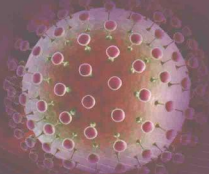


中国分子医学系列丛书

中国分子白血病学

主编 余元勋

解毅
曾庆曙
夏瑞祥
丁凯阳



时代出版传媒股份有限公司
安徽科学技术出版社

中国分子医学系列丛书

中国分子白血病学

主编 余元勋
解 毅
夏瑞祥
曾庆曙
丁凯阳



时代出版传媒股份有限公司
安徽科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

中国分子白血病学/余元勋等主编. —合肥:安徽科学技术出版社, 2016. 4

(中国分子医学系列丛书)

ISBN 978-7-5337-6919-2

I. ①中… II. ①余… III. ①白血病-分子生物学-研究 IV. ①R733.703

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 011143 号

中国分子白血病学

主编 余元勋 等

出版人: 黄和平

选题策划: 吴萍芝

责任编辑: 吴萍芝

责任校对: 吴晓晴

责任印制: 廖小青

封面设计: 冯 劲

出版发行: 时代出版传媒股份有限公司 <http://www.press-mart.com>

安徽科学技术出版社

<http://www.ahstp.net>

(合肥市政务文化新区翡翠路 1118 号出版传媒广场, 邮编: 230071)

电话: (0551)63533323

印 制: 合肥华云印务有限责任公司 电话: (0551)63418899

(如发现印装质量问题, 影响阅读, 请与印刷厂商联系调换)

开本: 889×1194 1/16

印张: 38

字数: 1097 千

版次: 2016 年 4 月第 1 版

2016 年 4 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5337-6919-2

定价: 98.00 元

版权所有, 侵权必究

本书编委会

- 主 编** 余元勋(瑞士苏黎世大学医学博士,安徽医学高等专科学校研究员,教授)
解 毅(美国国立卫生研究院医学博士)
夏瑞祥(安徽医科大学第一附属医院主任医师,教授,博士生导师)
曾庆曙(安徽医科大学第一附属医院主任医师)
丁凯阳(安徽省立医院副主任医师,副教授,博士)
- 副主编** 何光远(安徽中医药大学中西医结合医院院长,副教授)
王 勇(安徽省立医院副主任医师,博士)
徐 彬(安徽医学高等专科学校,副研究员)
李建平(安徽医学高等专科学校,副教授)
丁 平(华中科技大学同济医院主任医师,教授,博士生导师)
陈 瑾(中南大学第一附属医院主任医师、博士生导师)
温晓妮(第四军医大学副教授,博士)
范 俊(中国科技大学医学博士)
张华军(南京医科大学副教授,博士)
徐 华(美国纽约州大学教授,博士生导师)
- 编 委** 陈 伟 方长水 关 婷 陈丽娟 王守运 蒋怀周 杨 春
王明哲 戴 宁 程景林 陈 峰 李从圣 徐 凤 汤晶晶
胡翠萍 徐 健 陈多学 孔德华 施珊珊 李 娟 王 静
陈 森 郭 增 万 俊 吕浩敏 朱启星 沈丰祥

序

21 世纪初,人类基因组 DNA 测序的完成,有助于阐明一些疾病的遗传基础;进入后基因组时期,在蛋白质、基因、基因 SNP 等水平,对疾病的发病机制进一步深入研究;基础科学的研究进展,大大发展了信号通路、离子通道、细胞因子、基因芯片、治疗作用等的分析技术,可深入研究疾病的分子机制、分子分型、分子诊断、分子靶向治疗、个体化给药方法、疾病预后的分子预测、大样本临床随机对照试验等。新的技术、新的仪器设备、新的方法不断应用于临床,明显促进临床医学的发展。一些重要疾病的研究、诊断、治疗内容,已今非昔比。《中国分子医学系列丛书》的出版,无疑是近年来在医学界的一次精彩亮相,其中蕴藏着无可替代的医学学术感召力,及对医学专业精神的传承和发扬。

人生“七十而从心所欲,不逾矩”。由七十高龄的余元勋教授等著名专家共同编写的《中国分子医学系列丛书》主要在分子、细胞水平上比较清楚地讲述一些重要疾病的信号分子、信号通路、细胞因子、离子通道等的主要改变,主要分子病理机制、分子药理机制、靶向治疗原理、新药作用等治疗进展;讲述一些重要疾病的主要临床诊断、治疗原则与目前防治的重要进展;《中国分子医学系列丛书》引用资料主要是 2006—2014 年的国内外文献及一些国内专家的研究成果,反映了 21 世纪初在一些重要疾病诊断、治疗方面的最新成果。这些成果有些已达到了国际国内先进水平。

