

# 干细胞、肿瘤干细胞与肿瘤发生

钱波, 蔡寒青, 冯洁

## ■背景资料

干细胞的独特生物学性状, 决定其较成体细胞更易成为肿瘤发生的靶细胞, 并恶变形成为肿瘤干细胞。肿瘤干细胞是近年来肿瘤研究的热点, 被认为是肿瘤形成的起始细胞, 决定整个肿瘤组织的发展。因此针对肿瘤干细胞的杀伤可能成为根治肿瘤的新途径。

钱波, 蔡寒青, 冯洁, 中国医学科学院中国协和医科大学研究生院 北京市 100730

通讯作者: 钱波, 100029, 北京市朝阳区樱花东街2号, 中国医学科学院中国协和医科大学中日临床研究所。qianbo79@163.com  
电话: 010-84206005 传真: 010-64206643

收稿日期: 2007-03-17 接受日期: 2007-04-25

## Association of stem cells and cancer stem cells with tumorigenesis

Bo Qian, Han-Qing Cai, Jie Feng

Bo Qian, Han-Qing Cai, Jie Feng, Postgraduate School of Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Correspondence to: Bo Qian, China-Japan Clinical Research Institute, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, 2 Yinghua East Street, Beijing 100029, China. qianbo79@163.com

Received: 2007-03-17 Accepted: 2007-04-25

## Abstract

The research on cancer stem cells is a new hot spot in at present. The hypothesis indicates cancer stem cells, which were possibly the origin of the cancer, come from normal stem cells. For their special characters, normal stem cells can differentiate into tumor cells more easily than adult cells. Stem cells transform into malignant cancer stem cells possibly because of gene mutation, abnormal asymmetry and cell fusion. It is a main method to obtain cancer stem cells by flow cytometer using different protein markers and fluorescent probes. It is demonstrated that cancer stem cells are very powerful in self-renewal, proliferation, and differentiation. Targeting on cancer stem cells, early diagnosis for cancers might be achieved.

Key Words: Stem cell; Cancer stem cell; Cell differentiation; Tumorigenesis; Flow cytometer

Qian B, Cai HQ, Feng J. Association of stem cells and cancer stem cells with tumorigenesis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(13):1526-1531

## 摘要

肿瘤干细胞是肿瘤研究的一个新热点, 指出肿

瘤可能是由肿瘤干细胞产生, 肿瘤干细胞则由正常干细胞恶变形成。正常干细胞的特有性状, 使其较成体细胞更易成为肿瘤发生的靶细胞。干细胞可能经基因突变、异常不对称分裂和细胞融合转化为肿瘤干细胞。利用不同的蛋白标志物或荧光探针, 通过流式细胞仪分选是发现肿瘤干细胞的主要方法。已证实的肿瘤干细胞皆具有强大的自我更新和增殖能力, 以及细胞分化潜能。针对肿瘤干细胞的检测和杀伤, 可能为肿瘤早期诊断和治疗带来希望。

关键词: 干细胞; 肿瘤干细胞; 细胞分化; 肿瘤发生; 流式细胞仪

钱波, 蔡寒青, 冯洁. 干细胞、肿瘤干细胞与肿瘤发生. 世界华人消化杂志 2007;15(13):1526-1531

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/1526.asp>

## 0 引言

Makino *et al*<sup>[1]</sup>在1959年首次提出肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)假说, 指出肿瘤可能由肿瘤干细胞产生。1963年, Bruce *et al*<sup>[2]</sup>在淋巴瘤的研究中发现, 不是所有的肿瘤细胞都具有相同的增殖能力, 只有约1%-4%的肿瘤细胞可以在体外形成克隆和动物脾脏中产生肿瘤, 该结果支持肿瘤干细胞的存在。随着干细胞和肿瘤生物学的研究深入, 肿瘤干细胞在近10 a有了很大的发展, 已有多种肿瘤干细胞被发现, 逐步形成了肿瘤干细胞假说, 该理论现阶段主要包括两部分: (1)正常干细胞是肿瘤产生的靶细胞, 肿瘤干细胞是由干细胞恶变形成; (2)肿瘤中存在肿瘤干细胞, 肿瘤的形成和发展是由肿瘤干细胞决定的。

## 1 干细胞与肿瘤细胞

1.1 干细胞和肿瘤细胞有相似特征 干细胞和肿瘤细胞之间有很多相似的特征, 包括: (1)都具有自我更新和增殖的能力, 但肿瘤细胞的增殖是不受正常机体内微环境的调控; (2)存在相似的调节自我更新的信号转导途径(包括 *wnt*, *notch*, *bmi-1*和 *sonic hedgehog*通路)<sup>[3-10]</sup>; (3)可

