

# 肠干细胞与结直肠肿瘤干细胞研究进展

樊利芳, 董卫国

樊利芳, 武汉大学基础医学院病理教研室 湖北省武汉市 430071

董卫国, 武汉大学人民医院消化内科 湖北省武汉市 430060  
作者贡献分布: 樊利芳与董卫国对此文所作贡献均等; 此课题由樊利芳与董卫国设计; 本论文写作由樊利芳完成, 董卫国审校。

通讯作者: 董卫国, 430060, 湖北省武汉市武昌区解放路238号, 武汉大学人民医院消化内科. dongwg@public.wh.hb.cn  
电话: 027-88041911

收稿日期: 2008-11-11 修回日期: 2008-11-28

接受日期: 2008-12-01 在线出版日期: 2008-12-28

## Advances in intestinal stem cells and cancer stem cells of colorectal cancer

Li-Fang Fan, Wei-Guo Dong

Li-Fang Fan, Department of Pathology, Basic Medical College of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei Province, China

Wei-Guo Dong, Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Correspondence to: Wei-Guo Dong, Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, 238 Jiefang Road, Wuchang District, Wuhan 430060, Hubei Province, China. dongwg@public.wh.hb.cn

Received: 2008-11-11 Revised: 2008-11-28

Accepted: 2008-12-01 Published online: 2008-12-28

## Abstract

Over the past decade, the advances in our understanding of stem cell biology and the role of stem cells in neoplasms, such as colorectal cancer, have been remarkable. The theory of cancer stem cells states that a subset of cancer cells within a tumor has the ability to self-renew and differentiate. More and more studies implicated that cancer stem cells may originate from adult stem cells. The adult stem cells in intestinal crypts, i.e., intestinal stem cells, may relate with the pathogenesis of colorectal cancer closely. This paper reviews the recent advances about intestinal stem cells and cancer stem cells of colorectal cancer.

Key Words: Stem cell; Intestinal crypt; Colorectal neoplasm; Cancer stem cells

Fan LF, Dong WG. Advances in intestinal stem cells and cancer stem cells of colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(36): 4075-4080

## 摘要

干细胞(stem cell, SC)是一群结构和功能未特化的原始细胞, 具有长期自我更新潜能和产生至少一种终末分化细胞的能力, 而肠干细胞是位于小肠隐窝下部潘氏细胞上方及结直肠隐窝的底部的成体干细胞, 具有增殖和自我维持、能产生许多子代细胞并能在受损伤后再生的特性。近年较多的文献报道结直肠癌组织中存在肿瘤干细胞, 而这些具有干细胞特性的瘤细胞可能来自突变的肠干细胞, 本文就肠干细胞和结直肠癌肿瘤干细胞的研究进展作一综述。

关键词: 肠干细胞; 肠隐窝; 结直肠肿瘤; 肿瘤干细胞

樊利芳, 董卫国. 肠干细胞与结直肠肿瘤干细胞研究进展. *世界华人消化杂志* 2008; 16(36): 4075-4080

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/4075.asp>

## 0 引言

干细胞(stem cell, SC)是一群结构和功能未特化的原始细胞, 具有长期自我更新潜能和产生至少一种终末分化细胞能力。根据SC分化能力可分为胚干细胞、骨髓干细胞及成体干细胞3类。各种组织中均存在成体干细胞, 不论哪种组织的成体干细胞, 均可表达与永生化、抗凋亡相关基因, 具有与无限增生潜能和自我更新的表型特征<sup>[1-2]</sup>。肠干细胞是位于小肠隐窝下部潘氏细胞上方及结直肠隐窝的底部的成体干细胞, 具有增殖和自我维持、能产生许多子代细胞并能在受损伤后再生的特性。

新近提出的肿瘤干细胞学说认为癌组织中“存在的”为数不多的具有自我更新能力、分化潜能的细胞。这类细胞在肿瘤中充当干细胞角色, 使肿瘤在体内不断扩大, 或形成新的肿瘤<sup>[3]</sup>。肿瘤干细胞和正常干细胞具有相似的生物学行为: (1)生物学特性: 自我更新、无限增殖、多潜能分化能力; (2)耐药属性: 两者都表达ABC超家族转运体蛋白(如ABCG2, ABCB1等); (3)特异性抗原: 两者表达一些相同的表面抗原(CD44, 133等)和“干性”基因; (4)信号通路: 干