本书内容丰富,阐述具有精确性、逻辑性,注意联系基础研究与临床实践、中西医结合,在对重要疾病分子医学学说的系统化方面,已反映了国内、国际先进水平,填补了国内分子医学专业图书的缺憾。近几十年来,由于临床与基础医学家的共同努力,使一些重要疾病的分子、细胞、临床的相关内容日益丰富,方法较复杂,技术难度较高;目前正值我国社会与经济发展的盛世,医学界需要这样深入总结、系统整理的分子医学丛书,本丛书可作为临床各级医师、医学研究人员、生命学科研究人员的参考书。也可作为科研、教学、培养博士生与研究生的工具书。

是为序。

复旦大学 吴超群教授

2015 年 10 月

前 言

白血病是严重威胁人类健康的疾病之一。近年来,我国白血病发病率与死亡率呈明显上升趋势。据报道,全球急性淋巴细胞白血病发病率为 0.6/10 万~1.9/10 万,慢性淋巴细胞白血病发病率为 0.1/10 万~3.1/10 万,急性髓系白血病发病率为 0.7/10 万~3.1/10 万,慢性粒细胞白血病发病率为 0.7/10 万~2.3/10 万。白血病的发病率在青壮年、儿童中居首位。近几十年来,由于临床与基础医学家的共同努力,使白血病的分子、细胞、临床研究的相关内容日益丰富,方法日益复杂,技术难度日益提高,已经可以成为一个相对独立的学科。中国白血病死亡率很高,已为我国人群病死的重要原因,并逐渐呈年轻化趋势。因此,应加强对白血病的防治研究,提升我国白血病的规范诊断与治疗。近年来中国对白血病的研究也取得很大的成就,白血病的研究能推进其他肿瘤防治的研究进展,有鉴于此,我们组织省内外专家,对国内外资料进行总结,编写了本书。

本书主要在分子、细胞、临床各个层面,比较清楚地讲述:一,目前白血病防治的主要方法与进展;二,白血病相关的信号分子在疾病中的改变及治疗原则;三,白血病相关的信号通路在疾病中的改变及靶向治疗原则;四,白血病相关的分子病理机制、分子药理机制、新药治疗进展、临床主要诊断与治疗原则等。本书资料主要引用 2006~2015 年的国内外文献,反映了 21 世纪初在白血病治疗方面的最新成果,内容丰富,讲解具有系统性、精确性、逻辑性,注意联系基础研究与临床实践,在白血病治疗相关重要问题的知识系统化方面,已反映了国内外最新研究成果,可作为临床各级血液科医师、药物研究人员、生命科学研究人员参考书,也能作为科研、教学、培养博士生与研究生的工具书。

本书在出版过程中,得到了全国人大有关部门、安徽省卫生计生委、安徽出版集团、安徽医科大学、安徽中医药大学、安徽医学高等专科学校,及全国许多著名专家的关心、帮助,在此特别表示衷心的感谢。由于 21 世纪在分子白血病方面的研究发展很快,新成果不断出现,我们的编写难免有不足之处,恳请前辈、同仁、广大读者多提指正意见,以便我们在再版时改进。

余元勋

2015 年 10 月于合肥

目 录

第一章 肿瘤干细胞	1
一、概述	1
二、Wnt 信号通路与肿瘤	3
三、Notch 信号通路与肿瘤	8
四、Hedgehog 信号通路与肿瘤	10
五、肿瘤干细胞的针对性治疗	11
第二章 白血病干细胞	13
一、概述	13
二、白血病干细胞的起源	15
三、白血病干细胞的标志	16
四、白血病干细胞的相关信号通路	16
五、其他造血相关转录因子异常	19
六、表观遗传学异常与白血病的发生	30
七、反转录病毒与成人 T 淋巴细胞白血病的发生	31
八、人类基因多态性与白血病的发生	32
九、研究白血病干细胞的临床意义	33
十、白血病细胞相关的信号分子	33
第三章 微小 RNA 与白血病	44
一、RNA 干扰与基因沉默	44
二、RNA 干扰技术可用于基因治疗	45
三、微小 RNA	46
四、微小 RNA 与白血病	47
第四章 肿瘤相关的基因产物和作用特点	49
第五章 PI3K/Akt/mTOR 信号通路与白血病	64
一、靶向治疗概述	64
二、PI3K/Akt/mTOR 信号通路与白血病靶向治疗	66
第六章 NF- κ B 信号通路与白血病	70
一、概述	70
二、NF- κ B 信号通路	72
第七章 Bcr/Abl 信号通路与白血病	75
一、概述	75
二、Abl	75
三、Bcr	75
四、Bcr-Abl 的功能	76
五、Bcr-Abl 融合蛋白的信号转导	77
六、Bcr-Abl 与肿瘤的关系	79