以分化形成各异的组织类型, 如畸胎瘤中可含有多种组织类型的肿瘤细胞, 造血干细胞体外人工诱导可分化为各种组织细胞, 如成纤维细胞、肝细胞、心肌细胞等; (4)有相似的重力密度(1.035-1.068 g/mL); (5)有着相似的表面标志物, 如造血干细胞和白血病细胞都表达CD34和CD90<sup>[11-14]</sup>, 肝脏干细胞和肝癌细胞中都CK18和CK19的表达, CD133和Nestin是在神经干细胞的标志物, 在脑胶质细胞瘤和脑室膜瘤等常见脑肿瘤中也有表达<sup>[15-17]</sup>; (6)都具有组织器官的迁移能力, 造血干细胞可以迁移到肝脏中, 并分化为肝细胞, 而器官转移亦是大多数肿瘤常见的特性; (7)有着相似的组织器官定位, 组织中干细胞富集的区域也常是肿瘤好发的部位, 如消化道黏膜中的隐窝底部, 脑组织中的海马区。

**1.2 干细胞能恶变为肿瘤细胞** 干细胞特有性质使其较正常成体细胞更宜成为肿瘤发生的靶细胞, 肿瘤干细胞可能起源正常的人体干细胞。体外长期培养的间充质干细胞会自发的产生细胞恶变, 移植到NOD/SCID小鼠体内能形成肿瘤<sup>[18]</sup>。对肝母细胞瘤、前列腺癌和肾癌标本的免疫组化染色显示, 有部分细胞表达CD34, CK18, CD133等干细胞表面的标志物<sup>[19-21]</sup>。在正常肺组织和肺癌组织中, 研究发现均存在支气管肺泡干细胞(brchioalveolar stem cells, BASCs), 肺癌的BASCs中癌基因*k-ras*的表达明显增高<sup>[22]</sup>。t(8; 21)染色体易位是白血病患者最常见的基因异常, 这些患者的正常造血干细胞同样存在这种突变, 但这些细胞在体外可以分化成正常的造血细胞<sup>[23]</sup>。利用逆转录病毒载体, 体外向分离的鼠造血干细胞、粒系祖细胞和单核祖细胞中导入白血病淋巴瘤融合基因, 再将这些细胞注射到小鼠体内, 可以产生白血病, 而且干细胞造模所需的细胞数少于各系祖细胞<sup>[24]</sup>。实验发现在特定条件下, 肿瘤细胞可以恢复部分干细胞的性状。通过核转移技术, 将黑色素瘤细胞核导入到卵母细胞中, 可以形成核转移的胚胎干细胞, 这些干细胞能在NOD/SCID小鼠体内产生畸胎瘤, 并分化成软骨、神经、皮肤和间质组织<sup>[25]</sup>。

## 2 干细胞与肿瘤发生

**2.1 干细胞基因突变与肿瘤发生** 肿瘤发生最重要的理论“二次打击学说”指出, 正常细胞突变为肿瘤细胞需要经历2个阶段。首先是先天等位基因的部分异常, 出生后外界及环境引起功能缺陷基因的进一步失常, 最常见的是基因突

变、缺失以及甲基化, 由此引起的癌基因的过表达或抑癌基因的表达沉默, 最终导致细胞癌变。其实基因的随机突变在人体中很频繁, 据推算一个基因在一次细胞分裂过程中发生突变的频率为 $10^{-6}$ , 每天人体有 $10^{11}$ 细胞更新, 会产生很多带有基因突变的细胞, 事实上肿瘤却极少发生<sup>[26]</sup>。肿瘤发生是个多因素多步骤的过程, 此过程中基因突变的累积是形成肿瘤的关键。因此自然情况下, 需要经历一定时间细胞才能转变为肿瘤。通常认为任何一个正常细胞都有恶变成肿瘤细胞的可能, 但基因突变的积累是需要一段时间的, 机体已分化的成体细胞通常经历一定次数的分裂, 就会凋亡, 寿命有限。特别是皮肤、呼吸道、消化道及泌尿生殖道等黏膜上皮, 几天就更新一次, 大多都处在不断的更新状态。由于成体细胞在较短时间的死亡, 使各种基因突变来不及在这些细胞中形成积累。而干细胞更新缓慢, 大多数处于细胞周期的G<sub>0</sub>期, 细胞寿命长。可以长时间接受外界致癌物质的刺激, 各种基因突变能在细胞中缓慢累积, 当这些基因改变达到一定程度, 细胞发生恶变的机率将显著增大。