## ■背景资料

肠干细胞是位于小肠隐窝下部潘氏细胞上方及结直肠隐窝的底部的成体干细胞, 具有增殖和自我维持、能产生许多子代细胞并能在受损伤后再生的特性。随着对人体各种成体干细胞研究的深入及在越来越多实体瘤中相继分离和鉴定出具有干细胞特性的细胞群(肿瘤干细胞), 越来越多的研究证明肿瘤的发生与干细胞有着密切的联系。

## ■同行评议者

张国梁, 主任医师, 天津市第一中心医院消化内科

## ■研发前沿

目前尚未发现肠干细胞特异性标志物,但有较多文献报道肠干细胞可能的候选标志物。

细胞与肿瘤干细胞均可通过Shh, Wnt, Notch信号通路等分子调控机制调节自我更新。迄今已成功分离出肿瘤干细胞的人实体瘤有脑瘤、胃癌、肺癌、前列腺癌、头颈部鳞癌等<sup>[3-8]</sup>。

随着对人体各种成体干细胞研究的深入及在越来越多实体瘤中相继分离和鉴定出具有干细胞特性的细胞群(肿瘤干细胞),越来越多的研究证明肿瘤的发生与干细胞有着密切的联系。本文就当前肠干细胞和结直肠癌肿瘤干细胞研究进展作一综述。

## 1 肠干细胞的概念、位置和数目

肠道是人体各系统细胞更新频率最高的器官,目前认为肠道干细胞增殖、分化是肠道是肠黏膜更新的主要细胞学基础。肠黏膜表面上皮由无数单层柱状上皮组成,这些上皮向固有层内陷形成无数隐窝,隐窝就是肠的基本功能单位。每个隐窝由位于其中的肠干细胞维持<sup>[9-10]</sup>。了解结直肠癌有助于我们更好理解结直肠癌的发生。

肠干细胞是具有增殖和分化潜能的未分化肠上皮细胞,具有特征性的非对称性有丝分裂。正常情况下,肠干细胞形成分化细胞的数量和分化细胞死亡或脱落的数量呈平衡状态。目前认为小肠干细胞位于小肠隐窝的基底部,距隐窝底部2-7个细胞的位置,每个隐窝大约有4-6个;结肠干细胞位于结肠腺体的基底部,每个隐窝大约有1-4个<sup>[11-12]</sup>。

## 2 肠干细胞的微环境

正常情况下,细胞周围微环境对肠道干细胞增殖分化起着重要作用。肠道干细胞即存在于被称之为“小生境”(niche)的微环境中。“小生境”即是黏膜固有层上的间充质干细胞所形成的一个有利于干细胞生存和发挥功能的微环境。组成“小生境”的特化的细胞直接或间接地参与了肠干细胞的调控。隐窝周围的肌纤维细胞可产生Wnt信号配体,与隐窝基底部肠干细胞上受体结合。此外,他还可与Notch信号通路及Wnt信号通路的一些因子,如germlin1, 2, EFNB1及其受体EPHB2, EPHB3共同维持肠干细胞特性、细胞的迁移及分化<sup>[13-15]</sup>。肠干细胞一旦从“小生境”中释放出来,便开始定向分化,向肠腔表面迁移<sup>[11,16]</sup>。肠干细胞在隐窝内的位置及其子细胞向上移动的过程中逐渐分化成熟,说明干细胞所处的微环境对维持其干细胞的功能其重要的作用,但目前尚未确定哪些因子起主要

作用。有研究认为TCF-4(T cell factor-4)可能与肠干细胞功能相关。他可与 $\beta$ -catenin相互作用,调节细胞增殖或上移,TCF-4基因敲除小鼠因隐窝干细胞数量减少而死亡<sup>[17]</sup>。由于小肠干细胞与潘氏细胞相邻,所以有人认为潘氏细胞可能起调控干细胞功能的作用。但有些动物小肠没有潘氏细胞,说明潘氏细胞对维持干细胞功能不是必须的。另有研究认为干细胞产生一个干细胞功能区,所有相关因子共同决定干细胞的命运<sup>[18]</sup>。

