

肝癌干细胞的调控机制及靶向治疗的研究进展

仝启元, 魏梦雪, 许伟

■背景资料

目前肝癌的发病率在上升, 死亡率更是跃居癌症死亡排行榜第3位, 而传统的治疗方法仅是治标不治本, 因此提出并探索肝癌干细胞, 以期根治肝癌, 降低转移率与复发率。

仝启元, 许伟, 徐州医学院附属医院介入放射科 江苏省徐州市 221006

魏梦雪, 徐州医学院研究生学院临床医学系 江苏省徐州市 221004

作者贡献分布: 本文由仝启元与魏梦雪综述完成; 许伟审校。

通讯作者: 许伟, 主任医师, 221006, 江苏省徐州市淮海西路, 徐州医学院附属医院介入放射科. xuwei0202@qq.com
电话: 0516-85802078

收稿日期: 2016-01-07

修回日期: 2016-01-22

接受日期: 2016-01-31

在线出版日期: 2016-03-18

Regulatory mechanisms and therapeutic targeting of liver cancer stem cells

Qi-Yuan Nai, Meng-Xue Wei, Wei Xu

Qi-Yuan Nai, Wei Xu, Department of Interventional Radiology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221006, Jiangsu Province, China

Meng-Xue Wei, Department of Clinical Medicine, Graduate School of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221004, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Wei Xu, Chief Physician, Department of Interventional Radiology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Huaihai West Road, Xuzhou 221006, Jiangsu Province, China. xuwei0202@qq.com

Received: 2016-01-07

Revised: 2016-01-22

Accepted: 2016-01-31

Published online: 2016-03-18

■同行评议者

杨长青, 教授, 主任医师, 博士生导师, 同济大学附属同济医院大内科

Abstract

As cancer stem cells have been confirmed in many human solid tumors, hepatocellular

carcinoma has been considered a stem cell disease. The existence of liver cancer stem cells in liver cancer has been a research hotspot recently. Cancer stem cell theory believes that tumorigenesis, development, metastasis, recurrence and drug resistance are closely associated with cancer stem cells. Therefore, the isolation and identification of liver cancer stem cells play a very important role in early prevention, early diagnosis, effective therapy and improving prognosis of liver cancer. This paper summarizes the origin, surface molecular markers, signal transduction and regulation of liver cancer stem cells, and discusses the therapies targeting liver cancer stem cells.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cancer stem cells; Molecular markers; Side population cells; Regulatory mechanism; Targeted therapy

Nai QY, Wei MX, Xu W. Regulatory mechanisms and therapeutic targeting of liver cancer stem cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(8): 1198-1205 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1198.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i8.1198>

摘要

随着肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)在人类许多实体肿瘤中得到证实, 肝癌被认为很可能也是一种干细胞疾病。肝癌中是否存在肝癌干细胞(liver cancer stem cells, LCSCs)一直是近来研究热点。CSCs学说认为, 肿瘤的发生、发展、转移、复发与耐药均与CSCs有密切关系。因此, 确认并分离鉴定LCSCs对于早期预防及早期诊断、有效治疗及改善预

后有着极为重要的作用. 本文就LCSCs的来源、表面标志、信号转导与调控、治疗策略等方面的相关研究作一综述.

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝癌干细胞; 分子标志物; 侧群细胞; 调控机制; 靶向治疗

核心提示: 本文主要阐述肝癌干细胞(liver cancer stem cells, LCSCs)调控机制及靶向治疗的最新研究进展, 其中提到的表观遗传学调控、靶向治疗的位点叙述都是新颖的观点, 可使读者在短时间内了解LCSCs的研究概况, 激发阅读兴趣.