七、蛋白酪氨酸激酶信号转导通路药物	82
八、Bcr-Abl 的靶向治疗	85
九、治疗慢性髓系白血病的新药	86
第八章 Src 信号通路与白血病	87
一、概述	87
二、Src 激活的调节	88
三、Src 酪氨酸激酶功能与白血病的关系	89
四、非受体蛋白酪氨酸激酶及其激活	90
第九章 ERK 信号通路与白血病	92
一、概述	92
二、ERK1/2 的下游底物	93
三、ERK1/2 底物中的对接位点	94
四、Raf	94
五、ERK 与白血病的联系	97
第十章 GTP 结合蛋白(G 蛋白)与白血病	98
一、小分子量 G 蛋白信号通路	98
二、Ras	98
三、Rho	99
四、小 G 蛋白控制信号通路开关	99
五、Ras 信号通路	100
六、Ras 信号通路对细胞生存、凋亡和细胞周期的调控	102
七、Ras 信号通路紊乱与肿瘤	102
八、以 Ras 信号通路为靶标的抗肿瘤治疗	104
九、Rho 信号通路	106
第十一章 基因治疗的原理	110
一、基因治疗	110
二、反义 RNA	119
三、RNA 干扰与基因沉默	121
四、核酶用于基因治疗	123
五、三链 DNA 技术	124
六、基因治疗亟须解决的问题	125
第十二章 白血病的免疫治疗基础	128
一、概述	128
二、白血病疫苗	128
三、白血病免疫细胞治疗	129
四、免疫调节药物	130
第十三章 干细胞移植的原理	132
一、概述	132
二、胚胎干细胞	133
三、成体干细胞	133
四、干细胞移植的方法	137

五、促进干细胞分泌的方法	137
六、干细胞移植治疗白血病的双重效应	139
七、干细胞的研究进展	139
八、造血干细胞移植后免疫重建	140
九、造血干细胞移植后血管内皮细胞损伤的防护	140
十、异基因造血干细胞仍然可应用于治疗 CML	140
第十四章 急性髓系白血病的分子特点	141
一、概述	141
二、急性髓系白血病患者中发现的不同型	141
三、急性髓系白血病的细胞标志物	144
四、急性髓系白血病中的突变分子	144
五、根据细胞遗传学、分子遗传学的预后分析	150
六、急性髓系白血病干细胞的黏附分子表型	150
第十五章 慢性髓系白血病的分子特点	152
一、慢性髓系白血病 CD34 ⁺ 细胞	152
二、Ph 染色体阳性	152
三、形成 Bcr-Abl 融合蛋白后的治疗	153
四、伊马替尼耐药的慢性髓系白血病	153
五、慢性髓系白血病急变期染色体改变	153
六、慢性髓系白血病急变期的基因突变	154
七、Ph 染色体阴性的慢性髓系白血病	155
八、急变时慢性髓系白血病干细胞的改变	155
第十六章 急性 T 淋巴细胞白血病的分子特点	156
一、染色体畸变	156
二、基因突变	159
三、基因复制	159
四、基因扩增	159
五、免疫表型	160
六、与急性 T 淋巴细胞白血病耐药相关的分子	160
第十七章 急性 B 淋巴细胞白血病的分子特点	162
一、免疫表型	162
二、染色体异常	162
三、基因突变	163
第十八章 慢性淋巴细胞白血病的分子特点	165
一、免疫表型	166
二、慢性淋巴细胞白血病的起源	166
三、免疫球蛋白重链可变区状态	166
四、LPL	167
五、端粒酶	167
六、HLA-G	167
七、MCL1	167

