



癌干细胞 理论与应用

陆士新 ■ 主 编



国家科学技术学术著作出版基金资助出版

癌干细胞 理论与应用

主 编 陆士新

编 委 陈运贤 任秀宝 黄 强 李锦毅 凌 斌
马建辉 王一飞 卫旭东 朱永良 吴健雄

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

癌干细胞理论与应用 / 陆士新主编. —北京: 人民卫生出版社, 2015

ISBN 978-7-117-21493-3

I. ①癌… II. ①陆… III. ①癌 - 干细胞 - 研究
IV. ①R730.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 262681 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!

癌干细胞理论与应用

主 编: 陆士新

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: 北京盛通印刷股份有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 25

字 数: 608 千字

版 次: 2016 年 1 月第 1 版 2016 年 1 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-21493-3/R · 21494

定 价: 136.00 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)

编者名单 (按姓氏汉语拼音排序)

- | | | | |
|-----|----------------|-----|------------------|
| 陈运贤 | 中山大学附属第一医院 | 任秀宝 | 天津市肿瘤医院 |
| 代兴亮 | 苏州大学附属第二医院 | 邵明琛 | 郑州大学第一附属医院 |
| 董 军 | 苏州大学附属第二医院 | 索振河 | 郑州大学第一附属肿瘤医院 |
| 樊宏斌 | 上海交通大学医学院仁济医院 | | [挪威] 奥斯陆大学附属医院 |
| 冯定庆 | 中日友好医院 | 田 军 | 中国医学科学院肿瘤医院 |
| 冯淑炯 | 浙江大学医学院附属第二医院 | 汪红英 | 国家癌症中心 |
| 韩文晓 | 国家癌症中心 | 王 静 | 中山大学肿瘤研究中心 |
| 黄 强 | 苏州大学附属第二医院 | 王小兵 | 国家癌症中心 |
| 李 琤 | 中国医学科学院肿瘤医院 | 王一飞 | 暨南大学生命科学院 |
| 李红霞 | 首都医科大学附属北京胸科医院 | 卫旭东 | 甘肃省人民医院 |
| 李锦毅 | 武警总医院 | 文建国 | 郑州大学第一附属医院 |
| 李伟伟 | 国家癌症中心 | 吴东颖 | 北京青藤谷禧干细胞研究院有限公司 |
| 凌 斌 | 中日友好医院 | 吴健雄 | 中国医学科学院肿瘤医院 |
| 陆士新 | 国家癌症中心 | 徐 嵩 | 浙江大学医学院附属第二医院 |
| 马 望 | 郑州大学第一附属医院 | 杨 澜 | 国家癌症中心 |
| 马建辉 | 中国医学科学院肿瘤医院 | 余茜颖 | 国家癌症中心 |
| 马怡茗 | 国家癌症中心 | 张鑫鑫 | 中国医学科学院肿瘤医院 |
| 钱海利 | 国家癌症中心 | 朱永良 | 浙江大学医学院附属第二医院 |

主编助理 郭黎平 国家癌症中心

前 言

干细胞研究已成为当前医学与生命科学最热门的研究领域之一,干细胞的研究和应用不断取得新的进展,给人们带来了很大希望,如在心血管疾病、癌症、神经退行性疾病、糖尿病、脊柱损伤等疾病均有新的干细胞治疗策略。此外,科学家把人和小鼠成体皮肤细胞转化成了具有胚胎样干细胞特性的“诱导性多能干细胞”,更为干细胞的应用带来新的曙光,为此,我们曾编写《干细胞与肿瘤》一书。

