

## 胰腺癌干细胞的研究进展和展望

朱亚运, 袁周

朱亚运, 袁周, 上海交通大学医学院附属第六人民医院普外科 上海市 200233

袁周, 教授, 副主任医师, 主要从事肝癌和胰腺癌的相关研究。作者贡献分布: 朱亚运主要负责该述评的写作及相关参考文献的收集; 袁周完成该述评的初步审阅并以自身的专业素养为基础为此文提出了宝贵的修改意见, 对最终稿件的完成大有裨益。

通讯作者: 袁周, 教授, 副主任医师, 200233, 上海市宜山路600号, 上海交通大学医学院附属第六人民医院普外科。

zhouyuan851@163.com

电话: 021-64369181

收稿日期: 2015-02-05 修回日期: 2015-03-04

接受日期: 2015-03-12 在线出版日期: 2015-04-18

### Pancreatic cancer stem cells: Advances and perspectives

Ya-Yun Zhu, Zhou Yuan

Ya-Yun Zhu, Zhou Yuan, Department of Surgery, Shanghai Jiaotong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China

Correspondence to: Zhou Yuan, Professor, Associate Chief Physician, Department of Surgery, Shanghai Jiaotong University Affiliated to the Sixth People's Hospital, 600 Yishan Road, Shanghai 200233, China. zhouyuan851@163.com

Received: 2015-02-05 Revised: 2015-03-04

Accepted: 2015-03-12 Published online: 2015-04-18

### Abstract

The evolution of certain types of malignancies including pancreatic carcinoma, as verified in mountains of literature published since the 1970s, is due in great measure to cancer stem cells located within the hierarchically organized tumor structure. However, by now, the results of numerous attempts to relate cancer stem cell theory to malignant biological behavior of cancers have appeared rather discouraging in terms of explaining and overcoming tumor

heterogeneity in both *in vitro* and *in vivo* conditions. In seeking to describe the cancer stem cells in pancreatic adenocarcinoma, in the current editorial, we rely primarily on the existing evidence to gain a comprehensive perspective toward this area.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic cancer; Cancer stem cells; Signaling networks; Tumor heterogeneity; Targeted-therapy

Zhu YY, Yuan Z. Pancreatic cancer stem cells: Advances and perspectives. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(11): 1703-1711 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1703.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1703>

### 摘要

自20世纪90年代以来, 肿瘤干细胞学说得到了越来越多的研究支持, 该学说认为肿瘤干细胞可以对称和不对称分裂的方式分别产生肿瘤干细胞和正常肿瘤细胞两种后代, 从而参与肿瘤层次结构的维持和稳定, 是肿瘤发生、化疗抗性以及复发转移的根本原因。然而近几十年来, 在解释和克服肿瘤异质性方面, 无论是在体内还是体外实验中, 很多试图在肿瘤干细胞理论与肿瘤恶性生物学行为之间形成因果关系的努力却都取得了一些成果。在本文中, 我们利用该领域现有的证据来介绍近年来肿瘤干细胞在胰腺癌领域内取得的成果和所面临的挑战以及将来可能的进展方向。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

### 背景资料

近年来, 越来越多的证据表明在多种肿瘤以及肿瘤恶性行为的产生过程中, 肿瘤干细胞都起着重要的作用。胰腺癌干细胞最先是在2007年由Li及其团队在人胰腺癌移植免疫缺陷鼠模型中分离出来的。这些细胞表面存在着CD24、CD44和上皮特异性抗原(epithelial specific antigen, ESA)的高表达。而后, 相关研究将胰腺癌干细胞研究深入到机制层面, 展开了对这群细胞生存、增殖和侵袭机制的研究。

### 同行评议者

梁国刚, 教授, 大连医科大学附属第一医院

## 研究前沿

胰腺癌的发生、转移、复发以及对放化疗措施的抗性都与(在肿瘤细胞中占极少量的)胰腺癌干细胞相关。因此对于不同的肿瘤干细胞表面标志物的选择须具有针对性。此外, 肿瘤干细胞的可塑性(特定条件下可转变成非干性肿瘤细胞), 这种干性和非干性肿瘤细胞之间的转化及其平衡的维持机制目前仍知之甚少。

**关键词:** 胰腺癌; 肿瘤干细胞; 信号网络; 肿瘤异质性; 靶向治疗

**核心提示:** 自20世纪90年代以来, 肿瘤干细胞学说得到了越来越多的研究支持, 该学说认为肿瘤干细胞在可以对称和不对称分裂的方式分别产生肿瘤干细胞和正常肿瘤细胞两种后代, 从而参与肿瘤层次结构的维持和稳定, 是肿瘤发生、化疗抗性以及复发转移的根本原因。然而近几十年来, 在解释和克服肿瘤异质性方面, 无论是在体内还是体外实验中, 很多试图在肿瘤干细胞理论与肿瘤恶性生物学行为之间形成因果关系的努力却都取得了一些成果。本文我们利用该领域现有的研究成果来介绍近年来肿瘤干细胞在胰腺癌领域内取得的成果和所面临的挑战以及将来可能的进展方向。

朱亚运, 袁周. 胰腺癌干细胞的研究进展和展望. 世界华人消化杂志 2015; 23(11): 1703-1711 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1703.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i11.1703>

## 0 引言

胰腺癌的发病率逐年上升, 其死亡率居高不下, 是目前肿瘤相关死亡的第四大病因, 每年有227000例死于胰腺癌<sup>[1]</sup>。外科手术切除仍然是胰腺癌患者能得到根治的唯一希望, 然而仅有不到20%的胰腺癌患者有根治性手术机会, 大部分患者因为局部肿瘤晚期或者远处转移而无法手术, 即使在根治性手术治疗后的患者中, 大部分患者将会发生远处转移或局部复发而导致死亡。此外, 胰腺癌对放化疗不敏感, 也没有特异的靶向药物。因此, 胰腺癌患者的5年生存率不足5%<sup>[1]</sup>。那么是否存在一种能从根本上解决胰腺癌治疗难题的策略呢? 肿瘤干细胞理论从一定程度上给这个问题做出了一个让人充满希望的回答。

肿瘤干细胞理论认为在正常组织和肿瘤的生长更新过程中, 均有一小部分增殖活性较弱的细胞起着“细胞库”的作用, 他们分别被称为正常组织干细胞和肿瘤干细胞。二者的区别在于, 肿瘤干细胞具有无限增殖潜力, 可通过对称和/或不对称分裂方式产生无数肿瘤干细胞或者肿瘤细胞后代, 而正常组织干细胞只能在维持细胞总数稳定的范围内进行分裂, 因而肿瘤干细胞可以实现自我更新。参与肿瘤干细胞自我更新过程调节的因素有诸多种, 主要

