

# 肝癌干细胞与肝癌复发转移的研究进展

邱谢武, 于聪慧

## ■背景资料

迄今为止针对肝癌的治疗缺乏行之有效的办法, 应用最多的手术切除肝癌其5年的复发转移率也十分高, 死亡率也居高不下。随着干细胞技术的发展, 人们对肝癌的转移和复发有了新的认识。肝癌的转移和复发可能与肝癌干细胞有密切的关系。

邱谢武, 安徽医科大学研究生学院 安徽省合肥市 230032  
于聪慧, 中国人民解放军北京军区总医院肝胆外科 北京市 100700

首都医学发展科研基金资助项目, No. 2007-3024

作者贡献分布: 本文综述由邱谢武与于聪慧共同完成; 于聪慧审校。

通讯作者: 于聪慧, 教授, 主任医师, 100700, 北京市东城区朝内北小街2号, 中国人民解放军北京军区总医院肝胆外科。

ychst@sina.com

电话: 010-66721896

收稿日期: 2011-04-26 修回日期: 2011-06-02

接受日期: 2011-06-10 在线出版日期: 2011-06-18

## Advances in understanding the relationship between liver cancer stem cells and metastasis and relapse of liver cancer

Xie-Wu Qiu, Cong-Hui Yu

Xie-Wu Qiu, Graduate School of Anhui Medical University, Hefei 230032, Anhui Province, China

Cong-Hui Yu, Department of Hepatobiliary Surgery, General Hospital of Beijing Military Command of Chinese PLA, Beijing 100700, China

Supported by: the Capital Medical Development Foundation of China, No. 2007-3024

Correspondence to: Professor Cong-Hui Yu, Department of Hepatobiliary Surgery, General Hospital of Beijing Military Command of Chinese PLA, 2 North Chaoneixiao Avenue, Dongcheng District, Beijing 100700, China. ychst@sina.com

Received: 2011-04-26 Revised: 2011-06-02

Accepted: 2011-06-10 Published online: 2011-06-18

## Abstract

Many factors may affect the prognosis of liver cancer, including late diagnosis, cirrhosis, and insensitivity of tumor cells to chemotherapy, and postoperative metastasis and relapse. Previous studies on the metastasis and relapse of liver cancer focused mainly on the migration and shedding of liver cancer cells, adhesion of liver cancer cells to surrounding tissue, and generation of peripheral vessels. The advances in research on liver cancer stem cells (LCSCs) have led to a better understanding of the metastasis and relapse of liver cancer. This paper gives a comprehensive review of LCSCs at the genetic level in terms of their origin and surface markers, signaling pathways involved, and treatment

implications.

**Key Words:** Liver cancer stem cells; Metastasis; Relapse; Signaling pathway; Surface marker; Targeted therapy

Qiu XW, Yu CH. Advances in understanding the relationship between liver cancer stem cells and metastasis and relapse of liver cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(17): 1802-1807

## 摘要

影响肝癌预后的因素很多, 其中包括确诊时间过晚、合并肝硬化、肿瘤细胞对放化疗不敏感以及术后的转移与复发等。以往对肝癌复发转移的研究重点在: (1)肝癌细胞的脱落、迁移; (2)肝癌细胞在局部组织的黏附; (3)肝癌细胞周围血管的生成。随着对肝癌干细胞的研究报道, 使我们对肝癌的转移和复发有了更进一步的认识。本文通过基因层面对肝癌干细胞进行分析, 从其来源、信号通路、标志物和治疗方面作一综述。

**关键词:** 肝癌干细胞; 转移; 复发; 信号通路; 表面标志物; 靶向治疗

邱谢武, 于聪慧. 肝癌干细胞与肝癌复发转移的研究进展. *世界华人消化杂志* 2011; 19(17): 1802-1807

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/1802.asp>

## 0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界上第5大常见癌症, 其平均生存时间为6-16 mo, 占原发性肝癌的90%。美国2009年的数据显示, 新发HCC和肝内胆管癌的数量为22 620例, 其中死亡18 160例<sup>[1,2]</sup>; 在我国, HCC也是最为常见的恶性肿瘤之一, 我国的发患者数约占到全球总发患者数的55%, 其相关死亡率排名第二, 仅次于肺癌<sup>[3,4]</sup>。近年来, 人们对肿瘤复发和转移的认识来到了一个新的层面: 肿瘤的生长、发展及转移有可能通过肿瘤内部极少一部分具有干细胞(stem cells, SC)特征的肿瘤细胞的增殖和迁移所造成的。SC的一般特征如下: (1)以非对称的有