癌症正在成为 21 世纪人类的第一杀手。《国家中长期科学与技术发展规划》中已将癌症列为重点解决的重大疾病之一。近些年来,科学家提出的肿瘤干细胞学说,虽遭受质疑,但是,2012 年 1 月,《干细胞》(*Stem Cell*) 期刊编辑部总结 30 年来在该杂志上发表的论文,提出推动干细胞生物学发展的最引人注目的十大研究发现,肿瘤干细胞即列于其中。同年 8 月,《自然》(*Nature*) 和《科学》(*Science*) 分别发表了三篇有关小鼠体内脑胶质瘤、肠癌和皮肤癌干细胞形成肿瘤的过程的文章。他们的研究证实:在体内确实存在一小部分肿瘤干细胞驱动了肿瘤的生长,这些研究成果终结了学术界长期对肿瘤干细胞是否存在的争议。

本书概括了近几年来肿瘤干细胞基础与临床研究方面的新进展,提示肿瘤干细胞的起源及其生存的微环境。介绍了前—肿瘤干细胞 (pre-cancer stem cell) 和肿瘤干细胞外泌体 (exosome),以及端粒、端粒酶与肿瘤干细胞的概念和新进展。切实证明一些肿瘤组织与细胞存在肿瘤干细胞,并介绍了肿瘤干细胞分离与鉴定的各种方法;论述了肿瘤的防治应贯彻“预防为主”的方针,实行肿瘤的三级预防,靶向肿瘤干细胞的防治策略具有重要意义。由于肿瘤干细胞具有对化疗药物的耐药性和对放射治疗的抵抗,因此,肿瘤治疗要转变理念,即肿瘤治疗要靶向肿瘤干细胞,并彻底改变现有化疗药物的选择配伍、有效剂量和疗程,以彻底消灭肿瘤干细胞为指标的新化疗方案有望极大地降低癌症的复发率和提高其治愈率。

本书是各学科交叉,较系统地介绍了有关肿瘤干细胞研究进展,具有我国学者自己经验及见解的一本肿瘤学参考书。可供教学或基础与临床研究者以及非肿瘤专业研究人员参考应用,期望能对广大读者有所裨益。

在本书出版之际,谨向参与编写的各位教授及研究人员所付出的辛勤劳动与热情支持致以最诚挚的感谢,并感谢郭黎平同志在协助编辑方面付出了很多时间与精力。

我们虽尽力编写,但由于水平所限,书中内容涉及面又广,兼跨数个学科,势必有不足或错误之处,有些观点只是一家之言,诚请读者不吝赐教与批评指正。

陆士新
中国科学院院士
2015 年 10 月

第一篇 肿瘤干细胞的生物学

第一章 肿瘤干细胞的概述.....	2
第一节 肿瘤干细胞研究简史	2
第二节 肿瘤干细胞的概念与假说	3
第三节 肿瘤干细胞的起源	4
第四节 肿瘤干细胞与干细胞的区别	4
第二章 前癌干细胞.....	6
第一节 肿瘤发生发展是多因素、多基因和多阶段过程	6
第二节 pCSCs 在癌前病变转化过程中的作用	7
第三节 Piwil2 在 pCSCs 中的表达	8
第四节 前白血病造血干细胞的检测	9
第三章 肿瘤干细胞的起源.....	11
第一节 发育中的干细胞或祖细胞突变产生 CSCs	11
第二节 体细胞突变假说	22
第三节 干细胞起源的细胞融合假说	22
第四章 干细胞和肿瘤干细胞的微环境.....	31
第一节 干细胞的概念与功能	31
第二节 肿瘤干细胞与上皮-间质转化	41
第五章 microRNAs 和肿瘤干细胞	51
第一节 microRNA 概述	51
第二节 microRNA 与肿瘤干细胞	52
第六章 肿瘤干细胞与免疫微环境.....	59
第一节 肿瘤免疫微环境简介	59
第二节 肿瘤干细胞与免疫微环境	61
第三节 肿瘤干细胞与免疫逃逸	65
第四节 肿瘤干细胞与免疫治疗	69



