

TGF- β 1诱导的上皮间质转化对肝癌细胞系中边缘群细胞的调控

王波, 夏羽佳, 晏维, 夏丽敏, 刘梅, 田德安

■背景资料

肿瘤干细胞学说认为, 肿瘤组织中并非所有的肿瘤细胞都具有恶性特征, 只有肿瘤干细胞具有自我更新和分化潜能, 成为肿瘤增殖、抗药和复发的根源。上皮间质转化学说最早被发育生物学家用来描述胚胎发育过程中某些特定部位的上皮细胞所发生的形态学改变, 发生间质转化的上皮细胞在经历了短暂的结构改变后, 细胞的迁徙和运动能力增强, 从而成为肿瘤侵袭和转移的重要机制之一。

王波, 夏羽佳, 晏维, 夏丽敏, 刘梅, 田德安, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科 湖北省武汉市 430030
国家自然科学基金资助项目, No. 30873038; No. 30800968
王波, 主治医师, 主要从事消化系统疾病方面的研究。

作者贡献分布: 此课题由王波、夏羽佳及晏维设计; 研究过程由夏羽佳、晏维、夏丽敏及刘梅完成; 数据分析由王波与夏羽佳完成; 论文书写由王波与田德安完成。

通讯作者: 田德安, 主任医师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科。

tiandeanwh@medmail.com.cn

电话: 027-83663611

收稿日期: 2010-05-01 修回日期: 2010-07-05

接受日期: 2010-07-12 在线出版日期: 2010-08-18

Regulation of side population cells by TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma cell lines SMMC-7721 and HepG2

Bo Wang, Yu-Jia Xia, Wei Yan, Li-Min Xia, Mei Liu, De-An Tian

Bo Wang, Yu-Jia Xia, Wei Yan, Li-Min Xia, Mei Liu, De-An Tian, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 30873038 and 30800968

Correspondence to: De-An Tian, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China. tiandeanwh@medmail.com.cn

Received: 2010-05-01 Revised: 2010-07-05

Accepted: 2010-07-12 Published online: 2010-08-18

Abstract

AIM: To evaluate the influence of transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)-induced epithelial-mesenchymal transition (EMT) on side population cells in SMMC-7721.

METHODS: The percentages of SP cells in SMMC-7721 and HepG2 cells were analyzed by flow cytometry. TGF- β 1 was added to the cultured SMMC7721 and HepG2 cells to induce EMT *in vitro*. Seventy-two hours later, cell morphological changes were observed, the pro-

tein expression of E-cadherin was detected by Western blot and immunofluorescence, and the changes in the percentages of SP cells were analyzed by flow cytometry.

RESULTS: An experimental system for the selection of SP cells from hepatocellular carcinoma cells was successfully established. There were 4.3% of SP cells in SMMC-7721 cells, and the expression of ABCG2 (ATP-binding cassette superfamily G member 2) was up-regulated in these SP cells. No SP cells were detected in HepG2 cells. After exposure to TGF- β 1 for 72 h, SMMC-7721 cells showed significant morphological changes and reduced E-cadherin expression and SP cell percentage.

CONCLUSION: TGF- β 1 is able to induce EMT and reduce the percentage of side population cells in hepatocellular carcinoma cell lines, suggesting that EMT may promote the invasion and metastasis of carcinoma cells by suppressing the proliferation of cancer stem cells.

Key Words: Side population cell; Transforming growth factor- β 1; Epithelial-mesenchymal transition; Cancer stem cell; Hepatocellular carcinoma

Wang B, Xia YJ, Yan W, Xia LM, Liu M, Tian DA. Regulation of side population cells by TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma cell lines SMMC-7721 and HepG2. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(23): 2416-2421

摘要

目的: 观察转化生长因子 β 1(TGF- β 1)诱导的上皮间质转化(EMT)对SMMC-7721中SP细胞的影响。

方法: 常规培养人肝癌细胞系SMMC-7721和HepG2, 利用流式细胞术分析肝癌细胞系中SP细胞的含量并分选出SP细胞, Western blot检测ABCG2蛋白的表达。TGF- β 1诱导肝癌细胞SMMC-7721, 动态观察细胞形态学变化, Western blot和免疫荧光检测EMT相关指标钙