涉及到一些细胞信号转导通路的异常激活和某些基因位点的突变。肿瘤干细胞是肿瘤的发生、化疗药物抗性、生长、复发、和转移等各个恶性侵袭过程的“源头”。因此研究人员开始考虑把肿瘤干细胞作为治疗的靶点, 期望能从肿瘤的“根基”处着手达到治愈肿瘤的目的。

肿瘤干细胞的存在最先是在急性粒细胞白血病被证实, 随后在一些实体肿瘤中也得到了证实。近年来, 越来越多的证据表明在多种肿瘤以及肿瘤恶性行为的产生过程中, 肿瘤干细胞都起着重要的作用。胰腺癌干细胞最先是在2007年由Li<sup>[2]</sup>及其团队在人胰腺癌移植免疫缺陷鼠模型中分离出来的。这些细胞表面存在着CD24、CD44和上皮特异性抗原(epithelial specific antigen, ESA)的高表达。而后, 相关研究将胰腺癌干细胞研究深入到机制层面, 展开了对这群细胞生存、增殖和侵袭机制的研究。而这些研究正是在为将来新型药物的开发做理论和实践方面的铺垫, 新型的药物将更加特异性地靶向杀死肿瘤干细胞, 而不是像目前一线放化疗手段那样, 杀死肿瘤细胞的同时也无可避免的造成了机体正常细胞、组织的损伤。

## 1 胰腺癌干细胞的表面标志物

肿瘤干细胞是肿瘤的结构和功能的基础, 也是肿瘤治疗的潜在的新型突破点之一。因而, 想要更具有针对性的研究肿瘤干细胞的生物学特性及其相关调控机制, 首先要解决的就是找到一种合适的方法将肿瘤干细胞从众多肿瘤细胞中分离出来。20世纪90年代有研究人员<sup>[3]</sup>在研究人急性髓细胞白血病(acute myelogenous leukemia, AML)时发现了极少量的肿瘤细胞, 其表面CD34和CD38的表达量相对于其他肿瘤细胞是明显异常的, 进一步的研究证实AML患者来源的CD34<sup>+</sup>-CD38<sup>-</sup>白血病细胞在移植到非肥胖糖尿病/严重联合免疫缺陷(nonobese diabetic/severe combined immunodeficient, NOD/SCID)小鼠后, 可以使小鼠发生AML, 而流式细胞学实验和连续移植实验分别证明了这些细胞具有和正常造血干细胞相类似的分化能力和自我更新能力, 首次提出白血病干细胞概念。Al-Hajj等<sup>[4]</sup>随后用流式细胞技术在乳腺癌中发现表面分子CD44<sup>+</sup>CD24<sup>-/low</sup>ESA<sup>+</sup>的肿瘤细胞在免疫缺陷

小鼠中具有高度的成瘤潜力, 并首次在实体瘤中提出肿瘤干细胞概念. Lee等<sup>[5]</sup>发现胰腺癌中CD44<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup>ESA<sup>+</sup>表达的肿瘤细胞虽然只占到肿瘤细胞的0.2%-0.8%, 但在NOD/SCID小鼠模型中却显示了高于其余肿瘤细胞100倍的成瘤潜力. 此外, 尚有其他标志分子在一系列的研究中陆续被报道出来. 例如在脑部<sup>[6]</sup>、结肠<sup>[7]</sup>、肺<sup>[8]</sup>、乳腺<sup>[9]</sup>、前列腺<sup>[10]</sup>等处的一些肿瘤中均有CD133抗原的高度表达并被认为是肿瘤干细胞的表面标志分子. 在胰腺癌中, 通过流式细胞学实验等手段可以将胰腺癌患者来源的CD133<sup>+</sup><sup>[11]</sup>肿瘤细胞和来自胰腺上皮内瘤变的DCLK1<sup>+</sup>(微管调控家族成员之一)<sup>[12]</sup>肿瘤细胞分离出来, 参与进一步的功能学实验, 结果发现二者都具有明显并稳定的成瘤能力. 此外相关研究表明, nestin<sup>[13]</sup>、乙醛脱氢酶1(aldehyde dehydrogenase 1, ALDH1)<sup>[14]</sup>、ABCG和c-Met<sup>[13]</sup>也可能是胰腺癌干细胞的表面标志分子. 然而, 另有研究<sup>[15]</sup>表明, CD44<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup>ESA<sup>+</sup>肿瘤细胞和CD133<sup>+</sup>肿瘤细胞之间存在着明显的重叠, 提示在不同患者、不同肿瘤亚型、同一肿瘤不同进展阶段以及不同部位的肿瘤之间, 肿瘤干细胞的数量、分布以及干细胞样特性都会有所不同. 简言之, 在肿瘤干细胞分化为肿瘤细胞过程的不同阶段肿瘤干细胞可能会有不同的表面标志物. 于是, 可推断肿瘤干细胞自身可能具有异质性. 这势必会给精确定位肿瘤干细胞带来很大的难题. 肿瘤的异质性问题一直是困扰研究者们的一大难题, 需要更多的努力来认识从而解决这一问题.

同时, 在肿瘤干细胞表面标志位的特异性方面也存在诸多质疑, 例如, CD133表达阳性在脑部的肿瘤(恶性胶质瘤等)中可作为区分肿瘤干细胞和正常肿瘤细胞的有效标志<sup>[16,17]</sup>, 但是在脑恶性胶质瘤中, CD133表达阴性的肿瘤细胞同样具有成瘤能力<sup>[18,19]</sup>, 虽然该结果尚未在胰腺癌中得到印证, 但是此类研究为研究者敲响了警钟, 因为一旦肿瘤干细胞表面标志物不具有很高的特异性, 那么靶向肿瘤干细胞的药物可能对正常干细胞产生不良反应, 从而导致靶向治疗将受到极大的限制.

## 2 胰腺癌干细胞的信号调节通路

肿瘤干细胞, 顾名思义, 这类细胞与正常干细胞具有很大相似之处, 具体表现在肿瘤干细胞的

的自我更新、增殖以及多向分化等能力, 此外其复杂的信号调节网络也与干细胞相类似, 不同之处在于肿瘤干细胞的增殖不受到邻近干细胞龛的调控, 任何可以帮助干细胞躲避干细胞龛调控的突变或者变异均有可能引起肿瘤干细胞的异常增殖, 而这往往是由于肿瘤干细胞的调控通路被异常激活, 进而在肿瘤细胞的产生、增殖、生长代谢、转移、肿瘤血管形成等方面发挥重要作用<sup>[20,21]</sup>.

