

肿瘤干细胞相关信号通路在胃癌发生发展中的研究进展

席小龙, 姜波健, 俞继卫

■背景资料

胃癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一, 最新统计数据表明, 胃癌在癌症相关肿瘤死亡中居第3位。胃癌的发病率高、进展快, 手术治疗后易复发和转移成为胃癌治疗的难题。胃癌干细胞相关信号通路的改变是导致胃癌侵袭、转移及化疗耐药的主要原因。

席小龙, 姜波健, 俞继卫, 上海交通大学医学院附属第三人民医院普外一科 上海市 201900

席小龙, 安徽省蚌埠医学院研究生部 安徽省蚌埠市 233000

席小龙, 硕士, 主要从事胆囊癌和胃癌的临床和基础研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81101850

上海市教育委员会基金资助项目, No. 12YZ047

作者贡献分布: 席小龙负责文献收集和初稿撰写; 姜波健负责初稿修改; 俞继卫负责文章终审和修改。

通讯作者: 俞继卫, 副主任医师, 201900, 上海市宝山区漠河路280号, 上海交通大学医学院附属第三人民医院普外一科。

jiweiyu919@hotmail.com

收稿日期: 2013-11-07 修回日期: 2013-12-10

接受日期: 2013-12-15 在线出版日期: 2014-02-08

Cancer stem cell-related signaling pathways in development of gastric cancer

Xiao-Long Xi, Bo-Jian Jiang, Ji-Wei Yu

Xiao-Long Xi, Bo-Jian Jiang, Ji-Wei Yu, Department of General Surgery, No. 3 People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201900, China

Xiao-Long Xi, Graduate School of Bengbu Medical College, Bengbu 233000, Anhui Province, China

Supported by: the National Natural Science Foundation of China, No. 81101850; the Shanghai Municipal Education Commission Funded Project, No. 12YZ047

Correspondence to: Ji-Wei Yu, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, No. 3 People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, 280 Mohe Road, Baoshan District, Shanghai 201900, China. jiweiyu919@hotmail.com

Received: 2013-11-07 Revised: 2013-12-10

Accepted: 2013-12-15 Published online: 2014-02-08

Abstract

Cancer stem cells are a subset of cancer cells with self-renewal and differentiation capacity. They play an important role in gastric carcinogenesis, proliferation, migration, invasion and metastasis and are involved in resistance to chemotherapy. Numerous studies indicate that stem cell-related signaling pathways (such as Wnt, Notch, Hedgehog, PI3K, and BMP) are activated in the occurrence and development of gastric cancer. Inhibition of tumor self-renewal-related signaling pathways can significantly improve the prognosis of patients with gastric cancer. In this paper we will review the roles of these cancer stem cell-related signaling pathways in gastric cancer.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Cancer stem cells; Wnt; Notch; Hedgehog; PI3K/AKT; BMP

Xi XL, Jiang BJ, Yu JW. Cancer stem cell-related signaling pathways in development of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(4): 494-500 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/494.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i4.494>

摘要

肿瘤干细胞是肿瘤组织中一群具有自我更新和多向分化能力的干细胞亚群。胃癌干细胞在胃癌的发生、增殖、迁移、侵袭及转移中起重要作用, 并参与了化疗耐药。大量的研究表明干细胞相关信号通路(如: Wnt、Notch、Hedgehog、PI3K/AKT和BMP等)在胃癌的发生与发展中被激活。抑制相肿瘤自我更新相关信号通路则明显改善胃癌患者的预后。本文就上述肿瘤干细胞相关信号通路在胃癌中的作用研究作一综述。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肿瘤干细胞; Wnt; Notch; Hedgehog; PI3K; BMP

核心提示: 本文着重阐述了肿瘤干细胞相关信号通路(Wnt、Notch、Hedgehog、PI3K/AKT和BMP)在胃癌的发生发展、侵袭转移及化疗耐药中的作用, 并阐述了这些通路与胃癌干细胞的关系, 为胃癌治疗提供了新的思路及治疗策略。

席小龙, 姜波健, 俞继卫. 肿瘤干细胞相关信号通路在胃癌发生发展中的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(4): 494-500 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/494.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i4.494>

0 引言

在实体肿瘤中存在小部分具有干细胞特性即自我更新和多向分化能力的干细胞亚群, 这部分细胞亚群被称为肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs). CSCs在一定条件下, 可以分化成多种功

■同行评议者

徐浹, 副主任医师, 上海复旦大学附属中山医院



能细胞. 肿瘤干细胞最早由Dick等^[1]在白血病的研究中得到证实, 后来相继有研究报导在体内多种器官实体瘤中发现肿瘤干细胞, 如: 结肠癌、肝癌及脑肿瘤^[2-4]. 肿瘤干细胞对肿瘤的存活、增殖、转移、复发及化疗耐药性中都有着重要影响. 大量研究表明肿瘤干细胞相关信号通路(如: Wnt、Notch和Hedgehog等)与胃癌的发生与发展有密切关系^[5-7]. 肿瘤干细胞相关信号转导通路的阐明, 必将给肿瘤干细胞的治疗带来新的希望, 从而最终治愈肿瘤.