## ■同行评议者

唐南洪, 教授, 福建医科大学附属协和医院肝胆外科研究所

丝分裂方式进行自我更新; (2)具有多潜能性和多向分化能力; (3)拥有处于长期的组织重组状态及可移植等能力<sup>[5,6]</sup>。随着对SC技术研究的不断深入, 对肝癌的生物学特性也有了新的认识。研究发现, 肝癌细胞中40%具有克隆性, 可能与其SC或祖细胞有关<sup>[7,8]</sup>。肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)提出已有40多年的历史, 对其认识还十分有限。其概念为存在于肿瘤组织中一类数量较少的SC样癌细胞亚群, 同时具有SC和癌细胞特征, 为肿瘤形成的起始细胞, 在肿瘤的形成、发展以及转移上起着决定性的作用<sup>[9]</sup>。到目前为止较为明确的CSCs只存在于骨髓恶性肿瘤和肝脏、乳腺、前列腺、脑及结肠等实体肿瘤<sup>[8-12]</sup>。本文通过对肝癌干细胞(liver cancer stem cells, LCSCs)的生物学特性以及与HCC转移复发的关系方面作一综述。

## 1 LCSCs的来源及信号通路与HCC的复发转移关系

### 1.1 来源

卵原细胞(肝SC)位于肝脏的胆小管和汇管区的Hering小管部, 是一类具有椭圆形细胞核, 细胞质稀少的小型细胞, 可以分化为肝细胞和胆管。多数研究认为HCC和胆管癌的产生是由于人肝SC的变异<sup>[13,14]</sup>。Sell<sup>[15]</sup>通过使用化学致癌剂和癌基因对肝SC进行干预, 使其转化成癌前细胞最终转化为HCC。Dumble等<sup>[16]</sup>也通过诱导小鼠产生卵原细胞, 并将其分离移植到失去胸腺的小鼠体内, 产生出类似于HCC的肿瘤, 进一步对LCSCs的来源加以证实。而LCSCs形成的机制并不明确, 有两种可供参考: (1)突变的致癌基因伴随(或不伴随)其后天畸形可能限制正常SC的扩增; (2)致癌基因使正常SC产生变异, 让后者不再进入有丝分裂后的静止状态, 创造出一种具有自我更新能力并可进一步积累突变的细胞<sup>[17,18]</sup>。

Roskams等<sup>[19]</sup>的研究发现, 28%-50%的HCC组织中有SC标志物CK7和CK19表达, 对HCC组织中CK7和CK19高表达的患者行肝移植术后, 肿瘤的复发率明显增高, 预后差; 并且在这些肿瘤细胞中, 还发现存在一种细胞形态上与成熟肝细胞相似, 但表达上又趋向于SC的中间型细胞, 为对LCSCs分化的研究有重要提示作用。同期Durnez等<sup>[20]</sup>通过对109例肝癌标本进行分析也发现CK7或CK19阳性的细胞可能为LCSCs, 且CK19阳性的肝癌患者在肝移植后也出现复发率高, 预后差的现象。而Ye等<sup>[21]</sup>通过使用基因芯片技术, 发现肝癌的原发灶和其对应的癌栓组织中的基因表达谱十分类似。Glinsky等<sup>[22]</sup>通过对

多种转移灶基因分析也发现了多种与SC相关的基因都在转移灶中高表达, 这与我们目前所掌握的LCSCs可以导致肝癌复发和转移的观点十分吻合。以上信息均提示LCSCs在肝癌的生长发育过程中起着重要作用, 虽然肿瘤完全切除, 但只要仍存在LCSCs就有复发的可能性, 影响预后。通过对肝癌来源的研究对找出其对应的信号通路及标志物都起着十分重要的作用。