第七章 肿瘤干细胞的信号通路 with 调控	77
第一节 Wnt 信号通路	77
第二节 Notch 信号通路	80
第三节 Hedgehog 信号通路	83
第八章 端粒、端粒酶与肿瘤干细胞	90
第一节 端粒和端粒酶	90
第二节 端粒和端粒酶与肿瘤的起始	93
第三节 肿瘤干细胞中的端粒和端粒酶	94
第九章 肿瘤干细胞与外泌体	98
第一节 细胞外囊泡的概述	98
第二节 肺癌干细胞与外泌体	107
第三节 肾癌干细胞与外泌体	109
第四节 乳腺癌和前列腺干细胞与外泌体	112
第五节 癌干细胞释放外泌体的机制	114

第二篇 肿瘤干细胞的标志与分离鉴定

第十章 建立肿瘤干细胞系的意义	120
第一节 肿瘤干细胞的概念	121
第二节 肿瘤细胞的干性	122
第三节 化疗 / 放疗和肿瘤细胞的干性调节	122
第四节 低氧和肿瘤细胞的干性	123
第五节 细胞因子和肿瘤细胞的干性	124
第六节 线粒体的功能和细胞的干性调节	125
第七节 实体瘤细胞中干细胞因子的表达	126
第八节 肿瘤细胞干性上调与临床病理联系	127
第九节 干细胞因子在肿瘤中表达的争议	128
第十节 肿瘤干细胞系的概念	128
第十一节 判定肿瘤干细胞系的标准	129
第十一章 肿瘤干细胞的标志物	133
第一节 肿瘤干细胞标志物的概念与简史	133
第二节 肿瘤标志物研究相关技术	133
第三节 肿瘤干细胞标志物	137
第四节 肿瘤与肿瘤干细胞标志物应用	140



第五节 肿瘤干细胞标志物应用存在的问题与展望	143
第十二章 肿瘤干细胞的分离	148
第一节 细胞表面的蛋白标记物及特异抗体的测定	149
第二节 侧群细胞亚群分析	154
第三节 乙醛脱氢酶分析	158
第四节 Wnt 等干细胞信号通路分离法	161
第五节 构建干细胞微环境法	164
第六节 抗凋亡作为分选肿瘤干细胞的手段	167
第十三章 肿瘤干细胞的鉴定	169
第一节 自我更新和分化潜能的分析	169
第二节 肿瘤干细胞呈悬浮球状生长的特性	170
第三节 小鼠体内成瘤实验	172
 第三篇 肿瘤组织中的肿瘤干细胞	
第十四章 白血病干细胞	176
第一节 白血病干细胞	176
第二节 白血病干细胞与疾病	180
第三节 白血病干细胞的检测与临床应用	182
第十五章 脑胶质瘤干细胞	187
第一节 总论	187
第二节 脑胶质瘤干细胞微环境	190
第三节 荧光蛋白质示踪在脑肿瘤干细胞研究中的应用	197
第十六章 鼻咽癌干细胞	207
第一节 鼻咽癌干细胞分离鉴定新方法	208
第二节 鼻咽癌干细胞分子调控机制	209
第三节 鼻咽癌干细胞研究的临床意义及展望	210
第十七章 食管癌干细胞	214
第十八章 胃癌干细胞	222
第一节 流行病学	222
第二节 胃的起源与胃黏膜上皮细胞	223
第三节 胃干细胞与胃癌干细胞	224