1 胃癌干细胞

寻找胃癌干细胞(gastric cancer stem cells, GC-SCs)特异性标志物或基因一直是胃癌研究的重点. 最近国外研究初步显示, CD133、CD44、Musashi-1及 β 1-integrin等可能是胃肠肿瘤干细胞候选标志物, 这些标志物阳性的肿瘤细胞与其他普通肿瘤细胞相比, 在动物体内具有更高的致癌潜能, 在体外则具有较高的增殖、克隆形成能力及侵袭能力.

最早关于胃癌干细胞的来源目前有两种观点: 一种是胃癌干细胞来源于正常的胃干细胞(gastric stem cells, GSCs), 另一种观点认为胃癌干细胞起源于骨髓源性细胞(bone marrow derived cells, BMDCs). 胃癌干细胞研究主要使用CD133、CD44等作为胃癌干细胞表面标志物. Hashimoto等^[8]在对189例胃癌患者的研究中发现, 在细胞质阳性表达CD133的胃癌细胞与阴性表达的胃癌细胞相比具有更高的致癌能力, 并与癌症的进展、化疗耐药、复发及预后呈正相关. 研究还表明CD133的表达与缺氧诱导因子1- α (hypoxia inducible factor 1- α , HIF1- α)的表达相关. 而Lee等^[9]研究发现CD133的表达与化疗耐药和胃癌复发有关. Zieker等^[10]在对MKN45胃癌细胞株的研究时发现, 当把分选后的胃癌细胞接种到裸鼠体内观测肿瘤的形成时, CD44⁺组可在体内形成肿瘤, 而CD44⁻组则不能成瘤^[10]. Takaishi等^[11]研究发现, 在胃癌细胞株MKN-45、MKN-74和NCI-N87中, CD44⁺组细胞具有干细胞的自我更新和产生有差异的后代的能力, 并能产生CD44⁻细胞. 而当使用shRNA干扰CD44⁺细胞后, 其克隆球形成能力明显降低, 克隆球体积与未干扰组比明显缩小. 而CD44⁻细胞的致瘤和成瘤能力明显低于CD44⁺组.

2 相关信号传导通路

微环境中产生的信号通路(Wnt、Hedgehog、

Notch、PI3K和BMP信号通路等)调控胃干细胞特性、细胞的迁移及分化. 多种复杂因素(PI3K/AKT信号通路、Wnt信号通路异常等)导致胃干细胞恶性转化为胃肿瘤干细胞, 后者无限制的克隆化是启动胃癌发生、发展的关键所在.

2.1 Notch信号通路 哺乳动物Notch通路包括一个保守的跨膜受体家族(Notch1-4)和一些与之相互作用的特异性配体(DLL1、DLL3、DLL4、Jagged1和Jagged2), 通过配受体见得相互作用进而调节细胞的命运. Notch受体是一种跨膜蛋白, 含有一个细胞外段(可与表皮生长因子样配体结合)和一个细胞内段(intracellular domain, ICD). Notch配体也是一种跨膜转运蛋白, 因此Notch信号通路的激活发生在细胞间的直接接触. 将Notch配体结合到Notch受体胞外部分后触发两个连续的蛋白水解酶(a disintegrin and metalloprotease, ADAM酶和 γ -分泌酶)裂解受体, 释放一个活跃的细胞内段(notch intracellular domain, NICD). NICD是Notch受体的活化形式, 可以转移到细胞核, 在细胞核NICD被装配成一个大的转录激活复合物并与保守的转录因子CSL相互作用, 激活CSL依赖的下游基因转录, 如: *HES/HEY*、*NF- κ B*、*PI3K*、*AKT*、*cyclinD1*、*p21*和*p27*^[12]. Notch信号通路在许多肿瘤的自我更新中的作用已被证实, 如乳腺癌、成神经管细胞瘤、胰腺癌^[13]. 虽然在胃癌干细胞中没有直接的证据支持Notch的作用, 但Notch信号的异常激活被发现. 大约75%的早期胃癌表达Notch配体Jagged1, 并与胃癌的组织侵犯及患者的生存率相关^[5]. 该研究还发现Notch信号促进胃癌细胞的集落形成、迁移和侵袭部分是通过环氧化酶2(cyclooxygenase-2, Cox-2)起作用的. 另外一项研究^[14]显示Notch信号通过表达Twist和信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription, STAT3)促进胃癌的发展. Yao等^[15]在研究研究胃癌细胞株SGC7901时发现, 细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)抑制剂PD98059可增强组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitor, HDACI)曲古抑菌素A(trichostatin A, TSA)诱导的细胞生长停滞、细胞凋亡和*p21WAF1/CIP1*基因活化. 因此, PD98059联合TSA可为胃癌患者提供一个新的治疗策略. 另有研究表明, CD44⁺胃癌干细胞与CD44⁻胃癌细胞相比, 增殖能力增加, 而增殖能力的增加与Notch1的高表达有关. 另外CD44⁺胃癌干细胞有更强的体外克隆球形成, 更高的体

■研究前沿

本文主要探讨了肿瘤干细胞相关信号通路的激活在胃癌发生发展中的作用, 阐明了相关通路在胃癌中的作用机制, 可为胃癌的治疗提供一定的参考价值.