### 1.2 信号通路

肿瘤细胞的发生和发展是靠细胞间的信号通路调控的, 因此肿瘤的复发与转移与信号通路密不可分。参与细胞周期激活的信号通路主要有: Wnt/ $\beta$ -catenin、Notch以及TGF- $\beta$ 信号系统, 而目前认为处于G0期的肿瘤细胞也不例外。针对信号通路的靶点, 可以使用 $\beta$ -catenin、h-TERT、CDKs、Myb或c-Myc等进行调控, 通过改变肿瘤的生长通路, 调节肿瘤的生长, 加速或抑制肿瘤的凋亡。通过对CSCs及LCSCs信号通路的研究, 发现主要有2种信号通路可能对肝癌的复发与转移有着重要作用:

#### 1.2.1 Notch信号通路:

Notch基因是由Artavanis-Tsakonas于1919年发现的, 并提出其可能参与调节各种细胞分化发育及调控的信号途径, 对细胞的增殖、分化、凋亡以及血管的形成有重要作用<sup>[23]</sup>。Notch目前已知的有4种同源体: Notch1、Notch2、Notch3、Notch4。他们主要起着调控SC的自我更新和分化等作用<sup>[9,23-26]</sup>。1991人类T淋巴母细胞中首次鉴定出Notch1, 并提出Notch信号通路与肿瘤相关<sup>[27]</sup>。Nijjar研究发现正常成人肝脏以及病变肝脏上的Notch1、Notch2、Notch4表达无差异, 而Notch3则在病变肝脏上表达增高<sup>[28]</sup>。Giovannini等发现在肝癌中Notch3及Notch配体为高表达<sup>[29-31]</sup>。最近的证据表明, Notch1的信号激活将加强死亡受体5的表达从而对TRAIL诱导肝癌细胞凋亡起促进作用; Notch1信号的过度表达则使肝癌细胞株生长受到抑制以及通过诱导其体外和体内的细胞使其凋亡<sup>[32,33]</sup>。Qi等的研究同时发现, Notch1基因是肝癌细胞生长的抑制信号, 可能参与细胞周期的停止和凋亡<sup>[32]</sup>。而LCSCs的自我更新能力和多向分化能力直接影响到肝癌的复发和转移, 对Notch信号通路的研究为我们了解肝癌的复发和转移机制, 以及针对性的靶向治疗意义都十分重大。

#### 1.2.2 Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路:

Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路也对调节干/祖细胞的增殖起着至关重要的作用<sup>[11,34]</sup>。Wnt基因最初是在小鼠乳腺癌中发现

## ■相关报道

Song等通过研究发现CD133阳性的肝癌细胞的比例与肝癌患者血清AFP、肝癌的病理分级以及预后呈正相关。

## ■创新盘点

本文就国内外针对肝癌干细胞研究报道加以综述, 重点对肝癌干细胞的来源、信号通路、标志物以及靶向治疗加以归纳总结, 阐述其与肝癌转移复发的关系。

的。其家族共有19名成员, 其中Wnt信号-1, -2, -3, -3A和10B条为具有代表性的Wnt信号通路, 起着激活 $\beta$ -catenin/TCF介导的转录和诱导乳腺上皮细胞转化的作用<sup>[35,36]</sup>。人们其在对SC的调控认识主要还是通过对皮肤、肠以及造血细胞的分析得出的。Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路在控制肝脏的生长和更新上也起着重要作用。Micsenyi等<sup>[37]</sup>的研究发现刚出生的小鼠 $\beta$ -catenin含量迅速升高, 短时间内促进脏脏的生长。当大鼠2 mo大以后, 肝脏肿瘤趋于稳定时 $\beta$ -catenin的值显著降低, 比例与细胞增殖减少一致<sup>[38]</sup>。通过对人肝癌细胞的分析发现, 有17%-40%的肿瘤细胞出现AXIN1、AXIN2的突变和缺失以及 $\beta$ -catenin、FZD-7的过度表达<sup>[39-43]</sup>。目前发现的Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路主要是通过激活下游靶基因导致肝癌的发生和发展。在存在Wnt信号时,  $\beta$ -catenin的多聚体复合物不易形成, 而当 $\beta$ -catenin基因突变使可与转录因子TCF/LEF形成二聚体, 介导靶基因转录。当 $\beta$ -catenin以及H-ras蛋白同时发生突变时, 小鼠肝癌的发生率达到100%<sup>[44]</sup>。