卮启元, 魏梦雪, 许伟. 肝癌干细胞的调控机制及靶向治疗的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(8): 1198-1205
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1198.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i8.1198>

0 引言

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界上最具有侵犯性的恶性肿瘤之一, 在肿瘤相关致死原因中居第3位^[1], 死亡率仅次于肺癌和结肠癌. 尽管目前关于肝癌的治疗手段多样, 但复发与转移问题始终难以得到解决. 随着肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)学说的提出^[2], 并已在肺癌、前列腺癌、脑胶质瘤中得以证实^[3-5], 这提示着肝癌中可能存在着肝癌干细胞(liver cancer stem cells, LCSCs). 据报道, Haraguchi等^[6]首先在肝脏中发现了LCSCs. 随后, Lingala等^[7]通过免疫组织化学法证实了肝癌组织中LCSCs的存在.

1 LCSCs来源

目前关于LCSCs来源仍不明确, 主要有两种观点: (1)LCSCs来源于成熟肝细胞的去分化; (2)LCSCs来源于肝干细胞的“成熟受阻”. 关于前者, 卵圆细胞是公认的肝干细胞, 特异性表面标志物主要有: OV-6、OV-1、细胞角素CK7、CK19、甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)、c-kit和Thy-1. 关于后者, 骨髓干细胞分化为肝干细胞已得到证实^[8,9], 只是相关研究发现来源于骨髓干细胞的肝干细胞所致肝癌的恶性程度并不高. 现在越来越多的观点支持后者.

2 LCSC表面标志物

随着实体肿瘤中CSCs表面分子标志物的明确

及成功分离, 不少专家学者对LCSCs展开了深入的研究, 希望通过表面标志物将其从肝癌组织中成功分离, 并有望作为分子治疗靶点杀灭LCSCs克服癌症复发的难题. 然而存在于CSCs的表面标志并非为LCSCs所特异拥有^[10], 目前已鉴定出LCSCs的多种分子表面标志物主要有细胞表面抗原决定簇CD分子(CD133、CD90、CD13、CD34)、OV6、EpCAM、类肝癌细胞特异性表面标志物(AFP、细胞角质素)以及自身特异性表面标志物^[11].

3 侧群细胞与LCSC

侧群细胞(side population, SP)是指一类能将进入细胞核的荧光染料Hoechst33342通过膜转运蛋白ABCG2排除细胞外的一类细胞. 因细胞核不着色或着色程度低, 且在流式二维分析点阵图上呈彗星状分布在细胞主群的一侧而得名. 近来研究发现SP细胞的分化与肿瘤的发生密切相关. Haraguchi等^[6]研究发现从肝癌细胞系(Huh7、Hep3B和HepG2)中分离SP细胞结果显示SP细胞在Huh7和Hep3B中分别占0.9%和1.8%, 而在HepG2中未发现SP细胞. 在某些其他肝癌细胞系(如Huh6)中亦未能检测到SP细胞的存在. 就非SP细胞而言, 分离的SP细胞表现出更强的增殖能力、抗凋亡能力及成瘤能力. 虽然SP细胞显示了干细胞特性, 但只能认为是部分代表, 而不能认为其就是LCSCs.

虽然已经研究了众多干细胞表面标志物, 但仍不能独立应用一种分子标志物分离得到LCSCs, 因而寻找独立的干细胞表面标志物仍会继续研究下去. 而利用联合标志物分选干细胞的方法已有许多学者研究报道. 目前比较常用的分选方法主要有SP细胞分选法、流式细胞仪细胞分选术(fluorescence activated cell sorting, FACS)或磁珠活化细胞分选术(magnetic activated cell sorting, MACS)、球培养法^[12]及无血清培养法富集干细胞.

4 LCSC相关的主要信号转导通路及调控

4.1 LCSC相关的主要信号转导通路

4.1.1 Wnt/ β -catenin信号通路: Wnt/ β -catenin通路作为进化上高度保守的信号转导通路, 对细胞的生长、发育、存活、再生、代谢及自我更新起到了至关重要的作用. 激活Wnt/ β -catenin信号通路时干细胞会发生衰老变化, 抑制Wnt/ β -catenin信号通路时, 会导致

■ 研究前沿

肝癌干细胞的表面标志物、调控机制和靶向治疗是近年来研究的热点, 但独立应用特异的表面标志物进行干细胞分离培养还有待进一步探索, 且相关研究基于体外实验者居多, 能否有效应用于人体仍未可知.