**2.1 Hedgehog(Hh)信号通路** Hh信号通路对胚胎形成至关重要, 在成人体内该信号通路通常会处于无活性的状态, 在组织损伤的时候会被再激活以参与修复和再生过程. 已有研究<sup>[22]</sup>表明该通路的异常激活是多种肿瘤形成过程的重要环节. 在人体中, 通常有3种Hh蛋白, 分别是Sonic Hh(Shh)、Indian Hh和Desert Hh, 其中研究最广泛的是Shh蛋白, 这些蛋白由细胞表面Patched1受体结合, 从而阻断Patched1受体介导的对Smoothened(Smo, Patched1下游的跨膜蛋白)的抑制效应, 于是Smo蛋白得以累积, 进而导致Gli(转录因子, 有Gli1, 2, 3等成员)家族激活并转位至细胞核引起相关靶基因的表达. CD44<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup>ESA<sup>+</sup>的胰腺癌干细胞中可检测到高于CD44<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup>ESA<sup>+</sup>者数十倍量的Shh蛋白转录产物<sup>[5]</sup>, 有文献<sup>[22]</sup>报道, 在胰腺上皮内瘤变(癌前病变)的小鼠模型中, 瘤变的细胞内可检测到过度表达的Patched1和Smo蛋白, 以及由胰腺特异的*Pdx-1*启动子引发的过表达后产生的Shh蛋白, 通过环巴胺(一种Smo蛋白抑制剂)阻断Smo之后, 与对照组相比, 实验细胞株全部凋亡, 随后的实验结果提示这类细胞可能是潜在的胰腺癌干细胞.

**2.2 Wingless(Wnt)信号通路** 经典Wnt信号级联放大通道在很多形态发生过程中起着协调胚胎形成和细胞稳态的作用, 在干细胞里, Wnt信号通路及其下游的转录因子淋巴增强因子-1/T细胞因子(lymphoid enhancer factor-1/T-cell factor, Lef/Tcf)同干细胞龛的维持紧密相关<sup>[23]</sup>, Wnt蛋白作为配体与七次跨膜受体Frizzled结合从而激活Wnt信号级联放大通路, 进而抑制糖原合成酶-3β(glycogen synthetase-3β, Gsk3β)的活性. 在Wnt未与Frizzled结合时, Gsk3β的作用是使β-catenin磷酸化, 接着β-catenin通过APC/Axin/GSK3b复合体以泛素介导途径被降解. 当二者结合时, 未被磷酸化的

**□ 相关报道**  
近年来关于胰腺癌干细胞的研究精华多被本述评引用在内, 这类研究最终的目的是找到高度特异性的胰腺癌干细胞筛选、定位靶点, 进一步研制新型的靶向药物来定向消灭胰腺癌干细胞, 最终达到极大改善胰腺癌患者预后甚至实现治愈胰腺癌.



### 创新盘点

本文不仅对胰腺癌干细胞这一研究领域近年来的发展做出了高度概括、凝练的总结, 另读者对该领域有基本的了解和认识, 还对胰腺癌干细胞领域的研究现状及所面临的困境做出了阐释, 对胰腺癌干细胞领域的年轻研究人员具有一定的指导性意义, 建议读者全面阅读本述评及所参考的经典文献, 望对读者有所启发。

$\beta$ -catenin得以在胞质内积聚, 进而进入细胞核通过Lef/Tcf转录复合体来影响基因的表达<sup>[24,25]</sup>。由此可见, Wnt作为配体在该信号传导通路中起着“扳机”的作用, 用Wnt抑制因子(Wnt inhibiting factors, WIFs)阻断Wnt的结合活性, 可以在一定程度上减弱肿瘤干细胞的增殖、成瘤能力<sup>[26]</sup>。同样的, 阻断Wnt的跨膜受体Frizzled也可以达到相似的目的。

**2.3 Notch信号传导通路** Notch基因在人体内是高度保守的, 目前所知该组基因负责编码4种受体, 分别是Notch1-4, 这4种受体有5个配体, 其中包括3个Delta-like配体(Delta-like1, 3, 4)和两个Jagged配体(Jagged1, 2)。Notch受体及其相应的配体是介导细胞核细胞之间直接接触的单次跨膜蛋白<sup>[27]</sup>, 二者的结合可以促发金属蛋白酶和 $\gamma$ -分泌酶催化Notch受体跨膜亚基S2、S3和S4进行溶蛋白性裂解<sup>[28]</sup>, 进而导致Notch受体的细胞内结构域(Notch intracellular domain, NICD)进入细胞核与包括诸如RBP-J在内的DNA结合蛋白相结合, 并使之转变为转录激活剂, Notch的效应器主要有hairly-related helix-loop-helix转录因子, 如Hes和Hey<sup>[29]</sup>。

此外, PTEN、BMP-4、BMI-1和PI3K/Akt等信号通路的异常激活也都可能参与胰腺癌干细胞多种特性(生长、增殖、成瘤、耐药等)的调控<sup>[5,20,21]</sup>。然而, 通过去除肿瘤干细胞达到治疗肿瘤目标的想法现在长久以来一直面临的一大挑战是信号传导通路之间错综复杂的联系。例如, PI3K/Akt通路可以抑制Hh通路主要组分的降解, 因而对Hh通路作用的发挥起着关键性的作用, 通过阻断PI3K/Akt通路的这一作用可以使Hh通路活性大大降低, 进而可以增加乳腺癌对他莫西芬治疗的敏感性<sup>[30]</sup>。这带给我们的思考是, 是否可以考虑同时阻断多个对肿瘤干细胞生存具有重要作用的信号通路来达到有效治疗甚至根治肿瘤的最终目的。然而, 即使是同一信号通路在不同的肿瘤中所起的作用也不尽相同, 以Notch基因为例, 其在不同的髓系恶性肿瘤中, 可以同时作为原癌基因和抑癌基因参与肿瘤的发生和抑制<sup>[31,32]</sup>。这无疑又是肿瘤治疗的一大难题。虽然在胰腺癌中尚未有类似的结果发表, 但这应该引起我们的思考。此外, Notch信号通路可能具有组织类型依赖性, 即在不同类型的组织中可能会有不同甚至相反的作用,

