

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2010.05.019

· 综 述 ·

## 肿瘤干细胞的临床意义

向俊宇 综述, 李楠 审阅(第二军医大学免疫学研究所暨医学免疫学国家重点实验室, 上海 200433)

[摘要] 肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)是近年来在许多肿瘤组织中发现的一类特殊干细胞。肿瘤干细胞具有自我更新和分化的能力,可以通过不断分化肿瘤细胞使新的肿瘤产生;肿瘤干细胞具有很强的耐药性和放射抗拒,这可以用来解释肿瘤的复发和转移。肿瘤干细胞可用于对肿瘤的诊断和治疗:通过对肿瘤干细胞标志物的鉴定可实现对一些肿瘤的早期诊断;一些新的治疗手段则通过作用于肿瘤干细胞的信号转导途径、表面标记和其生存的微环境,以及诱导其分化,从而达到靶向治疗肿瘤的目的。深入研究肿瘤干细胞的耐药性以及确定更多的肿瘤干细胞标志物,可为肿瘤治疗提供新途径。

[关键词] 肿瘤干细胞;肿瘤;诊断;治疗

[中图分类号] R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2010)05-0571-05

## Clinical implication of cancer stem cells

XIANG Jun-yu, LI Nan( National Key Laboratory of Medical Immunology & Institute of Immunology, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China )

[Abstract] Cancer stem cells (CSCs) are special stem cells recently found in many tumor tissues. CSCs are capable of self-renewal and differentiation. They can gradually differentiate into tumor cells and form new tumors; they can also be resistant to chemotherapy and radiotherapy, which may partly explain the recurrence and metastasis of tumors. CSCs can be used for diagnosis and treatment of tumors, since some tumors can be early diagnosed by detecting certain CSC markers. Some novel therapy strategies target signal transduction pathways, surface molecular markers and tumor microenvironments of CSCs, as well as induce differentiation of CSCs. Further insights into drug-resistance of CSCs and the identification of more CSCs markers may offer new therapeutic strategies for tumors.

[Key words] cancer stem cell; tumor; diagnosis; therapy

[Chin J Cancer Biother, 2010, 17(5): 571-575]

1959年, Makino等<sup>[1]</sup>首次提出肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)理论。该理论认为,肿瘤干细胞作为一类特殊的干细胞,具有自我更新能力和分化潜能,以及高致瘤性和耐药性的特点,可以通过分化为肿瘤细胞而产生肿瘤,即认为肿瘤干细胞是肿瘤形成及不断生长的根源。在临床上,肿瘤干细胞的存在解释了某些肿瘤接受传统放射治疗和化学治疗后出现复发和转移的现象,目前通过靶向杀灭肿瘤干细胞来治疗肿瘤的方法也日益完善。本文就肿瘤干细胞及其在肿瘤诊断、治疗中作用的研究进展作一综述。

### 1 肿瘤干细胞概述

#### 1.1 肿瘤干细胞的起源

对于肿瘤干细胞的起源存在许多观点和假设。但普遍被学者认同的是肿瘤干细胞来自正常干细

胞。Reya和Weissman等<sup>[2]</sup>曾通过比较造血干细胞和白血病干细胞,发现肿瘤干细胞与正常干细胞有一些共同特征:(1)都具有自我更新、无限增殖和分化的特点;(2)正常干细胞具有迁移归巢的特性,肿瘤干细胞具有转移的特性;(3)两者有许多相似的生长调控机制,相似的调节自我更新的信号转导途径,如Bmi-1、Wnt、Shh、和Notch等;(4)都有较高的端粒酶活性。但肿瘤干细胞不同于正常干细胞的是:肿瘤干细胞无法分化成熟且倾向于累积复制的

[基金项目] 国家高技术研究发展计划(863计划)重大专项课题(No.2006AA02A205)。Project supported by the National High Technology Research and Development Program of China(No.2006AA02A205)