1.2.3 其他通路: 此外, Tang等<sup>[8]</sup>通过免疫组织化学染色以及共聚焦分析的方法对LCSCs进行标记, 这些肿瘤的表达显示其与IL-6通路的激活有关, 表明肝癌可能是由IL-6通过阻断TGF- $\beta$ 信号来调控LCSCs发展的。Tang等<sup>[45]</sup>研究还发现, 通过破坏 $\beta$ 2信号肽去破坏TGF- $\beta$ 信号肽可以对治疗肝癌复发和转移有着决定性的作用。以上均说明了信号通路在对细胞周期的调控方面的能力以及对肿瘤的产生、发展、复发和转移均起到了至关重要的作用, 但我们对现有的通路认识还十分有限, 对其机制的了解也不是十分清楚, 一定还有更多通路和作用等待我们去发掘。

## 2 LCSCs表面标志物与肝癌的复发转移

LCSCs与SC生物学性状十分相似, 目前化疗的针对性不强、收效甚微, 无法制止由LCSCs引发的复发和转移。靶向治疗是未来肝癌生物治疗的重要方法, 也为治愈癌症提供了新的思路; 寻找出特异性强, 数量多的肿瘤细胞表面的标志物是靶向治疗成功的关键, 同时肿瘤细胞表面的标志物也是诊断和预后判断的重要信息<sup>[46]</sup>。已知的LCSCs表面标志物分子结构及功能可大致分为单分子类和多分子联合类。单分子类研究的代表有催化酶类、细胞因子、表面抗原分化簇(cluster of differentiation, CD)、热休克蛋白家族等。其中CD家族成员CD90、CD44、CD45、

CD133、CD24等被认为与肝癌复发和转移的关系最为密切:

CD90是目前研究比较清楚的一个细胞因子, 他是存在肝脏发育过程中肝SC表面的蛋白质, 正常SC上极少表达, 因此可作为LCSCs的标志物。Yang等<sup>[47]</sup>通过对肝肿瘤样本及血液中LCSCs的研究, 发现CD90阳性的肝肿瘤细胞具有成瘤性, 而CD90阴性的确不具有; 研究也表明, CD90可能是一个重要的LCSCs的标志物。与此类似的还有CD44、CD45, 他们都同样有可能作为肿瘤早期诊断的敏感性和特异性指标, 为我们治疗肝癌提供可能<sup>[48]</sup>。尤其是CD44的亚型CD44v6的高表达更是可能与肝癌的复发与转移有关<sup>[49]</sup>。Endo等<sup>[50]</sup>通过免疫组织化学的方法对肝癌标本进行分析, 发现高转移倾向组的CD44v6的表达水平要显著高于低转移倾向组, 且表达程度与肿瘤的分化程度呈负相关。另有研究显示CD44v6阳性的肝癌患者转移率高、5年生存率低<sup>[51]</sup>。

另一个研究较为深入并且有价值的标志物是跨膜糖蛋白CD133。研究发现CD133在1%-5%的肝癌中表达, 而正常组织则不表达<sup>[43]</sup>。Yin等<sup>[52]</sup>通过对SMMC-7721细胞株含有CD133的细胞进行分离, 发现其比CD133阴性的肿瘤细胞更具有致瘤能力以及增值能力。Song等<sup>[53]</sup>通过研究发现CD133阳性的肝癌细胞的比例与肝癌患者血清AFP、肝癌的病理分级以及预后呈正相关。Yang等<sup>[54]</sup>和Cai等<sup>[55]</sup>经过研究则证实CD24可能与肝癌的侵袭转移有关, 研究显示CD24过表达的肝癌细胞的转移潜能和侵袭能力明显增强, 因此可以作为肝癌手术患者预后的重要标志。其他的如TGF- $\beta$ 通路成员TBRII、ELF和Smad4的表达缺失, 加之胚胎SC的Nanog, STAT3以及Oct3/4基因同样可能是影响到肝癌预后的指标。

通过对LCSCs表面标志物的深入研究能够揭示肝癌的复发和转移的机制。但由于标志物的表达的复杂性和多样性, 在他们缺失后细胞所表达出来的功能并不能完全被我们掌握, 加之现有指标在不同人群中从前体细胞分化到对肝细胞的功能仍存在争议, 目前特异性强的标志物并没有发现。相信随着研究的深入, 我们可以为判断肝癌的预后以及为靶向治疗找出有效地特异性强的标志物。

