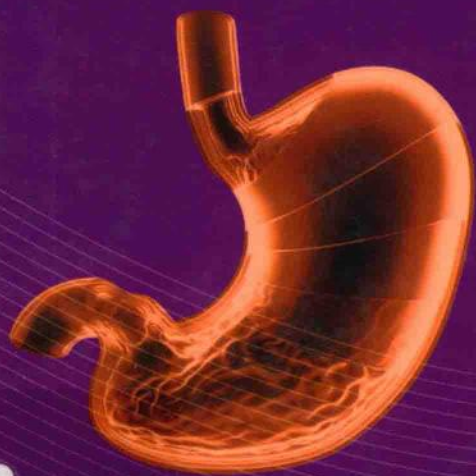


中国分子医学系列丛书

中国分子胃癌学

主编 余元勋

王 勇 徐阿曼 胡冰
何光远



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

中国分子胃癌学

主编 余元勋
徐阿曼
胡 冰
王 勇
何光远



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

中国分子胃癌学/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 978-7-5337-6875-1

I. ①中… II. ①余… III. ①胃癌-分子生物学-研究 IV. ①R735. 2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 006043 号

中国分子胃癌学

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: 刘 莉

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: 29.75

字数: 859 千

版次: 2016 年 4 月第 1 版

2016 年 4 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5337-6875-1

定价: 88.00 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)
徐阿曼(安徽医科大学第四附属医院,主任医师)
胡 冰(安徽省立医院,主任医师)
王 勇(安徽省立医院,副主任医师)
何光远(安徽中医药大学中西医结合医院,院长)
- 副主编** 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)
徐 彬(安徽省遗传医学中心,副研究员)
韩文秀(安徽医科大学第一附属医院,副主任医师)
李建平(安徽医学高等专科学校,副教授)
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 李从圣 冯 俊 陈 森
郭 增 杨 春 陈多学 孔德华

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,对疾病的发病机制做了进一步深入研究;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,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,有效地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,无疑是近年来分子医学成果在医学界的一次精彩亮相,其中蕴藏着重大的学术感召力,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防治方面的最新成果。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、国际的先进水平,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,但发展前景十分广阔。

目前正值国内社会与经济发 展的盛世,医学界需要开展深入总结、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 7 月

前 言

胃癌是严重威胁全人类健康的疾病之一。近几十年来,由于临床与基础医学家的共同努力,使胃癌的分子、细胞学说,与临床的相关内容日益丰富,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。胃癌已成为我国人群病死的主要原因。因此,应加强对胃癌的防治研究;介绍胃癌研究的进展;改善我国胃癌的规范诊断与治疗。

近年来,我国对胃癌的研究取得很大的成就,同时胃癌的研究又能推进其他肿瘤防治的研究进展。有鉴于此,我们组织国内外专家,对国内外资料进行了搜集、整理、总结,编写了本书。

本书主要在分子、细胞层面,结合临床实践,比较清楚地阐述:一是胃癌目前防治的主要方法与进展;二是胃癌相关的主要信号分子在疾病中的主要改变及治疗原则;三是胃癌相关的主要信号通路在疾病中的主要改变及靶向治疗原则;四是胃癌相关的主要分子病理机制、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—2013 年的国内外文献,反映了 21 世纪初在胃癌治疗方面的最新成果,内容丰富,系统性、科学性、逻辑性强,注重基础研究与临床实践相联系,在胃癌治疗相关的重要问题的知识系统化方面,已达到国内外先进水平,可作为临床各级内外科医师、老年科医师、药物研究人员、生命学科研究人员的参考书,亦作为科研、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,及全国许多著名专家的关心、帮助,在此表示衷心的感谢。由于 21 世纪在胃癌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、广大读者给以指正,以便再版时改进。