**2.2 干细胞不对称分裂与肿瘤发生** 干细胞区别于成体细胞的一种重要特性就是具有自我更新的能力, 此特性又与其独特的细胞不对称分裂相关。不对称分裂是指干细胞在有丝分裂时, 细胞中的一些细胞器以及mRNA和部分重要蛋白被不均匀的分配给两个子代细胞, 从而决定了其不同的分化潜能。一个子细胞将保持干细胞的特性, 另一个将成为具有某种定向分化能力的祖细胞, 继续增殖分化, 最终成为有功能的成体细胞。为保持干细胞总量的相对恒定, 不对称分裂的频率是受到精确调控的, 这其中涉及到多种基因及其表达的蛋白, 如*pins*, *mira*, *numb*, *pros*和*brat*基因<sup>[27-33]</sup>。细胞不对称分裂后, 这些基因只在一个子代细胞中表达, 并决定细胞的功能。在不对称分裂过程中, 如这些基因表达异常, 会引起干细胞内部极性变化, 引起子代细胞性状异常, 可能形成肿瘤干细胞。对果蝇幼虫神经发育的研究显示, *pins*, *mira*等基因突变缺失, 神经干细胞不对称分裂次数减少, 脑组织发育体积会较正常增大100倍, 这些脑组织移植到其他果蝇体内, 可以形成肿瘤, 并具有一定的浸润能力<sup>[30, 34]</sup>。APC作为一种肿瘤抑制基因, 其突变和结肠癌发生密切相关。研究发现<sup>[35]</sup>, 有丝分裂过程中, 该基因表达的产物与纺锤体结合, 对保

### ■研发前沿

肿瘤干细胞研究发展迅速, 现阶段从各类肿瘤中发现新的肿瘤干细胞是关注的热点。虽然已有多种肿瘤干细胞被证实, 但用于分选这些细胞的标志物各不相同。寻找一种各类肿瘤干细胞普遍表达的蛋白标志物用于分选, 是亟待研究的问题。

## ■相关报道

近年来肿瘤干细胞研究不断深入,多种肿瘤干细胞被发现,从而有力支持了肿瘤干细胞理论。近期国外文献报道,在动物体内干扰肿瘤干细胞表面黏附分子的功能,可以有效抑制肿瘤生长,显示了肿瘤干细胞研究良好的实际应用前景。

证干细胞的不对称分裂至关重要。

**2.3 干细胞细胞融合与肿瘤发生** 在生物的生长过程中,细胞融合是一种正常生物学行为,如受精过程就是生殖细胞间的融合。骨髓造血干细胞是研究细胞融合最常见的一种细胞,动物实验发现,造血干细胞可以和肝细胞或肠黏膜发生细胞融合,修复肝脏及肠黏膜的损伤,融合细胞将具备该组织成体细胞的功能<sup>[36-38]</sup>。干细胞和其他细胞融合必然会引起染色体数目的改变,染色体异常伴有基因的改变和肿瘤发生密切相关。在Barrett's食道、溃疡性结肠炎和宫颈鳞状上皮不典型增生这些癌前病变细胞中常可见四倍体细胞<sup>[39-42]</sup>。除常见的整倍体细胞,体外实验已证实,神经干细胞和胶质细胞融合会产生非整倍体的杂交细胞<sup>[43]</sup>。多倍体及非整倍体是肿瘤细胞染色体的重要特征,通常非整倍体细胞由于染色体的紊乱,通常会很快发生细胞凋亡,并不能形成肿瘤<sup>[44]</sup>。研究发现在多种肿瘤中Bcl-2高表达,该基因产物可以抑制P53介导的细胞凋亡,稳定融合形成的非整倍体细胞<sup>[45]</sup>。细胞融合可能是一些病毒感染导致人类肿瘤的重要途径。EB病毒是一种重要的肿瘤病毒,体外实验证实<sup>[46-47]</sup>,其感染可以引起该病毒受体阳性和阴性细胞间发生融合,并且该病毒可以编码一种和人类Bcl-2同源的vBcl-2,该病毒基因高表达,亦能使感染的细胞逃避凋亡<sup>[48]</sup>。干细胞不仅能和正常细胞产生融合,还能与肿瘤细胞融合,其结果可能是形成另一种肿瘤。有报道发现<sup>[49-50]</sup>,白血病患者骨髓移植后的患者发生肾细胞癌,其肾癌组织中检测到了供体的Y染色体,考虑供体正常造血干细胞可能和受体肿瘤细胞发生了融合。

## 3 肿瘤干细胞的分选与鉴定

肿瘤干细胞对肿瘤组织的意义就如干细胞在正常组织中的作用,其研究方法也和干细胞相似,就是证实其具有自我更新和细胞分化的能力。具体包括分选获得肿瘤干细胞和随后的鉴定两个步骤。

**3.1 已证实的肿瘤干细胞及其增殖能力的鉴定** 利用细胞表面特异的标志物分选肿瘤干细胞,与其他肿瘤细胞比较其增殖能力的强弱,是肿瘤干细胞研究的主要思路。造血干细胞是研究较为全面的一种干细胞,由于血细胞本身处于单个游离状态,为细胞分离带来了便利,同样白血病患者干细胞也是最早被发现的肿瘤干细胞。1997年Bonnet *et al*<sup>[51]</sup>以正常造血干细胞表面标