■同行评议者

倪润洲, 教授, 南通大学附属医院消化内科

粘蛋白(E-cadherin)的表达, 通过流式细胞仪分析TGF- β 1诱导前后SP细胞含量的变化。

结果: 利用流式细胞术成功建立了肝癌SP细胞分选体系。检测发现, SMMC-7721中SP细胞含量为4.3%, Western blot显示该SP细胞ABCG2蛋白表达明显上调。而HepG2中未能检测出SP细胞。TGF- β 1诱导72 h后SMMC-7721细胞发生上皮间质转化, Western blot和免疫荧光检测发现E-cadherin蛋白的表达下调, 同时SP细胞含量也明显降低。

结论: 不同肝癌细胞系中SP细胞含量的差别可能与细胞系的遗传背景和性质不同有关。EMT可能抑制了肿瘤干细胞的增殖, 促进肿瘤细胞向侵袭和转移的方向发展。

关键词: 边缘群细胞; 转化生长因子 β 1; 上皮间质转化; 肿瘤干细胞; 肝癌

王波, 夏羽佳, 晏维, 夏丽敏, 刘梅, 田德安. TGF- β 1诱导的上皮间质转化对肝癌细胞系中边缘群细胞的调控. 世界华人消化杂志 2010; 18(23): 2416-2421

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2416.asp>

0 引言

恶性肿瘤的基本特性是细胞异常增殖、浸润转移和复发, 其发病机制仍有待进一步阐明。新近研究发现, 肿瘤组织中并非所有的肿瘤细胞都具有恶性特征, 只有肿瘤干细胞具有自我更新和分化潜能, 成为肿瘤增殖生长、转移和复发的根源^[1-3]。边缘群(side population, SP)细胞最初是造血干细胞经流式细胞仪分选发现的一类具有很强的自我更新和增殖分化能力的细胞^[4,5]。随后, 人们在肿瘤细胞系中也发现少量具有这样特性的SP细胞^[6,7]。目前认为肿瘤组织SP细胞代表的是一族肿瘤干细胞, 这些细胞对化疗药物有内在的高抵抗性, 即使大部分肿瘤细胞被常规化疗杀死, 只要残存SP细胞, 都可能引起肿瘤复发和转移^[8-10]。上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)最早被发育生物学家用来描述胚胎发育过程中某些特定部位的上皮细胞所发生的形态学改变, 发生EMT的上皮细胞在经历了短暂的结构改变后, 细胞的迁徙和运动能力增强。转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)是一种具有多种功能的细胞因子, 已有研究发现其在诱发EMT中起着关键的作用^[11,12]。目前认为和肿瘤干细胞一样, EMT亦是一种重要的肿瘤侵袭和转移机制^[13-15]。

原发性肝癌是我国最常见的消化系统恶性肿瘤之一, 临床上病情常迅速进展, 预后极差。因此针对肝癌的侵袭转移一直是该领域的研究热点。已有文献报道在肝癌组织和细胞系中发现肿瘤干细胞^[16,17]。但关于肝癌组织中EMT和SP细胞之间的关系, 国内外尚无相关报道。本论文以TGF- β 1诱导肝癌细胞系发生EMT, 观察其对SP细胞的影响, 试图为今后进一步研究肝癌复发转移提供新的理论基础。

1 材料和方法

1.1 材料 人肝癌细胞系SMMC-7721和HepG2由华中科技大学附属同济医院肝病研究所保存。DMEM培养基购自Gibco公司; 胎牛血清购自Clark公司; Hoechst 33342、碘化丙啶(Propidium Iodide, PI)和维拉帕米均购自Sigma公司; 人TGF- β 1购自英国Protech公司; 三磷酸腺苷结合盒转运体成员2(ATP-binding cassette superfamily G member 2, ABCG2)及钙粘蛋白(E-cadherin)兔抗人多克隆抗体购自Santa Cruz公司。FACS Aria流式细胞仪及其分析软件为美国BD公司产品。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: SMMC-7721和HepG2细胞用含青链霉素及100 mL/L胎牛血清的DMEM培养液在37 °C、50 mL/L CO₂饱和湿度条件下培养, 0.25%胰蛋白酶液消化传代, 取对数生长期细胞用于实验。