■ 相关报道

2014年发表于《中华肝胆外科杂志》的《肝癌干细胞调控机制的研究进展》一文比较详细地阐述了干细胞相关的调控机制, 其中涉及到的表观遗传学调控是一亮点, 读者可在阅读该文的基础上理解本文以全面掌握相关信息。

一系列疾病的发生, 包括各种癌症, 尤其是结肠癌和肝癌。Wnt/ β -catenin信号通路主要分为两个途径, β -catenin依赖型(经典型)和 β -catenin非依赖型(非经典型)途径。Wnt/ β -catenin信号通路通过Wnt家族蛋白与细胞膜表面受体Frd、LRP-5/6结合并作用于胞质内的效应蛋白Dsh, 从而抑制多蛋白降解复合物(axin, APC和GSK-3 β)的活性, 进而阻断该通路下游调控因子 β -catenin的降解, 致使其积累并转入细胞核, 与转录因子CF/LEF形成复合体, 启动包括*c-myc*、*cy-linD1*、*CD44*等一系列靶基因的转录^[13]。作为关键调控因子的 β -catenin和此信号通路下游转录因子*Tcf-4*基因表达程度与肝癌转移关系密切。Yamashita等^[14]发现LCSC表面标志*EpCAM*为Wnt/ β -catenin的靶基因, 激活此通路可促进*EpCAM*表达, 反之可抑制其表达。应用RNA干扰技术阻断Wnt/ β -catenin通路后, 可减弱癌细胞活化, 降低其转移侵袭能力。Lei等^[15]发现视网膜蛋白UNC119在HCC中高表达, 通过激活Wnt/ β -catenin通路促进细胞增殖, 影响肝癌患者预后。因此研究Wnt/ β -catenin信号通路可以了解并掌控肝癌转移及侵袭的分子学机制, 为进一步探讨治疗方针提供重要参考依据。

4.1.2 转化生长因子 β 信号通路: 转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)是一组参与调节细胞生长、分化和免疫功能的TGF- β 超家族, 包括TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3, 其中TGF- β 1是肝脏中含量最高、具有生物学活性的细胞因子。TGF- β 通过与细胞膜表面受体TGF- β R(I型、II型)结合组成二聚体使下游多种Smad蛋白磷酸化, 将信号转入核, 调控相关靶基因的转录, 阻滞细胞于G₁期, 使细胞停止增殖。有研究^[16]发现TGF- β /Smad信号通路在干细胞的自我更新和分化过程中起到十分突出的作用, 特别是Smad3/4接头蛋白 β -膜收缩蛋白为关键的调控因子, 具有抑制肿瘤形成作用。敲除Smad4会显著降低HCC细胞系克隆形成及迁移能力^[17], 恢复Smad4表达后, TGF- β 重新介导抑制肿瘤的增殖、迁移与侵袭^[18]。Jiang等^[19]在HCC细胞系(HepG2、Huh-7和MHCC97H)中发现GLA通过MiR-148a介导抑制TGF- β /Smad2信号通路可以减弱CSCs样特性, 这可能成为潜在的治疗靶点。此外, TGF- β 也可以通过non-Smad通路如PI3K/AKT/

mTOR、p38及JNK/MAPK途径转导信号^[20]。

4.1.3 Notch信号通路: Notch通路在进化上高度保守, 通过相邻细胞之间相互作用, 调控细胞的增殖、分化和凋亡。Notch信号通路由Notch受体、Notch配体(DSL蛋白)、CSL(CBF-1, Suppressor of hairless, Lag的合称)DNA结合蛋白、其他的效应物和Notch调节分子等组成。哺乳动物体内有4种Notch受体(Notch1-4)和5种Notch配体(Delta-like 1, 3, 4, Jagged1和Jagged2)。相邻细胞的Notch配体与受体相互作用, 激活Notch信号通路, 释放Notch受体活化形式(NICD/ICN)并转运至核内与转录因子CSL结合, 形成NICD/CSL转录激活复合体, 从而调控HES、HEY、HERP等转录抑制因子家族的靶基因的转录。Jagged1/FC蛋白激活Notch信号通路能促进表皮干细胞增殖及维持低分化状态, 抑制Notch通路后可促进表皮干细胞分化为表皮细胞^[21]。在HCC细胞系中转录调节因子yes相关蛋白可以上调Jagged1激活Notch通路促进细胞增殖^[22]。此外, 应用Notch1激活剂Jagged1后, CD133⁺细胞中Hes-1表达程度增强, 细胞增殖减弱, 而应用Notch1抑制剂DAPT后Hes-1表达减弱, 细胞增殖增强, 说明Notch1信号通路对CD133⁺干细胞的增殖和凋亡具有重要作用^[23]。

