

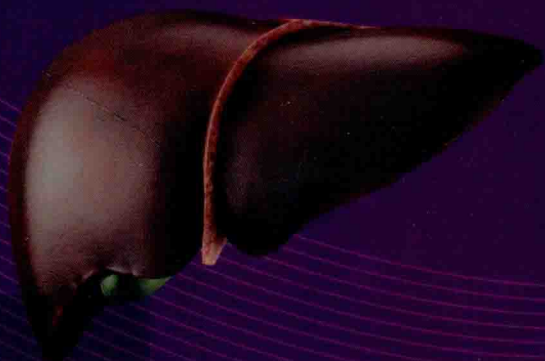
中国分子医学系列丛书

中国分子肝癌学

主编

余元勋
钱立庭

马金良
王勇



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

中国分子肝癌学

主编 余元勋
马金良
钱立庭
王 勇



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

中国分子肝癌学/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 978-7-5337-6873-7

I. ①中… II. ①余… III. ①肝脏肿瘤-分子生物学-研究 IV. ①R735. 7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 005998 号

中国分子肝癌学

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: 盛 东

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: 安徽新华印刷股份有限公司 电话: (0551)65859178

(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: 33.25

字数: 960 千

版次: 2016 年 4 月第 1 版

2016 年 4 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5337-6873-7

定价: 95.00 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)
马金良(安徽省立医院,主任医师)
钱立庭(安徽省肿瘤医院,主任医师)
王 勇(安徽省立医院,副主任医师)
- 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)
解 毅(美国国立卫生研究院,教授,医学博士)
徐 华(美国纽约州大学,教授,医学博士)
李建平(安徽医学高等专科学校,副教授)
徐 彬(安徽医学高等专科学校,副研究员)
丁 平(同济医科大学附属医院,主任医师)
陈 瑾(中南大学附属医院,主任医师)
- 编 委** 程景林 杨 春 陈 森 陈多学 孔德华 郭 增

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、治疗作用等技术,由此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(RCT)等。新的技术、新的仪器设备、新的方法不断应用于临床,迅速地促进了临床医学的发展。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,无疑是近年来分子医学成果在医学界的一次精彩亮相,其中蕴藏着极为重大的学术感召力,是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、细胞层次水平上比较清楚地阐述了一些重要疾病的信号分子、信号通路、细胞因子、离子通道等的改变,分子病理机制、分子药理机制、靶向治疗原理、新药作用等方面的进展;阐述一些重要疾病的临床诊断、治疗原则与目前防治的进展;《中国分子医学系列丛书》引用资料是2006—2014年的国内外文献及一些国内专家的研究成果,融入了21世纪初在一些疾病防治领域的最新成果。这些成果中有些已达到了国内国际先进水平。

本书内容丰富,阐述具有条理性、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,使一些疾病的分子、细胞研究与临床的相关内容日益丰富,方法较为复杂,技术难度较高。

当下正值国内社会与经济发 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、医学研究人员的参考书,也能作为科研、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 12 月

前 言

肝癌是严重威胁全人类健康的疾病之一,近年来我国肝癌发病率与死亡率呈明显上升趋势;研究报道,近几十年来,由于临床与基础医学家的共同努力,使肝癌的分子、细胞领域的研究与临床诊治内容日益丰富,研究方法日益复杂,技术难度日益提高,已经可以成为一个相对独立的学科。我国肝癌的死亡率很高,已严重威胁到我国人民的生命健康。因此应加强对肝癌的防治研究,介绍肝癌研究的进展,改善我国肝癌的规范诊断与治疗。近年来我国肝癌的研究也取得很大的成就,肝癌的研究能推进其他肿瘤防治的研究进展,有鉴于此,我们组织专家,结合自己的研究成果并对国内外资料进行总结,编写了本书。

本书主要在分子、细胞、临床水平方面比较清楚地阐述:一是目前肝癌防治的主要方法与进展;二是肝癌相关的主要信号分子在疾病中的改变及治疗原则;三是肝癌相关的主要信号通路在疾病中的改变及靶向治疗原则;四是肝癌相关的分子病理机制、分子药理机制、新药治疗进展、临床诊断与治疗原则等。本书资料引用 2006—2014 年的国内外文献,融入了 21 世纪初期在肝癌治疗方面的最新成果,这些成果中有些已达到国际先进水平。本书内容丰富,阐述注重系统性、精确性、逻辑性,注意联系基础研究与临床实践,在肝癌治疗相关重要问题的知识系统化方面,已反映了国内外先进水平,可作为临床各级内科医师、肿瘤科医师、药物研究人员、生命学科研究人员的参考书,也能作为科研、教学的工具书。