这同样值得我们进一步探索和研究。

### 3 胰腺癌干细胞和肿瘤转移之间的关系

肿瘤干细胞假说认为肿瘤的形成和维持, 靠的是极小一部分的未分化的细胞, 这些细胞具有自我更新和分化为肿瘤细胞的能力, 在胰腺癌中, 这部分细胞可通过细胞表面分子CD133的表达来证实存在和识别(流式细胞学实验和组织学实验等), 肿瘤细胞的散播是肿瘤转移过程中的关键, 而(肿瘤)细胞的迁徙过程需要一个重要的媒介, 即基质细胞源性因子1(stromal cell-derived factor 1, SDF-1)。在部分胰腺癌干细胞中可以检测到该因子的特异性受体CXCR4, 因此可作出如下结论: CXCR4阳性的胰腺癌干细胞可能在胰腺癌的转移中具有非常的意义。因而相对于CD133<sup>+</sup>CXCR4<sup>+</sup>胰腺癌干细胞, CD133<sup>+</sup>CXCR4<sup>+</sup>的胰腺癌干细胞被称为“迁移肿瘤干细胞(migrating cancer stem cells)”, 清除这部分细胞之后, 胰腺癌的肝转移发生率会大大降低<sup>[11]</sup>。然而, 处于静止状态的肿瘤干细胞获得转移表型的重要条件是要经历上皮-间叶转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程, 在此过程中, 上皮细胞逐渐失去极性和细胞间黏附能力而获得间叶细胞表型, 具体表现为上皮细胞标志物E-cadherin等的减少和间叶细胞标志物Fibronectin和Vimentin等的增多。有些因子和蛋白会参与到EMT过程的调控, 例如转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ )、Id蛋白、Smad、微小RNA、mTORC和FoxQ等<sup>[33-38]</sup>。其中TGF- $\beta$ 和其他一些转录因子(Twist、Snail、Slug及KLF8等)<sup>[39-43]</sup>以及一些外源药物, 如沙利霉素等。胶质母细胞瘤(glioblastoma)是一种致命的脑瘤, 其侵袭性和对治疗的抗性来自于一小群肿瘤细胞(胶质母细胞瘤干细胞), 麻省理工医院的研究人员<sup>[44]</sup>发现, 在19种肿瘤干细胞特异性的转录因子中, 有4种转录因子(POU3F2、SOX2、SALL2及OLIG2)可以诱导胶质母细胞瘤干细胞表型的获得, 其活性可以帮助人们鉴别这些肿瘤干细胞。这为胰腺癌领域的研究提供了新的思路。

EMT在肿瘤转移中的转移中的作用已得到广泛认同, 在肺癌中, 有些研究发现白藜芦醇(3,4,5-反式三羟基二苯基乙烯)可以有效阻

断TGF- $\beta$ 诱导的EMT过程, 表现在上皮细胞标志物的增多和间叶细胞标志物的减少<sup>[45]</sup>. 在乳腺癌小鼠模型中, 沙利霉素可选择性杀死上皮肿瘤干细胞, 化疗效能明显优于乳腺癌常规化疗药物紫杉醇<sup>[46]</sup>. 类似的效果在胰腺癌中也有所报道<sup>[47,48]</sup>.

微小RNA(microRNA, miRNA)在肿瘤干细胞的调控中也发挥着重要作用, 理论和实验水平上可以作为可能的胰腺癌治疗靶点<sup>[49,50]</sup>. 最近的一项研究<sup>[51]</sup>显示, 胰腺癌干细胞中, 通过敲除SMAD4, 可下调miRNA494的表达, 进而FoxM1的表达水平和 $\beta$ -catenin信号通路的活性, 导致 $\beta$ -catenin在胞质内被水解, 不能进入细胞核发挥功能, 最终减弱细胞的增殖、转移和侵袭能力, 同时可增加胰腺癌对化疗药物吉西他滨的敏感性, 此外, 在处于EMT过程中的来源于转移性乳腺癌样本的肿瘤细胞中, miRNA 200和miRNA 205的表达是明显下调的<sup>[52,53]</sup>. 其临床意义在于这些miRNA有可能成为胰腺癌患者的预后指标.

#### 4 胰腺癌干细胞和肿瘤耐药机制

胰腺癌患者预后极差的主要原因之一就是对抗放化疗手段极高的抗性, 表现为肿瘤干细胞与普通肿瘤细胞相比具有更强的抗药性, 在多轮放化疗之后, 肿瘤干细胞会富集, 化疗药物抗性也会增强<sup>[54-56]</sup>. 因此研究的热点多集中在对肿瘤干细胞本身及其信号调控网络的探究. 但至今, 关于肿瘤干细胞耐药的机制主要有如下: (1)细胞膜上表达ABCG2药物泵是最主要的耐药方式; (2)其他包括肿瘤干细胞处于静止期, DNA修复能力增强, 具有抗凋亡作用, 受信号转导通路的调控, 以及点突变, 基因激活和基因扩增等.

来自Baylor医学院的研究团队揭示了一种与正常组织干细胞响应创伤相似的新机制, 或许可以解释经过多个周期化疗药物治疗后膀胱癌干细胞(bladder cancer stem cells, CK14<sup>+</sup>)会积极促成化疗耐药的原因, 靶向癌症干细胞的这种“增殖创伤反应”有可能成为一种新的治疗干预方法, 并可能对于其他上皮来源的恶性肿瘤具有相同的意义<sup>[57]</sup>. 在血液系统的恶性肿瘤中, 来自上海交通大学医学院的研究人员最新发现急性淋巴细胞白血病干细胞通过在化疗的过程中会在骨髓中

建造一种微环境(可能是由间叶细胞构成), 形成一种临时庇护而逃避化疗药物的伤害, 但是该微环境的形成及其对肿瘤干细胞的保护机制仍不为人所知<sup>[58]</sup>. 这些研究仅仅是给研究者们提供了一个方法, 未来, 希望有更多的研究会投入到对肿瘤干细胞耐药机制更加深入的探讨上来.