志物CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup>标记白血病患者血细胞,分离出占总细胞数比例很低的一群肿瘤细胞,随后动物实验显示,只有这群细胞可导致非肥胖糖尿病重症联合免疫缺陷(non-obese diabetic/severe-combined immunodeficient, NOD/SCID)小鼠产生白血病。在乳癌、脑肿瘤和结肠癌中发现的肿瘤干细胞,表达特定的细胞抗原,在NOD/SCID鼠体内约100个细胞即可形成肿瘤,成瘤能力是对应的抗原阴性细胞的50-1000倍<sup>[52-55]</sup>。正常干细胞可以主动泵出一些特定的荧光探针(如Hoechst 33342),从而不被着色,根据这一特点,通过流式细胞仪可以分选出未着色的干细胞,这样得到的细胞通常称为SP(side-population)细胞。在肿瘤中也分离得到了SP细胞,并且这些细胞具有肿瘤干细胞的特性<sup>[56]</sup>。在Huh7和PLC/PRF/5两种肝癌细胞株中发现,SP细胞的成瘤能力是非SP细胞的1000倍<sup>[57]</sup>。人及小鼠卵巢癌和C6神经胶质瘤细胞株中SP性状的肿瘤干细胞,在裸鼠体内成瘤率也明显高于非SP肿瘤细胞<sup>[58-59]</sup>。和干细胞数量少的特点相似,现已证实的肿瘤干细胞占细胞总数的比例大多很低(表1),但一部分由肿瘤组织分离获得的肿瘤干细胞含量可以较高,如脑肿瘤和结肠癌干细胞<sup>[54-55,60]</sup>,这可能是由于取材于新鲜标本,其中细胞成分复杂所致。肿瘤干细胞和普通肿瘤细胞之间增殖能力的巨大差异,反映了肿瘤中细胞性状的不均一性。而这少数细胞是新肿瘤细胞的来源,也决定整个肿瘤组织能否持续存在。除了动物体内实验,体外实验也证实肿瘤干细胞存在强大的增殖能力。正常干细胞可以在体外悬浮培养,形成细胞集落。Collins *et al*<sup>[61]</sup>研究发现,从前列腺癌组织中分离的CD44<sup>+</sup>/α<sub>2</sub>β<sub>1</sub><sup>+</sup>/CD133<sup>+</sup>肿瘤细胞,可以在体外非贴壁悬浮生长,其在基质胶中形成克隆的能力是CD44<sup>+</sup>/α<sub>2</sub>β<sub>1</sub><sup>-</sup>/CD133<sup>-</sup>肿瘤细胞的30倍。肿瘤干细胞不仅细胞集落形成的能力要强于普通肿瘤细胞,细胞集落存活时间也更长。白血病细胞体外悬浮培养6-8 wk后,只有CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup>的肿瘤干细胞集落仍然存活,CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>+</sup>和CD34<sup>-</sup>的细胞集落全部死亡<sup>[62-63]</sup>,相似的结果也出现在C6细胞株SP和非SP细胞的单克隆实验中,SP肿瘤干细胞可以形成细胞克隆,而非SP细胞增殖缓慢,培养3 wk后全部死亡<sup>[59]</sup>。这些实验结果皆提示肿瘤组织中,除了肿瘤干细胞,大多数的肿瘤细胞寿命可能是有限的,并不都能永久存活。因此只针对肿瘤干细胞的杀伤治疗可能会更有效。



表 1 已证实的肿瘤干细胞及其筛选标志物和占细胞总数的比例

肿瘤干细胞	标志物	细胞比例(%)	报道时间
白血病	CD34 <sup>+</sup> /CD38 <sup>-</sup>	0.2	1997
乳腺癌	ESA <sup>+</sup> /CD44 <sup>+</sup> /CD24 <sup>-</sup>	0.6-5	2003
脑肿瘤	CD133 <sup>+</sup>	0.3-25.1	2003
脑肿瘤细胞株(C6)	Hoechst 33342 <sup>-</sup>	0.4	2004
视网膜母细胞瘤	Hoechst 33342 <sup>-</sup>	0.1-0.3	2005
前列腺癌	CD44 <sup>+</sup> /α <sub>2</sub> β <sub>1</sub> <sup>hi</sup> /CD133 <sup>+</sup>	0.1	2005
卵巢癌细胞株	Hoechst 33342 <sup>-</sup>	1.83-6.28	2006
肝癌	Hoechst 33342 <sup>-</sup>	0.25-0.8	2006
结肠癌	CD133 <sup>+</sup>	1.8-24.5	2006