本书在出版过程中,得到了全国人大常委会有关机构、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,以及国内外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 世纪初在肝癌方面的研究发展很快,新成果不断涌现,我们的编写难免存在不足,恳请前辈、同仁、广大读者多提指正意见,以便在再版时改进。

余元勋 教授
2015 年 12 月于合肥

目 录

第一章 肿瘤干细胞	1
一、概述	1
二、肿瘤干细胞与正常干细胞的相似处	1
三、肿瘤干细胞与正常干细胞的不同处	3
四、不同肿瘤干细胞的标志物	4
五、肿瘤干细胞的可能起源	5
六、肿瘤干细胞的耐药性	5
七、肿瘤干细胞自我更新相关的信号通路	7
八、Wnt 信号通路与肿瘤	8
九、Notch 信号通路与肿瘤	18
十、Hedgehog 信号通路与肿瘤	23
十一、肿瘤干细胞的针对性治疗	26
第二章 肝癌干细胞	28
一、概述	28
二、肝卵圆细胞	29
三、小肝细胞样祖细胞	32
四、胚胎性肝干细胞及骨髓来源的肝脏成体干细胞	32
五、肝癌细胞群的侧群细胞	32
六、研究肝癌干细胞的意义	33
七、肝癌干细胞标志物	33
八、肝癌干细胞的相关信号通路	37
第三章 JAK/STAT 信号通路与肝癌	42
一、概述	42
二、JAK/STAT 信号通路	45
三、JAK/STAT 信号通路与临床的关系	52
四、JAK/STAT 信号通路与肝癌的关系	53
五、JAK/STAT 信号通路抑制剂	54
第四章 胰岛素样生长因子受体信号通路与肝癌	56
一、概述	56
二、IGF-1R 信号通路	56
三、IGF-1 的作用	57
四、IGF-2/IGF-2R	57
五、胰岛素样生长因子结合蛋白	58
六、胰岛素样生长因子与临床的关系	59
第五章 微小 RNA 与肝癌	62
一、RNA 干扰与基因沉默	62
二、RNA 干扰技术可用于基因治疗	63
三、微小 RNA	63

第六章 活性氧信号通路与肝癌	67
一、活性氧的产生	67
二、活性氧与临床的关系	70
三、环氧化酶抑制剂与肝癌防治	74
四、硫氧还蛋白系统与肿瘤	75
第七章 肝癌的重要分子	78
一、肝癌的分子病理学改变	78
二、肿瘤相关的基因产物和作用特点	78
第八章 PI3K/Akt/mTOR 信号通路与肝癌	100
一、PI3K/Akt/mTOR 信号通路	100
二、PI3K/Akt/mTOR 与肿瘤	104
三、以磷酸肌醇 3 激酶通路为靶点的抗肿瘤药物	105
四、肝癌靶向治疗	107
第九章 ERK 信号通路与肝癌	109
一、ERK 信号通路概述	109
二、ERK1/2 的下游底物	110
三、Raf	111
四、ERK 通路 与肝癌	112
五、ERK 信号通路靶向治疗与肝癌	113
第十章 GTP 结合蛋白(G 蛋白)与肝癌	114
一、小分子量 G 蛋白信号通路	114
二、Ras	114
三、Rho	115
四、小 G 蛋白控制信号通路开关	115
五、Ras 信号通路	116
六、Ras 通路对细胞生存、凋亡和细胞周期的调控	117
七、Ras 信号通路紊乱与肝癌	118
八、以 Ras 信号通路为靶标的抗肿瘤治疗	119
九、Rho 信号通路	121
十、p38MAPK 在肝癌中的研究进展	129
十一、激酶 Raf 抑制剂	130
第十一章 凋亡信号通路与肝癌	132
一、凋亡	132
二、促凋亡因子	132
三、抗凋亡因子	133
四、胱冬蛋白酶	134
五、死亡受体系统	134
六、肿瘤坏死因子	134
七、凋亡信号通路	135
八、凋亡与肝癌多药耐药	135
第十二章 p53 信号通路与肝癌	138
一、p53 的结构域	138
二、p53 基因上游激活信号	139