有文献报道巨噬细胞对大肠干细胞功能调节起重要作用。Pull *et al*利用结肠黏膜损伤模型,发现无菌动物的结肠上皮干细胞显著减少,从而推测邻近受损处的结肠黏膜再生反应依赖于肠道的微生物。在黏膜再生过程中,位于干细胞微境(niche)中的巨噬细胞表达与自身激活和移动相关的基因,以使其在隐窝底部直接与结肠干细胞接触。此外,在结肠干细胞微境中还有大量介质如刺激上皮增殖以及与细胞外基质、基底膜功能、细胞稳定、结合生长因子相关的因子等表达。因此,他们认为结肠干细胞微环境是个动态结构,巨噬细胞作为一个移动的细胞接收器与肠腔微生物和受损上皮的输入信号相互协调并向邻近的结肠干细胞转导再生信号<sup>[19]</sup>。

## 3 肠上皮干细胞的标志物

肠道干细胞为分化未成熟细胞,因此不能从形态学上将肠干细胞与其他隐窝上皮细胞加以区别,故多从功能上界定肠干细胞,也可根据细胞所处的位置和数目上判定。当然,最好的方法是利用特异识别的组织学和免疫学标志物进行判定干细胞。目前尚未发现肠干细胞特异性标志物,但有较多文献报道肠干细胞可能的候选标志物。

Musashi-1是一种RNA结合蛋白。最初的研究认为Musashi-1是一种神经干细胞标志物,其选择性地表达在神经前体细胞及神经干细胞上,对维持神经前体细胞的干细胞状态和肿瘤发生方面起着重要作用;此外在调节外胚层感觉器官前体细胞的不对称性分裂(干细胞分裂的重要方式,不对称分裂为二,一个保留自我更新能力,另一个具有进一步分化能力)中也起着必不可少的作用<sup>[20]</sup>。最近研究显示, Musashi-1具有以下三个特点: (1)主要表达在隐窝基底部,即干细胞所在部位; (2)Musashi-1阳性细胞数目与肠干细胞非常一致; (3)Musashi-1在细胞不对称分裂中起

重要作用, 而肠上皮干细胞产生的前体细胞分化成Paneth's细胞、上皮细胞、神经内分泌细胞和杯状细胞. 鉴于以上三点, Musashi-1被认为肠干细胞标记物. Nishimura *et al*<sup>[22]</sup>通过对5例尸检标本的155个正常的人结肠标本的结肠隐窝进行免疫荧光分析后发现, Musashi-1阳性表达区域位于隐窝的基底部, 与肠干细胞的位置一致, 故认为 Musashi-1在结肠隐窝细胞的非对称分裂过程中起着重要的作用. Potten *et al*在小鼠的小肠的研究中显示, Msi-1阳性细胞部位与在人结肠表达部位相似, 主要在隐窝下部, 但在干细胞上方的一些细胞也可见阳性反应, 提示紧邻的前体细胞也可通过Msi-1阳性表达而确定<sup>[20]</sup>.

Hes1是一种转录抑制因子, 与Musashi-1一样, 在保持神经干细胞及其前体细胞表型中起重要作用<sup>[22-23]</sup>. 小鼠的小肠上皮也存在Hes1的表达, Hes1在小肠潘氏细胞上方的细胞中与Msi-1共表达. Msi-1和Hes1在已分化细胞中均不表达, 但Hes1表达在隐窝中下部, 比Msi-1表达范围广. 故Hes1也被认为是肠干细胞及其前体细胞的最佳候选标志物<sup>[20-21]</sup>.

有研究者从人结肠黏膜分离隐窝并分散成单个细胞, 发现表达 $\beta 1$ -Integrin的细胞克隆形成率高. 免疫荧光标记证实 $\beta 1$ -integrin 阳性细胞主要位于隐窝底部, 即肠上皮干细胞所在位置<sup>[24]</sup>, 故认为 $\beta 1$ -integrin也是肠干细胞候选标志物.

研究发现Sca-1与Keratin-6等标志物也可作为肠上皮干细胞和早期祖细胞的标记物. 综上所述, Musashi-1与 Hes1、 $\beta 1$ -integrin、Sca-1、keratin-6等标志物可作为肠干细胞参考标志<sup>[9,11]</sup>.