第四节	胃癌干细胞的分选方法	226
第五节	胃癌干细胞的生物学特性	230
第十九章	正常肠干细胞与大肠癌干细胞	237
第一节	正常肠上皮干细胞位置、来源及鉴定	237
第二节	大肠癌干细胞	239
第三节	大肠癌干细胞相关的信号通路	250
第四节	大肠癌干细胞靶向干预展望	256
第二十章	肝癌干细胞	264
第一节	肿瘤干细胞模型	264
第二节	肝癌中存在肿瘤干细胞的证据	266
第三节	肝癌干细胞的起源	268
第四节	有关肝癌干细胞的几个问题	270
第五节	肝癌干细胞研究的意义	271
第二十一章	前列腺癌干细胞	276
第一节	前列腺癌概述	276
第二节	正常前列腺的组织结构	277
第三节	正常前列腺干细胞存在的证据	278
第四节	前列腺干细胞的鉴定	280
第五节	前列腺癌干细胞的研究现状	281
第六节	前列腺癌干细胞的研究模型及分离鉴定	284
第七节	前列腺癌干细胞的信号传导通路	285
第八节	前列腺癌干细胞的耐药与临床意义	287
第二十二章	肾肿瘤干细胞	292
第一节	肾肿瘤概述	292
第二节	肾癌干细胞的分离与生物学特性	293
第三节	肾癌干细胞相关的靶向治疗	296
第二十三章	子宫颈癌干细胞	299
第一节	子宫颈癌干细胞来源	300
第二节	子宫颈癌 CSC 的生物学特性	301
第三节	子宫颈癌干细胞的分离鉴定及培养	303
第四节	针对子宫颈癌 CSC 的靶向治疗	304
第二十四章	骨与软组织恶性肿瘤干细胞	310
第一节	骨肉瘤干细胞	310



第二节	尤文肉瘤干细胞	321
第三节	软组织肉瘤干细胞	322

第四篇 肿瘤干细胞的治疗

第二十五章	肿瘤干细胞理论对肿瘤治疗理念的影响	326
第一节	肿瘤干细胞与肿瘤的发生发展	326
第二节	肿瘤治疗应以肿瘤干细胞为靶点	327
第三节	肿瘤治疗效果的判断终点不以肿瘤大小为标准	328
第四节	靶向肿瘤干细胞治疗应合并常规化疗	328
第五节	加强以干细胞治疗肿瘤理念的创新研究	329
第六节	更新抗肿瘤药物筛选的理念	330
第二十六章	肿瘤干细胞的耐药性和抗放射性	331
第一节	肿瘤干细胞的“静止”周期	332
第二节	肿瘤干细胞的抗放射性	335
第二十七章	靶向肿瘤干细胞治疗的途径	339
第一节	针对肿瘤干细胞耐药机制的靶向治疗	340
第二节	靶向肿瘤干细胞信号通路的治疗	341
第三节	针对肿瘤干细胞微环境的靶向治疗	342
第四节	促进分化来治疗肿瘤干细胞	342
第五节	针对肿瘤干细胞表面标志物的靶向治疗	343
第六节	小分子药物和蛋白药物	343
第七节	溶瘤腺病毒	344
第八节	纳米材料及纳米技术靶向于肿瘤干细胞的治疗	344
第二十八章	靶向于肿瘤干细胞的药物	346
第一节	靶向于肿瘤干细胞的药物筛选流程	346
第二节	靶向于肿瘤干细胞的新型药物	347
第三节	靶向于肿瘤干细胞的药物筛选模式	348
第四节	靶向于肿瘤干细胞药物筛选的研究近况	349
第五节	关于靶向于肿瘤干细胞的药物筛选的展望	350
第二十九章	靶向肿瘤干细胞的信息通路	353



第五篇 肿瘤干细胞的防治策略

第三十章 肿瘤干细胞预防策略的意义	360
第三十一章 食品中自然产生的植物化学物的预防作用	362
第三十二章 应用自然膳食组分靶向肿瘤干细胞的预防	365
第三十三章 二甲双胍对肿瘤干细胞的预防与治疗作用	374
第一节 二甲双胍研究简史	374
第二节 双胍降糖类药物的种类与结构	374
第三节 二甲双胍与肿瘤	375
第四节 二甲双胍抑制肿瘤的机制	377
第三十四章 阿司匹林对肿瘤干细胞的预防作用	380
第一节 阿司匹林的简史	380
第二节 阿司匹林的生物作用	380
第三节 阿司匹林对肿瘤防治作用的机制	383
第四节 总结和展望	384

第一篇

肿瘤干细胞的生物学

第一章

肿瘤干细胞的概述

第一节 肿瘤干细胞研究简史

肿瘤干细胞起源于正常干细胞,两者均有自我更新及分化潜能的生物学特性,了解正常干细胞的生物学是研究肿瘤干细胞的基础,现将肿瘤干细胞与正常干细胞的研究简史均加以阐述。