## ■创新盘点

本文就干细胞与肿瘤发生从基因突变、细胞不对称分裂和细胞融合三方面给予了较全面的阐述, 并对当今肿瘤干细胞研究的常用方法和国外学者已取得成果作了较系统的总结。

**3.2 肿瘤干细胞分化** 正常干细胞可以分化成有特定功能的成体细胞, 是区别于成体细胞的重要特征之一, 研究细胞分化也是鉴别肿瘤干细胞的重要手段. Singh *et al*<sup>[54]</sup>从脑肿瘤标本中分离纯化CD133<sup>+</sup>的肿瘤干细胞, 将这些细胞注入NOD/SCID小鼠脑内产生的肿瘤, 切片染色发现CD133<sup>-</sup>细胞占多数约80%, 而CD133<sup>+</sup>细胞只占20%. Szotek *et al*<sup>[58]</sup>从MOVCAR 7和4306卵巢癌细胞株中分选获得的SP细胞, 体外培养扩增后, 再分选这些培养的细胞, 发现其中除了SP细胞, 还有一定数量的非SP细胞. C6细胞株中的SP肿瘤细胞同样可以在体外产生SP和非SP细胞, 而对非SP细胞培养, 其始终未产生SP细胞<sup>[59]</sup>. 在对前列腺癌细胞株的研究中还发现, CD44<sup>+</sup>肿瘤细胞培养, 不仅可以分化为CD44<sup>-</sup>的细胞, CD44<sup>+</sup>和CD44<sup>-</sup>细胞比值总体上恒定, 而且其数值和原先被分选细胞株相似<sup>[61]</sup>. 从结肠癌组织中分选的CD133<sup>+</sup>肿瘤干细胞, 在NOD/SCID鼠肾胞膜下形成的肿瘤, 在组织类型上和被分选的初始肿瘤相同, 其CD133<sup>+</sup>/CD133<sup>-</sup>的肿瘤细胞比例为1.7%-22.4%, 也和原代肿瘤一致<sup>[55]</sup>. 这些提示肿瘤组织中可能存在已分化的肿瘤细胞和肿瘤干细胞两群, 只有肿瘤干细胞具有分化成肿瘤细胞的能力, 而且这种分化不是完全无序的, 可能存在某些调控机制, 从而保证两个细胞群体的相对比例稳定, 这一特点和正常机体干细胞分化调控很相似. 通过研究肿瘤干细胞的生长调控机制, 认识肿瘤的生长规律, 可能为肿瘤治疗提供新的思路.

肿瘤干细胞的研究处于起始阶段, 现有的发现仍存在一些争议, 如近有报道显示, CD34<sup>low</sup>c-Kit<sup>+</sup>Sca-1<sup>+</sup>lineage的造血干细胞所含SP和非SP细胞数量相近, 其两种细胞的增殖能力相同, 并且SP和非SP细胞可以相互转化<sup>[64]</sup>. 但肿瘤干

细胞对肿瘤生物学性状新的诠释, 对临床肿瘤诊断和治疗仍有重要意义. 肿瘤干细胞为诊断提供了确切的靶细胞, 研制仅针对这些细胞的检测物, 有可能发现肿瘤正处在初始形成时的几个恶变细胞, 实现真正细胞水平的早期诊断, 这对肿瘤发生有高危因素的人群有重要意义. 肿瘤治疗的难点是肿瘤的转移和复发, 肿瘤干细胞的异常强大的增殖能力, 提示肿瘤的转移和复发可能就是由这些细胞导致的. 最近的研究发现<sup>[65]</sup>, 通过阻断白血病干细胞表面CD44的活性, 可以显著抑制肿瘤细胞在动物体内的增殖和转移. 以往对肿瘤细胞不加区分的杀伤, 大量分化肿瘤细胞的死亡可能掩盖了真实的治疗效果. 针对逃脱的肿瘤干细胞治疗, 可能才是根除肿瘤的基础.

## 4 参考文献

- 1 Makino S. The role of tumor stem-cells in regrowth of the tumor following drastic applications. *Acta Unio Int Contra Cancrum* 1959; 15(Suppl 1): 196-198
- 2 Bruce WR, Van Der Gaag H. A quantitative assay for the number of murine lymphoma cells capable of proliferation in vivo. *Nature* 1963; 199: 79-80
- 3 Singla DK, Schneider DJ, LeWinter MM, Sobel BE. wnt3a but not wnt11 supports self-renewal of embryonic stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 345: 789-795
- 4 Xiao L, Yuan X, Sharkis SJ. Activin A maintains self-renewal and regulates fibroblast growth factor, Wnt, and bone morphogenic protein pathways in human embryonic stem cells. *Stem Cells* 2006; 24: 1476-1486
- 5 Das AV, Mallya KB, Zhao X, Ahmad F, Bhattacharya S, Thoreson WB, Hegde GV, Ahmad I. Neural stem cell properties of Muller glia in the mammalian retina: regulation by Notch and Wnt signaling. *Dev Biol* 2006; 299: 283-302
- 6 Alexson TO, Hitoshi S, Coles BL, Bernstein A, van der Kooy D. Notch signaling is required to maintain all neural stem cell populations-irrespective of spatial or temporal niche. *Dev Neurosci* 2006; 28:

## ■应用要点

干细胞以及肿瘤干细胞与肿瘤的发生、发展密切相关,对他们的研究,能帮助进一步了解肿瘤组织生长内在的生物学调控机制,为肿瘤早期诊断和治疗创造机会。

- 34-48
- 7 Ahn S, Joyner AL. In vivo analysis of quiescent adult neural stem cells responding to Sonic hedgehog. *Nature* 2005; 437: 894-897
- 8 Wang Y, Schulte BA, Zhou D. Hematopoietic stem cell senescence and long-term bone marrow injury. *Cell Cycle* 2006; 5: 35-38
- 9 Reya T, Duncan AW, Ailles L, Domen J, Scherer DC, Willert K, Hintz L, Nusse R, Weissman IL. A role for Wnt signalling in self-renewal of haematopoietic stem cells. *Nature* 2003; 423: 409-414
- 10 Varnum-Finney B, Xu L, Brashem-Stein C, Nourigat C, Flowers D, Bakkour S, Pear WS, Bernstein ID. Pluripotent, cytokine-dependent, hematopoietic stem cells are immortalized by constitutive Notch1 signaling. *Nat Med* 2000; 6: 1278-1281
- 11 Wexler SA, Donaldson C, Denning-Kendall P, Rice C, Bradley B, Hows JM. Adult bone marrow is a rich source of human mesenchymal 'stem' cells but umbilical cord and mobilized adult blood are not. *Br J Haematol* 2003; 121: 368-374
- 12 van der Pol MA, Feller N, Roseboom M, Moshaver B, Westra G, Broxterman HJ, Ossenkoppele GJ, Schuurhuis GJ. Assessment of the normal or leukemic nature of CD34+ cells in acute myeloid leukemia with low percentages of CD34 cells. *Haematologica* 2003; 88: 983-993
- 13 Wuchter C, Ratei R, Spahn G, Schoch C, Harbott J, Schnittger S, Haferlach T, Creutzig U, Sperling C, Karawajew L, Ludwig WD. Impact of CD133 (AC133) and CD90 expression analysis for acute leukemia immunophenotyping. *Haematologica* 2001; 86: 154-161
- 14 Hogan CJ, Shpall EJ, Keller G. Differential long-term and multilineage engraftment potential from subfractions of human CD34+ cord blood cells transplanted into NOD/SCID mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 413-418
- 15 Schwartz RE, Reyes M, Koodie L, Jiang Y, Blackstad M, Lund T, Lenvik T, Johnson S, Hu WS, Verfaillie CM. Multipotent adult progenitor cells from bone marrow differentiate into functional hepatocyte-like cells. *J Clin Invest* 2002; 109: 1291-1302
- 16 Wells MJ, Hatton MW, Hewlett B, Podor TJ, Sheffield WP, Blajchman MA. Cytokeratin 18 is expressed on the hepatocyte plasma membrane surface and interacts with thrombin-antithrombin complexes. *J Biol Chem* 1997; 272: 28574-28581
- 17 Su Q, Fu Y, Liu YF, Zhang W, Liu J, Wang CM. Laminin induces the expression of cytokeratin 19 in hepatocellular carcinoma cells growing in culture. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 921-929
- 18 Rubio D, Garcia-Castro J, Martin MC, de la Fuente R, Cigudosa JC, Lloyd AC, Bernad A. Spontaneous human adult stem cell transformation. *Cancer Res* 2005; 65: 3035-3039
- 19 Fiegel HC, Gluer S, Roth B, Rischewski J, von Schweinitz D, Ure B, Lambrecht W, Kluth D. Stem-like cells in human hepatoblastoma. *J Histochem Cytochem* 2004; 52: 1495-1501
- 20 Tokar EJ, Ancrile BB, Cunha GR, Webber MM. Stem/progenitor and intermediate cell types and the origin of human prostate cancer. *Differentiation* 2005; 73: 463-473