#### 4 肠上皮干细胞的信号转导通路

Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路在肠干细胞中起重要作用, 该通路关键成员包括: APC,  $\beta$ 链接素( $\beta$ -catenin), Axin, 转录因子4(transcriptional factor 4, tcf4)等, 这些基因缺陷可引发结直肠癌. 如果持续激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路, 会刺激细胞持续增长, 导致癌变. 结直肠癌形成过程中最早发现的病理变化是异常肠隐窝病灶(aberrant crypt focus, ACF)的形成. 正常情况下, APC通过抑制 $\beta$ -catenin的核内聚集, 抑制Survivin的表达, 使干细胞在向上迁移的过程中通过凋亡而丧失干细胞表型. 若APC基因突变, Survivin基因持续表达, 细胞凋亡受抑制, 突变的干细胞在向肠隐窝顶部迁移的过程中始终维持干细胞样表型, 破坏细胞增殖分化之间的平衡. 随着多克隆

隐窝干细胞的激增, 在肠隐窝和肠绒毛的交界处形成息肉, 随后息肉延伸进入相邻的绒毛内部, 继而填满整个绒毛内空间, 息肉填满相邻几个绒毛后又相互融合. 故APC基因突变在组织水平上表现为扩大的肠隐窝的增殖空间, 导致腺瘤性息肉的形成, 是结直肠癌发生的始动环节之一. 此外, APC基因突变点、缺失或启动子高甲基化后基因功能丧失皆可引起下游 $\beta$ 链接素( $\beta$ -catenin)从细胞质进入细胞核中与转录因子结合, 激活Wnt途径, 刺激细胞持续增长, 导致结直肠癌的发生<sup>[22,24-25]</sup>.

Tcf4的正常功能对于隐窝干细胞的维持或自我更新是必需的. 他与转录因子LEF1结合启动下游靶基因表达. 实验证实, 该基因缺陷鼠不能形成隐窝干细胞.

#### 5 结直肠肿瘤干细胞的来源

关于肿瘤的起源, 目前有两种学说, 一种认为肿瘤起源于干细胞的突变, 另一种则认为肿瘤来源于已分化成熟细胞的去分化. 同样, 关于结直肠肿瘤干细胞的来源也有两种学说, 一种认为结直肠肿瘤干细胞是由正常干细胞转化而来, 另一种认为结直肠肿瘤干细胞是由非干细胞转化而来. 后者认为一些已经开始分化的原始细胞或成熟细胞也有可能在癌变以前重新获得自我更新能力, 经历突变形成肿瘤干细胞, 即非肠干细胞也可转化为肿瘤干细胞. 由于在多种实体瘤中分离出具有干细胞特性的细胞群, 肿瘤起源于正常干细胞遗传突变的积累得到越来越多的支持.

关于结直肠肿瘤干细胞是由正常干细胞转化而来, 近年有较多的研究报道并提出了一些假说. 干细胞具有无限增殖的生物学特性, 只需突变就可获得过度增殖能力, 而且发生恶性转化只需获得较少的突变就可以; 另一方面, 干细胞存活时间较长, 比分化细胞周期性更快、寿命更长, 可以积累较多的突变, 有更多的突变机会成为肿瘤干细胞. 一个正常细胞成为转化细胞至少要发生4-7个突变<sup>[26]</sup>, 这就需要很长时间的积累. 干细胞是起始事件或第一次打击突变的靶标. 肠道上皮处于高速更新中, 成熟上皮细胞的寿命只有3-5 d, 在促进事件或第2次打击发生之前就已死亡, 因此, 突变不可能在成熟上皮细胞内积累; 而干细胞一直存在, 突变更容易在干细胞中积累, 故结直肠癌很可能来源于肠干细胞突变.

#### ■ 相关报道

2007年Dalerba *et al*报道, EpCAM+/CD44+细胞占结直肠癌肿瘤细胞的0.2%-58%, 瘤细胞的致瘤能力仅限于这一亚群.