余元勋教授
2015 年 5 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 with 肿瘤	8
九、Notch 信号通路 with 肿瘤	18
十、Hedgehog 信号通路 with 肿瘤	23
十一、肿瘤干细胞的针对性治疗	27
第二章 胃癌干细胞	28
一、概述	28
二、胃癌干细胞	28
三、胃癌干细胞与胃成体干细胞	29
四、胃癌干细胞与胃黏膜上皮细胞	30
五、胃癌干细胞与骨髓间充质干细胞	30
六、胃癌干细胞的分离纯化、鉴定	33
七、胃癌干细胞的鉴定	37
八、胃癌干细胞的标志物	38
九、胃癌干细胞与胃癌治疗	44
十、胃癌干细胞与弥漫型胃癌	44
十一、胃癌干细胞与胃癌预后	45
十二、信号通路对胃癌干细胞及胃癌发生的影响	46
十三、胃癌干细胞的多药耐药	46
十四、研究胃癌干细胞的意义	47
第三章 JAK/STAT 信号通路 with 胃癌	48
一、概述	48
二、JAK/STAT 信号通路	50
三、JAK/STAT 信号通路抑制剂	56
四、JAK2/STAT3 通路在胃癌发病机制中的作用	57
五、槲皮素对人胃癌细胞的影响	58
第四章 胰岛素样生长因子受体信号通路 with 胃癌	59
一、概述	59
二、IGF-1R 信号通路	59
三、IGF-1 的作用	60
四、IGF-2/IGF-2R	60

五、胰岛素样生长因子结合蛋白	61
六、胰岛素样生长因子与一般临床的关系	62
七、胰岛素样生长因子 1 及其结合蛋白 3 与胃癌诊断	64
八、胃癌的靶向治疗	64
九、胃腺癌 IGFBP4 的表达与预后	66
十、抗胰岛素样生长因子 2 单抗对胃癌细胞的抑制作用	66
第五章 微小 RNA 与胃癌	67
一、RNA 干扰与基因沉默	67
二、RNA 干扰技术可用于基因治疗	68
三、小干扰 RNA 与胃癌	69
四、微小 RNA	70
五、微小 RNA 与胃癌	71
六、miRNA 在胃癌转化医学中的应用	72
七、微小 RNA 与抗肿瘤药物	75
八、微小 RNA-222 与胃癌	76
九、微小 RNA-200c 与胃癌	76
十、微小 RNA-375 与胃癌	77
十一、微小 RNA-29 与胃癌	77
十二、微小 RNA-21 与胃癌	78
十三、微小 RNA-204 与胃癌	78
十四、微小 RNA-449 与胃癌	79
十五、微小 RNA-340 与胃癌	79
十六、微小 RNA-191 与胃癌	79
十七、Let-7i 与胃癌	80
十八、微小 RNA-152 与胃癌	80
第六章 活性氧信号通路与胃癌	82
一、活性氧的产生	82
二、活性氧的测定方法	82
三、活性氧与线粒体凋亡通路	82
四、活性氧作用的靶标	83
五、活性氧与临床的关系	85
六、环氧化酶抑制剂与肿瘤防治	86
七、硫氧还蛋白系统与肿瘤	87
八、活性氧与胃癌	89
第七章 PI3K/Akt 信号通路与胃癌	92
一、PI3K/Akt/mTOR 信号通路	92
二、PI3K/Akt/mTOR 与肿瘤	96
三、以磷酸肌醇 3 激酶通路为靶点的抗肿瘤药物	97
四、PI3K/Akt 信号通路与胃癌	99
五、PI3K/Akt2 在胃癌组织的表达	100
六、胃癌中 MFAP3L 与 PI3K/Akt2	101
七、EGFR 和 PI3K 与进展期胃癌	101