■创新盘点

本文重点详细介绍了Wnt、Notch、Hedgehog、PI3K/AKT和BMP信号通路在胃癌中的最新研究进展,信号通路阐述较齐全、新颖,基本代表了目前的最新研究结果。

内致癌能力,并与微血管密度相关。而榄香烯 β 在体外可通过抑制Notch1抑制胃癌干细胞的生长,在体内通过干扰Notch1的表达抑制肿瘤的生长并减少肿瘤的血管浸润^[16]。

2.2 Wnt信号通路 Wnt通路有两条,一条是经典的Wnt通路,Wnt信号通过 β -连环蛋白通路参与决定细胞的命运。另一条非经典Wnt信号通路,Wnt信号通过一个独立的 β -连环蛋白通路,参与细胞的运动和极性。虽然很多研究显示了其在胚胎行程中的重要作用,但很少有关于其在癌干细胞生物学中作用的研究。在经典的Wnt信号通路中,Wnt配体结合受体复合物Frizzled和LRP5/6(低密度脂蛋白受体家族成员),稳定 β -连环蛋白信号。在没有Wnt信号时, β -连环蛋白结合于蛋白APC和Axin上,形成一个降解复合物。在降解复合物的参与下, β -连环蛋白连续地被CK1和GSK3 β 上保守的丝氨酸和苏氨酸残基的磷酸化。磷酸化的信号募集含 β -TrCP的E3泛素连接酶, β -连环蛋白随后被相关蛋白水解酶水解。在存在Wnt信号时,Wnt结合Frizzled/LRP5/6受体复合物,激活蛋白Dishevelled(Dvl),Dvl可阻断降解复合物的形成,从而阻止了 β -连环蛋白的磷酸化而保持了其稳定性,使 β -连环蛋白在细胞质中积累。细胞质中积累的 β -连环蛋白易位到细胞核内,取代阻遏蛋白Groucho和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC),并与TCF/LEF转录因子结合,激活Wnt相关靶基因(如*c-myc*、*cyclinD1*)的表达。Wnt信号通路在肿瘤干细胞自我更新能力中的重要作用已经在多种恶性肿瘤中被证实,如结肠癌、乳腺癌、白血病^[17]。Cai等^[6]研究发现,使用Wnt信号通路抑制剂DKK-1可降低胃癌MKN-45细胞系干细胞克隆球中细胞的自我更新能力,而使用Wnt通路激活剂氯化锂则可提高胃癌干细胞的自我更新能力。Oshima等^[18]对小鼠动物实验的研究表明Wnt信号通路在胃癌的发展中起重要作用。该研究发现携带K19-Wnt1的转基因小鼠在胃黏膜表达WNT1,使用角蛋白19(keratin 19, K19)启动子,显著地抑制癌前病变上皮细胞的分化。而携带K19-Wnt1/C2mE复合基因的小鼠在胃组织中表达Cox-2和其下游的分子微粒体前列腺素E合酶1(microsomal prostaglandin E synthase-1, mPGES-1),使胃的黏液细胞出现化生,进一步出现非典型增生及胃肿瘤。最近一项研究表明,携带Wnt通路拮抗基因Dickkopf-1(DKK1)的腺病毒Ad5/35-DKK1转染CD44⁺细胞后,可有效的抑

制内源性的Wnt信号的表达。DKK1的过表达抑制CD44⁺细胞的生存、克隆球形成和侵袭能力,而这种抑制作用可被GSK-3特异性抑制剂BIO-acetoxime逆转。更重要的是,引入DKK1可消除CD44⁺细胞的体内成瘤能力。而腺病毒Ad5/35-DKK1对正常组织起源细胞只有很小的不良反应^[19]。Huang等^[20]发现,促红细胞生成肝细胞A2(*EphA2*)基因可通过Wnt通路促进胃癌细胞出现上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)。该研究发现在胃癌细胞系SGC7901和AGS中,过表达EphA2可上调EMT相关基因(如:*N-cadherin*、*Snail*和 β -catenin)的表达,降低E-cadherin的表达,与此同时Wnt通路靶基因*TCF4*、*Cyclin-D1*和*c-Myc*表达也增加,而使用EphA2的特异性shRNA干扰后得出了相反的结果。另外,在EphA2过表达组中使用Wnt通路抑制剂XAV939降低Wnt通路相关蛋白表达的同时可降低EphA2及EMT相关蛋白的过表达,而在EphA2沉默组使用Wnt通路激活剂LiCl可增加EphA2及EMT相关蛋白的表达。

2.3 Hedgehog信号通路 Hedgehog(Hh)信号通路最初在果蝇的胚胎发育研究中被发现。哺乳动物Hh通路包括Sonic(SHH)、Desert(DHH)和Indian(IHH)3种配体,细胞膜受体Patched(PTCH1/2)、G蛋白偶联受体、信号转导蛋白Smoothened(SMO)和下游基因表达调节蛋白GLI1、GLI2和GLI3。在没有Hh信号存在时,GLIs为信号通路的抑制剂。在没有相关配体存在时,PTCH1抑制SMO,阻断GLI的调节作用。当Hh配体与受体PTCH结合时,可释放被抑制的信号转导蛋白SMO,SMO进而诱导GLI的表达。GLIs作为激活剂或抑制剂调节相关蛋白(如:*c-myc*和*cyclinD1*等)的表达。Hh信号在癌症干细胞中的作用已经在许多癌症,包括多发性骨髓瘤、胶质母细胞瘤、胰腺癌等被描述^[21]。而在胃癌中,Song等^[22]研究表明,Hh信号在维持胃癌干细胞特性中起重要作用。他们发现在胃癌肿瘤干细胞球落中Hh信号过表达,应用环杷明或5E1抗体干扰Hh信号通路可降低胃癌细胞的自我更新能力。Zhang等^[7]从胃癌细胞株AGS中分离提取的CD44⁺CD24⁺胃癌细胞具有自我更新和多向分化潜能,而且与CD44⁺CD24⁺对照组相比表达Hh通路信号分子(包括SHH、PTCH1和GLI3)升高。另外一项在对41例胃癌患者的胃癌组织标本研究中发现^[23],Hh信号通路的激活与胃癌患者的预后有关。该研究显示在癌组织中的免疫组织化