### ■同行评价

本文选题较好,很好地阐述了肠干细胞与结直肠肿瘤干细胞研究进展,内容很新,对消化系统肿瘤的研究有重大指导意义。

已有实验证明,肠上皮的4种细胞(吸收细胞、杯状细胞、内分泌细胞、Paneth细胞)是由一个具有多潜能的干细胞分化而来,那么,一个肠隐窝是来源于单个细胞的克隆。第一次打击作用于隐窝基底部的肠干细胞,导致一个新的克隆形成,这个突变的克隆使隐窝底部的细胞克隆化,取代干细胞“小生境”中未突变的干细胞,即一个新的干细胞克隆取代隐窝中原有的干细胞。这些细胞从隐窝底部逐渐向上迁移、扩增,直至整个隐窝由突变的细胞所替代,这个过程称之为小生境演变(niche succession)。如APC基因突变可导致隐窝底部细胞群,包括干细胞的扩增<sup>[12]</sup>。而APC+/-隐窝扩增速率快于APC野生型隐窝<sup>[27]</sup>,导致APC+/-隐窝区域产生,使遭受APC基因再次突变的干细胞增加。APC两个等位基因的缺失是病变发展为腺瘤所必需的<sup>[28]</sup>。小生境演变导致隐窝克隆转变(clonal conversion),形成结直肠癌的早期病变—单隐窝性的腺瘤。病变进一步扩展,演变为隐窝裂变(crypt fission),形成多克隆微腺瘤。隐窝裂变是隐窝增生复制的生理机制,而结直肠黏膜癌变的机制正是由发生突变的隐窝裂变而成<sup>[29]</sup>。

## 6 结直肠癌肿瘤干细胞研究进展

20世纪50年代,已有学者提出肿瘤可能来自于干细胞的理论,但一直未受到研究者的重视,直至2003年,Al-Hajj *et al*<sup>[30]</sup>从乳腺癌组织中分离出细胞表面标志为CD44<sup>+</sup>CD24<sup>-</sup>/low Lineage-的具有肿瘤干细胞样特性癌细胞群,肿瘤干细胞理论才再次为世人所瞩目。Al-Hajj *et al*发现,虽然这种细胞在数量上只占整个乳腺肿瘤细胞的2%,但是其重建肿瘤的能力却是其他表型肿瘤细胞的50倍。在NOD/SCID小鼠身上只需要200个CD44<sup>+</sup>CD24<sup>-</sup>/low Lineage-表型的细胞就可以形成移植瘤,而其他表型的细胞达到20000个也不能形成肿瘤,由此认为乳腺癌肿瘤干细胞的表型为CD44<sup>+</sup>CD24<sup>-</sup>/low Lineage-。随后,研究者们对其他肿瘤进行大量有关肿瘤干细胞方面的研究。关于结直肠癌肿瘤干细胞的研究就有3篇报道。2007年Dalerba *et al*报道<sup>[31]</sup>,EpCAM<sup>+</sup>/CD44<sup>+</sup>细胞占结直肠癌肿瘤细胞的0.2%-58%,瘤细胞的致瘤能力仅限于这一亚群。200-500个EpCAM<sup>+</sup>/CD44<sup>+</sup>细胞可成瘤,而10<sup>4</sup>个EpCAM<sup>-</sup>/CD44<sup>-</sup>细胞不能成瘤。EpCAM<sup>+</sup>/CD44<sup>+</sup>细胞形成的肿瘤维持已分化的表型,含有EpCAM<sup>+</sup>/CD44<sup>+</sup>细和EpCAM<sup>-</sup>/CD44<sup>-</sup>两个亚群细胞。联合分析

CD44和CD133表达发现,CD133<sup>+</sup>细胞,通常表达CD44,但在大多数病例,CD133<sup>+</sup>细胞群比CD44<sup>+</sup>细胞群大,CD44<sup>+</sup>细胞群只代表一小群CD133<sup>+</sup>细胞。实验同时证明CD166也可作为结直肠癌肿瘤干细胞分选的一个候选指标。