第八章 ERK 信号通路与胃癌	103
一、概述	103
二、ERK	106
三、ERK1/2 的下游底物	107
四、ERK1/2 底物中的对接位点	108
五、Raf	108
六、ERK 信号通路抑制剂	111
七、STAT3 和 p38MAPK 与胃癌	111
八、 β -榄香烯与胃癌	112
九、Cyr61 与胃癌	112
第九章 GTP 结合蛋白(G 蛋白)与胃癌	113
一、小分子量 G 蛋白信号通路	113
二、Ras	113
三、Rho	114
四、小 G 蛋白控制信号通路开关	114
五、Ras 信号通路	115
六、Ras 通路对细胞生存、凋亡和细胞周期的调控	117
七、Ras 信号通路紊乱与肿瘤	117
八、以 Ras 信号通路为靶标的抗肿瘤治疗	118
九、Rho 信号通路	120
十、Rho 与临床的关系	123
十一、胃癌与幽门螺杆菌感染及 p53、Ras 基因突变	125
十二、胃癌组织中突变 p53 及 p21Ras 的表达	125
十三、Rac1 在胃癌组织的差异表达及意义	126
十四、胃癌患者预后与癌基因	127
第十章 凋亡信号通路与胃癌	130
一、细胞凋亡信号通路	130
二、细胞凋亡与胃癌	134
三、Hp 感染与胃癌前病变端粒酶	136
四、FasL/Fas 与 EBV 相关胃癌	137
五、Caspase 9 和 Bax 与胃癌	138
六、EphA2 与胃癌	138
第十一章 p53 信号通路与胃癌	139
一、p53 信号通路	139
二、抑癌基因 p53 与胃癌	142
三、Livin 与 caspase-9、p53 与胃癌	146
四、胃癌突变型 p53 与多重耐药基因	147
第十二章 NF- κ B 信号通路与胃癌	149
一、NF- κ B 信号通路	152
二、NF- κ B 信号通路的阻断策略	154
三、组蛋白 SUMO 化与肿瘤	155
四、NF- κ B 与临床的关系	157
五、NF- κ B 信号通路的研究进展	161

六、Notch 与 NF- κ B 信号通路的信号交流	162
七、NF- κ B 在肿瘤中的表达	162
八、NF- κ B 表达与胃癌	164
九、白藜芦醇抗癌机制	164
十、泛素-蛋白酶体与肿瘤靶向治疗	165
第十三章 表皮生长因子受体通路 with 胃癌	167
一、表皮生长因子及其受体 EGFR	167
二、表皮生长因子受体 EGFR 的活化与信号转导	169
三、表皮生长因子受体 EGFR 基因的遗传突变	171
四、小分子表皮生长因子受体 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂	172
五、多条信号通路在肿瘤发生及靶向治疗中的作用	173
六、表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂的耐药机制及其治疗策略	175
七、HER2、EGFR 信号通路 with 胃癌的靶向治疗	176
八、IGF-1R、EGFR、VEGF、HER2 with 胃癌	178
九、EGFR 通路相关信号分子 with 胃癌的抗 EGFR 治疗	179
十、进展期胃癌组织中 EGFR 和 PI3K 的表达及相关性	180
十一、胃癌嗜铬蛋白 A 与表皮生长因子受体表达的关系及意义	180
第十四章 血管新生信号通路 with 胃癌	181
一、血管生长因子受体信号通路	181
二、胞外基质及基质金属蛋白酶(MMPs)	185
三、血小板源性生长因子受体信号通路	190
四、PDGF、VEGF 等 with 临床的关系	193
五、VEGF with 肿瘤血管生成及抗肿瘤药物	195
六、VEGF with 肿瘤放疗	195
七、缺氧诱导因子 1 with 胃癌的研究进展	197
八、胃癌 VEGF-C、VEGFR-3 及 CNTN-1 的表达	200
九、胃癌淋巴结转移 with VEGF-D、VEGFR-3	200
十、VEGF-C 及其受体 with 胃癌淋巴转移	201
十一、VEGFR-2 with 胃癌	203
第十五章 基因治疗的原理	205
一、概述	205
二、基因治疗的类型	207
三、基因治疗的条件	207
四、基因转移的载体	208
五、反义 RNA	214
六、核酶用于基因治疗	216
七、三链 DNA 技术	217
八、基因治疗急需解决的问题	218
第十六章 胃癌的免疫治疗基础	220
一、肿瘤免疫治疗概述	220
二、肿瘤疫苗	220
三、肿瘤免疫细胞	222
四、免疫调节药物	223