八、Bax	167
九、Bcl-2	167
十、慢性淋巴细胞白血病急变的染色体	167
第十九章 急性单核细胞白血病的分子特点	169
一、免疫表型	169
二、染色体异常	169
三、基因突变	169
第二十章 难治疗性白血病的分子特点	170
一、染色体异常	170
二、免疫表型	170
三、多药耐药	170
第二十一章 白血病复发的分子机制	171
一、微小残留	171
二、相关分子	171
第二十二章 白血病的单抗	173
一、CD20 单抗	173
二、CD33 单抗	173
三、CD52 单抗	173
四、CD19 单抗	174
五、CD22 单抗	174
六、CD45 单抗	174
第二十三章 血细胞的发生	175
一、血细胞的发育	175
二、造血细胞发育程序及其鉴别方法	176
三、出生前造血	178
四、出生前血细胞生成的特点	179
五、造血干细胞自我更新的分子基础	181
第二十四章 血液分子生物学	183
一、蛋白质的结构与功能	183
二、基因的结构与功能	185
三、血液病的分子机制研究	188
四、膜的结构和功能	190
第二十五章 血液肿瘤药物的研发	196
一、受体	196
二、靶点新药的设计	196
三、以生物大分子为靶点的新药设计	197
第二十六章 白血病总论	200
一、白血病的发现	200
二、白血病的发生	200
三、白血病的分类	200
四、白血病的治疗	201

五、展望	202
第二十七章 白血病流行病学	203
一、发病率	203
二、死亡率	205
三、生存情况	206
四、危险因素	207
第二十八章 白血病的病因学	208
一、放射因素	208
二、化学因素	210
三、病毒因素	212
四、遗传因素	213
第二十九章 急性白血病的诊断分型体系	215
一、临床表现特点在诊断分型中的作用	215
二、细胞形态、免疫表型、遗传学特征与诊断分型	215
三、急性白血病的分类体系	222
第三十章 WHO(2008)关于急性白血病的诊断和分型	229
一、急性髓系白血病及相关髓系前体细胞肿瘤	229
二、系列模糊的急性白血病	245
三、前体淋巴细胞肿瘤	248
第三十一章 急性白血病的临床表现	252
第三十二章 抗白血病药物	256
一、细胞动力学简介	256
二、抗肿瘤药物的分类	257
三、抗血液肿瘤药物及其作用机制	257
四、白血病细胞分化诱导剂	275
五、血液肿瘤靶向治疗	277
六、肿瘤血管生成抑制剂及其他	278
七、新药	280
八、白血病干细胞的靶向治疗的进展	281
第三十三章 免疫反应调节剂	283
一、白介素	283
二、转化生长因子 β	290
三、肿瘤坏死因子 α	291
四、细菌产物	291
第三十四章 白血病细胞的耐药性	293
一、肿瘤细胞耐药基因表达的意义	293
二、细胞膜 ABC 系统-外排泵	295
三、细胞质/核内蛋白的靶酶	300
四、细胞凋亡与耐药	302
五、器官微环境与耐药	303
六、克服肿瘤耐药的新策略	305

七、白血病干细胞的靶向治疗	307
第三十五章 微量残留白血病	310
一、微量残留白血病监测方法	310
二、微量残留白血病监测的临床研究	311
第三十六章 急性髓系白血病的治疗	317
一、诱导治疗	318
二、缓解后治疗	321
三、急性早幼粒细胞白血病的治疗	324
四、复发难治性急性髓系白血病的治疗	332
五、其他正在探索的新方法	340
六、预后因素	340
第三十七章 成人急性淋巴细胞白血病的治疗	345
一、支持治疗	345
二、常规化疗	346
三、造血干细胞移植	349
四、难治、复发患者的治疗	350
五、青少年急性淋巴细胞白血病的治疗	351
六、老年急性淋巴细胞白血病的治疗	351
七、特殊类型急性淋巴细胞白血病的治疗	352
八、预后因素分析与治疗选择	353
九、新的治疗	355
十、问题与展望	358
第三十八章 儿童白血病	359
一、概述	359
二、急性淋巴细胞白血病	362
三、儿童急性髓系白血病	372
四、婴儿白血病	379
五、伴有 Down 综合征的儿童急性白血病	384
第三十九章 老年急性白血病	390
一、老年急性髓系白血病	390
二、老年急性淋巴细胞白血病	397
第四十章 骨髓增生异常综合征	401
一、定义	401
二、发病情况	401
三、病因及发病机制	402
四、临床表现	406
五、骨髓增生异常综合征的特殊表现和相关疾病	407
六、实验室检查	410
七、诊断与鉴别诊断	412
八、骨髓增生异常综合征分型	414
九、治疗	416