[作者简介] 向俊宇(1990-),男,四川省中江县人,生物技术本科在读,E-mail: xjyhero@sina.com

[通信作者] 李楠(LI Nan, corresponding author), E-mail: linan@immunol.org

错误,而正常干细胞能够防止复制错误的发展<sup>[3]</sup>。基于以上比较,肿瘤干细胞可能是由相应正常干细胞在分化过程中受阻而停止在分化的某一阶段,并且自身调控失常形成的;而肿瘤干细胞的无限增殖,将导致肿瘤的形成<sup>[4]</sup>。对于肿瘤干细胞的起源,近年来其他一些观点也逐渐引起人们的关注,如源于成熟细胞去分化的观点,即已分化成熟的细胞发生了基因突变,从而转变为肿瘤干细胞,具备了致癌能力<sup>[5]</sup>;再如融合细胞学说,即细胞融合使得细胞更易去分化,并能重新自我更新,故在增殖中形成肿瘤。目前虽没有直接的实验证据来证明肿瘤干细胞来源于细胞融合,但 Bjerkvig 等<sup>[6]</sup>通过实验发现,在病理条件下干细胞可以和发生了肿瘤相关基因突变的细胞融合,从而形成肿瘤起始细胞。

### 1.2 肿瘤干细胞的特性

肿瘤干细胞的特性包括:(1)自我更新和分化能力。肿瘤干细胞增殖过程中,通过不对称分裂,一个肿瘤干细胞分裂形成一个与亲代细胞完全相同的未分化的肿瘤干细胞和一个已分化的子代肿瘤细胞,其结果是维持肿瘤干细胞数目稳定并产生肿瘤。其中自我更新的特性与成体干细胞类似<sup>[7]</sup>。(2)高致瘤性。肿瘤干细胞的致瘤性有两个方面,即肿瘤干细胞的体外克隆形成能力以及肿瘤干细胞在免疫缺陷动物体内的肿瘤形成能力,肿瘤干细胞在这两个方面具有很高的致瘤能力。例如结肠癌的肿瘤源性细胞是 CD133<sup>+</sup> 肿瘤干细胞,给 SCID 小鼠皮下注射 CD133<sup>+</sup> 肿瘤干细胞 3 000 个,4~5 周后,接种部位出现肿瘤,而相同情况下注射  $1 \times 10^5$  个 CD133<sup>-</sup> 肿瘤非干细胞,接种部位却没有肿瘤出现<sup>[8]</sup>。(3)耐药性,目前普遍认为是肿瘤干细胞的耐药性导致了肿瘤化疗的失败。

### 1.3 肿瘤干细胞的临床意义

传统的化疗或放疗通过尽可能以最大剂量药物或射线杀伤肿瘤细胞达到治疗的目的,而肿瘤干细胞学说冲击了这一治疗理念。根据肿瘤干细胞学说,就能很好地解释临床治疗中肿瘤复发的问题:因为目前大多数治疗肿瘤的方法主要是将一些快速增长的肿瘤细胞杀死,但并没有对肿瘤干细胞起到有效杀伤,故不能根除肿瘤<sup>[9]</sup>。Ganguly 等<sup>[10]</sup>通过研究不同肿瘤细胞群在化疗药物作用下缩小的动力学数据明确该药物的效能,从而建立了肿瘤干细胞理论的数学模型,以此来解释肿瘤对化疗药物的反应并评价药物抑制肿瘤生长的效果。该模型证明了只有彻底根除肿瘤干细胞,才能成功治疗肿瘤。Dingli 和 Michor<sup>[11]</sup>通过研究不同的肿瘤治疗案例后建立

的数学模型也证明了相同的观点。研究<sup>[12]</sup>认为肿瘤干细胞最终一定会被证明是肿瘤的恶性根源。血液肿瘤、乳腺癌、脑肿瘤及前列腺癌等不同肿瘤组织中的恶性肿瘤干细胞已被发现并成功分离,人们对肿瘤干细胞的临床应用价值表现出了乐观的态度。肿瘤干细胞在肿瘤的发生、发展、转移、复发及预后中起着重要的作用。