三、细胞内 p53 蛋白水平的调节	139
四、p53 作用的下游靶基因	139
五、p53 的功能	139
六、p53 的翻译后修饰与调节	141
七、不同条件下 p53 对靶基因的作用	141
八、p53 和细胞周期	141
九、肝癌与抑癌蛋白	142
十、p53 基因与肝癌	143
十一、p53 与 HBV 相关性肝癌	144
十二、p53 基因网络在 HBV 相关肝癌发生中的作用	145
十三、p53 基因在肝癌发生中的作用新进展	146
十四、p53 与肝癌的基因治疗	147
第十三章 NF-κB 信号通路 与肝癌	148
一、NF- κ B 信号通路	148
二、NF- κ B 信号通路的阻断策略及其应用	150
三、组蛋白 SUMO 化与肿瘤	151
四、NF- κ B 信号通路	152
五、NF- κ B 信号通路的研究进展	156
六、Notch 与 NF- κ B 信号通路的信号交流	156
七、NF- κ B 通路	157
八、NF- κ B 与疾病的治疗	159
九、泛素-蛋白酶体与肿瘤靶向治疗	160
第十四章 表皮生长因子受体通路 与肝癌	162
一、表皮生长因子及其受体 EGFR	162
二、表皮生长因子受体 EGFR 的活化与信号转导	164
三、肿瘤中表皮生长因子受体 EGFR 基因的突变	166
四、小分子 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂	167
五、EGFR 通路在肝癌发生及靶向治疗中的作用	167
六、EGFR-TKIs 的耐药机制及其治疗策略	169
第十五章 血管新生通路 与肝癌	172
一、血管生长因子受体信号通路	172
二、胞外基质及基质金属蛋白酶	177
三、血小板源性生长因子受体信号通路	182
四、与临床的关系	184
五、VEGF 与肿瘤血管生成及抗肿瘤药物	186
六、VEGF 与肿瘤放疗	187
第十六章 肝癌概述	189
一、流行病学研究	189
二、病因	190
三、诊断	190
四、治疗	190
五、HBV 与肝癌	192
六、丙型肝炎与肝癌	195

七、黄曲霉毒素与肝癌	198
八、嗜酒与肝癌	199
九、饮水与肝癌	199
十、微量元素与肝癌	200
十一、性激素与肝癌	200
十二、糖尿病与肝癌	200
第十七章 肝癌的临床表现、体征及分期	201
一、肝癌的临床表现	201
二、体征	203
三、肝癌的分期	210
第十八章 肝癌的实验室诊断	213
一、AFP	213
二、AFP 阴性肝癌的标志物诊断研究进展	214
三、其他标志物	218
四、肝癌的诊断研究进展	220
五、肝癌的诊断步骤	222
六、肝癌的鉴别诊断	222
第十九章 肝癌的超声检查技术	224
一、肝脏超声检查技术	224
二、肝癌超声检查	236
三、小肝癌超声检查	242
四、肝癌超声造影显像	246
五、术中超声	250
第二十章 肝癌的 CT 检查技术	252
一、肝癌病理和临床表现	252
二、肝癌 CT 表现	253
三、肝癌术后复发的 CT 表现	257
四、特殊类型肝癌的 CT 表现	257
五、肝内播散 CT 表现	258
六、肝外转移 CT 表现	261
七、CT 诊断和鉴别诊断	261
八、影像学评价	263
九、小肝癌的病理与螺旋 CT 诊断进展	264
第二十一章 肝癌的核磁共振成像(MRI)检查技术	266
一、肝细胞癌的常规 MRI 表现	266
二、肝内胆管细胞癌常规 MRI 表现	267
三、混合型肝癌常规 MRI 表现	268
四、纤维板层型肝细胞癌	268
五、鉴别诊断	268
六、MR 功能成像在肝癌诊断中的应用	270
七、磁共振波谱分析	272
八、肝癌 MRI 分析	272
九、多层螺旋 CT、MRI 对肝癌诊断的比较研究	273