#### 5 胰腺癌干细胞和循环肿瘤细胞

胰腺癌复发和转移最主要是因为是在发病早期肿瘤细胞已经发生了血源性播散, 进入循环的这部分肿瘤细胞就被称为循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)<sup>[59,60]</sup>. 肿瘤细胞进入血液循环主要通过两种方式, 一是被动机械挤压等脱落; 二是主动通过EMT过程入血, 其中以前者较为常见<sup>[59]</sup>. 肿瘤干细胞首次被报道存在于癌症患者血液中是19世纪60年代<sup>[61]</sup>. 循环肿瘤细胞同肿瘤(乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌以及胰腺癌等)患者的疾病进展和不良的预后相关, 然而因为循环肿瘤细胞的数目极少, 即使是在转移性极高的恶性肿瘤中也难以有效检测到, 为达到检测的目的, 富集和高敏感性的检测手段是必不可少的. 目前最常用的检测手段是CellSearch, 通过上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecules, EpCam)抗体对肿瘤干细胞进行免疫磁珠捕获, 具体方法参见文献[62,63].

如前文所述, EMT过程使肿瘤干细胞获得转移表型, 进入循环后被称为循环肿瘤干细胞或者“转移肿瘤干细胞”, 在到达远处器官或病灶, 会再经历MET过程变成肿瘤干细胞从而实现肿瘤的远处转移. 这给我们的思考启发在于如下几点: (1)是否可以找到更好的手段敏感而又精确地检测到循环肿瘤细胞以便于更好研究他们与肿瘤原发灶处的肿瘤细胞之间的关系, 从而可以更好地阐明循环肿瘤(干)细胞与肿瘤进展、转移以及患者预后的关系; (2)是否可以通过某种途径来清除循环肿瘤(干)细胞, 以减少癌症患者的转移发生率和从而改善预后. 在胰腺癌中, 我们面临的挑战更艰巨, 首先, 胰腺癌恶性程度极高, 患者从确诊到死亡的最短时间可为2 mo, 而循环肿瘤细胞的检出率相较于乳腺癌、结直肠癌等其他肿瘤更低, 那么针对循环肿瘤(干)细胞在胰腺癌的预后和预防转移方面的研究是否真的具有

#### 应用要点

本文没有对胰腺癌干细胞生物学行为的机制做深入的探讨, 仅作了概要性的论述, 在揭示胰腺癌干细胞领域的研究现状及所面临的困境方面做出了总结, 提出了该领域研究未来的重要方向, 在实际研究中对研究方向的选择可能具有一定的指导意义.

## 名词解释

**干细胞龛:** 干细胞龛(the stem cell niche)是干细胞的集中存储部位, 通过特定的细胞外基质和龛细胞提供特殊的微环境, 对维持干细胞的高增殖力和诱导定向分化起关键作用。龛可以理解为体内或体外的干细胞微环境, 在胚胎发育过程中, 多种龛因子影响胚胎干细胞的基因表达, 进而调控着胚胎干细胞的自我更新以及分化。在人体中, 干细胞龛维持着成体干细胞处于休眠状态, 一旦组织受伤, 周围的微环境会传递信号给成体干细胞, 引起成体干细胞的自我更新和分化。

意义呢? 其次, 胰腺癌早期发现困难, 多数患者一经诊断多数已经处于疾病的进展或者晚期, 已错过最佳手术时机, 从某种角度来看, 如果提高了循环胰腺癌(干)细胞的检出率, 是否可以通过较为简单的检测手段实现胰腺癌的早期诊断?

## 6 胰腺癌干细胞靶向治疗所处的困境

胰腺癌的发生、转移、复发以及对放化疗措施的抗性都与(在肿瘤细胞中由占极少数的)胰腺癌干细胞相关。而目前胰腺癌的标准化疗的基础仍然是吉西他滨(和5-氟尿嘧啶), 常规的静脉化疗在杀死肿瘤细胞的同时不可避免的对正常组织也会产生一定的损害。在开发既能特异性的杀死肿瘤干细胞而又具有高度安全性的药物反面的尝试一直都在进行, 例如有研究以肿瘤干细胞相关信号通路和EMT为治疗靶向实现良好的实验效果<sup>[64-66]</sup>, 然而该方法涉及到的环节和靶点众多, 难以高效特异地杀死肿瘤细胞, 今后研究的目标应该是找到更具有特异性的治疗靶点。肿瘤干细胞表面标志物, 如CD133、ESA、CD24等在胰腺癌治疗方面的研究中可以作为治疗的靶点来有效清除肿瘤干细胞<sup>[3]</sup>。肿瘤干细胞表面白植物的特异性同样面临广泛的质疑, 肿瘤干细胞的异质性成为攻克治疗难关的最大难题。胰腺癌干细胞可能具有不同的类型, 每种类型具有各自不同的表面标志物, 因此对于不同的肿瘤干细胞表面标志物的选择须具有针对性。此外, 肿瘤干细胞的的可塑性(特定条件下可转变成非干性肿瘤细胞), 这种干性和非干性肿瘤细胞之间的转化及其平衡的维持机制目前仍知之甚少, 机制问题的阐明必然会给后续治疗方案的设计提供有效的指导。

## 7 结论

肿瘤干细胞研究已具有几十年的历史, 在肿瘤干细胞的识别、分离、转移、耐药等方面的研究均取得了很大的成果, 也揭示了多种机制。胰腺癌的恶性程度之高, 手术机会之小, 治疗效果之差, 对人类的健康造成了极大的威胁, 显然亟需一种新型有效且更有针对性的治疗手段。在这种背景下, 胰腺癌干细胞靶向治疗是最理想的治疗方式, 然而和其他肿瘤干细胞

一样, 胰腺癌干细胞自身的异质性一直是胰腺癌治疗的最大挑战之一, 也是胰腺癌干细胞靶向治疗研究取得实际临床意义的限速点。但相信随着人们对肿瘤干细胞生长增殖、转移和耐药机制研究的不断深入, 胰腺癌在治疗和预后方面都会有巨大进展。