1.2.2 SP细胞分析及分选: 调整细胞密度为10⁶/mL, 设实验组和对照组。实验组加入Hoechst 33342至终浓度为10 mg/L。对照组先加入终浓度为50 mmol/L的维拉帕米在37 °C水浴10 min。然后, 两组细胞均于37 °C恒温避光水浴90 min, 每15 min摇匀1次。最后500 g于4 °C离心5 min弃上清, 以4 °C预冷的HBSS重悬细胞。在反应体系中加入PI使其终浓度为0.5 mg/L时上流式细胞仪检测。仪器参数如下, 355 UV激发光源, 610 nm双色短通反射滤镜, 450 nm和675 nm边缘长通滤片分别散射蓝光和红光部分。测量前向散射和侧向散射二维参数图, 检测细胞均一性, 将低蓝光低红光且维拉帕米组缺失区域设定为SP细胞的门(gate), 分析并分选出SP和非SP细胞。

1.2.3 TGF- β 1诱导SMMC-7721后SP细胞分析: SMMC-7721细胞培养方法同前, 设实验组和对照组。实验组加入TGF- β 1至其终浓度为10 μ g/L, 置37 °C、50 mL/L CO₂饱和湿度条件下培养72 h后, Olympus倒置显微镜观察细胞形态,

■ 研发前沿

肿瘤干细胞学说和细胞上皮间质转化学说是肿瘤学领域新近研究的重点和热点。由于肿瘤干细胞缺乏特异性的细胞表面标志, 而大量的研究证实干细胞及某些前体细胞具有SP表型, 因此推测SP细胞可作为一种肿瘤干细胞筛选和分离纯化的标志。深入探讨SP细胞与肿瘤干细胞之间的联系及调控的机制将是此领域亟待研究的重要问题之一。

■相关报道

最初的研究表明:来源于骨髓的SP细胞具有很强的造血干细胞活性,能重建致死放射量照射小鼠的髓系和淋巴系血细胞;随后人们相继在多种正常组织、肿瘤组织和细胞系中分离出功能类似的SP细胞。

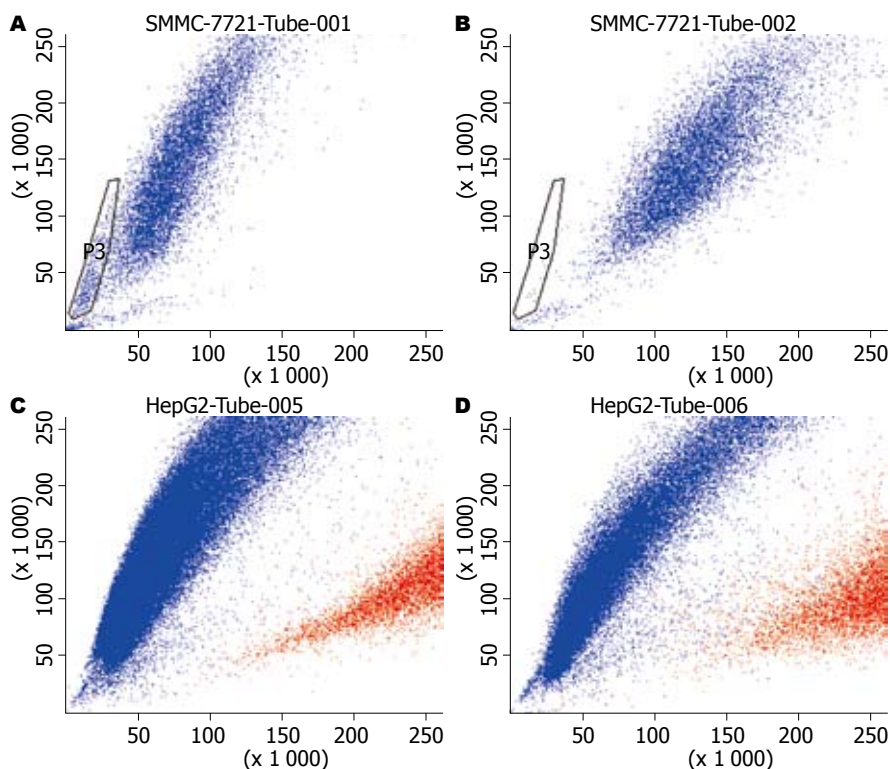


图1 肝癌细胞系中SP细胞分析. A: SMMC-7721细胞实验组; B: SMMC-7721细胞对照组; C: HepG2细胞实验组; D: HepG2细胞对照组.