4.1.4 Hedgehog信号通路: Hedgehog(Hh)通路是一个经典的控制胚胎发育的信号转导通路, 对细胞的生长和分化有重要作用。众所周知, 肿瘤的发生是细胞增殖失控所致, 而Hh通路就上演着调控细胞的生长与繁殖的角色。目前已有大量的研究表明, Hh信号通路的异常激活与肿瘤发生有关。Hh信号传递受靶细胞膜上两种受体Patched(Ptc)和Smoothened(Smo)的控制, 在正常情况下, 起负调控作用的Ptc抑制Smo蛋白活性, 阻止下游通路Gli蛋白被截断并转入核, 抑制下游靶基因的转录。而分泌型糖蛋白Hh竞争性结合Ptc而释放Smo, 激活Hh信号通路, 促使Gli蛋白与PKA及一些未知因子与微管形成大分子复合物, 使得全长Gli蛋白进入核内激活*tcl1*、*Gli1*、Wnt等下游靶基因转录。Hh信号通路可以维持人脑胶质瘤干细胞的自我更新能力, 能够增强胶质瘤干细胞的照射敏感性^[24]。Hh信号通路在HCC中呈激活状态^[25], 下调Gli会降低基质金属蛋白酶MMP-2、MMP-9的表达及活性, 抑制上皮间质转化(epithelial-

to-mesenchymal transition, EMT), 从而抑制肝癌的侵袭与转移能力^[26]. 应用Gli抑制剂抑制Hh通路后可引起肝癌细胞系CD133⁺细胞比例下降^[27], 这一系列研究说明Hh信号通路对肝癌的进展有重要影响.

4.1.5 BMI-1信号通路: B细胞特异性马罗尼白血病病毒插入位点1(B cell specific Maloney leukemia virus insert site 1, *Bmi-1*)基因属于Polycomb家族成员的原癌基因, 调控相关基因活性, 参与干细胞的增殖、分化与衰老. 研究发现*Bmi-1*是神经系统和造血系统干细胞更新的关键调节因子, 通过抑制Ink4 α 与Arf, 调节干细胞的自我更新与神经发育. 另外, *Bmi-1*基因在恶性肿瘤的发生发展中也起了关键作用. 已有研究证实人类的白血病、淋巴瘤、乳腺、肺癌及结肠癌等多种肿瘤的发生发展均与*Bmi-1*基因表达异常有关. 白血病干祖细胞在缺乏*Bmi-1*时增殖能力受限并可被*Bmi-1*完全逆转^[28]. Li等^[29]发现在肝癌组织中*Bmi-1*表达上调, 抑制*Bmi-1*的表达可降低肝细胞的侵袭性.

4.2 LCSCs的表观遗传学调控 表观遗传是指表型状态发生改变而基因型不变, 是一种具有可逆潜能, 于细胞分化期间保持稳定的可遗传的基因表达模式, 主要包括DNA甲基化和组蛋白修饰^[30].

4.2.1 LCSC相关的DNA甲基化: 基因组DNA的高度甲基化是转录抑制的显著特征, 肿瘤表观遗传学异常以DNA甲基化模式的改变为主, 包括整体基因组的低甲基化和启动子的高甲基化. 与肿瘤异常甲基化相关的DNA甲基化转移酶DNMTs在启动子区域CpG岛的胞嘧啶上结合一个甲基基团, 应用5氮杂胞苷(5-aza-deoxycytidine)(胞嘧啶类似物)抑制DNMT的活性后, 可使小鼠肺癌模型中的癌性增生得以延缓^[31]. Wang等^[32]发现在CD133⁺的LCSCs中存在*Nanog*启动子的去甲基化, *Nanog*过表达会增加CD133⁺LCSCs比例. 此外, 通过启动子甲基化的编码重排, Oct4和*Nanog*之间相互调控, 促进维持LCSCs特性.