学中, Hh信号通路相关分子表达增高, 但与肿瘤的临床病理因素没有显著的相关性. PTCH1与肿瘤分化型患者的不良预后相关. SHH和PTCH1 mRNA水平高与不良预后相关, 多因素分析显示PTCH1 mRNA水平升高是肝转移的独立预后因素. 大量研究表明Hh信号的过度表达促进胃癌细胞的增殖和生存, 而且与胃癌的低分化、侵袭性呈正相关^[24-26]. Lee等^[27]发现, 512例胃癌患者组织样本中分别有105例(20.0%)、83例(16.3%)、130例(25.5%)、61例(12.0%)和206例(40.8%)阳性表达*IHH*、*PTCH1*、*GLI2*、*SMO*和*FOXA2*基因. PTCH1在中高等分化程度胃管状腺癌、肠型胃癌和分期较低的胃癌中表达较高, GLI2与淋巴管血管浸润及肠型胃癌的发生相关. 多变量分析研究发现癌肿分期高和PTCH1阴性表达分别是胃癌患者低总体生存率的独立影响因素($P<0.001$, 0.045). 而*IHH*、*SMO*和*FOXA2*的表达与肿瘤的临床病理分期及对患者预后的影响无统计学意义. 另有研究发现人硫酸酯酶1(HSulf-1)可通过抑制Hh通路抑制胃癌细胞株MKN28细胞的增殖和生长. HSulf-1可抑制GLI介导的转录并下调Hh包括*GLI1*、*PTCH1/2*、*HHIP*、*CCND1*、*C-myc*和*BCL-2*等下游靶基因的表达^[28].

2.4 PI3K/AKT信号通路 PI3K/AKT通路即磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B信号通路. PI3K是细胞内重要的信号转导分子, 主要由催化亚基P110和调节亚基P85组成. AKT即蛋白激酶B, 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶. 在生长因子、细胞因子、激素等细胞外信号刺激作用下, PI3K被激活, 使细胞膜磷脂肌醇磷酸化, 产生3,4二磷酸磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol biphosphate, PIP2)、3,4,5三磷酸磷脂酰肌醇(PIP3), PIP2、PIP3作为第二信使在细胞质内与AKT结合, 促进AKT的Ser473和Thr308位点磷酸化而激活AKT, 激活的AKT通过促进mTOR、BAD、GSK3、Caspase3等下游底物的磷酸化而发挥生物学效应, 如细胞增殖、凋亡等. 在肝细胞癌、乳腺癌、胶质瘤、急性髓系白血病等肿瘤中, PI3K/AKT信号通路参与了肿瘤干细胞的增殖、分化及化疗耐药^[29-32]. 在胃癌中, PI3K/AKT信号通路的激活与抑制与胃癌细胞的增殖、化疗耐药等密切相关. Dun等^[33]研究发现, 霉酚酸通过抑制PI3K/AKT/mTOR通路的激活抑制胃癌细胞株AGS的细胞增殖. 而在胃癌细胞株SGC7901、AGS中, 高表达磷酸化的AKT可因细胞黏附分

子L1(*L1cam*)基因的干扰而降低, 而在细胞株HGC27、MKN28中, 低表达磷酸化的AKT可因*L1cam*基因的过表达而上调. 裸鼠体内实验显示, *L1cam*促进肿瘤细胞的侵袭及迁移作用可因干扰*L1cam*的表达或用LY294002(PI3K抑制剂)抑制PI3K/AKT激活而被抑制^[34]. 另有研究表明, 用LY294002抑制AKT的表达可恢复胃癌细胞因转录因子FOXO1的过表达而导致的顺铂耐药^[35]. 在幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染相关的胃癌细胞株AGS中, 含缬酪蛋白通过PI3K/AKT通路降低细胞的监管作用而逃避细胞凋亡^[36].

2.5 BMP信号通路 BMP即骨髓形态发生蛋白(bone morphogenetic protein), 属于转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)超家族的成员之一, 分布于人体多种组织及细胞中. BMP与BMP受体的细胞膜外结构域结合, 激活SMAD1、5、8蛋白, 随后结合SMAD4蛋白形成SMAD蛋白复合物, 进入细胞核与转录因子结合调节基因的表达. BMP信号通路的激活与肺癌^[37]、乳腺癌^[38]、肾细胞癌^[39]、结直肠癌^[40]等密切相关. 在胃癌中, Zhang等^[41]研究表明, BMP-2可抑制胃癌细胞的生长, 使G₁期细胞增加, 使S期的细胞减少. 另有报道显示, 在弥漫型胃癌中, BMP-2和BMP-4的表达抑制细胞的增殖^[42]. 在对胃癌侵袭及转移的研究中, Kang等^[43]研究发现PI3K/AKT、ERK通路参与了BMP-2介导的胃癌细胞运动及侵袭. 最新一项研究发现, 在巨噬细胞与胃癌细胞共培养时, 巨噬细胞可通过TGF- β /BMPs通路上调胃癌细胞侵袭相关基因的表达而提高胃癌的侵袭能力, 而抑制TGF- β /BMPs通路则下调胃癌细胞侵袭相关基因的表达及胃癌的侵袭能力^[44].