- 21 Florek M, Haase M, Marzesco AM, Freund D, Ehninger G, Huttner WB, Corbeil D. Prolamin-1/CD133, a neural and hematopoietic stem cell marker, is expressed in adult human differentiated cells and certain types of kidney cancer. *Cell Tissue Res* 2005; 319: 15-26
- 22 Kim CF, Jackson EL, Woolfenden AE, Lawrence S, Babar I, Vogel S, Crowley D, Bronson RT, Jacks T. Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer. *Cell* 2005; 121: 823-835
- 23 Miyamoto T, Weissman IL, Akashi K. AML1/ETO-expressing nonleukemic stem cells in acute myelogenous leukemia with 8;21 chromosomal translocation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 7521-7526
- 24 Cozzio A, Passegue E, Ayton PM, Karsunky H, Cleary ML, Weissman IL. Similar MLL-associated leukemias arising from self-renewing stem cells and short-lived myeloid progenitors. *Genes Dev* 2003; 17: 3029-3035
- 25 Hochedlinger K, Brelloch R, Brennan C, Yamada Y, Kim M, Chin L, Jaenisch R. Reprogramming of a melanoma genome by nuclear transplantation. *Genes Dev* 2004; 18: 1875-1885
- 26 Cairns J. Mutation selection and the natural history of cancer. *Nature* 1975; 255: 197-200
- 27 Lee CY, Andersen RO, Cabernard C, Manning L, Tran KD, Lanskey MJ, Bashirullah A, Doe CQ. Drosophila Aurora-A kinase inhibits neuroblast self-renewal by regulating aPKC/Numb cortical polarity and spindle orientation. *Genes Dev* 2006; 20: 3464-3474
- 28 Siegrist SE, Doe CQ. Microtubule-induced Pins/Galphai cortical polarity in Drosophila neuroblasts. *Cell* 2005; 123: 1323-1335
- 29 Bellaiche Y, Beaudoin-Massiani O, Stuttem I, Schweisguth F. The planar cell polarity protein Strabismus promotes Pins anterior localization during asymmetric division of sensory organ precursor cells in Drosophila. *Development* 2004; 131: 469-478
- 30 Betschinger J, Mechtler K, Knoblich JA. Asymmetric segregation of the tumor suppressor brat regulates self-renewal in Drosophila neural stem cells. *Cell* 2006; 124: 1241-1253
- 31 Lee CY, Wilkinson BD, Siegrist SE, Wharton RP, Doe CQ. Brat is a Miranda cargo protein that promotes neuronal differentiation and inhibits neuroblast self-renewal. *Dev Cell* 2006; 10: 441-449
- 32 Kuo CT, Mirzadeh Z, Soriano-Navarro M, Rasin M, Wang D, Shen J, Sestan N, Garcia-Verdugo J, Alvarez-Buylla A, Jan LY, Jan YN. Postnatal deletion of Numb/Numbl reveals repair and remodeling capacity in the subventricular neurogenic niche. *Cell* 2006; 127: 1253-1264
- 33 Shinin V, Gayraud-Morel B, Gomes D, Tajbakhsh S. Asymmetric division and cosegregation of template DNA strands in adult muscle satellite cells. *Nat Cell Biol* 2006; 8: 677-687
- 34 Caussinus E, Gonzalez C. Induction of tumor growth by altered stem-cell asymmetric division in Drosophila melanogaster. *Nat Genet* 2005; 37: 1125-1129
- 35 Yamashita YM, Jones DL, Fuller MT. Orientation of asymmetric stem cell division by the APC tumor suppressor and centrosome. *Science* 2003; 301: 1547-1550
- 36 Wang X, Willenbring H, Akkari Y, Torimaru Y, Foster M, Al-Dhalimy M, Lagasse E, Finegold M, Olson S, Grompe M. Cell fusion is the principal source of bone-marrow-derived hepatocytes. *Nature*