五、基于纳米粒的抗体药物耦联物	227
六、表皮生长因子受体单抗及耐药	228
七、胃癌的免疫治疗药物	232
第十七章 胃癌临床特点概述	236
一、胃癌的流行病学	236
二、早期胃癌序贯筛查	240
三、胃癌遗传易感性	241
四、幽门螺杆菌和胃癌	246
五、胃黏膜肠化生逆转	248
六、胃癌危险因素	252
七、EB 病毒与胃癌	253
第十八章 胃癌的中医治疗	254
一、胃癌的中医治疗策略	254
二、胃癌的中医药特色治疗	256
三、中医化痰法与胃癌治疗	259
四、“治未病”理论与胃癌防治	260
五、中晚期胃癌中医治疗	262
六、胃癌中医基础实验研究	265
第十九章 胃癌治疗概述	269
一、胃癌治疗的回顾	269
二、日本《胃癌治疗指南》第 3 版解读	271
三、胃癌术前分期的研究现状	275
第二十章 胃癌内镜治疗	281
一、早期胃癌行内镜黏膜下剥离术	281
二、内镜下黏膜下剥离治疗早期胃癌	284
三、早期食管胃结合部腺癌内镜下治疗	286
四、内镜下隧道式黏膜下剥离切除胃黏膜病变	288
五、肿瘤热疗	289
六、肿瘤激光治疗	292
七、肿瘤冷冻治疗	294
八、肿瘤冷冻免疫治疗的研究进展	296
第二十一章 胃癌腹腔镜手术	299
一、概述	299
二、腹腔镜胃癌外科规范化治疗	299
三、腹腔镜辅助胃切除术治疗进展期胃癌	302
四、腹腔镜辅助腹腔热灌注化疗治疗进展期胃癌	304
五、达芬奇机器人与腹腔镜胃癌手术近期疗效	305
六、腹腔镜胃癌根治术的并发症及防治	306
七、早期胃癌的腹腔镜治疗	309
八、腹腔镜在进展期胃癌中的应用	312
第二十二章 胃癌的机器人手术	314
一、机器人手术系统在胃癌手术中的应用	314
二、达芬奇机器人胃癌手术的技术特点	316

三、达芬奇机器人胃癌根治术淋巴结清扫的策略	317
第二十三章 胃癌的外科治疗	319
一、进展期胃癌根治术淋巴结清扫范围	319
二、胃癌根治术后淋巴漏	320
三、胃癌标准远端根治术	321
四、食管胃结合部腺癌的研究	321
五、食管-胃结合部腺癌临床病理特征	324
六、胃癌外科治疗进展	325
七、胃癌综合治疗的现状	328
八、根治性全胃切除术治疗贲门胃底癌	332
九、胃癌扩大根治术治疗胃癌	333
十、局部进展期胃上部癌腹腔镜淋巴结清扫	334
十一、胃癌肝转移治疗	336
十二、胃癌根治术后肝转移	341
十三、残胃癌	342
十四、残胃癌病理特征	346
十五、晚期胃癌姑息性胃切除术	347
十六、晚期胃癌治疗进展	348
第二十四章 胃癌的化疗	351
一、概述	351
二、胃癌术前和术后化疗	351
三、胃癌新辅助化疗	353
四、进展期胃癌新辅助放化疗	356
五、残胃癌新辅助化疗	360
六、胃癌内科药物个体化治疗	361
七、晚期胃癌内科治疗	364
八、胃癌术后早期腹腔热灌注化疗	367
九、5-FU 相关代谢酶表达与胃癌化疗敏感性	368
十、时辰化疗与胃癌治疗	369
十一、治疗预测因子	373
十二、腹腔热灌注化疗治疗进展期胃癌	375
十三、硒对胃癌化疗敏感性的影响	376
十四、淋巴化疗治疗胃癌淋巴转移灶	378
十五、胃癌化疗耐药研究	379
第二十五章 胃癌的靶向治疗	380
一、胃癌分子靶向治疗	380
二、酪氨酸激酶抑制剂治疗胃癌	380
三、血管内皮生长因子抑制剂	381
四、HER1/2 信号通路靶向治疗	383
五、siRNA	390
六、IGF-IR 靶向治疗	390
七、细胞周期转换抑制剂	391
八、基质金属蛋白酶抑制剂	392