Western blot分析E-cadherin蛋白的表达. 流式细胞仪分析SMMC-7721细胞发生EMT时SP细胞的含量变化.

1.2.4 Western blot检测目的蛋白表达: ABCG2及E-cadherin蛋白的表达采用Western blot检测. RIPA裂解液提取总蛋白, Bradford法检测其浓度. 取50 μ g总蛋白进行电泳. 10% SDS-PAGE中电泳完毕后将凝胶中的蛋白转移至硝酸纤维素膜上, 5%的封闭液封闭2 h, 加入一抗(兔抗人多克隆抗体, 1:100), 4 $^{\circ}$ C过夜; 洗膜, 再加入二抗(羊抗兔IgG-HRP, 1:10 000)孵育1 h, 洗膜后进行ECL显色. 利用相关图像分析软件扫描分析条带的灰度值. 目的蛋白表达的相对强度 = 目的条带的灰度值/ β -actin条带的灰度值.

1.2.5 免疫荧光法检测细胞E-cadherin蛋白的表达: 待上述各组SMMC-7721细胞在盖玻片上生长融合到90%-95%时, 取出以4%的甲醛室温固定30 min; 0.2% Triton X-100透化5 min; 5%的封闭液室温封闭30 min; 加入一抗4 $^{\circ}$ C过夜后, 加入二抗避光孵育30 min, 激光共聚焦显微镜观察蛋白定位表达情况.

统计学处理 应用SPSS11.0软件进行统计分析, 实验数据以mean \pm SD表示, 各组间比较均采用t检验, $P < 0.05$ 差异有统计学意义.

2 结果

2.1 肿瘤细胞系中SP细胞的分析 SMMC-7721和

HepG2细胞经Hoechst 33342及PI双标记后经流式细胞仪分析, SP细胞位于左下角两种荧光均阴性或很弱的区域, SMMC-7721细胞实验组SP细胞含量为4.3%, 由于维拉帕米可以阻断SP细胞排出Hoechst 33432, 经维拉帕米处理后SP细胞含量减少为0.1%. HepG2细胞实验组和对照组之间无明显区别(图1). 前向散射和侧向散射二维参数图分析SMMC-7721中SP和非SP细胞形态、大小、胞质均匀性无明显区别. ABCG2表达于SP细胞表面, 是造成细胞SP表型的关键分子之一. 与非SP细胞相比, SMMC-7721中SP细胞ABCG2表达明显上调(图2).

2.2 TGF- β 1诱导SMMC-7721发生EMT 研究显示, TGF- β 1在诱发细胞EMT中起着关键作用, 而上皮性标志物E-cadherin是EMT过程中表达下调的主要因子之一. SMMC-7721细胞在TGF- β 1刺激下逐渐由原来的多角形生长变化为长梭形, 排列松散, Western blot和免疫荧光均提示E-cadherin的表达下调, 提示细胞间黏附减弱(图3, 4).

2.3 TGF- β 1诱导SMMC-7721EMT后SP细胞含量分析 TGF- β 1诱导SMMC-7721发生EMT后, 其SP细胞含量明显下降. 未加入维拉帕米组SP细胞含量为0.1%, 经维拉帕米处理后SP细胞含量减少为0.0%(图5).

3 讨论

1996年, Goodell等采用流式细胞术研究造血干

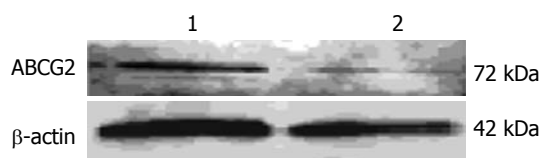


图 2 SMMC-7721细胞中ABCG2蛋白的表达. 1: SP细胞; 2: 非SP细胞.