十、儿童骨髓增生异常综合征的治疗	427
十一、疗效标准	427
十二、病程与预后	428
第四十一章 骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤	432
一、慢性粒-单核细胞白血病	432
二、不典型慢性髓系白血病	434
三、幼年型粒单核细胞白血病	436
四、不能分类的骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤	438
第四十二章 慢性髓系白血病的诊断与分期	441
一、发病机制	441
二、慢性髓系白血病的临床表现	443
三、慢性髓系白血病的诊断及鉴别诊断	446
四、慢性髓系白血病的临床分期	447
五、预后评估	448
附 慢性中性粒细胞白血病	449
第四十三章 慢性髓系白血病的治疗	452
一、慢性髓系白血病慢性期的治疗	452
二、慢性髓系白血病加速期和急变期的治疗	467
第四十四章 同种异基因造血干细胞移植	469
一、异基因造血干细胞移植分类以及特点	469
二、同种异基因造血干细胞移植适应证	470
三、造血干细胞的采集	471
四、造血干细胞移植预处理	472
五、移植物抗宿主病	476
六、造血干细胞移植常见并发症	483
七、造血干细胞移植后感染并发症	487
第四十五章 自体造血干细胞移植	491
一、造血干细胞采集、保存、处理、回输	491
二、自体造血干细胞移植的临床应用	498
三、自体造血干细胞移植后造血重建和免疫重建	505
第四十六章 造血干细胞移植的临床应用	507
一、急性白血病患者造血干细胞移植的适应证	507
二、急性髓系白血病的造血干细胞移植选择	510
三、造血干细胞移植在白血病中的应用	512
四、造血干细胞移植在儿童白血病治疗中的应用	513
五、异基因造血干细胞移植在慢性髓系白血病治疗中仍有一定地位	514
六、儿童难治性急性髓系白血病异基因造血干细胞移植现状	515
七、异基因造血干细胞移植后白血病复发的预防和治疗	517
八、治疗性克隆与造血干细胞移植	521
九、非血缘脐血造血干细胞移植的现状	523
十、非血缘脐血移植中如何选择脐血	525

十一、非血缘脐血移植预处理方案的选择	527
十二、预防脐血移植后白血病复发的策略	529
十三、脐血造血干细胞归巢的研究进展	532
第四十七章 白血病的中医治疗	534
一、传统中药雄黄对白血病的治疗	534
二、砒霜对白血病的治疗	534
三、抗白丹对白血病的治疗	535
四、全蝎对白血病的治疗	535
五、蟾酥对白血病细胞株的作用	535
六、藤黄对白血病细胞的作用	535
七、 As_2O_3 对白血病细胞的作用	536
八、汉防己对白血病细胞的作用	536
九、冬凌草对白血病细胞的作用	536
十、姜黄素对白血病细胞的作用	536
十一、其他中药及提取物对白血病细胞的作用	537
十二、雄黄治疗白血病机制研究进展	537
十三、六神丸抗肿瘤实验研究进展	538
十四、青蒿素类化合物抗肿瘤作用机制研究进展	539
十五、中医药治疗白血病的研究现状	539
十六、中医药治疗急性白血病的临床研究	541
十七、中药逆转白血病多药耐药细胞的研究进展	542
十八、中西医结合提高难治性白血病疗效	543
十九、微小残留白血病中医药研究	545
二十、中医治疗慢性髓系白血病	546
二十一、急性白血病髓外浸润的中医传变机制	547
二十二、慢性淋巴细胞白血病中医辨证治疗	548
二十三、从白血病干细胞探讨中医中药治疗白血病的思路方法	549
第四十八章 慢性淋巴细胞白血病	551
一、概述	551
二、流行病学	551
三、病因	551
四、临床表现	554
五、实验室检查	555
六、诊断与鉴别诊断	558
七、预后	562
八、治疗	566
九、随访	579
十、2011 年 NCCN 推荐的慢性淋巴细胞白血病治疗指南	579
第四十九章 浆细胞白血病	581
一、流行病学	581
二、发病机制	581

三、临床表现	582
四、实验室检查	583
五、影像学检查	583
六、遗传学检查	583
七、诊断标准	584
八、鉴别诊断	584
九、治疗	585
十、预后	588
第五十章 毛细胞白血病	589
一、临床特征及诊断	589
二、鉴别诊断	589
三、治疗指征	589
四、疗效评定标准	590
五、治疗方法	590
六、微小白血病残留	591
七、复发或难治病例的治疗	591
八、单克隆抗体疗法	592