九、蛋白酶体抑制剂	394
十、哺乳动物雷帕霉素抑制剂	396
十一、COX-2 与胃癌	399
十二、胃泌素与胃癌治疗	401
十三、DNA 甲基化与胃癌	402
十四、整合素与胃癌	405
十五、Src 与胃癌	407
第二十六章 胃癌的放疗	410
一、放疗在胃癌综合治疗中的意义	410
二、进展期胃癌放射治疗	415
三、放射治疗进展	417
四、局部进展期胃癌术后调强放疗	418
五、胃癌术后三种放疗技术的剂量学比较研究	419
第二十七章 胃癌的相关分子	422
一、胃癌标志物	422
二、胃癌转移标志物研究进展	429
三、胃癌相关分子	432
附录 缩略词	444

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 年有人把小鼠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,指出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 1/1000~1/10000。在一群肿瘤细胞移植后,常仅有 1/1000 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、胰腺癌等临床实践中,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:一是能自我更新,能维持干细胞池细胞数量的稳定;二是正常干细胞能向下游分化为祖细胞,再能横向分化、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;三是能对组织损伤反应,能迁移、分裂、增殖、分化、参与组织修复;四是有可移植性,并能重建同样的组织及组织功能成分;五是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。

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、刺猬蛋白 Hedgehog 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、安全扩增(使基因组稳定化),并可在临床使用。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 Hedgehog 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、Bmi1 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 病毒插入位点癌蛋白(Bmi1)、OCT-3、OCT-4 等。

CD34 有 373 个氨基酸残基,分子量 115kD,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 120kD,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 25kD,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。

CD44 有 361 个氨基酸残基,是一种跨膜糖蛋白、玻璃酸受体,与 G 蛋白耦联,参与细胞-细胞、细胞-细胞基质的黏附,参与淋巴细胞再循环,影响淋巴细胞归巢,促进 B 细胞、T 细胞、单核细胞发生同型间黏附,影响 T 细胞激活,增强自然杀伤细胞活性。CD44 为黏附分子,可促进胚胎细胞黏附、生长,参与胚胎发育,能与细胞骨架蛋白结合,参与细胞伪足形成,与细胞迁移有关。CD44 与肿瘤关系密切,是肿瘤干细胞标志物,见于膀胱癌、基底细胞癌、浅表肿瘤、头颈部肿瘤、鳞癌、前列腺癌、胃癌、胰腺癌、卵巢癌、乳腺癌、白血病、多发性骨髓瘤、淋巴瘤、子宫内膜癌等的肿瘤干细胞。这些肿瘤干细胞能分化为多种细胞,有较高的增殖潜能。CD44 在肿瘤干细胞研究中有重要作用,通过 CD44 特异性分选肿瘤干细胞,有助于研究肿瘤干细胞的生物学特性、信号通路、耐放化疗机制;CD44 可作为靶向治疗的靶点。

干细胞抗原 1(stem cell antigen 1,Scal)是正常造血干细胞的标志物,常高水平表达于视网膜母细胞瘤、白血病等的肿瘤干细胞膜。

ATP 结合盒蛋白 G2(ABCG2)是 ATP 结合盒(ABC)蛋白转运体家族成员,一般表达于正常干细胞,亦表达于乳腺癌、白血病等的肿瘤干细胞膜。

OCT-4 也被称为 POU5F,是一种 POU 结构域转录因子,一般高水平表达于胚胎干细胞,在体细胞中表达水平降低。OCT-4 能维系细胞的多潜能分化性、自我更新能力,是正常干细胞的多潜能相关的转录因子。OCT-4 在肿瘤发生发展中有一定作用,其在低分化肿瘤组织中的表达水平,常显著高于高分化肿瘤组织中的表达水平;Ⅳ级肿瘤中 OCT-4 表达水平,常显著高于Ⅱ级和Ⅲ级肿瘤;转移性肿瘤组织 OCT-4 表达水平,常高于未转移者;乳腺癌、白血病等的肿瘤干细胞,表达 OCT-4。