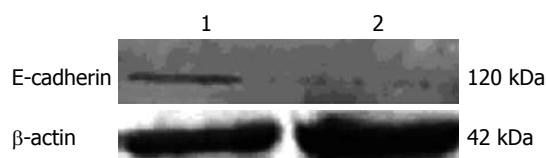


图 3 SMMC-7721细胞中E-cadherin蛋白的表达. 1: 对照组; 2: 实验组.

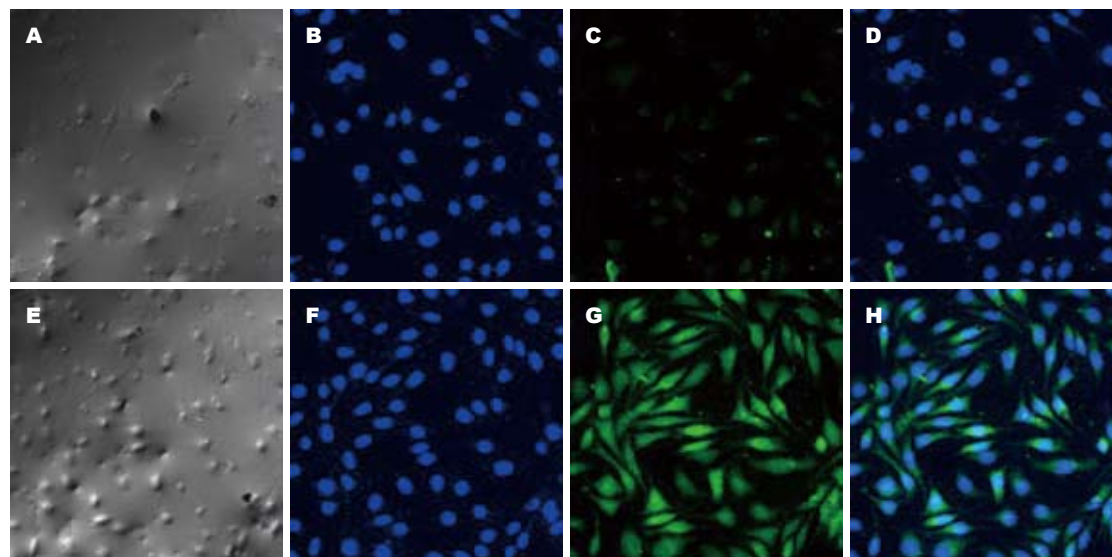


图 4 免疫荧光法示SMMC-7721细胞中E-cadherin蛋白的表达(免疫荧光法). A-D: 实验组; E-H: 对照组; 绿色荧光: E-cadherin的表达; 蓝色荧光: Hoechst 33258核染色.

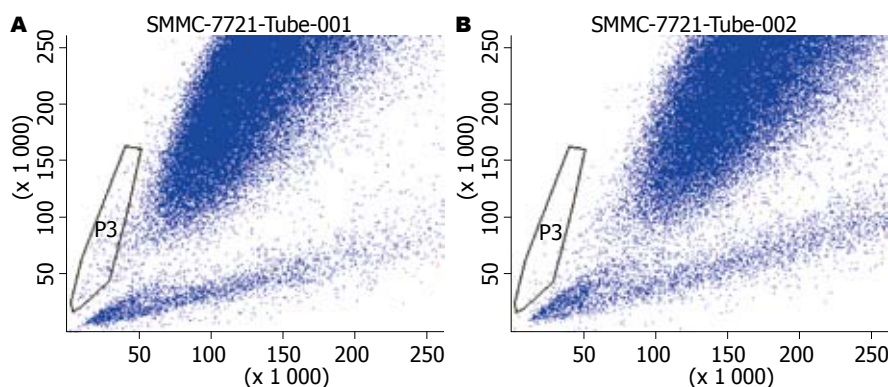


图 5 SMMC-7721细胞经TGF- β 1诱导发生EMT后SP细胞分析. A: 无维拉帕米组; B: 维拉帕米组.