## 3 结论

肿瘤的复发和转移是多因素共同作用的结果,



包括了多种遗传因素和表观遗传方面的变异. 尤其是LCSCs表现出来的生物学特性更是与肝癌患者的复发与转移有着密切关系. 目前针对肝癌的治疗, 除了通过手术, 缺乏其他有效的手段, 且手术切除后肝癌的复发与转移率高达70%, 严重影响着患者的预后. 未来对于癌症尤其是肝癌的治疗, 可把主要精力放在针对LCSCs特异性表面标志的靶向治疗上<sup>[56,57]</sup>. 通过对肝癌标志物的研究可以帮助我们筛选出更加适合患者的治疗方案. 目前的研究方向在于使肿瘤细胞产生更少的侵袭性和通过诱导使其定向分化. 特别是此技术在治疗急性早幼粒细胞白血病方面的应用取得了巨大的成功. 全反式维甲酸在治疗急性早幼粒细胞可使90%的患者病情得到缓解, 治愈率高达70%<sup>[58]</sup>. 但是, 靶向治疗的应用也是存在一定程度的争议. 由于肿瘤SC的各项特性我们还没有完全掌握, 使用时出现的结果我们往往不能预见, 这可能会出现诱导分化结果的不确定. 如当使用全反式维甲酸诱导乳腺癌细胞就可以转化成基因型与表型都与血管类似的细胞<sup>[59]</sup>. 因此使用靶向治疗的方法诱导分化LCSCs对于治疗肝癌是一个全新的有前途的领域, 但还需通过努力去确定LCSCs以及其分化途径.

目前针对癌症SC的研究还不多, 对他们的认识还十分有限, 但加大力度发展LCSCs的靶向治疗仍是十分有必要的. 通过对LCSCs的特性、信号通路以及表面标志物的了解, 掌握肝癌复发转移的机制及应用靶向治疗去治愈肝癌迫在眉睫.

#### 4 参考文献

- Lin L, Amin R, Gallicano GI, Glasgow E, Jogunoori W, Jessup JM, Zaslloff M, Marshall JL, Shetty K, Johnson L, Mishra L, He AR. The STAT3 inhibitor NSC 74859 is effective in hepatocellular cancers with disrupted TGF- $\beta$  signaling. *Oncogene* 2009; 28: 961-972
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225-249
- 杨秉辉, 丛文铭, 周晓军, 陈孝平, 杨甲梅, 樊嘉, 王建华, 杨仁杰, 李槐, 蒋国梁, 曾昭冲, 陈敏华, 陈敏山, 梁萍, 吕明德, 罗荣城, 刘鲁明, 秦叔逵, 叶胜龙, 吴孟超, 汤钊猷, 孙燕, 管忠震. 原发性肝癌规范化诊治专家共识. *临床肿瘤学杂志* 2009; 14: 259-269
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108
- Morrison SJ, Kimble J. Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer. *Nature* 2006; 441: 1068-1074
- Morrison SJ, Spradling AC. Stem cells and niches: mechanisms that promote stem cell maintenance throughout life. *Cell* 2008; 132: 598-611
- Mishra L, Banker T, Murray J, Byers S, Thenappan A, He AR, Shetty K, Johnson L, Reddy EP. Liver stem cells and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009; 49: 318-329
- Tang Y, Kitisin K, Jogunoori W, Li C, Deng CX, Mueller SC, Resson HW, Rashid A, He AR, Mendelson JS, Jessup JM, Shetty K, Zaslloff M, Mishra B, Reddy EP, Johnson L, Mishra L. Progenitor/stem cells give rise to liver cancer due to aberrant TGF- $\beta$  and IL-6 signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 2445-2450
- Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001; 414: 105-111
- Rando TA. The immortal strand hypothesis: segregation and reconstruction. *Cell* 2007; 129: 1239-1243
- Tsai RY. A molecular view of stem cell and cancer cell self-renewal. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36: 684-694
- Rossi DJ, Jamieson CH, Weissman IL. Stems cells and the pathways to aging and cancer. *Cell* 2008; 132: 681-696
- Fausto N. Liver regeneration and repair: hepatocytes, progenitor cells, and stem cells. *Hepatology* 2004; 39: 1477-1487
- Michalopoulos GK, DeFrances MC. Liver regeneration. *Science* 1997; 276: 60-66
- Sell S. Heterogeneity and plasticity of hepatocyte lineage cells. *Hepatology* 2001; 33: 738-750
- Dumble ML, Croager EJ, Yeoh GC, Quail EA. Generation and characterization of p53 null transformed hepatic progenitor cells: oval cells give rise to hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2002; 23: 435-445
- Pardal R, Clarke MF, Morrison SJ. Applying the principles of stem-cell biology to cancer. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 895-902
- Quintana E, Shackleton M, Sabel MS, Fullen DR, Johnson TM, Morrison SJ. Efficient tumour formation by single human melanoma cells. *Nature* 2008; 456: 593-598
- Roskams T. Liver stem cells and their implication in hepatocellular and cholangiocarcinoma. *Oncogene* 2006; 25: 3818-3822
- Durnez A, Verslype C, Nevens F, Fevery J, Aerts R, Pirenne J, Lesaffre E, Libbrecht L, Desmet V, Roskams T. The clinicopathological and prognostic relevance of cytokeratin 7 and 19 expression in hepatocellular carcinoma. A possible progenitor cell origin. *Histopathology* 2006; 49: 138-151
- Ye QH, Qin LX, Forgues M, He P, Kim JW, Peng AC, Simon R, Li Y, Robles AI, Chen Y, Ma ZC, Wu ZQ, Ye SL, Liu YK, Tang ZY, Wang XW. Predicting hepatitis B virus-positive metastatic hepatocellular carcinomas using gene expression profiling and supervised machine learning. *Nat Med* 2003; 9: 416-423
- Glinisky GV. "Stemness" genomics law governs clinical behavior of human cancer: implications for decision making in disease management. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2846-2853
- Artavanis-Tsakonas S, Rand MD, Lake RJ. Notch signaling: cell fate control and signal integration in development. *Science* 1999; 284: 770-776
- Artavanis-Tsakonas S, Matsuno K, Fortini ME. Notch signaling. *Science* 1995; 268: 225-232
- Androutsellis-Theotokis A, Leker RR, Soldner F, Hoepfner DJ, Ravin R, Poser SW, Rueger MA, Bae SK, Kittappa R, McKay RD. Notch signalling regulates stem cell numbers in vitro and in vivo. *Nature*