三、肿瘤干细胞与正常干细胞的不同处

(1)肿瘤干细胞增殖、转移能力很强;正常干细胞可在某一时间连续分裂,也可长期静息,正常干细胞的自我更新受反馈机制调节,增殖与分化有序、平衡。肿瘤干细胞增殖与分化无序、失控,肿瘤干细胞自我更新不受反馈机制调节。肿瘤干细胞分化机制异常,没有分化为完全成熟细胞的能力。肿瘤干细胞易累积基因突变等。正常干细胞有特殊的微环境-正常干细胞巢,能提供增殖与分化的调节信号,能抑制肿瘤形成。肿瘤干细胞有特殊的微环境-肿瘤干细胞巢,能提供增殖与分化的失调信号,能促进肿瘤形成。

有人报道,100 个肿瘤干细胞就能在裸鼠移植形成肿瘤团块、新的肿瘤,有较高致瘤能力,而非肿瘤干细胞的肿瘤细胞移植 10^5 个时未形成肿瘤团块。一般肿瘤干细胞内常有 Hedgehog 信号通路、Wnt 信号通路、Notch 信号通路、蛋白激酶 PI3K/Akt/mTOR 信号通路、Bmi1 信号通路等持续活化,与肿瘤的发生、发展、增殖、转移、化疗耐药、复发等相关,可上调抗凋亡因子 Bcl-2、p53 结合蛋白 Mdm1(灭活 p53)等的水平,抗凋亡。肿瘤干细胞能累积基因突变、基因复制错误,基因组遗传性很不稳定,易形成染色体畸变,能促进肿瘤形成、复发。给予相应信号通路的靶向治疗,可抑制肿瘤干细胞增殖。

(2)转化生长因子 β 、非经典 Wnt 信号通路等高水平活化,一般可引发肿瘤干细胞的上皮细胞-间质细胞转化,使细胞表达 E-钙黏蛋白减少,能使肿瘤干细胞获得迁移、侵袭能力,在肿瘤干细胞早期的微转移中有重要作用。Bmi 1 为多梳蛋白家族成员,常在肿瘤干细胞高水平表达,能使细胞生长抑制蛋白 p16/p19 表达水平明显下调,可促进有丝分裂,能促进损伤的肿瘤干细胞修复,易导致白血病干细胞、肺癌干细胞等的形成、增殖,促进自我更新。

(3)肿瘤干细胞一般在 G0 期长期存在,积累基因突变(4~7 次)后,常能进入 G1/S 期很快增

殖。正常干细胞表达生长分化因子 8/11,但肿瘤干细胞常不表达它,分化成熟的调节能力较差,终末的肿瘤细胞常有异质性、低分化性、不能自我更新的特点。肿瘤干细胞增殖时,常有胚胎相关基因再活化。肿瘤干细胞不断增殖时,常缺少自我更新/增殖后的负反馈调节机制,易持续过度增殖,增殖与分化不平衡、无序。肿瘤干细胞也有与正常干细胞不同的信号通路,可作为治疗靶点。

(4)肿瘤干细胞常有自己的微环境(巢),微环境中有成纤维细胞、细胞因子、脂肪细胞、内皮细胞、细胞外基质等。肿瘤干细胞的微环境与正常干细胞的微环境不同,故对化疗、放疗的反应常不同。干细胞微环境一般有维持干细胞静息的因素,有时则有促使干细胞增殖的因素。肿瘤干细胞微环境有慢性炎症、缺氧时,常可引发产生炎症因子、缺氧诱导因子、血管内皮生长因子、热休克蛋白 90 等,能促进形成肿瘤干细胞。靶向治疗时,可同时抑制肿瘤干细胞微环境产生炎症因子、缺氧诱导因子、血管内皮生长因子、热休克蛋白 90。