## 8 参考文献

- 1 Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9-29 [PMID: 24399786 DOI: 10.3322/caac.21208]
- 2 Li C, Heidt DG, Dalerba P, Burant CF, Zhang L, Adsay V, Wicha M, Clarke MF, Simeone DM. Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res* 2007; 67: 1030-1037 [PMID: 17283135 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2030]
- 3 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 [PMID: 16998484 DOI: 10.1038/nm1483]
- 4 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 [PMID: 12629218 DOI: 10.1073/pnas.0530291100]
- 5 Lee CJ, Dosch J, Simeone DM. Pancreatic cancer stem cells. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2806-2812 [PMID: 18539958 DOI: 10.1200/JCO.2008.16.6702]
- 6 Yan X, Ma L, Yi D, Yoon JG, Diercks A, Foltz G, Price ND, Hood LE, Tian Q. A CD133-related gene expression signature identifies an aggressive glioblastoma subtype with excessive mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 1591-1596 [PMID: 21220328 DOI: 10.1073/pnas.1018696108]
- 7 Shmelkov SV, Butler JM, Hooper AT, Hormigo A, Kushner J, Milde T, St Clair R, Baljovic M, White I, Jin DK, Chadburn A, Murphy AJ, Valenzuela DM, Gale NW, Thurston G, Yancopoulos GD, D'Angelica M, Kemeny N, Lyden D, Rafii S. CD133 expression is not restricted to stem cells, and both CD133+ and CD133- metastatic colon cancer cells initiate tumors. *J Clin Invest* 2008; 118: 2111-2120 [PMID: 18497886 DOI: 10.1172/JCI34401]
- 8 Bertolini G, Roz L, Perego P, Tortoreto M, Fontanella E, Gatti L, Pratesi G, Fabbri A, Andriani F, Tinelli S, Roz E, Caserini R, Lo Vullo S, Camerini T, Mariani L, Delia D, Calabrò E, Pastorino U, Sozzi G. Highly tumorigenic lung cancer CD133+ cells display stem-like features and are spared by cisplatin treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 16281-16286 [PMID: 19805294 DOI: 10.1073/pnas.0905653106]
- 9 Meyer MJ, Fleming JM, Lin AF, Hussnain SA, Ginsburg E, Vonderhaar BK. CD44posCD49fhiCD133/2hi defines xenograft-initiating cells in estrogen receptor-negative breast cancer. *Cancer Res* 2010; 70: 4624-4633 [PMID: 20484027 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3619]
- 10 Collins AT, Berry PA, Hyde C, Stower MJ,



- Maitland NJ. Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells. *Cancer Res* 2005; 65: 10946-10951 [PMID: 16322242 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2018]
- 11 Hermann PC, Huber SL, Herrler T, Aicher A, Ellwart JW, Guba M, Bruns CJ, Heeschen C. Distinct populations of cancer stem cells determine tumor growth and metastatic activity in human pancreatic cancer. *Cell Stem Cell* 2007; 1: 313-323 [PMID: 18371365 DOI: 10.1016/j.stem.2007.06.002]
  - 12 Bailey JM, Alsina J, Rasheed ZA, McAllister FM, Fu YY, Plentz R, Zhang H, Pasricha PJ, Bardeesy N, Matsui W, Maitra A, Leach SD. DCLK1 marks a morphologically distinct subpopulation of cells with stem cell properties in preinvasive pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2014; 146: 245-256 [PMID: 24096005 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.09.050]
  - 13 Matsuda Y, Kure S, Ishiwata T. Nestin and other putative cancer stem cell markers in pancreatic cancer. *Med Mol Morphol* 2012; 45: 59-65 [PMID: 22718289 DOI: 10.1007/s00795-012-0571-x]
  - 14 Duong HQ, Hwang JS, Kim HJ, Kang HJ, Seong YS, Bae I. Aldehyde dehydrogenase 1A1 confers intrinsic and acquired resistance to gemcitabine in human pancreatic adenocarcinoma MIA PaCa-2 cells. *Int J Oncol* 2012; 41: 855-861 [PMID: 22710732 DOI: 10.3892/ijo.2012.1516]
  - 15 Meacham CE, Morrison SJ. Tumour heterogeneity and cancer cell plasticity. *Nature* 2013; 501: 328-337 [PMID: 24048065]
  - 16 Bao S, Wu Q, McLendon RE, Hao Y, Shi Q, Hjelmeland AB, Dewhirst MW, Bigner DD, Rich JN. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. *Nature* 2006; 444: 756-760 [PMID: 17051156 DOI: 10.1038/nature12624]
  - 17 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 [PMID: 15549107 DOI: 10.1038/nature03128]
  - 18 Beier D, Hau P, Proescholdt M, Lohmeier A, Wischhusen J, Oefner PJ, Aigner L, Brawanski A, Bogdahn U, Beier CP. CD133(+) and CD133(-) glioblastoma-derived cancer stem cells show differential growth characteristics and molecular profiles. *Cancer Res* 2007; 67: 4010-4015 [PMID: 17483311 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4180]
  - 19 Wang J, Sakariassen PØ, Tsinkalovsky O, Immervoll H, Bøe SO, Svendsen A, Prestegarden L, Røsland G, Thorsen F, Stühr L, Molven A, Bjerkvig R, Enger PØ. CD133 negative glioma cells form tumors in nude rats and give rise to CD133 positive cells. *Int J Cancer* 2008; 122: 761-768 [PMID: 17955491 DOI: 10.1002/ijc.23130]
  - 20 Manning BD, Cantley LC. AKT/PKB signaling: navigating downstream. *Cell* 2007; 129: 1261-1274 [PMID: 17604717 DOI: 10.1016/j.cell.2007.06.009]
  - 21 Cantley LC. The phosphoinositide 3-kinase pathway. *Science* 2002; 296: 1655-1657 [PMID: 12040186 DOI: 10.1126/science.296.5573.1655]
  - 22 Thayer SP, di Magliano MP, Heiser PW, Nielsen CM, Roberts DJ, Lauwers GY, Qi YP, Gysin S, Fernández-del Castillo C, Yajnik V, Antoniu B, McMahon M, Warshaw AL, Hebrok M. Hedgehog is an early and late mediator of pancreatic cancer tumorigenesis. *Nature* 2003; 425: 851-856 [PMID: 14520413 DOI: 10.1038/nature02009]
  - 23 Rizvi AZ, Wong MH. Epithelial stem cells and their niche: there's no place like home. *Stem Cells* 2005; 23: 150-165 [PMID: 15671140]
  - 24 Huber O, Korn R, McLaughlin J, Ohsugi M, Herrmann BG, Kemler R. Nuclear localization of beta-catenin by interaction with transcription factor LEF-1. *Mech Dev* 1996; 59: 3-10 [PMID: 8892228 DOI: 10.1634/stemcells.2004-0096]
  - 25 Wodarz A, Nusse R. Mechanisms of Wnt signaling in development. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1998; 14: 59-88 [PMID: 9891778 DOI: 10.1146/annurev.cellbio.14.1.59]
  - 26 Anastas JN, Moon RT. WNT signalling pathways as therapeutic targets in cancer. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 11-26 [PMID: 23258168]
  - 27 Chiba S. Notch signaling in stem cell systems. *Stem Cells* 2006; 24: 2437-2447 [PMID: 16888285 DOI: 10.1038/nrc3419]
  - 28 Fiúza UM, Arias AM. Cell and molecular biology of Notch. *J Endocrinol* 2007; 194: 459-474 [PMID: 17761886 DOI: 10.1677/JOE-07-0242]
  - 29 Iso T, Kedes L, Hamamori Y. HES and HERP families: multiple effectors of the Notch signaling pathway. *J Cell Physiol* 2003; 194: 237-255 [PMID: 12548545]
  - 30 Ramaswamy B, Lu Y, Teng KY, Nuovo G, Li X, Shapiro CL, Majumder S. Hedgehog signaling is a novel therapeutic target in tamoxifen-resistant breast cancer aberrantly activated by PI3K/AKT pathway. *Cancer Res* 2012; 72: 5048-5059 [PMID: 22875023 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-1248]
  - 31 Lobry C, Oh P, Mansour MR, Look AT, Aifantis I. Notch signaling: switching an oncogene to a tumor suppressor. *Blood* 2014; 123: 2451-2459 [PMID: 24608975 DOI: 10.1182/blood-2013-08-355818]
  - 32 Radtke F, Raj K. The role of Notch in tumorigenesis: oncogene or tumour suppressor? *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 756-767 [PMID: 14570040 DOI: 10.1038/nrc1186]
  - 33 Wellner U, Brabletz T, Keck T. ZEB1 in Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)* 2010; 2: 1617-1628 [PMID: 24281177 DOI: 10.3390/cancers2031617]
  - 34 Padua D, Massagué J. Roles of TGFbeta in metastasis. *Cell Res* 2009; 19: 89-102 [PMID: 19050696 DOI: 10.1038/cr.2008.316]
  - 35 Lasorella A, Benezra R, Iavarone A. The ID proteins: master regulators of cancer stem cells and tumour aggressiveness. *Nat Rev Cancer* 2014; 14: 77-91 [PMID: 24442143 DOI: 10.1038/nrc3638]
  - 36 Gulhati P, Bowen KA, Liu J, Stevens PD, Rychahou PG, Chen M, Lee EY, Weiss HL, O'Connor KL, Gao T, Evers BM. mTORC1 and mTORC2 regulate EMT, motility, and metastasis of colorectal cancer via RhoA and Rac1 signaling pathways. *Cancer Res* 2011; 71: 3246-3256 [PMID: 21430067 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-4058]
  - 37 Bao B, Azmi AS, Aboukameel A, Ahmad A, Bolling-Fischer A, Sethi S, Ali S, Li Y, Kong D, Banerjee S, Back J, Sarkar FH. Pancreatic cancer stem-like cells display aggressive behavior