3 肿瘤微环境与胃癌

肿瘤微环境由多种细胞(如间充质细胞、血管内皮细胞、肿瘤相关成纤维细胞、脂肪细胞、炎症细胞等)、细胞外基质及多种细胞生长因子、趋化因子、激素、酶等组成. 目前越来越多的研究表明, 胃癌微环境与胃癌的发生发展及胃癌干细胞通路的激活密切相关. Donnelly等^[45]发现, 激活SHH通路可介导骨髓源性间充质干细胞(bone-marrow-derived mesenchymal stem cells, BM-MSCs)的增殖, 并可促使其转移到胃上皮, 促进胃癌的发展^[46]. 另有研究研究表明, BM-MSCs可激活WNT和TGF- β 信号通路, 为胃癌干

■应用要点

通过本文的研究, 可为胃癌的临床治疗提供新的思路, 比如使用化疗药物联合信号通路抑制剂治疗耐药性胃癌.

■同行评价
本文具有一定指
导意义。

细胞特性的维持及胃癌的发展提供有利的肿瘤微环境。

4 *H. pylori*与胃癌

*H. pylori*是一种螺旋状、革兰染色阴性的微需氧菌,定居于几乎一半人类的胃上皮细胞中。*H. pylori*感染胃上皮细胞可导致急性胃炎,进一步发展可导致慢性胃炎、肠上皮化生,最终导致了胃癌的发生^[47,48]。有报道表明*H. pylori*与CSCs相互作用调节胃癌的发生与发展^[49]。最新研究发现,*H. pylori*可通过细胞毒素相关基因A(cytotoxin-associated gene A, *CagA*)的表达促进胃上皮细胞出现EMT,并表达肿瘤干细胞标志物CD44,感染*H. pylori*的胃上皮细胞的迁移、侵袭能力增强。在体外,只在*H. pylori*诱导的CD44⁺细胞出现间质细胞表型,而CD44⁻细胞中没有出现间质细胞表型。小鼠体内试验显示,与CD44⁻细胞相比,CD44⁺细胞具有更高的成瘤能力^[50]。

5 结论

通过寻找特异性干细胞标志物如CD133、CD44等分离筛选胃癌干细胞并针对性消除这些细胞有利于胃癌的治疗。已有很多证据表明在胃癌中多种信号转导通路的调节出现异常。然而这些信号通路在胃癌发生发展中的相对重要性以及激活时间先后顺序仍未研究透彻。这些细胞信号通路的激活或抑制导致多种胃癌恶性表型的发生发展,如细胞增殖力的增加、细胞抗凋亡和侵袭力的增强。阐明这些信号通路的激活时间及作用机制,有助于抗胃癌药物的开发及应用。胃癌细胞中信号转导系统是一个复杂的、相互作用的网络体系,目前大部分靶向治疗药物一般仅能针对一个靶点发挥效应,疗效都不确切,因此多靶点联合用药将是胃癌分子靶向治疗的热点研究方向。因此我们预测,依据不同类型胃癌的信号通路异常改变,针对性地通过靶向治疗同时抑制多种信号通路可能会提高胃癌治疗的效果,改善患者的生存和预后,并且可能阻止胃癌化疗耐药性的发生及发展。

6 参考文献

- 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 [PMID: 9212098]
- Cai Z, Ke J, He X, Yuan R, Chen Y, Wu X, Wang L, Wang J, Lan P, Wu X. Significance of mTOR Signaling and Its Inhibitor Against Cancer Stem-Like Cells in Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2014; 21:

- 179-188 [PMID: 23907312]
- Wilson GS, Hu Z, Duan W, Tian A, Wang XM, McLeod D, Lam V, George J, Qiao L. Efficacy of using cancer stem cell markers in isolating and characterizing liver cancer stem cells. *Stem Cells Dev* 2013; 22: 2655-2664 [PMID: 23638793 DOI: 10.1089/scd.2012.0703]
- Choi SA, Lee JY, Phi JH, Wang KC, Park CK, Park SH, Kim SK. Identification of brain tumour initiating cells using the stem cell marker aldehyde dehydrogenase. *Eur J Cancer* 2014; 50: 137-149 [PMID: 24103144 DOI: 10.1016/j.ejca.2013.09.004]
- Yeh TS, Wu CW, Hsu KW, Liao WJ, Yang MC, Li AF, Wang AM, Kuo ML, Chi CW. The activated Notch1 signal pathway is associated with gastric cancer progression through cyclooxygenase-2. *Cancer Res* 2009; 69: 5039-5048 [PMID: 19491270 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4021]
- Cai C, Zhu X. The Wnt/ β -catenin pathway regulates self-renewal of cancer stem-like cells in human gastric cancer. *Mol Med Rep* 2012; 5: 1191-1196 [PMID: 22367735 DOI: 10.3892/mmr.2012.802]
- Zhang C, Li C, He F, Cai Y, Yang H. Identification of CD44⁺CD24⁺ gastric cancer stem cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137: 1679-1686 [PMID: 21882047 DOI: 10.1007/s00432-011-1038-5]
- Hashimoto K, Aoyagi K, Isobe T, Kouhiji K, Shirouzu K. Expression of CD133 in the cytoplasm is associated with cancer progression and poor prognosis in gastric cancer. *Gastric Cancer* 2014; 17: 97-106 [PMID: 23558457]
- Lee HH, Seo KJ, An CH, Kim JS, Jeon HM. CD133 expression is correlated with chemoresistance and early recurrence of gastric cancer. *J Surg Oncol* 2012; 106: 999-1004 [PMID: 22674531 DOI: 10.1002/jso.23178]
- Zieker D, Bühler S, Ustündag Z, Königsrainer I, Manncke S, Bajaeifer K, Vollmer J, Fend F, Northoff H, Königsrainer A, Glatzle J. Induction of tumor stem cell differentiation--novel strategy to overcome therapy resistance in gastric cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398: 603-608 [PMID: 23412594 DOI: 10.1007/s00423-013-1058-5]
- Takaishi S, Okumura T, Tu S, Wang SS, Shibata W, Vigneshwaran R, Gordon SA, Shimada Y, Wang TC. Identification of gastric cancer stem cells using the cell surface marker CD44. *Stem Cells* 2009; 27: 1006-1020 [PMID: 19415765 DOI: 10.1002/stem.30]
- Wang Z, Li Y, Sarkar FH. Notch signaling proteins: legitimate targets for cancer therapy. *Curr Protein Pept Sci* 2010; 11: 398-408 [PMID: 20491628]
- Pannuti A, Foreman K, Rizzo P, Osipo C, Golde T, Osborne B, Miele L. Targeting Notch to target cancer stem cells. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 3141-3152 [PMID: 20530696 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2823]
- Hsu KW, Hsieh RH, Huang KH, Fen-Yau Li A, Chi CW, Wang TY, Tseng MJ, Wu KJ, Yeh TS. Activation of the Notch1/STAT3/Twist signaling axis promotes gastric cancer progression. *Carcinogenesis* 2012; 33: 1459-1467 [PMID: 22581828 DOI: 10.1093/carcin/bgs165]
- Yao J, Qian CJ, Ye B, Zhang X, Liang Y. ERK inhibition enhances TSA-induced gastric cancer cell apoptosis via NF- κ B-dependent and Notch-independent mechanism. *Life Sci* 2012; 91: 186-193 [PMID: 22781708 DOI: 10.1016/j.lfs.2012.06.034]
- Yan B, Zhou Y, Feng S, Lv C, Xiu L, Zhang Y, Shi J, Li Y, Wei P, Qin Z. β -Elemene-Attenuated Tumor