#### ■应用要点

本文从肝癌干细胞的来源、信号通路、标志物方面阐述其与肝癌转移和复发的关系, 为未来针对肝癌的靶向治疗提供理论依据.

## ■同行评价

本文内容全面详实, 有助于读者对肝癌干细胞和肝癌复发转移加深了解。

- 2006; 442: 823-826
- 26 Tien AC, Rajan A, Bellen HJ. A Notch updated. *J Cell Biol* 2009; 184: 621-629
- 27 Nickoloff BJ, Osborne BA, Miele L. Notch signaling as a therapeutic target in cancer: a new approach to the development of cell fate modifying agents. *Oncogene* 2003; 22: 6598-6608
- 28 Nijjar SS, Crosby HA, Wallace L, Hubscher SG, Strain AJ. Notch receptor expression in adult human liver: a possible role in bile duct formation and hepatic neovascularization. *Hepatology* 2001; 34: 1184-1192
- 29 Giovannini C, Lacchini M, Gramantieri L, Chieco P, Bolondi L. Notch3 intracellular domain accumulates in HepG2 cell line. *Anticancer Res* 2006; 26: 2123-2127
- 30 Gramantieri L, Giovannini C, Lanzi A, Chieco P, Ravaioli M, Venturi A, Grazi GL, Bolondi L. Aberrant Notch3 and Notch4 expression in human hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2007; 27: 997-1007
- 31 Gao J, Chen C, Hong L, Wang J, Du Y, Song J, Shao X, Zhang J, Han H, Liu J, Fan D. Expression of Jagged1 and its association with hepatitis B virus X protein in hepatocellular carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 356: 341-347
- 32 Qi R, An H, Yu Y, Zhang M, Liu S, Xu H, Guo Z, Cheng T, Cao X. Notch1 signaling inhibits growth of human hepatocellular carcinoma through induction of cell cycle arrest and apoptosis. *Cancer Res* 2003; 63: 8323-8329
- 33 Wang C, Qi R, Li N, Wang Z, An H, Zhang Q, Yu Y, Cao X. Notch1 signaling sensitizes tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells by inhibiting Akt/Hdm2-mediated p53 degradation and up-regulating p53-dependent DR5 expression. *J Biol Chem* 2009; 284: 16183-16190
- 34 Espada J, Calvo MB, Díaz-Prado S, Medina V. Wnt signalling and cancer stem cells. *Clin Transl Oncol* 2009; 11: 411-427
- 35 Shimizu H, Julius MA, Giarre M, Zheng Z, Brown AM, Kitajewski J. Transformation by Wnt family proteins correlates with regulation of beta-catenin. *Cell Growth Differ* 1997; 8: 1349-1358
- 36 Hatsell S, Rowlands T, Hiremath M, Cowin P. Beta-catenin and Tcfs in mammary development and cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2003; 8: 145-158
- 37 Micsenyi A, Tan X, Sneddon T, Luo JH, Michalopoulos GK, Monga SP. Beta-catenin is temporally regulated during normal liver development. *Gastroenterology* 2004; 126: 1134-1146
- 38 Tan X, Behari J, Cieply B, Michalopoulos GK, Monga SP. Conditional deletion of beta-catenin reveals its role in liver growth and regeneration. *Gastroenterology* 2006; 131: 1561-1572
- 39 Laurent-Puig P, Legoix P, Bluteau O, Belghiti J, Franco D, Binot F, Monges G, Thomas G, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Genetic alterations associated with hepatocellular carcinomas define distinct pathways of hepatocarcinogenesis. *Gastroenterology* 2001; 120: 1763-1773
- 40 Taniguchi K, Roberts LR, Aderca IN, Dong X, Qian C, Murphy LM, Nagorney DM, Burgart LJ, Roche PC, Smith DJ, Ross JA, Liu W. Mutational spectrum of beta-catenin, AXIN1, and AXIN2 in hepatocellular carcinomas and hepatoblastomas. *Oncogene* 2002; 21: 4863-4871