细胞在体内的增殖情况时发现有一小群细胞呈彗星状分布在细胞主群的一侧, 他们将这群细胞称为SP细胞. 最初的研究表明: 来源于骨髓的SP细胞具有很强的造血干细胞活性, 能重建致死放射量照射小鼠的髓系和淋巴系血细胞; 随后人们相继在多种正常组织(骨髓、骨骼肌、肺、肝、心脏、睾丸、肾、皮肤、脑和乳腺等)、肿瘤组织和细胞系中分离出功能类似的SP细胞^[18-21]. 由于SP细胞符合肿瘤干细胞学说的特点, 对肿瘤组织中SP细胞的研究随即成为新的热点^[22,23].

SP细胞能特异性的将荧光染料Hoechst

33342排出到胞外, 从而具有Hoechst 33342拒染或淡染性, 钙离子拮抗剂能够阻止这个过程, 这是流式细胞仪进行检测分选的基本原理. 膜转运蛋白ABCG2是决定不同组织来源SP细胞排出Hoechst 33342的决定性基因之一. ABCG2是从MCF-7乳腺癌耐药细胞株克隆出来的ATP结合盒转运子家族的一个新成员, 是一种多药耐药基因, 推测其与SP细胞对化疗药物的内在高抵抗性有关^[24-26]. 维拉帕米和利血平能够抑制SP细胞上膜转运蛋白的功能, 常使SP细胞数量显著下降, 因此常被用来辅助鉴定SP细胞. 目前认为维拉帕米主要阻断ABC转运蛋白家族中

■创新盘点

国内外学者已在多种人肿瘤细胞系中发现SP细胞; 上皮间质转化机制在肿瘤侵袭转移过程中的作用也有所报道. 本论文在此基础上首先检测了SP细胞在两种常用肝癌细胞系中的分布情况, 并深入探讨转化生长因子诱导的肝癌细胞系发生上皮间质转化对SP细胞含量的影响. 结合肿瘤学领域新理论, 旨在为将来组织水平研究肝癌转移、抗药及复发机制提供理论基础, 此研究思路和技术路线国内外报道较少.

■应用要点

本文研究了肝癌细胞系中SP细胞的调控机制,有助于从不同的侧面了解肿瘤干细胞在肝癌中的分布和作用,从而为后续治疗肝癌转移、抗药及复发提供理论基础。

多药耐药蛋白1(multidrug resistance protein 1, MDR1),但其阻断没有特异性;利血平主要阻断P-糖蛋白和ABCG2蛋白^[27]。不同细胞群中这些膜蛋白的表达情况存在差异,例如有些胃肠肿瘤细胞中ABCG2并未参与SP细胞表型的形成,细胞培养前后SP和非SP细胞中ABCG2是一致的。因此,不同的膜运载体在外排Hoechst 33342中可能起着不同的作用^[28],从而间接影响了维拉帕米等药物的阻断作用。

我们的研究显示, SMMC-7721中Hoechst 33342阴性/弱阳性细胞含量为4.3%, HepG2中未能检测出此类细胞,不同肝癌细胞系中此细胞含量的不同可能与细胞系的遗传背景和性质不同有关。经维拉帕米处理后SMMC-7721中这些细胞的含量下降为0.1%,采用Western blot检测发现该细胞群ABCG2蛋白的表达明显上调,可确认此Hoechst 33342阴性/弱阳性细胞为SP细胞。我们成功的采用流式细胞术建立肿瘤细胞株中SP细胞分离纯化体系,从而满足后续研究的需要。

EMT是指上皮细胞在特定的生理和病理情况下向间质细胞转化的现象。正常上皮细胞富于细胞间黏附从而形成稳定的细胞间接触。EMT时上皮组织基本结构消失,失去细胞极性和紧密连接,细胞内骨架成分重排并获得移行能力等间质细胞的特性。EMT与胚胎发育过程和特定类型的伤口愈合中细胞及组织的重塑有关。肝癌组织的中央细胞往往是上皮表型,当经历EMT后肿瘤细胞摆脱细胞之间的连接,从而获得突破基底膜、侵袭周围组织的能力^[29]。E-cadherin是上皮组织中的一种依赖Ca²⁺的细胞间跨膜粘连糖蛋白分子,主要参与细胞间的连接。E-cadherin同时也是EMT的关键分子。TGF- β 是诱发EMT最强的因素之一^[30]。我们的研究结果显示,加入TGF- β 1后, SMMC-7721细胞的形态发生改变。免疫荧光提示定位于胞质的表达阳性细胞明显减少, Western blot提示其蛋白表达明显下调,说明TGF- β 1能够诱导肿瘤细胞系发生EMT,从而在肝癌转移过程中起到重要的作用。