第二十二章 肝癌治疗选择	274
一、肝脏储备功能检测及评估	274
二、肝功能的常规检测	274
三、肝功能的半定量检测	276
四、影像学检查对肝脏储备功能评价	278
五、肝脏储备功能的其他检测方法	279
六、肝功能的分级、分期系统	280
七、肝癌的治疗原则	282
八、原发性肝癌治疗方法的选择	284
第二十三章 肝癌的外科治疗	290
一、现代肝脏外科手术的发展	290
二、肝癌手术切除的适应证	290
三、肝癌合并门静脉癌栓和/或下腔静脉癌栓的手术指征	291
四、肝癌合并胆管癌栓的手术指征	291
五、肝癌合并肝硬化门静脉高压症的手术适应证	292
六、手术切除的禁忌证	292
七、肝脏切除术的术前准备	292
八、肝癌切除术的麻醉	297
九、低中心静脉压在肝切除术中的应用	299
十、肝切除术基本操作	300
十一、肝血流阻断技术	301
十二、肝实质的离断	303
十三、术中超声与腹腔镜探查分期	305
十四、各种肝切除术的手术操作	306
十五、肝局部切除和楔形切除术	312
十六、肝癌切除术后复发的再切除	312
十七、肝癌的二期切除	312
十八、腹腔镜肝切除术	313
十九、离体肝切除术	314
二十、前入路肝切除	315
二十一、术后管理及常见并发症处理	316
第二十四章 肝癌的肝脏移植治疗	323
一、肝癌肝移植的适应证	323
二、肝移植治疗的禁忌证	326
三、肝癌肝移植前工作	328
四、肝癌肝移植的伦理学	328
五、移植前的肝癌治疗	329
六、肝癌肝移植的常用术式	330
七、肝移植术前及术后处理	330
八、肝移植术后处理	332
九、肝移植并发症及其处理	337
十、肝癌肝移植预后	346
十一、肝癌肝移植围术期辅助治疗的研究进展	350

十二、肝切除与补救性肝移植治疗肝癌的研究与进展	351
十三、他克莫司和雷帕霉素对肝癌肝移植患者肝癌复发的影响	351
十四、肝癌肝移植适应证标准验证及再思考	352
十五、肝癌肝移植治疗的争论与进展	352
第二十五章 肝癌的系统性化疗	354
一、系统性化疗的限制因素和适应证	354
二、系统性化疗与最佳支持治疗比较	354
三、系统性化疗的有效药物	355
四、联合化疗方案的探索	357
五、肝癌的化疗耐药	359
六、其他系统性治疗药物	360
七、肝动脉化疗栓塞治疗肝癌	362
八、热灌注化疗联合 TAE 治疗肝癌的临床应用	362
九、常规化疗对肝癌干细胞的作用	363
十、肝癌的生物化学治疗研究进展	363
十一、药物缓释微球肝动脉化疗栓塞治疗肝癌研究进展	364
十二、microRNA 与肝癌化疗研究进展	366
十三、放射治疗联合肝动脉化疗栓塞治疗肝癌	367
十四、介入热化疗治疗肝癌	367
十五、肿瘤化疗敏感试验与肝癌患者个体性化疗	369
第二十六章 肝癌术后复发的处理	372
一、肝癌术后复发的机制	372
二、肝癌术后肝内复发的影响因素	373
三、肝癌术后复发的预防	376
四、肝癌术后复发的治疗	380
五、肝癌合并癌栓的处理	381
第二十七章 肝癌的经导管动脉化疗栓塞	384
一、经导管动脉化疗栓塞治疗发展史	384
二、TACE 治疗的原理	384
三、栓塞剂和药物	385
四、血管变异	386
五、适应证和禁忌证	388
六、TACE 治疗的途径、方法	389
七、TACE 治疗后的病理改变	391
八、TACE 治疗后的影像学改变	392
九、TACE 治疗的副反应及并发症	393
十、TACE 治疗的时间间隔与次数	397
十一、影响 TACE 疗效的因素	397
十二、TACE 疗效评价	398
十三、肝癌介入治疗的现状与展望	405
十四、肝癌 TACE 治疗与术后保肝抗病毒治疗临床意义	407
十五、肝癌 TACE 前后 MRI 与 DSA 对比研究	408
十六、TACE 在肝癌中的应用现状与研究进展	410