- 41 Ishizaki Y, Ikeda S, Fujimori M, Shimizu Y, Kurihara T, Itamoto T, Kikuchi A, Okajima M, Asahara T. Immunohistochemical analysis and mutational analyses of beta-catenin, Axin family and APC genes in hepatocellular carcinomas. *Int J Oncol* 2004; 24: 1077-1083
- 42 Park JY, Park WS, Nam SW, Kim SY, Lee SH, Yoo NJ, Lee JY, Park CK. Mutations of beta-catenin and AXIN I genes are a late event in human hepatocellular carcinogenesis. *Liver Int* 2005; 25: 70-76
- 43 Ma S, Chan KW, Hu L, Lee TK, Wo JY, Ng IO, Zheng BJ, Guan XY. Identification and characterization of tumorigenic liver cancer stem/progenitor cells. *Gastroenterology* 2007; 132: 2542-2556
- 44 Harada N, Oshima H, Katoh M, Tamai Y, Oshima M, Taketo MM. Hepatocarcinogenesis in mice with beta-catenin and Ha-ras gene mutations. *Cancer Res* 2004; 64: 48-54
- 45 Tang Y, Katuri V, Dillner A, Mishra B, Deng CX, Mishra L. Disruption of transforming growth factor-beta signaling in ELF beta-spectrin-deficient mice. *Science* 2003; 299: 574-577
- 46 Yi SY, Nan KJ. Tumor-initiating stem cells in liver cancer. *Cancer Biol Ther* 2008; 7: 325-330
- 47 Yang ZF, Ho DW, Ng MN, Lau CK, Yu WC, Ngai P, Chu PW, Lam CT, Poon RT, Fan ST. Significance of CD90+ cancer stem cells in human liver cancer. *Cancer Cell* 2008; 13: 153-166
- 48 Yang ZF, Ngai P, Ho DW, Yu WC, Ng MN, Lau CK, Li ML, Tam KH, Lam CT, Poon RT, Fan ST. Identification of local and circulating cancer stem cells in human liver cancer. *Hepatology* 2008; 47: 919-928
- 49 Yang GH, Fan J, Xu Y, Qiu SJ, Yang XR, Shi GM, Wu B, Dai Z, Liu YK, Tang ZY, Zhou J. Osteopontin combined with CD44, a novel prognostic biomarker for patients with hepatocellular carcinoma undergoing curative resection. *Oncologist* 2008; 13: 1155-1165
- 50 Endo K, Terada T. Protein expression of CD44 (standard and variant isoforms) in hepatocellular carcinoma: relationships with tumor grade, clinicopathologic parameters, p53 expression, and patient survival. *J Hepatol* 2000; 32: 78-84
- 51 Jha RK, Ma Q, Chen S, Sha H, Ding S. Relationship of fibronectin and CD44v6 expression with invasive growth and metastasis of liver cancer. *Cancer Invest* 2009; 27: 324-328
- 52 Yin S, Li J, Hu C, Chen X, Yao M, Yan M, Jiang G, Ge C, Xie H, Wan D, Yang S, Zheng S, Gu J. CD133 positive hepatocellular carcinoma cells possess high capacity for tumorigenicity. *Int J Cancer* 2007; 120: 1444-1450
- 53 Song W, Li H, Tao K, Li R, Song Z, Zhao Q, Zhang F, Dou K. Expression and clinical significance of the stem cell marker CD133 in hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1212-1218
- 54 Yang XR, Xu Y, Yu B, Zhou J, Li JC, Qiu SJ, Shi YH, Wang XY, Dai Z, Shi GM, Wu B, Wu LM, Yang GH, Zhang BH, Qin WX, Fan J. CD24 is a novel predictor for poor prognosis of hepatocellular carcinoma after surgery. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 5518-5527
- 55 Cai MY, Xu YF, Qiu SJ, Ju MJ, Gao Q, Li YW, Zhang BH, Zhou J, Fan J. Human leukocyte antigen-G protein expression is an unfavorable prognostic predictor of hepatocellular carcinoma following curative resection. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 4686-4693
- 56 Spira AI, Carducci MA. Differentiation therapy. *Curr Opin Pharmacol* 2003; 3: 338-343
- 57 Miletto-González KE, Chen S, Muthukumaran N,