既然SP细胞和EMT都与肝癌的发生及转移有关,两者之间的关系如何呢?我们的研究发现, TGF- β 1诱导SMMC-7721细胞发生EMT后, SP细胞比例分别从未诱导前的4.3%降低到诱导后的0.1%。分析其可能的机制,我们推测EMT状态的诱导和维持在一定程度上抑制了肿瘤干细胞的

增殖,促进了肿瘤细胞向侵袭和转移方向发展。另外, TGF- β 1本身的作用机制也相当复杂,对于SMMC-7721细胞而言可能发挥了肿瘤生长抑制因子的作用^[31]。

总之,我们的研究建立了肝癌肿瘤干细胞分选体系,初步探讨了SP细胞和EMT之间的关系,为将来进一步研究肿瘤干细胞在肝癌发生中的作用和调控机制提供了新的思路 and 依据。

4 参考文献

- 1 Mueller MT, Hermann PC, Heeschen C. Cancer stem cells as new therapeutic target to prevent tumour progression and metastasis. *Front Biosci (Elite Ed)* 2010; 2: 602-613
- 2 Sottoriva A, Verhoeff JJ, Borovski T, McWeeney SK, Naumov L, Medema JP, Slood PM, Vermeulen L. Cancer stem cell tumor model reveals invasive morphology and increased phenotypical heterogeneity. *Cancer Res* 2010; 70: 46-56
- 3 Frank NY, Schatton T, Frank MH. The therapeutic promise of the cancer stem cell concept. *J Clin Invest* 2010; 120: 41-50
- 4 Chan RK, Garfein E, Gigante PR, Liu P, Agha RA, Mulligan R, Orgill DP. Side population hematopoietic stem cells promote wound healing in diabetic mice. *Plast Reconstr Surg* 2007; 120: 407-411; discussion 412-413
- 5 王榕, 蒋敬庭, 杨伊林, 吴昌平. 肿瘤干细胞的分离与纯化研究进展. 中国组织工程研究与临床康复 2009; 13: 161-164
- 6 Wang J, Guo LP, Chen LZ, Zeng YX, Lu SH. Identification of cancer stem cell-like side population cells in human nasopharyngeal carcinoma cell line. *Cancer Res* 2007; 67: 3716-3724
- 7 张鹏, 秦环龙. 大肠癌干细胞分选与鉴定的研究进展. 世界华人消化杂志 2008; 16: 4031-4035
- 8 Wu C, Wei Q, Utomo V, Nadesan P, Whetstone H, Kandel R, Wunder JS, Alman BA. Side population cells isolated from mesenchymal neoplasms have tumor initiating potential. *Cancer Res* 2007; 67: 8216-8222
- 9 Sabiz M, Skladanowski A. Cancer stem cells and escape from drug-induced premature senescence in human lung tumor cells: implications for drug resistance and in vitro drug screening models. *Cell Cycle* 2009; 8: 3208-3217
- 10 Gupta PB, Chaffer CL, Weinberg RA. Cancer stem cells: mirage or reality? *Nat Med* 2009; 15: 1010-1012
- 11 韩磊, 郭克建, 周文平, 陈希涛. Genistein对TGF- β 1诱导人胰腺癌细胞上皮-间质转化的作用. 世界华人消化杂志 2008; 16: 2359-2363
- 12 张红燕, 孙洋, 李珊珊, 杨建萍, 阎爱华, 王新华, 王小军. TGF- β 1引发的上皮间质转化与食管鳞癌浸润转移的关系. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3162-3166
- 13 杨文君, 陈丽荣. 上皮间质转化在肿瘤侵袭转移中的作用. 实用肿瘤杂志 2008; 23: 86-90
- 14 Iwatsuki M, Mimori K, Yokobori T, Ishi H, Beppu T, Nakamori S, Baba H, Mori M. Epithelial-mesenchymal transition in cancer development and its clinical significance. *Cancer Sci* 2010; 101: 293-299
- 15 Sarkar FH, Li Y, Wang Z, Kong D. Pancreatic cancer stem cells and EMT in drug resistance and metastasis. *Minerva Chir* 2009; 64: 489-500
- 16 宋凯, 杨硕菲, 吴俊华, 江春平. 肝癌干细胞的研究进