十七、肝癌介入治疗用微粒型栓塞剂的研究进展	411
十八、肝癌的综合治疗及肿瘤抗血管联合疗法	414
第二十八章 肝癌的射频治疗	415
一、射频治疗发展史	415
二、RFA 原理	415
三、RFA 仪器设备	415
四、RFA 的适应证和禁忌证	416
五、术前评估及术前准备	416
六、RFA 操作程序及方案设计	416
七、RFA 治疗后的病理学特征	418
八、RFA 治疗后的影像学改变	418
九、RFA 并发症及处理	419
十、RFA 疗效评价	419
十一、RFA 的优势	420
十二、RFA 治疗的限度和进展	420
十三、小肝癌 RFA 与手术切除术疗效的 Meta 分析	421
十四、影像引导下 RFA 的现状与进展	421
十五、超声造影在肝癌 RFA 中的应用	422
十六、对肝癌 RFA 的几点新认识	423
第二十九章 肝癌的经皮无水乙醇治疗	425
一、PEI 的治疗原理	425
二、PEI 的材料、设备	425
三、PEI 的适应证和禁忌证	425
四、术前评估及术前准备	426
五、操作程序及方案设计	426
六、PEI 病理学特征	427
七、PEI 并发症	428
八、PEI 疗效评价	428
九、特殊情况的 PEI	429
十、PEI 治疗的限度和进展	430
十一、其他方法	431
十二、PEI 治疗直径 ≤ 3 cm 肝癌的系统评价	432
十三、超声造影对肝癌内 PEI 效果的评估价值	432
第三十章 肝癌的冷冻治疗	435
一、冷冻治疗发展史	435
二、肝癌冷冻治疗的机制	435
三、影响冷冻效果的因素	436
四、冷冻治疗的设备	437
五、冷冻的适应证和禁忌证	438
六、术前评估及术前准备	438
七、操作程序及方案设计	438
八、术后病理改变	440
九、冷冻后影像学改变	440

十、术后反应及并发症	440
十一、疗效评价	442
十二、冷冻治疗优点	442
十三、冷冻治疗缺点	442
十四、联合治疗	442
十五、围术期护理	443
十六、冷冻消融治疗肿瘤后的细胞免疫功能变化	444
十七、氩氦刀冷冻消融联合肝动脉栓塞化疗肝癌	445
第三十一章 肝癌的微波治疗	446
一、微波治疗发展史	446
二、微波治疗的原理	446
三、微波的仪器设备	447
四、术前准备及微波治疗的方法	447
五、微波治疗的适应证和禁忌证	448
六、微波治疗的并发症	448
七、监测和随访指标	449
八、微波疗效及影响因素	449
九、与其他疗法比较	450
十、肝动脉化疗栓塞(TACE)联合治疗	451
十一、微波凝固与根治切除术的比较	452
第三十二章 肝癌的激光治疗	453
一、激光治疗的原理	453
二、激光治疗的仪器设备	453
三、激光治疗的适应证和禁忌证	454
四、激光治疗的方法	454
五、激光治疗的并发症	455
六、激光治疗后的病理改变	455
七、激光治疗疗效评价	455
八、问题与展望	456
第三十三章 肝癌的放射治疗	457
一、放射治疗发展史	457
二、全肝放射	458
三、局部放射	458
四、立体定向放射	459
五、适形放射	461
六、内放射	463
七、门静脉、下腔静脉癌栓的放射治疗	464
八、p53 基因与肝癌放疗关系研究进展	464
九、介入治疗结合三维适形放疗	465
十、肝癌术中放射治疗研究	465
十一、肝癌三维适形放疗进展	466
十二、不同放疗技术在肝癌治疗中的应用	468

第三十四章 肝癌的免疫治疗	472
一、细胞因子	472
二、过继免疫治疗	474
三、抗体治疗	475
四、疫苗治疗	479
五、微创物理治疗与 T 淋巴细胞免疫功能	480
六、细胞免疫功能与肝癌	481
七、抗肝癌干细胞功能性单克隆抗体	482
八、基于纳米粒的抗体药物耦联物	482
九、表皮生长因子受体单抗耐药机制	483
第三十五章 肝癌的基因治疗	486
一、靶基因的选择	486
二、基因的载体系统	486
三、基因导入	486
四、基因治疗方式	487
第三十六章 肝癌的中医治疗	490
一、中医对肝癌的认识	490
二、病因病机	490
三、治则治法	490
四、辨证论治	491
五、临床常用药物	492
六、肝癌中医治法研究概述	492
七、中医药治疗肝癌的临床研究进展	494
八、中晚期肝癌中医姑息治疗临床观察	496
九、化痰散结法治疗肿瘤的研究进展	497
附录 缩略语	499

