNSCC 中的一小部分肿瘤细胞具有极强的致瘤能力。

四、头颈部肿瘤干细胞的鉴定和分离

肿瘤干细胞的鉴定和分离是干细胞实验研究的重点和难点。研究者们试图通过干细胞区别于其分化的子代和基质细胞可被识别的特质来分离干细胞。这些特质包括:通过多药转运体活性染料外排(例如:ABC 转运蛋白),酶的功能(例如:醛脱氢酶的活性),在低附着培养条件下的微球形成能力,还有细胞表面抗原的表达^[11]。

CD44 是首先被鉴定出的 HNSCC 干细胞表面标记物,它是一种细胞表面糖蛋白,其功能是作为透明质酸受体参与细胞黏附和迁移。2007 年,Prince 实验室从 HNSCC 中分离出 CD44⁺ 肿瘤细胞,尽管所占比例低于 10%,却具有 CD44⁻ 所不具有的自我更新、增殖分化和体内致瘤的能力。30 例 CD44⁺ 细胞裸鼠移植实验中有 20 例成瘤,而 40 例 CD44⁻ 细胞裸鼠移植后仅有 1 例成瘤。后续的研究显示,CD44 也参与了 HNSCC 的进展及转移,CD44⁺ 细胞也高表达 Bmi-1,后者是胚胎干细胞中发现的与自我更新相关的蛋白。

跨膜糖蛋白 CD133 目前也被认为是一种可能的肿瘤干细胞标记物。CD133 或称为 Prominin-1,最初是在小鼠的神经上皮干细胞中发现的,后在人类造血干细胞中通过 AC133 单克隆抗体分离出来。CD133 的一个最为显著特点是:其表达随着细胞的分化迅速下调,使其成为一个独特的分离和鉴定干细胞的分子标志物^[12]。CD133 在白血病干细胞、脑 CSC、大肠 CSC、前列腺 CSC 和肝 CSC 等多种实体肿瘤 CSC 中均有表达,CD133 可能是一种较为常见的 CSC 标志物,在 CSC 的分选和鉴定中具有一定的参考价值。Zhou 等报道在 HNSCC 细胞系(例如 hep-2)中,与 CD133⁻ 细胞相比,CD133⁺ 细胞显示出更强的克隆形成能力^[13]。Chiou 等的研究显示,从口腔癌细胞系和口腔原发癌组织中分离的口腔癌干细胞样细胞也高表达 CD133,显示出增强的迁移能力和致瘤性。事实上 CD133 高表达的口腔癌

病例也显示预后较差。近年来 zhang 等^[14]的研究进一步提示与 CD133⁻ 细胞相比,CD133⁺ 细胞显示出增强的克隆形成能力、侵袭性、致瘤性以及紫杉醇的抗性。

醛脱氢酶(ALDH)是一种参与视黄醛到视黄酸转化的胞内酶。在乳腺癌及脑肿瘤中,ALDH⁺ 细胞显示出高度的致瘤性和自我更新能力,这是肿瘤干细胞的“干性”所在。Chen 等^[15]从 HNSCC 原发肿瘤分离出 ALDH⁺ 细胞,发现其能产生放疗抵抗,并在 HNSCC 中维持肿瘤干细胞样的性质,在肿瘤的维持和生长中起着至关重要的作用,从而为肿瘤的转移做储备。Prince 等随后发现,极低水平的 ALDH⁺ 细胞就能够产生肿瘤,与 CD44⁺ 细胞致瘤所需的细胞数相比减少了 10 倍,所产生的肿瘤具有原发肿瘤的形态和异质性,并且 ALDH high 细胞可以在动物模型中传代,上述这些特点都符合肿瘤干细胞的性质,从而表明 ALDH 是一种具有高度选择性的 HNSCC 干细胞的特异标记。Clay 等证实了至少 500 个 ALDH⁺ 的癌细胞移植入裸鼠体内后,就能产生新的头颈部鳞状细胞癌。其中很大部分 ALDH⁺ 细胞也是 CD44⁺,Krishnamurthy 等^[16]的研究也发现 HNSCC 中使用 ALDH 及 CD44 联合筛选的细胞群具有很高的致瘤能力,在体外培养能形成更多的微球,体内也能连续传代,证实其有很高的自我更新能力。