最早提出干细胞概念要追溯到 19 世纪,1868 年 Haeckel 首次提出了能产生很多种类型的新细胞,该细胞修复身体的未特化或未分化的细胞被称为“干细胞”(stamzell)。从这种意义上来说,干细胞概念已经存在了很长时间,但是获得支持这种理论的证据则经历了很多年。直到 1963 年,加拿大多伦多大学的 James Till 和 Ernest McCulloch 的研究为我们提供了干细胞存在的证据,此时,成体或组织特异性干细胞是人们唯一知道的干细胞类型。在 20 世纪 60~70 年代,Lewis Kleinsmith 和 Barry Pierce 获得了胚胎癌性细胞(embryonal carcinoma cells),1981 年,Martin Evans、Matthew Kaufmann 及 Gail Martin 首先获得了小鼠胚胎干细胞(mouse embryonic stem cells,mESCs)。在 17 年后,Thomson JA 等从人胚泡中分离出人胚胎干细胞(human embryonic stem cells,hESC)。自 2006 年,Shinya Yamanaka 先后成功获得动物和人的诱导性多功能干细胞(Induced pluripotent stem cells,iPSCs)。这是一个前沿的研究领域,发表在《干细胞》(*Stem Cell*)期刊和其他期刊上的论文数量就能证明这一点。

《干细胞》(*Stem Cell*)是第一份专门报道前沿干细胞研究论文并且得到同行评鉴的期刊,为了庆祝该刊创刊 30 周年,在 2012 年 1 月,《干细胞》(*Stem Cell*)期刊编辑部总结 30 年来在该杂志上发表的论文,提出推动干细胞生物学发展的最引人注目的 10 大研究发现:

1. 跟从血液研究:发现和分离成体干细胞。
2. 首次发现小鼠胚胎干细胞(mouse embryonic stem cell,mESC)。
3. 复制基因组——发展哺乳动物克隆技术。
4. 人胚胎干细胞(human embryonic stem cell,hESC)。
5. 当好细胞变坏时——提出肿瘤干细胞(cancer stem cell)概念。
6. 诱导性多功能干细胞(induced pluripotent stem cells,iPSCs)。
7. 间充质干细胞(mesenchymal stem cells)。
8. 干细胞组织工程。
9. 改善基因操纵技术。
10. 干细胞治疗更加接近于现实。

19 世纪中叶,病理学家们发现有些肿瘤组织在形态上与胚胎组织有很多相似性,显示



肿瘤细胞可能起源于胚胎样细胞,提出肿瘤干细胞的概念。最初发表肿瘤干细胞假说的主要研究论文出自 John Dick 实验室。1997 年, Bonnet 和 Dick 用流式细胞仪和非肥胖型糖尿病/重症联合免疫缺陷型小鼠(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细胞白血病(acute myeloid leukemia, 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成活并引起相同的白血病,该细胞亚群被命名为 SCID 白血病起源细胞(SCID leukemia-initiating cells, SL-IC),由此提供了白血病干细胞存在的直接证据。

Dontu 等从乳腺癌细胞中分选出 $\text{ESA}^{+}\text{CD44}^{+}\text{CD24}^{-/\text{low}}$ 的细胞群,只需 200 个此类细胞就能在 NOD/SCID 小鼠体内形成移植瘤,并且可在乳腺脂肪板内连续传代,确认 $\text{ESA}^{+}\text{CD44}^{+}\text{CD24}^{-/\text{low}}$ 细胞是乳腺癌起源的肿瘤干细胞。Hemmati 与 Singh 分别报道了脑肿瘤干细胞。此后,研究人员在多种实体肿瘤和肿瘤细胞系中分离与鉴定出肿瘤干细胞,随后,人们陆续从多发性骨髓瘤、恶性黑色素瘤、肺癌、前列腺癌及胰腺癌中分选出肿瘤干细胞。