□ 同行评价  
文章理论基础扎实, 论述深入, 从不同角度论述了胰腺癌和干细胞的关系, 以及理论基础和临床前景, 具有很好的研究价值。

- mediated via activation of FoxQ1. *J Biol Chem* 2014; 289: 14520-14533 [PMID: 24719318 DOI: 10.1074/jbc.M113.532887]
- 38 Chen YW, Hsiao PJ, Weng CC, Kuo KK, Kuo TL, Wu DC, Hung WC, Cheng KH. SMAD4 loss triggers the phenotypic changes of pancreatic ductal adenocarcinoma cells. *BMC Cancer* 2014; 14: 181 [PMID: 24625091 DOI: 10.1186/1471-2407-14-181]
  - 39 Carpenter RL, Paw I, Dewhirst MW, Lo HW. Akt phosphorylates and activates HSF-1 independent of heat shock, leading to Slug overexpression and epithelial-mesenchymal transition (EMT) of HER2-overexpressing breast cancer cells. *Oncogene* 2015; 34: 546-557 [PMID: 24469056]
  - 40 Ishikawa D, Shimada M, Utsunomiya T, Morine Y, Imura S, Ikemoto T, Arakawa Y, Kanamoto M, Iwahashi S, Saito Y, Yamada S, Miyake H. Effect of Twist and Bmi1 on intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 2032-2037 [PMID: 24909638 DOI: 10.1111/jgh.12652]
  - 41 Lin F, Shen Z, Tang LN, Zheng SE, Sun YJ, Min DL, Yao Y. KLF8 knockdown suppresses proliferation and invasion in human osteosarcoma cells. *Mol Med Rep* 2014; 9: 1613-1617 [PMID: 24604387 DOI: 10.3892/mmr.2014.2027]
  - 42 Zhang H, Liu L, Wang Y, Zhao G, Xie R, Liu C, Xiao X, Wu K, Nie Y, Zhang H, Fan D. KLF8 involves in TGF-beta-induced EMT and promotes invasion and migration in gastric cancer cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139: 1033-1042 [PMID: 23504025 DOI: 10.1007/s00432-012-1363-3]
  - 43 Zheng H, Shen M, Zha YL, Li W, Wei Y, Blanco MA, Ren G, Zhou T, Storz P, Wang HY, Kang Y. PKD1 phosphorylation-dependent degradation of SNAIL by SCF-FBXO11 regulates epithelial-mesenchymal transition and metastasis. *Cancer Cell* 2014; 26: 358-373 [PMID: 25203322 DOI: 10.1016/j.ccr.2014.07.022]
  - 44 Suvà ML, Rheinbay E, Gillespie SM, Patel AP, Wakimoto H, Rabkin SD, Riggi N, Chi AS, Cahill DP, Nahed BV, Curry WT, Martuza RL, Rivera MN, Rossetti N, Kasif S, Beik S, Kadri S, Tirosh I, Wortman I, Shalek AK, Rozenblatt-Rosen O, Regev A, Louis DN, Bernstein BE. Reconstructing and reprogramming the tumor-propagating potential of glioblastoma stem-like cells. *Cell* 2014; 157: 580-594 [PMID: 24726434 DOI: 10.1016/j.cell.2014.02.030]
  - 45 Wang H, Zhang H, Tang L, Chen H, Wu C, Zhao M, Yang Y, Chen X, Liu G. Resveratrol inhibits TGF-β1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and suppresses lung cancer invasion and metastasis. *Toxicology* 2013; 303: 139-146 [PMID: 23146760 DOI: 10.1016/j.tox.2012.09.017]
  - 46 Gupta PB, Onder TT, Jiang G, Tao K, Kuperwasser C, Weinberg RA, Lander ES. Identification of selective inhibitors of cancer stem cells by high-throughput screening. *Cell* 2009; 138: 645-659 [PMID: 19682730 DOI: 10.1016/j.cell.2009.06.034]
  - 47 Zhang GN, Liang Y, Zhou LJ, Chen SP, Chen G, Zhang TP, Kang T, Zhao YP. Combination of salinomycin and gemcitabine eliminates pancreatic cancer cells. *Cancer Lett* 2011; 313: 137-144 [PMID: 22030254 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.05.030]
  - 48 He L, Wang F, Dai WQ, Wu D, Lin CL, Wu SM, Cheng P, Zhang Y, Shen M, Wang CF, Lu J, Zhou YQ, Xu XF, Xu L, Guo CY. Mechanism of action of salinomycin on growth and migration in pancreatic cancer cell lines. *Pancreatol* 2013; 13: 72-78 [PMID: 23395573 DOI: 10.1016/j.pan.2012.11.314]
  - 49 Liu S, Patel SH, Ginestier C, Ibarra I, Martin-Trevino R, Bai S, McDermott SP, Shang L, Ke J, Ou SJ, Heath A, Zhang KJ, Korkaya H, Clouthier SG, Charafe-Jauffret E, Birnbaum D, Hannon GJ, Wicha MS. MicroRNA93 regulates proliferation and differentiation of normal and malignant breast stem cells. *PLoS Genet* 2012; 8: e1002751 [PMID: 22685420 DOI: 10.1371/journal.pgen.1002751]
  - 50 Rosanò L, Spinella F, Di Castro V, Nicotra MR, Dedhar S, de Herreros AG, Natali PG, Bagnato A. Endothelin-1 promotes epithelial-to-mesenchymal transition in human ovarian cancer cells. *Cancer Res* 2005; 65: 11649-11657 [PMID: 16357176 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2123]
  - 51 Li L, Li Z, Kong X, Xie D, Jia Z, Jiang W, Cui J, Du Y, Wei D, Huang S, Xie K. Down-regulation of microRNA-494 via loss of SMAD4 increases FOXM1 and β-catenin signaling in pancreatic ductal adenocarcinoma cells. *Gastroenterology* 2014; 147: 485-497.e18 [PMID: 24859161 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.04.048]
  - 52 Gregory PA, Bert AG, Paterson EL, Barry SC, Tsykin A, Farshid G, Vadas MA, Khew-Goodall Y, Goodall GJ. The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1. *Nat Cell Biol* 2008; 10: 593-601 [PMID: 18376396 DOI: 10.1038/ncb1722]
  - 53 Park SM, Gaur AB, Lengyel E, Peter ME. The miR-200 family determines the epithelial phenotype of cancer cells by targeting the E-cadherin repressors ZEB1 and ZEB2. *Genes Dev* 2008; 22: 894-907 [PMID: 18381893 DOI: 10.1101/gad.1640608]
  - 54 Visvader JE, Lindeman GJ. Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 755-768 [PMID: 18784658 DOI: 10.1038/nrc2499]
  - 55 Kreso A, Dick JE. Evolution of the cancer stem cell model. *Cell Stem Cell* 2014; 14: 275-291 [PMID: 24607403 DOI: 10.1016/j.stem.2014.02.006]
  - 56 Clevers H. The cancer stem cell: premises, promises and challenges. *Nat Med* 2011; 17: 313-319 [PMID: 21386835 DOI: 10.1038/nm.2304]
  - 57 Kurtova AV, Xiao J, Mo Q, Pazhanisamy S, Krasnow R, Lerner SP, Chen F, Roh TT, Lay E, Ho PL, Chan KS. Blocking PGE2-induced tumour repopulation abrogates bladder cancer chemoresistance. *Nature* 2015; 517: 209-213 [PMID: 25470039 DOI: 10.1038/nature14034]
  - 58 Duan CW, Shi J, Chen J, Wang B, Yu YH, Qin X, Zhou XC, Cai YJ, Li ZQ, Zhang F, Yin MZ, Tao Y, Mi JQ, Li LH, Enver T, Chen GQ, Hong DL. Leukemia propagating cells rebuild an evolving niche in response to therapy. *Cancer Cell* 2014; 25:



- 778-793 [PMID: 24937459 DOI: 10.1016/j.ccr.2014.04.015]
- 59 Hüseemann Y, Geigl JB, Schubert F, Musiani P, Meyer M, Burghart E, Forni G, Eils R, Fehm T, Riethmüller G, Klein CA. Systemic spread is an early step in breast cancer. *Cancer Cell* 2008; 13: 58-68 [PMID: 18167340 DOI: 10.1016/j.ccr.2007.12.003]
  - 60 Pantel K, Brakenhoff RH, Brandt B. Detection, clinical relevance and specific biological properties of disseminating tumour cells. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 329-340 [PMID: 18404148 DOI: 10.1038/nrc2375]
  - 61 Ashworth T. A case of cancer in which cells similar to those in the tumours were seen in the blood after death. *Aust Med J* 1869; 14: 146-149
  - 62 Andreopoulou E, Yang LY, Rangel KM, Reuben JM, Hsu L, Krishnamurthy S, Valero V, Fritsche HA, Cristofanilli M. Comparison of assay methods for detection of circulating tumor cells in metastatic breast cancer: AdnaGen AdnaTest BreastCancer Select/Detect™ versus Veridex CellSearch™ system. *Int J Cancer* 2012; 130: 1590-1597 [PMID: 21469140 DOI: 10.1002/ijc.26111]
  - 63 Bhagat AA, Hou HW, Li LD, Lim CT, Han J. Pinched flow coupled shear-modulated inertial microfluidics for high-throughput rare blood cell separation. *Lab Chip* 2011; 11: 1870-1878 [PMID: 21505682 DOI: 10.1039/c0lc00633e]
  - 64 Zhu Z, Khan MA, Weiler M, Blaes J, Jestaedt L, Geibert M, Zou P, Gronych J, Bernhardt O, Korshunov A, Bugner V, Lichter P, Radlwimmer B, Heiland S, Bendszus M, Wick W, Liu HK. Targeting self-renewal in high-grade brain tumors leads to loss of brain tumor stem cells and prolonged survival. *Cell Stem Cell* 2014; 15: 185-198 [PMID: 24835569 DOI: 10.1016/j.stem.2014.04.007]
  - 65 Wei P, Niu M, Pan S, Zhou Y, Shuai C, Wang J, Peng S, Li G. Cancer stem-like cell: a novel target for nasopharyngeal carcinoma therapy. *Stem Cell Res Ther* 2014; 5: 44 [PMID: 25158069 DOI: 10.1186/scrt433]
  - 66 Onishi H, Katano M. Hedgehog signaling pathway as a new therapeutic target in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2335-2342 [PMID: 24605030 DOI: 10.3748/wjg.v20.i9.2335]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