- 展. 世界华人消化杂志 2009; 17: 3704-3710
- 17 丁景弦, 白小明, 张海, 汪亦品, 彭韬, 冷静. Huh7细胞中边缘群细胞分选及其增殖分裂能力的研究. 南京医科大学学报(自然科学版) 2010; 30: 139-143
- 18 Kayo H, Yamazaki H, Nishida H, Dang NH, Morimoto C. Stem cell properties and the side population cells as a target for interferon-alpha in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 364: 808-814
- 19 Komuro H, Saihara R, Shinya M, Takita J, Kaneko S, Kaneko M, Hayashi Y. Identification of side population cells (stem-like cell population) in pediatric solid tumor cell lines. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 2040-2045
- 20 Wu C, Alman BA. Side population cells in human cancers. *Cancer Lett* 2008; 268: 1-9
- 21 Hermann PC, Bhaskar S, Cioffi M, Heeschen C. Cancer stem cells in solid tumors. *Semin Cancer Biol* 2010; 20: 77-84
- 22 Saikawa Y, Fukuda K, Takahashi T, Nakamura R, Takeuchi H, Kitagawa Y. Gastric carcinogenesis and the cancer stem cell hypothesis. *Gastric Cancer* 2010; 13: 11-24
- 23 Maenhaut C, Dumont JE, Roger PP, van Staveren WC. Cancer stem cells: a reality, a myth, a fuzzy concept or a misnomer? An analysis. *Carcinogenesis* 2010; 31: 149-158
- 24 Ding XW, Wu JH, Jiang CP. ABCG2: a potential marker of stem cells and novel target in stem cell and cancer therapy. *Life Sci* 2010; 86: 631-637
- 25 Smith PJ, Furon E, Wiltshire M, Campbell L, Feeney GP, Snyder RD, Errington RJ. ABCG2-associated resistance to Hoechst 33342 and topotecan in a murine cell model with constitutive expression of side population characteristics. *Cytometry A* 2009; 75: 924-933
- 26 奚忠, 江春平, 丁义涛. ABCG2在肝细胞性肝癌组织和肝癌细胞株中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2009; 17: 247-252
- 27 曹宝山, 贾军, 任军, 马博, 鲁智豪, 邸立军, 宋国红, 方健, 马力文. 维拉帕米和利血平对A549和H460肺癌侧群细胞的阻断差异机制及意义. 现代肿瘤医学 2009; 17: 8-12
- 28 窦骏. 肿瘤干细胞研究面临的挑战与对策. 生物技术通讯 2009; 20: 561-563
- 29 Yilmaz M, Christofori G. EMT, the cytoskeleton, and cancer cell invasion. *Cancer Metastasis Rev* 2009; 28: 15-33
- 30 Gavert N, Ben-Ze'ev A. Epithelial-mesenchymal transition and the invasive potential of tumors. *Trends Mol Med* 2008; 14: 199-209
- 31 Kabashima A, Higuchi H, Takaishi H, Matsuzaki Y, Suzuki S, Izumiya M, Iizuka H, Sakai G, Hozawa S, Azuma T, Hibi T. Side population of pancreatic cancer cells predominates in TGF-beta-mediated epithelial to mesenchymal transition and invasion. *Int J Cancer* 2009; 124: 2771-2779

■同行评价

本研究选题新颖, 为肿瘤干细胞在肝癌发生中的作用和调控机制提供新的依据。

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

●消息●

《世界华人消化杂志》名词术语标准

本刊讯 本刊名词术语一律标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD₅₀, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.