- Angiogenesis by Targeting Notch-1 in Gastric Cancer Stem-Like Cells. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 268468 [PMID: 23710217 DOI: 10.1155/2013/268468]
- 17 Takahashi-Yanaga F, Kahn M. Targeting Wnt signaling: can we safely eradicate cancer stem cells? *Clin Cancer Res* 2010; 16: 3153-3162 [PMID: 20530697 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2943]
 - 18 Oshima H, Matsunaga A, Fujimura T, Tsukamoto T, Taketo MM, Oshima M. Carcinogenesis in mouse stomach by simultaneous activation of the Wnt signaling and prostaglandin E2 pathway. *Gastroenterology* 2006; 131: 1086-1095 [PMID: 17030179]
 - 19 Wang B, Liu J, Ma LN, Xiao HL, Wang YZ, Li Y, Wang Z, Fan L, Lan C, Yang M, Hu L, Wei Y, Bian XW, Chen D, Wang J. Chimeric 5/35 adenovirus-mediated Dickkopf-1 overexpression suppressed tumorigenicity of CD44+ gastric cancer cells via attenuating Wnt signaling. *J Gastroenterol* 2013; 48: 798-808 [PMID: 23188090 DOI: 10.1007/s00535-012-0711-z]
 - 20 Huang J, Xiao D, Li G, Ma J, Chen P, Yuan W, Hou F, Ge J, Zhong M, Tang Y, Xia X, Chen Z. EphA2 promotes epithelial-mesenchymal transition through the Wnt/ β -catenin pathway in gastric cancer cells. *Oncogene* 2013 Jun 10. [Epub ahead of print] [PMID: 23752181 DOI: 10.1038/onc.2013.238]
 - 21 Merchant AA, Matsui W. Targeting Hedgehog--a cancer stem cell pathway. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 3130-3140 [PMID: 20530699 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2846]
 - 22 Song Z, Yue W, Wei B, Wang N, Li T, Guan L, Shi S, Zeng Q, Pei X, Chen L. Sonic hedgehog pathway is essential for maintenance of cancer stem-like cells in human gastric cancer. *PLoS One* 2011; 6: e17687 [PMID: 21394208 DOI: 10.1371/journal.pone.0017687]
 - 23 Saze Z, Terashima M, Kogure M, Ohsuka F, Suzuki H, Gotoh M. Activation of the sonic hedgehog pathway and its prognostic impact in patients with gastric cancer. *Dig Surg* 2012; 29: 115-123 [PMID: 22456124 DOI: 10.1159/000336949]
 - 24 Berman DM, Karhadkar SS, Maitra A, Montes De Oca R, Gerstenblith MR, Briggs K, Parker AR, Shimada Y, Eshleman JR, Watkins DN, Beachy PA. Widespread requirement for Hedgehog ligand stimulation in growth of digestive tract tumours. *Nature* 2003; 425: 846-851 [PMID: 14520411]
 - 25 Han ME, Lee YS, Baek SY, Kim BS, Kim JB, Oh SO. Hedgehog signaling regulates the survival of gastric cancer cells by regulating the expression of Bcl-2. *Int J Mol Sci* 2009; 10: 3033-3043 [PMID: 19742123 DOI: 10.3390/ijms10073033]
 - 26 Lee SY, Han HS, Lee KY, Hwang TS, Kim JH, Sung IK, Park HS, Jin CJ, Choi KW. Sonic hedgehog expression in gastric cancer and gastric adenoma. *Oncol Rep* 2007; 17: 1051-1055 [PMID: 17390043]
 - 27 Lee SJ, Do IG, Lee J, Kim KM, Jang J, Sohn I, Kang WK. Gastric cancer (GC) patients with hedgehog pathway activation: PTCH1 and GLI2 as independent prognostic factors. *Target Oncol* 2013; 8: 271-280 [PMID: 23371028 DOI: 10.1007/s11523-013-0253-1]
 - 28 Ma HY, Zhang F, Li J, Mo ML, Chen Z, Liu L, Zhou HM, Sheng Q. HSulf-1 suppresses cell growth and down-regulates Hedgehog signaling in human gastric cancer cells. *Oncol Lett* 2011; 2: 1291-1295 [PMID: 22848304]
 - 29 Lee TK, Castilho A, Cheung VC, Tang KH, Ma S, Ng IO. Lupeol targets liver tumor-initiating cells through phosphatase and tensin homolog modulation. *Hepatology* 2011; 53: 160-170 [PMID: 20979057 DOI: 10.1002/hep.24000]
 - 30 Korkaya H, Paulson A, Charafe-Jauffret E, Ginestier C, Brown M, Dutcher J, Clouthier SG, Wicha MS. Regulation of mammary stem/progenitor cells by PTEN/Akt/ β -catenin signaling. *PLoS Biol* 2009; 7: e1000121 [PMID: 19492080 DOI: 10.1371/journal.pbio.1000121]
 - 31 Kahana S, Finniss S, Cazacu S, Xiang C, Lee HK, Brodie S, Goldstein RS, Roitman V, Slavin S, Mikkelsen T, Brodie C. Proteasome inhibitors sensitize glioma cells and glioma stem cells to TRAIL-induced apoptosis by PKC ϵ -dependent downregulation of AKT and XIAP expressions. *Cell Signal* 2011; 23: 1348-1357 [PMID: 21440622 DOI: 10.1016/j.cellsig.2011.03.017]
 - 32 Sykes SM, Lane SW, Bullinger L, Kalaitzidis D, Yusuf R, Saez B, Ferraro F, Mercier F, Singh H, Brumme KM, Acharya SS, Scholl C, Tothova Z, Attar EC, Fröhling S, DePinho RA, Armstrong SA, Gilliland DG, Scadden DT. AKT/FOXO signaling enforces reversible differentiation blockade in myeloid leukemias. *Cell* 2011; 146: 697-708 [PMID: 21884932 DOI: 10.1016/j.cell.2011.07.032]
 - 33 Dun B, Xu H, Sharma A, Liu H, Yu H, Yi B, Liu X, He M, Zeng L, She JX. Delineation of biological and molecular mechanisms underlying the diverse anti-cancer activities of mycophenolic acid. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6: 2880-2886 [PMID: 24294374]
 - 34 Chen DL, Zeng ZL, Yang J, Ren C, Wang DS, Wu WJ, Xu RH. L1cam promotes tumor progression and metastasis and is an independent unfavorable prognostic factor in gastric cancer. *J Hematol Oncol* 2013; 6: 43 [PMID: 23806079 DOI: 10.1186/1756-8722-6-43]
 - 35 Park J, Ko YS, Yoon J, Kim MA, Park JW, Kim WH, Choi Y, Kim JH, Cheon Y, Lee BL. The forkhead transcription factor FOXO1 mediates cisplatin resistance in gastric cancer cells by activating phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway. *Gastric Cancer* 2013 Nov 8. [Epub ahead of print] [PMID: 24202965]
 - 36 Yu CC, Yang JC, Chang YC, Chuang JG, Lin CW, Wu MS, Chow LP. VCP phosphorylation-dependent interaction partners prevent apoptosis in *Helicobacter pylori*-infected gastric epithelial cells. *PLoS One* 2013; 8: e55724 [PMID: 23383273 DOI: 10.1371/journal.pone.0055724]
 - 37 Langenfeld E, Deen M, Zachariah E, Langenfeld J. Small molecule antagonist of the bone morphogenetic protein type I receptors suppresses growth and expression of Id1 and Id3 in lung cancer cells expressing Oct4 or nestin. *Mol Cancer* 2013; 12: 129 [PMID: 24160469]
 - 38 Garulli C, Kalogris C, Pietrella L, Bartolacci C, Andreani C, Falconi M, Marchini C, Amici A. Dorsomorphin reverses the mesenchymal phenotype of breast cancer initiating cells by inhibition of bone morphogenetic protein signaling. *Cell Signal* 2014; 26: 352-362 [PMID: 24280125 DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.11.022]
 - 39 Wang L, Park P, Zhang H, La Marca F, Claeson A, Than K, Rahman S, Lin CY. BMP-2 inhibits tumor growth of human renal cell carcinoma and induces bone formation. *Int J Cancer* 2012; 131: 1941-1950 [PMID: 22275155 DOI: 10.1002/ijc.27444]