侧群细胞:1996 年 Goodell 等^[17]在研究鼠造血干细胞过程中,发现骨髓细胞被 DNA 荧光结合染料 Hoechst33342 染色后,经过流式细胞仪可以分离到一种很小的 Hoechst 33342 拒染的细胞亚群(占整个骨髓细胞 0.1%),这些细胞具有独特的能力,即能将染料迅速泵到细胞外,遂将其命名为侧群细胞(side populations,SP 细胞)。重要的是,这部分细胞虽然占整个骨髓细胞的比例很低,但具有很强的造血干细胞活性,能重建受致死剂量放射线照射的小鼠的髓系和淋巴系血细胞,重建能力是普通骨髓细胞的 1000 倍。到目前为止,已经发现人和动物的许多正常组织含有 SP 细胞,包括乳腺、肺、骨骼肌、心脏、肝脏、

脑组织、皮肤和子宫平滑肌等。SP 细胞也存在于肿瘤组织和肿瘤细胞系中,例如神经母细胞瘤、恶性胶质瘤、乳腺癌、肺癌、卵巢癌等^[18]。SP 细胞可以将活细胞染料 Hoechst33342 泵至细胞外,主要因为 SP 细胞膜表面高表达 ATP 结合盒转运蛋白(ATP-binding cassette transporter, ABC)。目前,SP 细胞分析法已经成为最简便的分离肿瘤干细胞的方法,特别是在无法确定某种特定类型肿瘤干细胞的分子标志时。2009 年,Zhang 等^[19]分离了口腔鳞状细胞癌 SP 细胞,研究显示,SP 细胞比非 SP 细胞具有更强的成克隆和致瘤能力。OCC 侧群细胞高表达 ABCG2, ABCB1, CD44, Oct-4, Bmi-1, NSPc1 和 CK19。SP 细胞可以产生 SP 细胞和非 SP 细胞,而非 SP 细胞的子代只能是非 SP 细胞。这些研究提示 OCC 侧群细胞具有口腔癌干细胞的特质。

五、干细胞“龕”

肿瘤并不是孤立的增殖细胞团,相反,肿瘤可以看作在肿瘤微环境中相互影响相互依存的肿瘤细胞与间质细胞构成的一个复杂的“器官”。近十年来的研究表明,肿瘤细胞依赖于与基质细胞的“对话”促使自己恶性转化和逃避宿主的防御机制。

干细胞和肿瘤干细胞生存所依赖的独特微环境称为“壁龛”(stem cell niche)。壁龛中的细胞和非细胞成分产生调节细胞增殖和自我更新的信号,以此来维持干细胞的去分化状态^[20]。包括基质细胞、炎细胞和脉管系统是壁龛供养肿瘤干细胞中主要成分^[21]。基于此研究者们推断破坏肿瘤干细胞和壁龛之间的相互作用可以抑制肿瘤干细胞的存活^[22]。

Calabrese 等^[23]的研究显示管周细胞龛的内皮细胞为胶质母细胞瘤干细胞提供其存活和自我更新的关键因子。有研究表明,在原发性 HNSCC 大多数肿瘤干细胞在血管周围 100 μ m 直径范围内,除了为细胞提供氧气和养分,血管内皮也分泌 HNSCC 干细胞存活和自我更新的因子。Krishnamurthy 等^[24]的研究发现,头颈部鳞癌干细胞位于血管周围的微环境,内皮细胞分泌蛋白因子

促进 CSC 的增殖、自我更新以及 BMI-1 的表达上调。尽管如此,目前尚不明确将管周干细胞龛作为 HNSCC 治疗靶点是否可行。

六、HNSCC 干细胞研究的临床意义

肿瘤干细胞理论对于恶性肿瘤的治疗具有重要的临床意义。这一理论指出肿瘤组织并非均质体,肿瘤的发生只源于其中的一小部分细胞——肿瘤干细胞。传统的放化疗针对于高度增殖的细胞,而肿瘤干细胞可以长时间处于静止期,从而对放化疗产生抵抗。这些细胞可以被激活、分化和增殖,导致肿瘤的局部复发和远处转移。

深入研究肿瘤干细胞区别于正常细胞的特殊的分子致病机制,有助于寻找新的治疗靶点。例如 Bmi-1、Wnt、PTEN、Notch、Hedgehog 等信号通路近来都被证实可作为潜在的分子靶点。采用表达谱芯片或者高通量的转录组测序技术检测肿瘤中分离的肿瘤干细胞和肿瘤其他细胞的差异表达基因,将更有效地确定新的诊断和治疗靶位。近来的研究证实 micro-RNA(Let7, MicroRNA-200c 等)参与了肿瘤干细胞致瘤性的调控^[25]。特异性的调控肿瘤干细胞而非正常干细胞使肿瘤干细胞的临床治疗应用更为有效和可行。