第一章 肿瘤干细胞

一、概述

肿瘤干细胞(tumor stem cell, TSC)学说源于 19 世纪中期,一些病理学家提出,肿瘤可能起源于少数组织干细胞。1855 年有人提出,肿瘤细胞可能起源于组织中的胚胎样细胞等。1958 年有人把白血病细胞移植到同品系小鼠,发现移植细胞中仅 1%~4% 形成白血病细胞克隆,提示仅干细胞有致瘤性。1994 年有人提出肿瘤干细胞学说,正常干细胞在长期自我更新的生存中,可累积相关基因突变,形成肿瘤干细胞。

肿瘤细胞有异质性。肿瘤干细胞是肿瘤中数量极少的干细胞样细胞群,有多向分化潜能,有类似正常干细胞的特性。肿瘤干细胞不断分化出不能自我更新的肿瘤细胞,形成肿瘤。

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的增殖;占实体肿瘤细胞总数的 $1/10\,000 \sim 1/1\,000$ 。在一群肿瘤细胞移植后,常仅有 $1/1\,000$ 左右的肿瘤干细胞可形成克隆性的肿瘤细胞;肿瘤干细胞一般处在静息态(常在 G₀ 期),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。肿瘤干细胞可经肿瘤祖细胞(有自我保护、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,易引起肿瘤细胞增殖、侵袭、转移,是肿瘤发生发展、转移、复发、耐药的根本原因。在白血病、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、肺癌、胰腺癌等研究中,相关肿瘤干细胞已被证实。有人认为,肿瘤可能是一种干细胞病。

二、肿瘤干细胞与正常干细胞的相似处

大多数正常干细胞在体内处于静息状态,少数干细胞能进入细胞增殖周期,是慢细胞周期转换细胞,增殖较慢;成人干细胞存在于成人各种组织中,参与组织更新、创伤修复。

正常干细胞的特点有:① 能自我更新,维持干细胞池细胞数量的稳定;② 正常干细胞能向下游分化为祖细胞,并能横向分化、产生至少一种成熟组织细胞(多向分化);能严格控制组织细胞数量;③ 能对组织损伤产生反应,能迁移、分裂、增殖、分化、参与组织修复;④ 有可移植性,并能重建同样的组织及组织功能成分;⑤ 连续移植时仍有上述能力。

根据自我更新的特点的不同,正常干细胞主要有以下结局:① 通过非对称性分裂产生一个干细胞、一个终末分化细胞,从而保持体内干细胞池的稳定;② 对称性分裂产生 2 个干细胞或 2 个终末分化细胞,后者不再伴有自我更新能力,结果干细胞数量不断减少;③ 在特殊情况下,如骨髓造血干细胞(HSC)移植后,能通过有丝分裂实现数量扩增。

正常干细胞的干性即持续多向分化性,由干细胞干性相关蛋白的表达水平决定。骨髓组织常有储存干细胞的微环境,能调控干细胞的分化活性,可使 Wnt 信号通路、骨形态发生蛋白(BMP)信号通路、Notch 信号通路、猬蛋白 Hh 信号通路等活化,可促进干细胞的增殖、分化、生长。

分离干细胞一般在净化实验室进行,实验室应有显微镜、倒置显微镜、流式细胞仪、免疫磁珠细胞分选仪、干细胞分离机、净化台、细胞培养箱、深度低温冰箱、细胞活力分析仪、程序冻存仪、液氮罐、冻存液等。从骨髓、血液、脐带等较易得到干细胞,可经流式细胞仪、免疫磁珠,分离有一定细胞膜表型蛋白的干细胞并安全扩增(使基因组稳定化),可在临床使用。骨髓间充质干细胞等移植的技术已相对成熟。胚胎干细胞直接转入机体时,易诱导产生肿瘤细胞,一般不能直接用于干细胞治疗;但已发现,可先诱导胚胎干细胞分化为心肌细胞、神经细胞等,再用于临床移植治疗。

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,形成干细胞。肿瘤干细胞与正常干细胞都能迁移,肿瘤干细胞的迁移有一定的组织器官特异性,正常干细胞能迁移到特定的组织器官;迁移受特异性化学因子、受体调节。肿瘤干细胞与正常干细胞在一定条件下可相互转化。一般正常干细胞获得4~7次突变后,将发生恶性转化;组织自我更新较快的表皮干细胞、造血干细胞,易发生突变、形成肿瘤。