## 2 肿瘤干细胞与临床诊断

肿瘤干细胞理论对肿瘤的临床诊断有着重要的指导作用。肿瘤干细胞特异性标志物就可用于肿瘤干细胞的鉴定和分选,帮助诊断肿瘤的发生<sup>[13]</sup>;而在临床上也能为肿瘤治疗提供新的靶点。目前已经发现很多肿瘤干细胞的标志物,并可将其分为表型标志物和功能标志物。表型标志物是可以用于标记细胞的表面分子,CD133 就是脑肿瘤干细胞、直肠癌肿瘤干细胞、结肠癌干细胞和前列腺肿瘤干细胞等通用的表型标志物。表型标志物常用于肿瘤干细胞的计数,以实现肿瘤恶性程度的诊断。例如,恶性程度高的成神经管细胞瘤与成胶质细胞瘤与恶性程度较低的星形细胞瘤比较,前者肿瘤干细胞的比例要高一些<sup>[14]</sup>。功能标志物即具有特殊功能的标志物,乙醛脱氢酶 1 (aldehyde dehydrogenase 1, ALDH1) 就是胰腺肿瘤干细胞、乳腺肿瘤干细胞和肺癌干细胞等通用的功能标志物。Chen 等<sup>[15]</sup>通过研究发现,ALDH1 也是头颈肿瘤干细胞的标志物。另外,在人卵巢癌细胞株 (IGROV-1、SKOV3 和 OVCAR-3) 和从浆液性卵巢癌患者的腹水中取出的癌细胞中可得到很小比例的侧群 (side population, SP) 细胞。虽然研究并未发现卵巢癌 SP 细胞相对特异的标志物,但它不同程度地表达上皮特异抗原 (epithelial specific antigen, ESA)、CD24、干细胞因子配体 C-Kit、干细胞表面标志物 Sca-1 及 BCRP1。因此该 SP 细胞已作为一种功能标志物用于卵巢癌的临床诊断<sup>[13]</sup>。

## 3 肿瘤干细胞和传统的肿瘤治疗手段

目前对肿瘤的传统治疗手段除了手术外就是放疗和化疗,它们的共同点是杀伤肿瘤细胞以减少肿瘤细胞的数量,从而达到消除肿瘤的目的。随着新药的层出不穷和放射治疗新技术的发展,这些传统的治疗手段在相当程度上控制了肿瘤的复发和转移,不良反应也逐渐减少。即便如此,这些治疗手段也没有彻底解决肿瘤的复发和转移等问题。通过肿瘤干细胞的深入研究,已认识到肿瘤干细胞与上述

问题有着密切的关系。

### 3.1 肿瘤干细胞对化疗疗效的影响

相比肿瘤非干细胞,肿瘤干细胞在化疗方面表现了极强的耐药性<sup>[16]</sup>。Zhang 等<sup>[17]</sup>从人鳞状细胞癌细胞系和组织中鉴定出一小群 CD133<sup>+</sup> 标志的肿瘤干细胞,并发现这种细胞对常规的化学疗法具有很强的抵抗力;在体内或体外用紫杉醇治疗鳞状细胞癌都导致 CD133<sup>+</sup> 肿瘤干细胞的富集。研究结果提示,这种 CD133<sup>+</sup> 的肿瘤干细胞可能促成人鳞状细胞癌的耐药性。目前研究发现,肿瘤干细胞的耐药性与以下几个因素有关:(1)肿瘤干细胞通常情况下处于相对静止的状态,目前大多数针对分裂期细胞的抗肿瘤药物对它没有太大作用。且肿瘤干细胞能表达一些抗凋亡基因以维持其耐药性,如 bcl-2 等;(2)肿瘤干细胞膜上多数表达三磷酸腺苷结合盒转运蛋白(ATP-binding cassette transporter),这类药泵蛋白大多可运输并外排包括代谢产物、药物、毒性物质、内源性脂类物质、多肽、核苷酸及固醇类等多种物质,即可将肿瘤干细胞内的药物运出细胞外<sup>[18]</sup>,从而提高了肿瘤干细胞的耐药性。Jin 等<sup>[19]</sup>研究发现,作为 ABC 转运蛋白的 ABCG2 就能增强神经胶质瘤对米托蒽醌等化疗药物的耐药性。(3)肿瘤干细胞所处的低氧微环境使其不容易与治疗药物接触。Yang 等<sup>[20]</sup>还发现,对于肿瘤的某些用药不足的区域,化疗反而能诱导肿瘤干细胞的产生。由于这些区域的血管生成紊乱和血液供应不足,化疗效果不明显。用量不足的药物没有通过 NFκB-HIF, NFκB-Wnt 或其他信号途径杀死肿瘤干细胞,而是使肿瘤细胞大量转换为肿瘤干细胞。