2012 年,肿瘤干细胞研究被评为世界医学和生命科学研究领域十大成就之一,因为 1997 年, John Dick 和 Dominique Bonnet 证实一种分离的细胞类型能够启动急性骨髓样白血病(acute myeloid leukemia)产生。这些细胞是特定的 $\text{CD34}^{+}\text{CD38}^{-}$,类似于正常的造血祖细胞,这就暗示是正常原始细胞类型而不是更加特化的造血细胞类型造成白血病转化。

由于干细胞的相关机制的研究尚未到达足够的深度,现在想要广泛地应用于临床还需研究,就算是小范围应用,也必须在严格的监管下进行,才能维护科学的严谨性,保护患者的权益。目前,对干细胞和相关领域的研究正在如火如荼地进行。相信在不久的将来,当人们对干细胞及其分化、更新和移植的机制有了深刻的了解之后,这颗医学新星将会成长为一颗真正的“医学明星”,在治疗多种疾病上发挥重要作用。随着干细胞技术的研究与应用不断地深化和发展,干细胞将为人類展现出一幅神奇、奥妙的图景,并造福于人类。

第二节 肿瘤干细胞的概念与假说

肿瘤干细胞的概念早在 19 世纪中叶就被提及,病理学家们在观察肿瘤组织时发现有些肿瘤组织在形态上与胚胎组织有很多相似处,提示肿瘤细胞可能起源于胚胎样细胞。约在 50 年以前,一些科学家先后发现在血液肿瘤和实体瘤组织中的肿瘤细胞是异质性的,都具有无限增殖和形成肿瘤的能力。近年来,一些研究结果表明:肿瘤组织中仅有一小部分(约 0.1%~1.0%)肿瘤细胞有致癌性,绝大多数肿瘤细胞没有或仅有有限的增殖能力,这种小部分肿瘤细胞具有与干细胞相似的自我更新、增殖、分化等特性,因此,这种具有致癌性和类似干细胞特性的肿瘤细胞被称为肿瘤干细胞(cancer stem cell),有的学者也称其为肿瘤起始细胞(tumor initiating cell, TIC)。

肿瘤干细胞可能在肿瘤的形成、生长、浸润、转移及复发中起着关键性作用。单个肿瘤干细胞即具备肿瘤转移或移植后形成新肿瘤的能力。从肿瘤干细胞概念延伸而出了肿瘤干细胞假说。近年来,研究证实:多种肿瘤中存在肿瘤干细胞,提出肿瘤干细胞的理论。肿瘤干细胞理论对肿瘤的诊断、治疗及预后方面都有重要的意义。

近几年来,研究已发现:乳腺癌、脑癌、前列腺癌、结肠癌、胰腺癌、卵巢癌、肺癌、膀胱癌、黑色素瘤、肉瘤、急性髓细胞白血病(AML)、慢性髓细胞白血病、霍奇金淋巴瘤和骨髓瘤



中都存在肿瘤干细胞。在食管癌细胞和组织、鼻咽癌细胞中,分离与鉴定出肿瘤干细胞。以上部分研究内容将在有关章节阐述。

第三节 肿瘤干细胞的起源

肿瘤干细胞的理论被越来越多的研究工作和临床实践所证实,肿瘤干细胞究竟是从静止期细胞或正常干细胞转化而来,还是由祖细胞重新获得了自我更新能力所形成的,目前尚无定论,目前认为肿瘤干细胞可能有多种细胞起源。

肿瘤干细胞起源于正常干细胞:

- 1. 正常干细胞在体内、体外因素作用下发生突变或表观遗传的变化,正常干细胞即可转变为肿瘤干细胞。例如:白血病干细胞样细胞可能是从多种不同的白血病细胞亚群获得的,它们分别表达着与造血干细胞不同分化阶段相似的细胞表面标记物,这表明肿瘤干细胞可能来源于正常造血干细胞的转化,而不是某些特定的祖细胞。
- 2. 正常干细胞自我更新的信号通路,如 Wnt、Shh、Notch、Pten、Bml1 发生失控改变了正常干细胞的自我更新的调控机制也会促进肿瘤生成。
- 3. 正常干细胞通过对称分裂和不对称分裂两种方式实现自我更新及增殖分化,正常干细胞不对称分裂受阻时将促进肿瘤生成。

肿瘤干细胞也可能起源于已分化的祖细胞或分化成熟的体细胞。体外培养的已分化祖细胞以及发生逆向分化的成熟体细胞均可能演变为肿瘤干细胞。关于肿瘤干细胞的起源将在后面有关章节内详细阐述。

第四节 肿瘤干细胞与干细胞的区别

同正常干细胞比较:肿瘤干细胞来自正常的干细胞,它除具有和正常的干细胞相同的自我更新、分化、增殖功能外,它也有自身的特性,现将正常的干细胞与肿瘤干细胞的不同之处列于表 1-1。

表 1-1 正常干细胞同肿瘤干细胞的比较

特性	成体干细胞	肿瘤干细胞
自我更新能力	具有自我更新的能力	具有较强的自我更新能力
分化能力	特异组织的所有细胞群	原发肿瘤内的所有异质群
代谢活性	低	未知
信息通道	Hedghog、Wnt、Notch 及 BMP 通道调控正常	Hedghog、Wnt、Notch、BMP 及其他通道异常调控
细胞周期调控	慢周期,严密被调控	很慢周期,其他未知
局部环境	微环境分隔化或与基质相连	未知
粘连性	紧密粘连	未知
游离能力	不或慢游离	具有上皮 - 间质转化特性

(陆士新)



参考文献

1. Georg Reimer. *Natürliche Schöpfungsgeschichte*. Berlin, 1868.
2. Becker AJ, McCulloch EA, Till JE. Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells. *Nature*, 1963, 1197: 452-454.
3. Kleinsmith LJ, Pierce GB, Jr. Multipotentiality of single embryonal carcinoma cells. *Cancer Res*, 1964, 124: 1544-1551.
4. Matthew Kaufmann, Gail Martin, Martin GR. Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1981, 78: 7634-7638.
5. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*, 1998, 282: 1145-1147.
6. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 2006, 126: 663-676.
7. Okita K, Ichisaka T, Yamanaka S. Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells. *Nature*, 2007, 448: 313-317.
8. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*, 2007, 131: 861-872.
9. LYLE ARMSTRONG, MAJLINDA LAKO, NOEL BUCKLEY, et al. Editorial: Our Top 10 Developments in Stem Cell Biology over the Last 30 Years. *Stem Cells*, 2012, 30: 2-9.
10. 李万刚. 干细胞治疗: 需要监督的梦想. *科技新时代*, 2009, 7: 17-18.
11. Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med*, 1997, 3 (7): 730-737.
12. Dontu G, Al-Hajj M, Abdallah WM, et al. Stem cells in normal breast development and breast cancer. *Cell Prolif*, 2003, 36: 59-72.
13. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, et al. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature*, 2001, 414 (6859): 105-111.
14. Marx J. Mutant stem cells may seed. *Science*, 2003, 301 (5638): 1308-1310.
15. Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med*, 1997, 3 (7): 730-737.
16. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100 (7): 3983-3988.
17. Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, et al. Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature*, 2004, 432 (7015): 396-401.
18. Huhn SL, et al. Identification of phenotypic neural stem cells and pediatric astroblastoma. *J Neurosurg*, 2005, 103 (5Suppl): 446-450.
19. Jing Wang, Li-Ping Guo, Li-Zhen Chen, et al. Identification of Cancer Stem Cell-Like Side Population Cells in Human Nasopharyngeal Carcinoma Cell Line. *Cancer Res*, 2007, 67: 8.
20. Huang D, Gao Q, Guo L, et al. Isolation and identification of cancer stem-like cells in esophageal carcinoma cell lines. *Stem Cells Dev*, 2009, 18 (3): 465-473.