- 40 Lombardo Y, Scopelliti A, Cammareri P, Todaro M, Iovino F, Ricci-Vitiani L, Gulotta G, Dieli F, de Maria R, Stassi G. Bone morphogenetic protein 4 induces differentiation of colorectal cancer stem cells and increases their response to chemotherapy in mice. *Gastroenterology* 2011; 140: 297-309 [PMID: 20951698 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.10.005]
- 41 Zhang J, Ge Y, Sun L, Cao J, Wu Q, Guo L, Wang Z. Effect of bone morphogenetic protein-2 on proliferation and apoptosis of gastric cancer cells. *Int J Med Sci* 2012; 9: 184-192 [PMID: 22359486 DOI: 10.7150/ijms.3859]
- 42 Shirai YT, Ehata S, Yashiro M, Yanagihara K, Hirakawa K, Miyazono K. Bone morphogenetic protein-2 and -4 play tumor suppressive roles in human diffuse-type gastric carcinoma. *Am J Pathol* 2011; 179: 2920-2930 [PMID: 21996676 DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.08.022]
- 43 Kang MH, Oh SC, Lee HJ, Kang HN, Kim JL, Kim JS, Yoo YA. Metastatic function of BMP-2 in gastric cancer cells: the role of PI3K/AKT, MAPK, the NF- κ B pathway, and MMP-9 expression. *Exp Cell Res* 2011; 317: 1746-1762 [PMID: 21570392 DOI: 10.1016/j.yexcr.2011.04.006]
- 44 Shen Z, Kauttu T, Cao J, Seppänen H, Vainionpää S, Ye Y, Wang S, Mustonen H, Puolakkainen P. Macrophage coculture enhanced invasion of gastric cancer cells via TGF- β and BMP pathways. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 466-472 [PMID: 23517295 DOI: 10.3109/00365521.2013.772226]
- 45 Donnelly JM, Chawla A, Houghton J, Zavros Y. Sonic hedgehog mediates the proliferation and recruitment of transformed mesenchymal stem cells to the stomach. *PLoS One* 2013; 8: e75225 [PMID: 24069395 DOI: 10.1371/journal.pone.0075225]
- 46 Nishimura K, Semba S, Aoyagi K, Sasaki H, Yokozaki H. Mesenchymal stem cells provide an advantageous tumor microenvironment for the restoration of cancer stem cells. *Pathobiology* 2012; 79: 290-306 [PMID: 22688186 DOI: 10.1159/000337296]
- 47 Ding SZ, Zheng PY. Helicobacter pylori infection induced gastric cancer; advance in gastric stem cell research and the remaining challenges. *Gut Pathog* 2012; 4: 18 [PMID: 23217022 DOI: 10.1186/1757-4749-4-18]
- 48 Uehara T, Ma D, Yao Y, Lynch JP, Morales K, Ziober A, Feldman M, Ota H, Sepulveda AR. H. pylori infection is associated with DNA damage of Lgr5-positive epithelial stem cells in the stomach of patients with gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 140-149 [PMID: 22945475 DOI: 10.1007/s10620-012-2360-8]
- 49 Pilpilidis I, Kountouras J, Zavos C, Katsinelos P. Upper gastrointestinal carcinogenesis: H. pylori and stem cell cross-talk. *J Surg Res* 2011; 166: 255-264 [PMID: 20452613 DOI: 10.1016/j.jss.2010.02.012]
- 50 Bessède E, Staedel C, Acuña Amador LA, Nguyen PH, Chambonnier L, Hatakeyama M, Belleannée G, Mégraud F, Varon C. Helicobacter pylori generates cells with cancer stem cell properties via epithelial-mesenchymal transition-like changes. *Oncogene* 2013 Oct 7. [Epub ahead of print] [PMID: 24096479 DOI: 10.1038/onc.2013.380]

编辑 田滢 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》于 2012-12-26 获得 RCCSE 中国权威学术期刊 (A+) 称号

本刊讯 《世界华人消化杂志》在第三届中国学术期刊评价中被武汉大学中国科学评价研究中心(RCCSE)评为“RCCSE中国权威学术期刊(A+)”。本次共有6448种中文学术期刊参与评价,计算出各刊的最终得分,并将期刊最终得分按照从高到低依次排列,按照期刊在学科领域中的得分划分到A+、A、A-、B+、B、C级6个排名等级范围。其中A+(权威期刊)取前5%; A(核心期刊)取前5%-20%; A-(扩展核心期刊)取前20%-30%; B+(准核心期刊)取前30%-50%; B(一般期刊)取前50%-80%; C(较差期刊)为80%-100%。