### 3.2 肿瘤干细胞对放射治疗疗效的影响

通过组织学技术观测 AT17 小鼠乳腺癌在接受不同程度的放疗后肿瘤干细胞的存活量以及它们的扩增过程,发现肿瘤干细胞的失活与其受放疗程度间存在指数函数的关系<sup>[21]</sup>,即提示放射治疗很难彻底杀灭肿瘤干细胞。目前,研究发现了不少肿瘤干细胞能抗拒放射的原因。从肿瘤干细胞本身及其所处的微环境的角度考虑,处于低氧微环境并且休眠的肿瘤干细胞不受放疗的影响。另外,肿瘤干细胞的高效 DNA 修复机制也会增加肿瘤干细胞对放疗的耐受性,即对 DNA 损伤反应应答的选择性激活。例如,通过优势激活 DNA 损伤检查点反应,提高 DNA 修复能力,从而增强对放疗的耐受性<sup>[22]</sup>。Bao 等<sup>[23]</sup>发现,成胶质细胞瘤经过放射治疗后有 CD133<sup>+</sup> 干细胞的富集,证明了 CD133<sup>+</sup> 肿瘤干细胞具有放射抗拒的能力。进一步对射线照射后成胶质

细胞瘤干细胞的 DNA 损伤修复情况的观察又发现,放射有效地激活了该细胞的 DNA 损伤信号通路。结果提示成胶质细胞瘤干细胞能够通过选择性激活 DNA 损伤的应答以修复损伤的 DNA,从而实现对抗放射的抗拒。

## 4 针对肿瘤干细胞的靶向治疗

处于休眠状态的肿瘤干细胞具有很强的耐药性,解释了肿瘤在传统的放疗和化疗后的复发与转移,因此减少肿瘤干细胞的数量才是消灭肿瘤的捷径。肿瘤干细胞在休眠状态、自我更新状态以及凋亡分子调控机制方面与正常干细胞非常相似,故必须仔细比较和分析确定这两种类型细胞的差异,如特定的信号转导途径以及不同的表面标志等,从而靶向杀伤肿瘤干细胞而不对正常干细胞产生毒性,这对癌症患者的预后和肿瘤治疗新方法的开发有重要意义<sup>[24]</sup>。目前通过靶向清除肿瘤干细胞来治疗肿瘤已经取得一定的进展。

### 4.1 针对肿瘤干细胞的信号转导途径

在不影响正常干细胞自我更新路径的前提下,干预肿瘤干细胞的信号转导通路以阻止其自我更新是靶向治疗的一种方法。Mueller 等<sup>[25]</sup>在体外和体内的胰腺癌模型上检验用环巴胺(cyclopamine)/CUR199691 抑制 sonic hedgehog 和用雷帕霉素阻碍 mTOR 信号对致瘤性胰腺癌干细胞数量的影响。发现上述两种方法以及化疗的单独作用都不能有效减少肿瘤干细胞的形成,但这两种阻断信号转导通路的方法联合运用,再加上化疗就能将胰腺癌干细胞数量减少到几乎检测不到的水平。肿瘤干细胞中有特别的信号分子活化,可以通过小分子抑制剂和 RNAi 等靶向阻止这些信号通路的活化,从而达到治疗肿瘤的目的。Cheng 等<sup>[26]</sup>认为,有关脑瘤干细胞(brain tumor stem cells, BTSCs)发展的信号转导途径异常的活化可能成为治疗脑瘤干细胞的潜在靶标。

### 4.2 针对肿瘤干细胞的表面标志

通过肿瘤干细胞表面的分子抗原进行靶向杀伤也是一种行之有效的治疗途径。在 80% 前列腺癌中表达的特有标志物前列腺干细胞抗原,是前列腺癌治疗很好的靶点。如果能使用分子芯片技术分析出肿瘤干细胞与成体干细胞基因表达特征上的差异,就能采取直接针对肿瘤干细胞的治疗手段。Drewa 等<sup>[27]</sup>研究发现,分子靶向治疗和肿瘤干细胞的概念相结合可以治疗前列腺癌,认为前列腺癌治疗必须直接靶向干细胞,而激素疗法只能作为额外