CD133最初被认为是一个造血干细胞标志物,在多种人胚胎上皮(包括神经管、胃和肾)表达。已证实,CD133除可作为7人造血干细胞标志物外,还可用作脑干细胞的标志物。利用肿瘤干细胞可表达与其来源的干细胞相同的标志物的规律,一些干细胞标志物被用作分选肿瘤干细胞的标志物,CD133就是其中一个。2003年Singh *et al*<sup>[32]</sup>从多种脑肿瘤中分离出肿瘤源性细胞(包括星形细胞瘤、恶性成神经管细胞瘤、胶质母细胞瘤等)。这些细胞具有神经干细胞分子标志CD133和巢蛋白(nestin),在体外培养可分化形成细胞表型与原位肿瘤类型相同的肿瘤细胞。随后一系列研究发现,前列腺癌、肺癌、黑色素瘤、肝癌<sup>[33-37]</sup>等其他肿瘤中也有CD133<sup>+</sup>的亚细胞群,他们具有自我更新并产生无数非肿瘤干细胞的子代细胞。故认为CD133可作为临床开发抗肿瘤药物及疗效、预后判断的指标。2006年O'Brien *et al*<sup>[38]</sup>从人结直肠癌手术切除标本中分离到1.7%-22.4% CD133阳性细胞,通过有限稀释法,将不同浓度的CD133<sup>+</sup>细胞接种NOD/SCID小鼠肾被囊,证实了CD133<sup>+</sup>的人结肠癌干细胞(colon cancer-initiating cell, CC-IC)具有自我更新和分化、重建结肠癌异质性细胞群体的能力。Ricci-Vitani *et al*<sup>[39]</sup>研究发现,结肠癌肿瘤干细胞存在于CD133<sup>+</sup>细胞群中。占瘤细胞2.5%的CD133<sup>+</sup>细胞在免疫缺陷鼠皮下可成瘤,经连续传代后,肿瘤生长加快,但表型不改变,而CD133<sup>-</sup>细胞不能成瘤;在体内CD133<sup>+</sup>细胞在无血清培养基中以未分化的瘤球的形式存活1年,且仍可保持致瘤能力。2007年,日本学者Ieta *et al*研究发现12株结肠癌细胞中有5株CD133<sup>+</sup>细胞。CD133<sup>+</sup>的HT29细胞较CD133<sup>-</sup>细胞在体内具有更高的致瘤潜能,在体外则具有较高的增殖、克隆形成能力及侵袭能力,故认为CD133<sup>+</sup>细胞可能是结肠癌肿瘤干细胞<sup>[40]</sup>。

肿瘤干细胞分选除用荧光标记干细胞标志物,流式细胞仪分选外,还可利用干细胞通用分子标记-Bcrp1/ABCG2,表达这个基因的细胞可外排DNA结合荧光染料Hoechst33342,从而应用流式细胞仪分选出一群不被染色的细胞,即SP细胞。BCRP1/ABCG2基因是SP细胞表型的一

个重要决定因素. 近年来发现在多种不同种属的哺乳动物正常组织、一些肿瘤细胞株, 甚至某些实体瘤组织中存在这一细胞群体. 研究发现, SP细胞具有干细胞特征: 自我更新、表达干细胞标志物及产生非SP细胞. 鼠C6神经胶质瘤细胞系和Huh7及人肝癌PLC/PRF/5细胞系的SP植入裸鼠体内可成瘤, 而非SP细胞不能, 提示瘤细胞系的恶性特征主要源自SP细胞, SP细胞更具有致瘤性. 日本学者发现结肠癌细胞株SW480、Colo201、WiDr等细胞中存在SP细胞<sup>[41]</sup>. 进一步研究, SP细胞表达标高水平的未分化标志物, 而非SP细胞表达高水平的分化标志物. 我们研究发现人结肠癌细胞Lovo和SW480中也存在SP细胞.

值得注意的是, 尽管有较多的文献报道, 在多种人体恶性肿瘤中分离到不同比率的SP细胞, 且有实验证明SP细胞具有干细胞样的功能, 但也有研究认为, 不能将荧光染料Hoechst33342染色后, 流式细胞仪分选作为肿瘤干细胞分选的手段, 因为在分选过程中, Hoechst33342染色这一步中, Hoechst33342染料有损肿瘤细胞的增殖和克隆形成能力, 会使其丧失肿瘤干细胞的特征<sup>[42]</sup>.

## 7 结论

结直肠干细胞及结直肠癌肿瘤干细胞的研究目的是为攻克结直肠癌, 为临床治疗这类疾病提供理论依据. 相信不久的将来, 人类一定能攻破癌症, 为癌症患者带来新的曙光.