4.2.2 LCSC相关的组蛋白修饰: 组蛋白是核小体的重要组成部分, 核小体中的组蛋白、DNA碱基位置及组蛋白的修饰对维持基因的表达模式和染色体的正常结构及功能有重要作用, 并以此调控正常的表观遗传. 而当这些处于稳

定状态的组分发生极其微小的改变时, 就会对细胞表型和转录模式产生巨大影响^[30]. SIRT1是哺乳类动物的去乙酰化酶家族最具特征性的一员, 兼具调节组蛋白和非组蛋白乙酰化水平的活性, 对细胞的凋亡与存活发挥着举足轻重的作用. Hao等^[33]发现SIRT1在HCC中过表达, 通过诱导上皮间充质转化促进HCC的转移侵袭能力. SIRT1通过调控DNMT3A的乙酰化, 影响*SOX2*启动子区域DNA甲基化, 上调*SOX2*, 进一步激活*Nanog*, 组成“干性调控网络”, 维持LCSCs自我更新和高致瘤性^[34]. 有数据表明组蛋白去乙酰化酶抑制剂可以抑制LCSCs自我更新并诱导其分化^[35]. 由此可见, 组蛋白修饰对LCSCs干性有重要影响.

4.2.3 LCSC相关的MicroRNAs调控: 越来越多证据显示在表观遗传学改变与微小RNA(miRNAs, miRNAs)的表达变化之间存在着直接和相互依存的关系. MicroRNA是一类长度约21 nt的非编码小RNA, 成熟的miRNA与RNA诱导沉默复合物(RNA-induced silencing complex, RISC)结合, 通过与靶mRNA特定序列结合, 诱导靶mRNA剪切或阻止其翻译. miRNA主要调节与个体生长、发育、疾病相关过程基因的表达, miRNA还可作为编码基因或抑癌基因在肿瘤中发挥作用^[36]. 有研究表明, 具有肝特异性的miR-122的表达明显受到DNA甲基化的调控, 可能参与了肝癌的发生、发展过程. 利用基因芯片技术筛查肝癌细胞和LCSCs的miRNA表达谱, 结果显示相较于肝癌部分miRNA在LCSCs中表达上调, 部分miRNA在LCSCs中表达下调^[37]. miR-148a可直接抑制骨形成蛋白BMP信号通路中的关键受体ACVR1, 调控干细胞特性^[38]. 过表达miR-150会下调c-myc蛋白水平, 也显著降低CD133⁺细胞, 同时明显抑制细胞增殖与肿瘤成球. 提示miR-150通过下调靶基因*c-myc*参与LCSC的自我更新与CD133⁺干细胞表型的维持^[39]. 应用实时定量PCR发现在富集细胞球中MiR-155的表达与CD90、CD133、Oct4的水平呈正相关, 上调MiR-155可增加肝CSCS数量、增强成球能力, 促进EMT及干细胞表型获得^[40].

5 治疗策略

肝癌进展快, 对化、放疗具有抵抗性, 且易复

创新盘点

本文在写作上对报道较多的部分简略如干细胞表面标志物, 对现阶段研究热点如机制及治疗上详细介绍最新研究进展, 并提出表观遗传学上组蛋白修饰及靶向清除癌前细胞的论点, 选材新颖, 论点独特.