此外,干细胞“壁龛”在干细胞生存和生物学调控方面起重要作用,因此,通过破坏肿瘤干细胞局部微环境杀伤肿瘤干细胞或许可以成为肿瘤治疗的有效手段。例如,在胶质母细胞瘤中应用抗血管生成治疗可以显著降低肿瘤干细胞的百分数。Krishnamurthy 等的研究证实 HNSCC 肿瘤干细胞的生存和自我更新依赖于与血管周细胞龛的相互作用。在 HNSCC 裸鼠移植瘤中选择性的消除肿瘤相关的血管生成可以显著降低 HNSCC 肿瘤干细胞的百分数。然而抗血管治疗也需慎重,越来越多的证据表明抗血管治疗,尤其是抗 VEGF 治疗会影响肿瘤的恶性进程。研究者们猜测肿瘤细胞可能为了逃离抗血管药物所带来的不宜肿瘤微环境而产生侵袭性的表型,称之为“逃逸性抵抗

(evasive resistance)”。因此,需要更多的研究来权衡抗血管药物对肿瘤干细胞的作用和其对头颈肿瘤的进程的影响。

七、HNSCC 干细胞研究面临的挑战

肿瘤干细胞研究目前面临的最大挑战之一是如何体外培养、扩增和分析未分化的肿瘤干细胞。肿瘤干细胞既能发生对称性分裂,引起肿瘤干细胞的自我更新,也能发生非对称性分裂产生干细胞与祖细胞,后者进一步分化成后代细胞。因此如何使分选出来的干细胞只发生对称性分裂而不发生分化是一个值得深入探讨的问题。研究提示,在低附着培养条件下的微球状培养能成功富集 HNSCC 干细胞,并成为头颈部鳞癌干细胞体外培养的一种常规方法。

尽管在近年来在肿瘤干细胞生物学领域的研究已取得一定成绩,但是肿瘤干细胞究竟如何影响 HNSCC 的病理过程仍未所知。限制此研究的关键因素就是较难获得 HNSCC 组织标本以及干细胞数量较少,而在细胞系中肿瘤干细胞的存在尚存争议。另外,肿瘤干细胞的体内实验耗时耗财,体外实验又难于保证干细胞培养的过程中不发生分化。肿瘤干细胞分离培养方法的改进将加速这一领域研究的推进。

结语:

肿瘤干细胞的发现对临床肿瘤的治疗指出了全新的方向。众所周知,HNSCC 复发、转移是传统治疗方式失败的关键因素。常规的放化疗手段是试图杀灭所有的细胞,而肿瘤干细胞对放化疗手段不敏感,残存的肿瘤干细胞成为肿瘤复发、转移的驱动力。以这些“肿瘤生成细胞”为靶向的治疗将最终抑制肿瘤的再生长和转移,提高头颈肿瘤患者的生存率。

参考文献

1. Shah A, Patel S, Pathak J, et al. The Evolving Concepts of Cancer Stem Cells in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ScientificWorld Journal. 2014,

2014:842491

2. Blanpain C, Lowry WE, Geoghegan A, et al. Self-renewal, multipotency, and the existence of two cell populations within an epithelial stem cell niche. *Cell*. 2004, 118(5):635-648
3. Albers AE, Chen C, Koberle B, et al. Stem cells in squamous head and neck cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012, 81(3):224-240
4. Huntly BJ, Gilliland DG. Leukaemia stem cells and the evolution of cancer-stem-cell research. *Nat Rev Cancer*. 2005, 5(4):311-321
5. Marx J. Cancer research. Mutant stem cells may seed cancer. *Science*. 2003, 301(5638):1308-1310
6. Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, et al. Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature*. 2004, 432(7015):396-401
7. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, et al. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature*. 2001, 414(6859):105-111
8. Prince ME, Ailles LE. Cancer stem cells in head and neck squamous cell cancer. *J Clin Oncol*. 2008, 26(17):2871-2875
9. Prince ME, Sivanandan R, Kaczorowski A, et al. Identification of a subpopulation of cells with cancer stem cell properties in head and neck squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007, 104(3):973-978
10. Clay MR, Tabor M, Owen JH, et al. Single-marker identification of head and neck squamous cell carcinoma cancer stem cells with aldehyde dehydrogenase. *Head Neck*. 2010, 32(9):1195-1201
11. Pastrana E, Silva-Vargas V, Doetsch F. Eyes wide open: a critical review of sphere-formation as an assay for stem cells. *Cell Stem Cell*. 2011, 8(5):486-498
12. Wu Y, Wu PY. CD133 as a marker for cancer stem cells: progresses and concerns. *Stem Cells Dev*. 2009, 18(8):1127-1134
13. Zhou L, Wei X, Cheng L, et al. CD133, one of the markers of cancer stem cells in Hep-2 cell line. *Laryngoscope*. 2007, 117(3):455-460
14. Zhang Q, Shi S, Yen Y, et al. A subpopulation of CD133(+) cancer stem-like cells characterized in human oral squamous cell carcinoma confer resistance to chemotherapy. *Cancer Lett*. 2010, 289(2):151-160
15. Chen YC, Chen YW, Hsu HS, et al. Aldehyde dehydrogenase 1 is a putative marker for cancer stem cells in head and neck squamous cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009, 385(3):307-313