## 8 参考文献

- Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001; 414: 105-111
- Slack JM. Stem cells in epithelial tissues. *Science* 2000; 287: 1431-1433
- Yang YM, Chang JW. Current status and issues in cancer stem cell study. *Cancer Invest* 2008; 26: 741-755
- Peacock CD, Watkins DN. Cancer stem cells and the ontogeny of lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2883-2889
- Takaishi S, Okumura T, Wang TC. Gastric cancer stem cells. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2876-2882
- Prince ME, Ailles LE. Cancer stem cells in head and neck squamous cell cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2871-2875
- Maitland NJ, Collins AT. Prostate cancer stem cells: a new target for therapy. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2862-2870
- Brittan M, Wright NA. The gastrointestinal stem cell. *Cell Prolif* 2004; 37: 35-53
- Potten CS, Booth C, Pritchard DM. The intestinal epithelial stem cell: the mucosal governor. *Int J Exp Pathol* 1997; 78: 219-243
- Marshman E, Booth C, Potten CS. The intestinal epithelial stem cell. *Bioessays* 2002; 24: 91-98
- Potten CS, Loeffler M. Stem cells: attributes, cycles, spirals, pitfalls and uncertainties. Lessons for and from the crypt. *Development* 1990; 110: 1001-1020
- Boman BM, Walters R, Fields JZ, Kovatich AJ, Zhang T, Isenberg GA, Goldstein SD, Palazzo JP. Colonic crypt changes during adenoma development in familial adenomatous polyposis: immunohistochemical evidence for expansion of the crypt base cell population. *Am J Pathol* 2004; 165: 1489-1498
- Crosnier C, Stamatakis D, Lewis J. Organizing cell renewal in the intestine: stem cells, signals and combinatorial control. *Nat Rev Genet* 2006; 7: 349-359
- van Es JH, van Gijn ME, Riccio O, van den Born M, Vooijs M, Begthel H, Cozijnsen M, Robine S, Winton DJ, Radtke F, Clevers H. Notch/gamma-secretase inhibition turns proliferative cells in intestinal crypts and adenomas into goblet cells. *Nature* 2005; 435: 959-963
- Battle E, Henderson JT, Begthel H, van den Born MM, Sancho E, Huls G, Meeldijk J, Robertson J, van de Wetering M, Pawson T, Clevers H. Beta-catenin and TCF mediate cell positioning in the intestinal epithelium by controlling the expression of EphB/ephrinB. *Cell* 2002; 111: 251-263
- Spradling A, Drummond-Barbosa D, Kai T. Stem cells find their niche. *Nature* 2001; 414: 98-104
- Korinek V, Barker N, Moerer P, van Donselaar E, Huls G, Peters PJ, Clevers H. Depletion of epithelial stem-cell compartments in the small intestine of mice lacking Tcf-4. *Nat Genet* 1998; 19: 379-383
- Stappenbeck TS, Mills JC, Gordon JI. Molecular features of adult mouse small intestinal epithelial progenitors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 1004-1009
- Pull SL, Doherty JM, Mills JC, Gordon JI, Stappenbeck TS. Activated macrophages are an adaptive element of the colonic epithelial progenitor niche necessary for regenerative responses to injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 99-104
- Potten CS, Booth C, Tudor GL, Booth D, Brady G, Hurley P, Ashton G, Clarke R, Sakakibara S, Okano H. Identification of a putative intestinal stem cell and early lineage marker; musashi-1. *Differentiation* 2003; 71: 28-41
- Kayahara T, Sawada M, Takaishi S, Fukui H, Seno H, Fukuzawa H, Suzuki K, Hiai H, Kageyama R, Okano H, Chiba T. Candidate markers for stem and early progenitor cells, Musashi-1 and Hes1, are expressed in crypt base columnar cells of mouse small intestine. *FEBS Lett* 2003; 535: 131-135
- Nishimura S, Wakabayashi N, Toyoda K, Kashima K, Mitsufuji S. Expression of Musashi-1 in human normal colon crypt cells: a possible stem cell marker of human colonepithelium. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1523-1529
- Fujimoto K, Beauchamp RD, Whitehead RH. Identification and isolation of candidate human colonic clonogenic cells based on cell surface integrin expression. *Gastroenterology* 2002; 123: 1941-1948
- Nakamura Y, Sakakibara S, Miyata T, Ogawa M, Shimazaki T, Weiss S, Kageyama R, Okano H. The bHLH gene hes1 as a repressor of the neuronal commitment of CNS stem cells. *J Neurosci* 2000; 20:

- 283-293
- 25 Okano H, Kawahara H, Toriya M, Nakao K, Shibata S, Imai T. Function of RNA-binding protein Musashi-1 in stem cells. *Exp Cell Res* 2005; 306: 349-356
- 26 Renan MJ. How many mutations are required for tumorigenesis? Implications from human cancer data. *Mol Carcinog* 1993; 7: 139-146
- 27 Loeffler M, Bratke T, Paulus U, Li YQ, Potten CS. Clonality and life cycles of intestinal crypts explained by a state dependent stochastic model of epithelial stem cell organization. *J Theor Biol* 1997; 186: 41-54
- 28 Lamlum H, Papadopoulou A, Ilyas M, Rowan A, Gillet C, Hanby A, Talbot I, Bodmer W, Tomlinson I. APC mutations are sufficient for the growth of early colorectal adenomas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 2225-2228
- 29 Humphries A, Wright NA. Colonic crypt organization and tumorigenesis. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 415-424
- 30 Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 3983-3988
- 31 Dalerba P, Dylla SJ, Park IK, Liu R, Wang X, Cho RW, Hoey T, Gurney A, Huang EH, Simeone DM, Shelton AA, Parmiani G, Castelli C, Clarke MF. Phenotypic characterization of human colorectal cancer stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 10158-10163
- 32 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
- 33 Collins AT, Berry PA, Hyde C, Stower MJ, Maitland NJ. Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells. *Cancer Res* 2005; 65: 10946-10951
- 34 Tang DG, Patrawala L, Calhoun T, Bhatia B, Choy G, Schneider-Broussard R, Jeter C. Prostate cancer stem/progenitor cells: identification, characterization, and implications. *Mol Carcinog* 2007; 46: 1-14
- 35 Eramo A, Lotti F, Sette G, Piloizzi E, Biffoni M, Di Virgilio A, Conticello C, Ruco L, Peschle C, De Maria R. Identification and expansion of the tumorigenic lung cancer stem cell population. *Cell Death Differ* 2008; 15: 504-514
- 36 Monzani E, Facchetti F, Galmozzi E, Corsini E, Benetti A, Cavazzin C, Gritti A, Piccinini A, Porro D, Santinami M, Invernici G, Parati E, Alessandri G, La Porta CA. Melanoma contains CD133 and ABCG2 positive cells with enhanced tumourigenic potential. *Eur J Cancer* 2007; 43: 935-946
- 37 Suetsugu A, Nagaki M, Aoki H, Motohashi T, Kunisada T, Moriwaki H. Characterization of CD133+ hepatocellular carcinoma cells as cancer stem/progenitor cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 351: 820-824
- 38 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
- 39 Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Piloizzi E, Biffoni M, Todaro M, Peschle C, De Maria R. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. *Nature* 2007; 445: 111-115
- 40 Ieta K, Tanaka F, Haraguchi N, Kita Y, Sakashita H, Mimori K, Matsumoto T, Inoue H, Kuwano H, Mori M. Biological and genetic characteristics of tumor-initiating cells in colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 638-648
- 41 Haraguchi N, Utsunomiya T, Inoue H, Tanaka F, Mimori K, Barnard GF, Mori M. Characterization of a side population of cancer cells from human gastrointestinal system. *Stem Cells* 2006; 24: 506-513
- 42 Zheng X, Shen G, Yang X, Liu W. Most C6 cells are cancer stem cells: evidence from clonal and population analyses. *Cancer Res* 2007; 67: 3691-3697

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 中国科技期刊引证报告(核心版)发布世界华人消化杂志 2007年影响因子 0.568

本刊讯 2007年世界华人消化杂志的总被引频次为2353, 位居全部1723种中国科技论文统计源期刊的第86位, 内科医学类28种期刊的第5位. 2007年世界华人消化杂志的影响因子为0.568, 内科医学类28种期刊的第15位. 即年指标0.082, 他引率0.69, 引用刊数372种, 扩散因子15.81, 学科影响指标0.54. (编辑: 程剑侠 2008-12-28)