第一章 肿瘤干细胞

一、概述

目前的研究发现,肿瘤中大部分终末细胞不能维持肿瘤的发展,肿瘤的发展常依赖于肿瘤干细胞(cancer stem cell,CSC)的增殖。一些实体肿瘤中有 $1/10000 \sim 1/1000$ 的肿瘤干细胞。在白血病细胞移植后,常仅有 $1/1000$ 的细胞可形成克隆的白血病细胞,前者被认为是白血病干细胞。肿瘤干细胞一般处在较静息态,分裂较少,对化疗药物、靶向药物等较耐受,有自我保护能力,能不断分裂、无限增殖,可经肿瘤祖细胞(有自我保护、自我更新、多向分化能力)再转为终末肿瘤细胞。

肿瘤干细胞的大量增殖,易引起肿瘤转移、复发。在白血病、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、肺癌、胰腺癌等中,相关肿瘤干细胞已被证实。肿瘤干细胞膜的一些特异性运载蛋白,可将化疗药物排出细胞外,与肿瘤耐药相关。白血病是一种干细胞病。

1. 肿瘤干细胞与正常干细胞的相似处

肿瘤干细胞与正常干细胞的相似处包括:

- (1)肿瘤干细胞与正常干细胞都能无限增殖、自我更新。
- (2)都具有多向分化能力,可分化为终末细胞。
- (3)都有 Hedgehog 信号通路、Wnt 信号通路、Notch 信号通路活化。
- (4)细胞较幼稚;可对称分裂,形成相同的两个干细胞;还可非对称分裂,其中一个保留亲代干细胞特征,另一个能发展为终末细胞。

(5)肿瘤干细胞可表达正常干细胞的某些蛋白标志物,有这些蛋白标志物的肿瘤干细胞,形成肿瘤细胞克隆的能力较强,如 CD34、CD133、CD90、CD44、ABCG2、Bmi、骨桥蛋白 3、骨桥蛋白 4 等。

CD34 含 373 个氨基酸残基,分子量 115 kD,是正常造血干/祖细胞、血管内皮细胞的标志物抗原,细胞分化后 CD34 表达水平明显降低;胃肠肿瘤、宫颈癌、乳腺癌、白血病等的肿瘤干细胞及微血管内皮细胞明显增殖时,细胞高水平表达 CD34。

CD133 是 5 次跨膜的糖蛋白,分子量 97 kD,含 865 个氨基酸残基,有 CD133-1/2,是正常造血干/祖细胞的标志物,也是脑肿瘤、结直肠癌、乳腺癌、肝癌等的肿瘤干细胞标志物,CD133 阳性细胞群是肿瘤维持长期增殖的细胞群;当 CD133 高水平表达时,肿瘤患者的预后则较差。

干细胞抗原 1(Sca-1)也是正常造血干细胞的标志物,视网膜母细胞瘤、白血病等的肿瘤干细胞,常高水平表达干细胞抗原 1。ATP 结合盒蛋白 G2(ABCG2)是 ATP 结合盒蛋白(ABC)转运体家族成员,一般表达于正常干细胞,乳腺癌、白血病等的肿瘤干细胞亦表达 ATP 结合盒蛋白 G2。骨桥蛋白 3/4(Oct3/4)是正常干细胞的多种潜能相关的转录因子,乳腺癌、白血病的肿瘤干细胞亦表达骨桥蛋白 3/4。

2. 肿瘤干细胞与正常干细胞的不同处

肿瘤干细胞与正常干细胞的不同处包括:

(1)肿瘤干细胞增殖、转移能力很强。有报道称,100 个肿瘤干细胞就能移植形成肿瘤块。肿瘤干细胞内 Hedgehog、Wnt、Notch、PI3K/Akt/mTOR、Bmi 等信号通路的持续活化,与肿瘤的发生、发展、转移、化疗耐药相关,可上调抗凋亡因子 Bcl-2、多药耐药蛋白 Mdm1 等的水平;肿瘤干细