16. Krishnamurthy S, Nor JE. Head and neck cancer stem cells. *J Dent Res*. 2012, 91 (4): 334-340
17. Goodell MA, Brose K, Paradis G, et al. Isolation and functional properties of murine hematopoietic stem cells that are replicating in vivo. *J Exp Med*. 1996, 183 (4): 1797-1806
18. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 1998, 282 (5391): 1145-1147
19. Zhang P, Zhang Y, Mao L, et al. Side population in oral squamous cell carcinoma possesses tumor stem cell phenotypes. *Cancer Lett*. 2009, 277(2): 227-234
20. Fuchs E, Tumber T, and Guasch G. Socializing with the neighbors: stem cells and their niche. *Cell*. 2004, 116 (6): 769-778
21. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011, 144 (5): 646-674
22. Borovski T, De Sousa E, Melo F, et al. Cancer stem cell niche: the place to be. *Cancer Res*. 2011, 71 (3): 634-639
23. Calabrese C, Poppleton H, Kocak M, et al. A perivascular niche for brain tumor stem cells. *Cancer Cell*. 2007, 11 (1): 69-82
24. Krishnamurthy S, Dong Z, Vodopyanov D, et al. Endothelial cell-initiated signaling promotes the survival and self-renewal of cancer stem cells. *Cancer Res*. 2010, 70 (23): 9969-9978
25. Yu CC, Chen YW, Chiou GY, et al. MicroRNA let-7a represses chemoresistance and tumorigenicity in head and neck cancer via stem-like properties ablation. *Oral Oncol*. 2011, 47 (3): 202-210
26. Zhou ZT, Jiang WW. Cancer stem cell model in oral squamous cell carcinoma. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2008, 3 (1): 17-20

第二章 病毒与肿瘤

武汉大学口腔医学院 贾荣
美国国立健康研究院(NIH)郑志明

提要:肿瘤是一类严重危害人类健康的疾病。口腔恶性肿瘤约占全身恶性肿瘤的第6位。肿瘤的发生是多因素造成的。从1911年第一个人类肿瘤病毒发现后,肿瘤病毒在肿瘤发生中的作用日益受到重视。肿瘤病毒主要是通过病毒癌基因的作用参与肿瘤发生和发展。采用疫苗预防病毒感染可以达到预防肿瘤的目的。

肿瘤是一类严重危害人类健康的疾病。肿瘤的发生有多种原因,包括遗传因素和环境因素。环境因素包括化学因素、物理因素和生物因素。人们对生物因素特别是病毒在肿瘤中的作用的比较晚。1908年丹麦科学家 Vilhelm Ellermann 和 Oluf Bang 首次发现病毒可以引起动物肿瘤,但是直到1911年 Peyton Rous 报道劳氏肉瘤病毒(Rous Sarcoma Virus, RSV)可以诱发鸡肉瘤的发生,人们才开始认识到肿瘤病毒的存在,从而开启了肿瘤病毒领域研究的先河,引发了病毒诱发肿瘤的研究热潮。肿瘤病毒包括DNA病毒和RNA病毒,可以通过不同的机制诱发机体恶性肿瘤的发生。研究提示人类15%至20%的恶性肿瘤与病毒相关,部分头颈部肿瘤也是由于感染了人乳头状瘤病毒(human papillomavirus, HPV)而诱发^[1],这激发了研究人员的极大兴趣,促进了其发病机理的研究并积极寻找治疗方法。

一、肿瘤病毒的发现

(一) 禽类和哺乳动物肿瘤病毒的发现

人们把能引起人或动物肿瘤或体外能使细胞发生转化的