(5)很多微小 RNA(miRNA),参与肿瘤干细胞自我更新,如 miRNA-124、miRNA-137、miRNA-328 等,miRNA 能抑制一些靶基因的表达。

(6)各种肿瘤干细胞有一些共同的标志如 $CD34^+$ 、 $CD38^-$,也有一些各自特异的标志,如 $CD90^-$ 、 $CD20^+$ 等。 $CD34^+$ 、 $CD38^-$ 白血病干细胞,一般占白血病干细胞的 80%。 $CD34^+$ $CD38^-$ 是白血病干细胞的标志物。 $CD34^+$ 、 $CD38^-$ 白血病干细胞移植到裸鼠后,可形成白血病动物模型。癌基因转入干细胞后,高水平表达的癌蛋白,一般能活化肿瘤干细胞。

(7)肿瘤干细胞是肿瘤发生、增大、耐药、复发、转移的根源,能克隆形成相似的肿瘤细胞,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)在裸鼠体内后能形成相同的肿瘤。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、肝癌等。

肿瘤干细胞的生物学特点:①有无限的自我更新能力,能产生基因组相同的子代肿瘤细胞,能维持肿瘤持续生长,能在缺乏生长因子的条件下很快生长,能表达标志物、相关因子;②有一定的分化能力,能产生不同分化水平的子代肿瘤细胞,分化时有表观遗传学的不同可塑性,可形成新的肿瘤;能表达分化调节因子如胚胎形态发生素(Nodal)等,研究发现肿瘤干细胞可分化为脂肪细胞、骨细胞等,有间充质干细胞的特性;③有高致瘤性,肿瘤干细胞常为多倍体细胞,易成瘤、转移;④有耐药性,对常规放化疗耐受,对免疫治疗不敏感。

四、不同肿瘤干细胞的标志物

不同的肿瘤干细胞,有自己的标志物,应用化疗、靶向治疗、放疗杀伤肿瘤干细胞时,这些标志物的表达水平常明显下调。分离肿瘤干细胞时,可先用一些荧光标记的特异性抗体,结合肿瘤干细胞膜标志物(如 $CD133$ 、 $CD166$ 、 $ABCB1$ 、 $ABCB5$ 、 $ABCG2$),再应用流式细胞仪进行多标志物分选,分离出荧光标记较强、较纯的肿瘤干细胞。应用磁性细胞分选仪,用结合特异性抗体的磁珠,能对肿瘤干细胞进行某种标志物结合、分选(如 $CD133$)。也可根据细胞能排出荧光染料,分选出侧群细胞,其细胞膜有乳腺癌耐药蛋白 G2($ABCG2$),能把荧光染料排出,侧群细胞以外的是主群细胞。侧群细胞的纯度较低,耐药性一般比主群细胞高。

一些肿瘤干细胞的较特异的标志物包括:

(1)白血病干细胞,有标志物 $Sca\ 1^+$ 、 $CLL-1^+$ 、 $CD96^+$ 、 $CD123^+$ 、 $CD117^-$ 、 $CD34^+$ 、 $CD38^-$ 、 $CD90^-$ 等, $Sca-1$ 是干细胞抗原 1。

(2)脑肿瘤干细胞,有标志物 $CD133^+$ 等。

(3)乳腺癌干细胞,有标志物 $La-7^+$ 、 $Lin-CD44^{low+}$ 、 $CD24^-$ 、 ESA^+ 、 $ALDH1^+$ 等; $ALDH$ 是乙醛脱氢酶,乳腺癌干细胞高水平表达乙醛脱氢酶 1 时,能引发耐药; ESA 是酯酶 A, LIN 是 Lin 同源蛋白。