的一种减少肿瘤负荷的治疗方式。对于目前患者 2 年存活率低于 30% 的多形性成胶质细胞瘤( glioblastoma multiforme, GBM ), Ji 等<sup>[28]</sup>认为, 在多形性成胶质细胞瘤的干细胞中, 表达 CD133<sup>+</sup> 细胞可通过他们的细胞表面标志被分离出来。不断增加的数据表明, 表达 CD133<sup>+</sup> 的肿瘤干细胞的存在与患者生存率有关, 因此这些细胞是针对肿瘤干细胞治疗手段的极好靶标。得到肿瘤干细胞表面特异分子标志后, 即可进一步获得它的抗体, 在与细胞毒药物偶联后进而杀伤肿瘤干细胞。应用于临床的吉姆单抗( gemtuzumab )/奥佐米星( ozogamicin )就是人源化的抗 CD133 单克隆抗体和细胞毒抗生素刺孢霉素( calicheamicin )的偶联物, 用于治疗复发的急性早幼粒细胞白血病( AML ), 治疗效果较为显著。

#### 4.3 诱导肿瘤干细胞的分化

由于分化的肿瘤干细胞将失去自我更新的繁殖能力, 因此诱导肿瘤干细胞分化成成熟的细胞也是一种理想的治疗手段<sup>[29]</sup>。Gal 等<sup>[30]</sup>研究发现, 用 miR-451、miR-486 和 miR-425 转染成胶质细胞瘤的细胞能抑制其神经球的形成, 且成熟 miR-451 的转染还能抑制成胶质细胞瘤细胞的生长。进一步研究发现, miR-451 的转染与甲磺酸伊马替尼在治疗上起到了协同作用, 共同促进了成胶质细胞瘤的神经球的解离。并推测 SMAD 可能就是通过对 miR-451 的增量调节来调控成胶质细胞瘤干细胞分化成表达 CD133<sup>-</sup> 的细胞, 减小了致瘤性。因此鉴定出更多的 miR 以及开发靶向成胶质细胞瘤干细胞基因的抗肿瘤药物是今后研究的一个方向。Gupta 等<sup>[31]</sup>利用肿瘤干细胞在转移过程中会因失去极性而从上皮细胞向间质细胞转变的特点, 研发出高通量的分子筛选机, 并成功分离出诱导肿瘤干细胞分化的分子, 这种分子对抑制肿瘤干细胞的增殖有着重要作用。

#### 4.4 针对肿瘤干细胞生存微环境的治疗

Mony 等<sup>[31]</sup>研究发现, 用胞嘧啶阿糖胞苷处理后的微环境所培养的 AML 胚细胞的生存率是没有微环境支持的对照组的 3.6 倍; 该研究结果说明, CSC 的存活率与其周围的微环境有关。另外, 像正常的干细胞一样, 通过增强葡萄糖转化为丙酮酸和乳酸盐的代谢途径, 并且降低线粒体的数量和新陈代谢的能力, 肿瘤干细胞能适应低氧的微环境。虽然肿瘤干细胞所处的低氧微环境使其不容易与治疗药物接触, 但也可以利用此特点进行治疗。抗血管生成药物阻止肿瘤生长, 部分原因就是能破坏微环境血管, 而微环境血管对维持肿瘤干细胞生长是非常重要的<sup>[33]</sup>。