胞常缺少遗传学稳定机制,易形成染色体畸变、基因突变,能形成肿瘤。

(2)肿瘤干细胞分化后较难成熟,常有胚胎期相关基因再活化。

(3)肿瘤干细胞缺少自我更新、增殖后的负反馈调节机制,易持续过度增殖。

(4)肿瘤干细胞能累积突变、复制错误,遗传性很不稳定,易形成染色体畸变、基因突变,能促进形成肿瘤、复发。

(5)有特异性肿瘤干细胞标志物,如 CD34、CD38、CD20 等;CD34⁺CD38⁻ 白血病干细胞,一般占白血病干细胞的 80%,移植到免疫缺陷动物后,可形成白血病动物模型。转入癌基因后的转化细胞,有肿瘤干细胞功能。

肿瘤干细胞占肿瘤细胞的少数,是肿瘤发生、增大、耐药、复发、转移并克隆形成相似的肿瘤细胞的根源,能通过有丝分裂自我更新,能在软琼脂上培养形成克隆,移植(一般仅需 100~1 000 个肿瘤干细胞)在免疫缺陷动物体内后,能形成相同的肿瘤。终末的肿瘤细胞有异质性、低分化、不能自我更新的特点。肿瘤干细胞能在 G₀ 期长期存在,积累突变(4~7 次)后,常能进入 G₁/S 期,很快增殖。

研究发现,许多肿瘤中存在肿瘤干细胞,如白血病、视网膜母细胞瘤、脑瘤、室管膜瘤、皮肤基底细胞癌、乳腺癌、肺癌、结直肠癌、胰腺癌、前列腺癌、肝母细胞瘤等。

3. 不同肿瘤干细胞的标志物

不同的肿瘤干细胞,可有一些不同的标志,应用化疗、靶向治疗、放疗杀伤肿瘤干细胞时,这些标志物水平常明显下调。这些不同的肿瘤干细胞的标志物有:

(1)急性髓系白血病(AML)干细胞,有标志物 CD34⁺CD38⁻Thy1⁻;Thy1 是细胞膜抗原,能激活 Rho/整合素信号通路,负调控 T 细胞受体信号通路。Thy1 不表达时,能促进急性髓系白血病的 Rho/整合素信号通路、T 细胞受体信号通路明显活化。

(2)脑肿瘤干细胞,有标志物 CD133⁺。

(3)乳腺癌干细胞,有标志物 La-7⁺low⁺CD44⁺CD24⁻ESA⁺LIN⁻。

(4)肝癌干细胞,有标志物 CD90⁺。

(5)肺癌干细胞,有标志物 Sca-1⁺CD34⁺Pecam⁻CD45⁻,这种干细胞能抵抗化疗,能在原发性肺癌中增殖、自我更新、生长。

(6)前列腺癌干细胞,有标志物 CD133⁺CD44⁺α2β1^{hi}。

(7)结肠癌干细胞,有标志物 EpCAM⁺CD44⁺CD2166⁺。

研究发现,肿瘤干细胞在一定条件下,能与正常干细胞相互转化。

4. 肿瘤干细胞的可能起源

肿瘤干细胞的可能起源包括:①正常干细胞的突变体;②正常细胞的突变体;③去分化又获得干细胞特性的祖细胞;④干细胞融合体等。

5. 肿瘤干细胞的耐药性

肿瘤干细胞常有耐药性,机制为:

(1)肿瘤干细胞膜常有 ATP 结合盒蛋白转运体,它们依赖于 ATP,能把外源性药物转运出干细胞,参与多药耐药。包括:乳腺癌耐药蛋白 G2(ABCG2,BCRP,MXR,ABCP):分子量 70 kD,能以二硫键形成二聚体转运亲水性/半亲水性药物排出细胞,乳腺癌耐药蛋白 G2 能排出米托蒽醌、依托泊苷、拓泊替康、替尼泊苷、伊立替康、阿霉素、柔红霉素、表柔比星、甲氨蝶呤、齐多夫定、拉米夫定等。乳腺癌耐药蛋白 G2 的逆转剂有:K0143、GF20918、雌酮、己烯雌酚、新生霉素、吉非替尼、伊马替尼、酪氨酸激酶抑制剂 CI1033、ABCG2 单抗、拉帕替尼等。

ATP 结合盒蛋白转运体 1(ABCB1,p-糖蛋白,MDR1),有抗药蛋白的作用,能由肿瘤细胞内排出化疗药物;ATP 结合盒蛋白转运体 1 的抑制剂有:环孢素、CF120918、XR9576,能竞争性抑制 ATP 结合盒蛋白转运体 1。