- 2003; 422: 897-901
- 37 Quintana-Bustamante O, Alvarez-Barrientos A, Kofman AV, Fabregat I, Bueren JA, Theise ND, Segovia JC. Hematopoietic mobilization in mice increases the presence of bone marrow-derived hepatocytes via in vivo cell fusion. *Hepatology* 2006; 43: 108-116
  - 38 Rizvi AZ, Swain JR, Davies PS, Bailey AS, Decker AD, Willenbring H, Grompe M, Fleming WH, Wong MH. Bone marrow-derived cells fuse with normal and transformed intestinal stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 6321-6325
  - 39 Wongsurawat VJ, Finley JC, Galipeau PC, Sanchez CA, Maley CC, Li X, Blount PL, Odze RD, Rabinovitch PS, Reid BJ. Genetic mechanisms of TP53 loss of heterozygosity in Barrett's esophagus: implications for biomarker validation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 509-516
  - 40 Barrett MT, Pritchard D, Palanca-Wessels C, Anderson J, Reid BJ, Rabinovitch PS. Molecular phenotype of spontaneously arising 4N (G2-tetraploid) intermediates of neoplastic progression in Barrett's esophagus. *Cancer Res* 2003; 63: 4211-4217
  - 41 Levine DS, Rabinovitch PS, Haggitt RC, Blount PL, Dean PJ, Rubin CE, Reid BJ. Distribution of aneuploid cell populations in ulcerative colitis with dysplasia or cancer. *Gastroenterology* 1991; 101: 1198-1210
  - 42 Olaharski AJ, Eastmond DA. Elevated levels of tetraploid cervical cells in human papillomavirus-positive Papanicolaou smears diagnosed as atypical squamous cells of undetermined significance. *Cancer* 2004; 102: 192-199
  - 43 Chen KA, Laywell ED, Marshall G, Walton N, Zheng T, Steindler DA. Fusion of neural stem cells in culture. *Exp Neurol* 2006; 198: 129-135
  - 44 Roumier T, Valent A, Perfettini JL, Metivier D, Castedo M, Kroemer G. A cellular machine generating apoptosis-prone aneuploid cells. *Cell Death Differ* 2005; 12: 91-93
  - 45 Grace VM, Shalini JV, Iekha TT, Devaraj SN, Devaraj H. Co-overexpression of p53 and bcl-2 proteins in HPV-induced squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 51-58
  - 46 Takimoto T, Sato H, Ogura H, Miyazaki T. Cell fusion by nasopharyngeal carcinoma-derived Epstein-Barr virus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 113: 510-513
  - 47 Takimoto T, Sato H, Ogura H, Tanaka S, Masuda K, Ishikawa S, Umeda R. Differences in the ability of cells to fuse are mediated by strains of Epstein-Barr virus. *Laryngoscope* 1989; 99: 1075-1080
  - 48 Altmann M, Hammerschmidt W. Epstein-Barr virus provides a new paradigm: a requirement for the immediate inhibition of apoptosis. *PLoS Biol* 2005; 3: e404
  - 49 Yilmaz Y, Lazova R, Qumsiyeh M, Cooper D, Pawelek J. Donor Y chromosome in renal carcinoma cells of a female BMT recipient: visualization of putative BMT-tumor hybrids by FISH. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 1021-1024
  - 50 Chakraborty A, Lazova R, Davies S, Backvall H, Ponten F, Brash D, Pawelek J. Donor DNA in a renal cell carcinoma metastasis from a bone marrow transplant recipient. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 183-186
  - 51 Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med* 1997; 3: 730-737
  - 52 Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 3983-3988
  - 53 Ponti D, Costa A, Zaffaroni N, Pratesi G, Petrangelini G, Coradini D, Pilotti S, Pierotti MA, Daidone MG. Isolation and in vitro propagation of tumorigenic breast cancer cells with stem/progenitor cell properties. *Cancer Res* 2005; 65: 5506-5511
  - 54 Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, Squire JA, Bayani J, Hide T, Henkelman RM, Cusimano MD, Dirks PB. Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature* 2004; 432: 396-401
  - 55 O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S, Dick JE. A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice. *Nature* 2007; 445: 106-110
  - 56 Seigel GM, Campbell LM, Narayan M, Gonzalez-Fernandez F. Cancer stem cell characteristics in retinoblastoma. *Mol Vis* 2005; 11: 729-737
  - 57 Chiba T, Kita K, Zheng YW, Yokosuka O, Saisho H, Iwama A, Nakauchi H, Taniguchi H. Side population purified from hepatocellular carcinoma cells harbors cancer stem cell-like properties. *Hepatology* 2006; 44: 240-251
  - 58 Szotek PP, Pieretti-Vanmarcke R, Masiakos PT, Dinulescu DM, Connolly D, Foster R, Dombkowski D, Preffer F, MacLaughlin DT, Donahoe PK. Ovarian cancer side population defines cells with stem cell-like characteristics and Mullerian Inhibiting Substance responsiveness. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 11154-11159
  - 59 Kondo T, Setoguchi T, Taga T. Persistence of a small subpopulation of cancer stem-like cells in the C6 glioma cell line. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 781-786
  - 60 Singh SK, Clarke ID, Terasaki M, Bonn VE, Hawkins C, Squire J, Dirks PB. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Res* 2003; 63: 5821-5828
  - 61 Collins AT, Berry PA, Hyde C, Stower MJ, Maitland NJ. Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells. *Cancer Res* 2005; 65: 10946-10951
  - 62 Blair A, Hogge DE, Sutherland HJ. Most acute myeloid leukemia progenitor cells with long-term proliferative ability in vitro and in vivo have the phenotype CD34(+)/CD71(-)/HLA-DR-. *Blood* 1998; 92: 4325-4335
  - 63 Blair A, Hogge DE, Ailles LE, Lansdorp PM, Sutherland HJ. Lack of expression of Thy-1 (CD90) on acute myeloid leukemia cells with long-term proliferative ability in vitro and in vivo. *Blood* 1997; 89: 3104-3112
  - 64 Morita Y, Ema H, Yamazaki S, Nakauchi H. Non-side-population hematopoietic stem cells in mouse bone marrow. *Blood* 2006; 108: 2850-2856
  - 65 Jin L, Hope KJ, Zhai Q, Smadja-Joffe F, Dick JE. Targeting of CD44 eradicates human acute myeloid leukemic stem cells. *Nat Med* 2006; 12: 1167-1174

# 同行评价

本文综述了干细胞、肿瘤干细胞及肿瘤发生的文献, 有一定的参考意义。但文章结构, 表述均一般, 内容也较单薄。

电编 张敏 编辑 王晓瑜