### 5 结 语

由于开展干细胞研究的时间不长, 目前肿瘤干细胞的研究也只停留在初级阶段。研究者在对肿瘤干细胞研究中出现的一些关键问题还没有阐明, 例如正常干细胞转变为肿瘤干细胞的原因, 以及肿瘤干细胞有无逆转为正常干细胞的可能, 肿瘤细胞是起源于单一还是各自不同的肿瘤干细胞等。这些问题对于发展以肿瘤干细胞为靶点的抗肿瘤治疗是非常关键的。因此, 目前有关肿瘤干细胞的研究建议侧重于以下几个方向: (1) 肿瘤干细胞的鉴定、分选及培养建株, 这是整个肿瘤干细胞领域研究的基础, 其中有许多问题迫切需要解决。如肿瘤干细胞的分选会破坏肿瘤以及或许存在的肿瘤干细胞生长的微环境, 在这样的条件下分离出的肿瘤干细胞是否代表其天然性质还有待进一步研究。(2) 肿瘤干细胞特异性分子标志物的确定, 作为研究肿瘤干细胞必不可少的工具, 目前已确定的较少。(3) 肿瘤干细胞来源于正常干细胞还是定向祖细胞还需进一步确定。(4) 肿瘤干细胞和正常干细胞的关系仍需进一步研究, 如正常干细胞恶性转化的分子机制等。(5) 对肿瘤干细胞的耐药性仍需深入研究, 以便研发对肿瘤干细胞新的治疗措施。

#### [ 参 考 文 献 ]

[ 1 ] Makino S. The role of tumor stem cells in regrowth of the tumor following drastic applications [ J ]. Acta Unio Int Contra Cancrum, 1959, 15 ( 1 ): 196-198.

[ 2 ] Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells [ J ]. Nature, 2001, 414( 6859 ): 105-111.

[ 3 ] Wernig M, Zhao JP, Pruszak J, Hedlund E, Fu D, Soldner F, et al. Neurons derived from reprogrammed fibroblasts functionally integrate into the fetal brain and improve symptoms of rats with Parkinson's disease [ J ]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105 ( 15 ): 5856-5861.

[ 4 ] Jordan CT, Guzman ML, Noble M. Cancer stem cells [ J ]. N Engl J Med, 2006, 355( 12 ): 1253-1261.

[ 5 ] Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells [ J ]. Science, 2007, 318( 5858 ): 1917-1920.

[ 6 ] Bjerkvig R, Tysnes BB, Aboody KS. The origin of the cancer stem cell: Current controversies and new insights nature [ J ]. Cancer Rev, 2005, 5( 11 ): 899-904.

[ 7 ] Ren X, Hu B, Colletti L. Stem cell factor and its receptor, c-kit, are important for hepatocyte proliferation in wild-type and tumor