第二章

前癌干细胞

第一节 肿瘤发生发展是多因素、多基因和多阶段过程

肿瘤是由不受控制过度增殖的细胞形成的肿块,它的形成过程是非常复杂的,它的发生发展涉及多因素、多基因、多阶段过程。肿瘤发生发展过程要经过起始 (initiation) 阶段,促癌 (promotion) 阶段和进展 (progression) 阶段。在这些过程中通常需要几个基因,包括多种癌基因、抑癌基因、细胞周期调控、细胞黏附分子和 DNA 修复基因的遗传或表观遗传的改变,以及端粒酶活化。正常组织干细胞受体内各种致癌和促癌因素的作用,引起细胞遗传和表观遗传的变化;各种癌基因和抑癌基因作用于癌变过程各阶段的细胞,引起细胞表型的改变,细胞形态有正常增生、不典型增生、癌和癌转移等不同程度的病理学改变。增生和不典

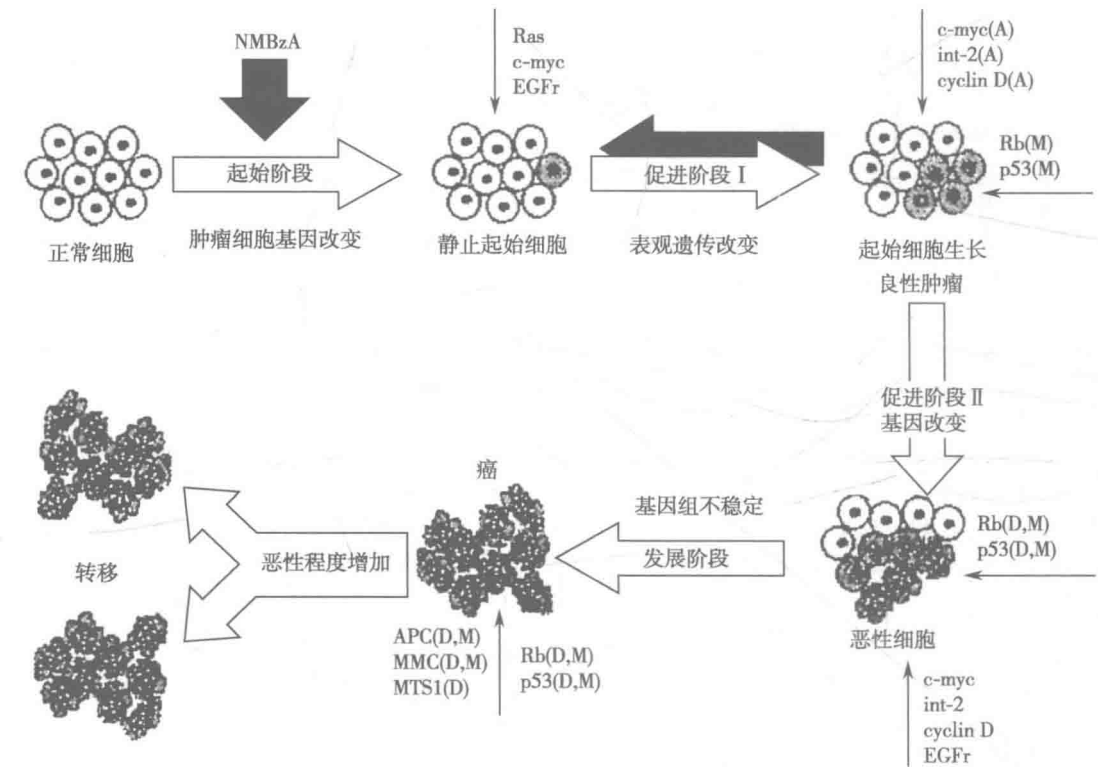


图 2-1 肿瘤演变的多因素、多基因和多阶段的模式