- Saglimbeni GN, Wu X, Yang J, Apolito K, Shih WJ, Hait WN, Rodríguez-Rodríguez L. The CD44 receptor interacts with P-glycoprotein to promote cell migration and invasion in cancer. *Cancer Res* 2005; 65: 6660-6667
- 58 Massard C, Deutsch E, Soria JC. Tumour stem cell-targeted treatment: elimination or differentiation. *Ann Oncol* 2006; 17: 1620-1624
- 59 Endo Y, Deonauth K, Prahalad P, Hoxter B, Zhu Y, Byers SW. Role of Sox-9, ER81 and VE-cadherin in retinoic acid-mediated trans-differentiation of breast cancer cells. *PLoS One* 2008; 3: e2714

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 招聘生物医学编辑部主任

**本刊讯** 百世登出版集团(Baishideng Publishing Group Co., Limited, BPG)已经为各位编辑部主任搭建好整体架构, 希望培养出对编辑与出版行业真正感兴趣甚至愿意将其作为终身事业的专业人才, 成为BPG的核心人物. 欢迎应届毕业生加盟BPG团队, 请将您的简历E-mail发至: j.l.li@wjgnet.com

#### ■ 工作职责

- 1 贯彻执行员工手册、编辑手册、编委手册和作者手册.
- 2 根据作者指南及学科发展动向和读者的需求, 制订期刊的总体发展规划, 负责编辑、出版、发行和经营管理.
- 3 策划年度编委会成员的社论和专题亮点等栏目约稿, 并按照计划负责监督落实.
- 4 负责期刊同行评议和定稿会, 按期编排、加工, 发排稿件, 发排后参与校对或审核校样、核红、签字付印.
- 5 组织期刊印刷版或网络版出版后审读, 发现问题及时修改.

#### ■ 职位要求

硕士及以上学历, 具有生物医学专业学科背景及丰富的写作和发表生物医学文章者优先录用.

#### ■ 薪资待遇面议

#### ■ 培训流程

第一步学习手册; 第二步编务; 第三步排版制作; 第四步编辑; 第五步投稿办公系统操作; 第六步期刊网络系统学习; 第七步期刊管理培训; 第八步BPG管理委员会考核; 第九步考核通过后正式签订劳动合同, 并颁发编辑部主任聘任书.