- necrosis factor receptor-1 knockout mice after 70% hepatectomy [ J ]. *Surgery*, 2008, 143( 6 ): 790-802.
- [ 8 ] Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, Biffoni M, Todaro M, Peschle C, et al. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells [ J ]. *Nature*, 2007, 445( 7123 ): 111-115.
- [ 9 ] Wicha MS, Liu S, Dontu G. Cancer stem cells: An old idea – a paradigm shift [ J ]. *Cancer Res*, 2006, 66( 4 ): 1883-1890.
- [ 10 ] Ganguly R, Puri IK. Mathematical model for chemotherapeutic drug efficacy in arresting tumour growth based on the cancer stem cell hypothesis [ J ]. *Cell Prolif*, 2007, 40( 3 ): 338-354.
- [ 11 ] Dingli D, Michor F. Successful therapy must eradicate cancer stem cells [ J ]. *Stem Cells*, 2006, 24( 12 ): 2603-2610.
- [ 12 ] Abbott A. The root of the problem [ J ]. *Nature*, 2006, 442( 7104 ): 742-743.
- [ 13 ] 贺其志. 卵巢肿瘤干细胞研究进展 [ J ]. *国际妇产科学杂志*, 2008, 35( 2 ): 131-134.
- [ 14 ] Tu SM, Lin SH, Logothetis CJ. Stem-cell origin of metastasis and heterogeneity in solid tumors [ J ]. *Lancet Oncol*, 2002, 3( 8 ): 508-513.
- [ 15 ] Chen YC, Chen YW, Hsu HS. Aldehyde dehydrogenase1 is a putative marker for cancer stem cells in head and neck squamous cancer [ J ]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 385( 3 ): 307-313.
- [ 16 ] Winquist RJ, Boucher DM, Wood M, Furey BF. Targeting cancer stem cells for more effective therapies: Taking out cancer's locomotive engine [ J ]. *Biochem Pharmacol*, 2009, 78: 326-334.
- [ 17 ] Zhang ZQ, Shi SH, Yen Y, Brown J, Ta JQ, Le AD. A subpopulation of CD133<sup>+</sup> cancer stem-like cells characterized in human oral squamous cell carcinoma confer resistance to chemotherapy [ J ]. *Cancer Lett*, 2010, 289: 151-160.
- [ 18 ] Staud F, Pavsek P. Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) [ J ]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2005, 37( 4 ): 720-725.
- [ 19 ] Jin Y, Bin ZQ, Qiang H, Liang C, Hua C, Jun D, et al. ABCG2 is related with the grade of glioma and resistance to mitoxantrone, a chemotherapeutic drug for glioma [ J ]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009, 135( 10 ): 1369-1376.
- [ 20 ] Yang GD, Lu XZ, Fu HY, Jin L, Yao LB, Lu ZF. Chemotherapy not only enriches but also induces cancer stem cells [ J ]. *Biosci Hypoth*, 2009, 2( 2 ): 393-395.
- [ 21 ] Koch U, Krause M, Baumann M. Cancer stem cells at the crossroads of current cancer therapy failures – Radiation oncology perspective [ J ]. *Emin Cancer Biol*, 2010, 20( 2 ): 116-124.
- [ 22 ] 刘虹麟, 娄晋宁. 肿瘤干细胞生物学特性的研究进展 [ J ]. *J Med Res*, 2009, 38( 6 ): 6-8.
- [ 23 ] Bao S, Wu Q, McLendon RE. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response [ J ]. *Nature*, 2006, 444( 7120 ): 756-760.
- [ 24 ] Maximilian D, Robert WC, Michael FC. Therapeutic implications of the cancer stem cell hypothesis [ J ]. *Semin Radiat Oncol*, 2009, 19( 2 ): 78-86.
- [ 25 ] Mueller MT, Hermann PC, Witthauer J, Rubio-Viqueira B, Leicht SF, Huber S, et al. Combined targeted treatment to eliminate tumorigenic cancer stem cells in human pancreatic cancer [ J ]. *Gastroenterology*, 2009, 137( 3 ): 1102-1113.
- [ 26 ] Jin XC, Bo LL, Xiang Z. How powerful is CD133 as a cancer stem cell marker in brain tumors [ J ]? *Cancer Treat Rev*, 2009, 35( 5 ): 403-408.
- [ 27 ] Tomasz D, Jan S. Can conception of prostate cancer stem cells influence treatment dedicated to patients with disseminated disease [ J ]? *Med Hypotheses*, 2008, 71( 5 ): 694-699.
- [ 28 ] Jianfei JP, Keith LB, John SY. Glioma stem cell research for the development of immunotherapy [ J ]. *Neurosurg Clin N Am*, 2010, 21( 1 ): 159-166.
- [ 29 ] 谢渭芬, 许文萍. 肝细胞癌的诱导分化治疗 [ J ]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2010, 17( 4 ): 363-367.
- [ 30 ] Gal H, Pandi G, Kanner AA, Ram Z, Lithwick-Yanai G, Amarioglio N, et al. MIR-451 and imatinib mesylate inhibit tumor growth of glioblastoma stem cells [ J ]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 376( 1 ): 86-90.
- [ 31 ] Gupta PB, Onder TT, Jiang G. Identification of selective inhibitors of cancer stem cells by high-throughput screening [ J ]. *Cell*, 2009, 138( 4 ): 645-659.
- [ 32 ] 李德冠, 王小春, 孟爱民. 肿瘤干细胞靶向治疗 [ J ]. *中国药理学通报*, 2009, 25( 6 ): 701-703.
- [ 33 ] Rolf B, Mikael J, Hrvoje M, Niclou SP. Cancer stem cells and angiogenesis [ J ]. *Semin Cancer Biol*, 2009, 19( 4 ): 279-284.

[ 收稿日期 ] 2010 - 05 - 17

[ 修回日期 ] 2010 - 09 - 01

[ 本文编辑 ] 韩丹

欢迎登陆我刊网站 [www.biother.org](http://www.biother.org)  
欢迎在线投稿, 阅读