(2)肿瘤干细胞与正常干细胞都处于未分化状态,有多向分化能力,可分化为相关的全部终末细胞,增殖的同时能诱导血管生成。与正常细胞群相似,肿瘤细胞群中有肿瘤干细胞及肿瘤干细胞分化的短期增殖细胞、不同分化表型的肿瘤细胞;肿瘤干细胞能自我克隆致肿瘤。

(3)肿瘤干细胞与正常干细胞都有相似的生长调节通路,常有Hh信号通路、Wnt信号通路、Notch信号通路、OCT-4信号通路、骨形态发生蛋白信号通路、蛋白激酶JAK信号通路、Bmi 1信号通路、抗凋亡因子Bcl-2通路等活化。

(4)肿瘤干细胞与正常干细胞较幼稚;可对称分裂,形成相同的两个干细胞、或两个终末分化细胞;还可非对称分裂,形成一个干细胞,一个终末分化细胞;二者都有端粒酶活化、端粒酶重复序列扩增,促进增殖。

(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、B淋巴瘤moloney病毒插入位点蛋白(Bmi 1)、OCT-3、OCT-4等。

CD34有373个氨基酸残基,分子量115 kD,是高度糖基化的I型跨膜糖蛋白,为钙黏素家族的一种单体蛋白,分子内有胞外区、跨膜区、胞浆区。胞外区能与其他分子相互作用,可提供特异性作用位点。跨膜区有I型跨膜蛋白的特征。胞浆区有很多疏水氨基酸残基,可被癌蛋白同源蛋白CRKL识别、结合,可诱导细胞聚集。CD34选择性地表达于造血干/祖细胞表面,并随细胞的分化成熟,表达逐渐减弱、消失。CD34介导细胞间黏附,参与造血干细胞的运输、定位、种植,参与炎症反应、细胞归巢。血管内皮细胞、间叶细胞等有CD34表达,CD34也是胃肠肿瘤、宫颈癌、乳腺癌、白血病等肿瘤干细胞的标志物,肿瘤干细胞增殖时,常高水平表达CD34。

CD133是5次跨膜的糖蛋白,分子量120 kD,有865个氨基酸残基,分为1/2型,为细胞膜蛋白超家族成员,分子内有N端胞外域、2个胞外环状结构域、5次跨膜结构域、2个富含半胱氨酸胞内环状结构域、C端胞内域。CD133阳性/CD34阳性细胞比CD133阴性/CD34阴性细胞具有更高的克隆形成能力和移植成功率。CD133阳性细胞移植能力,超过CD133阴性细胞400倍。CD133是很多干细胞和祖细胞的标志物,包括内皮祖细胞、胎脑干细胞、胚胎上皮细胞、前列腺上皮干细胞等;也是脑肿瘤、结直肠癌、乳腺癌、肝癌等肿瘤干细胞的标志物,能维持肿瘤干细胞长期增殖;CD133高水平表达时,肿瘤患者预后较差,与肿瘤的持续自我更新、分化增殖、信号转导改变、药物耐受、复发等相关。通过CD133可分选干细胞、前体细胞、肿瘤干细胞,有望在干细胞相关疾病的治疗和肿瘤靶向治疗中发挥作用。

CD90是糖蛋白,蛋白质部分的分子量为25 kD,有111个氨基酸残基,能结合糖基磷酸肌醇(GPI)而锚定于细胞膜,在成纤维细胞、上皮细胞、造血细胞等表面都有表达,又被称为Thy-1抗原,是T细胞的标志物,是免疫球蛋白超家族成员,可通过磷酸肌醇-磷脂酶C在细胞间转移,也可依赖糖基磷酸肌醇锚定蛋白(如CD55、CD59)在细胞间转移;CD90糖基化程度较高,糖类占总分子量的30%。CD90与细胞-细胞、细胞-细胞基质的相互作用有关,可促进神经轴突生长、神经再生,能诱导胸腺细胞和间质细胞凋亡,参与细胞黏附、外渗、转移,可调节纤维化,可能是肿瘤干细胞的标志物,是肿瘤的治疗靶点。CD90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。CD90表达水平下调时,能促进肿瘤细胞的Rho/整合素信号通路、T细胞受体信号通路明显活化。CD90参与多种疾病的发生和发展。