应用要点

根据当今肝癌发展的现状, 从肝癌干细胞着手是降低肝癌复发与转移的有效手段, 将弥补传统治疗的不足, 改善肝癌患者预后, 延长生存期, 甚至使肝癌得以根治。

发, 使得传统治疗大打折扣, 对此, 若以LCSCs作为突破口, 有可能在肝癌的治疗和预后上开启一页新的篇章. LCSC的干性维持有赖于众多信号转导通路的完整性^[41], 干性表达又可通过特定的分子表面标记而体现, 因而干预任一环节, 均可能降低LCSCs的特性, 减少肝癌的复发与转移。

5.1 靶向阻断信号转导通路 近来研究表明, 长非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNAs)在肿瘤中发挥着重要的作用. 大基因间区非编码RNA-p21(lncRNA-p21)是CSCs的潜在抑制物, 构建表达lncRNA-p21的腺病毒载体并携带miR-451的miR反应原件, 即Ad-lnc-p21-MRE, 能够抑制 β -catenin通路, 显著降低CSCs的自我更新及成瘤能力, 重要的是, 携带miR-451 MREs可以保护正常的干细胞免受lncRNA-p21脱靶表达的损伤^[42]. Zhu等^[43]体外实验发现全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, ATRA)可通过抑制 β -catenin功能促进肝脏CSCs(hepatic cancer stem cells, hCSCs)分化, 且ATRA联合 β -catenin功能缺陷能够增强hCSC对多西他赛的治疗敏感性. Ma等^[44]研究表明体外应用阿霉素联合氟尿嘧啶可以显著富集CD133⁺细胞亚群. 优先激活Akt/PKB和Bcl-2信号通路表达相关存活蛋白, 是CD133⁺促进耐药性的主要机制, 应用AKT1抑制剂靶向阻断Akt/PKB途径后相关存活蛋白表达明显下降, 从而降低CD133⁺细胞耐药性. Zhao等^[45]研究发现TARAP(total alkaloids of *Rubus alceifolius* Poir)通过抑制Hh通路降低肝癌细胞的侵袭与转移能力, 将有望成为新型抗肿瘤转移的药物。

5.2 靶向阻滞细胞表面特定分子标志物 CD90作为LCSCs的表面标志物, 可上调分子标记CD133的表达, 其异常表达还可促进肿瘤的进展, CD90-integrin-mTOR/AMPK-CD133信号轴在肿瘤形成中发挥着重要作用, 使用能量限制模拟剂OSU-CG5抑制该信号轴可以减少新鲜肝癌标本中CD90的比例并抑制肿瘤的生长^[46]. 利用¹³¹I标记CD133单链抗体(single chain variable fragment, ScFv)对人肝癌CD133⁺ HepG2干细胞进行治疗, 体外实验显示其抑制率高且具有时间依赖性, 得出结论成功制备的¹³¹I-CD133 ScFv在体外能有效抑制人肝癌CD133⁺ HepG2干细胞的生长^[47]. 最新研究表明CD133⁺ LCSCs对 γ -干扰素诱导的细胞自噬

具有抵抗性^[48]. 因此靶向分子标记的研究意义重大。

5.3 靶向抑制侧群细胞 利用流式细胞术分选含荧光素DNA结合染料赫斯特3342的HCCLM3细胞株, 得到SP细胞的比例为2.79% \pm 0.19%. miR-192-5p为SP细胞的一个上调因子, 可以靶向结合肿瘤形成抑制因子SEMA3A, 上调SP细胞数量, 促进肿瘤进展. 据此, 可以将miR-192-5p作为靶向治疗的靶点及肿瘤生物学行为和预后的标志^[49]. 分子药物索拉非尼可通过靶向cJNK途径发挥抑制SP细胞作用, 从而减少CSC数量, 降低细胞生长率^[50].

5.4 靶向清除癌前细胞 癌前细胞被认为是CSCs的前体细胞, 在长期持续的癌变前环境下可进一步发展成肿瘤, 清除癌前细胞可阻止其恶性转化, 达到治疗和预防肿瘤的目的. 研究发现在大鼠肝脏致癌模型中存在癌前细胞亚群, 可以富集CD133⁺CD44⁺CD45⁻HIS49⁻, 形成肝脏卵圆细胞的一小部分. 利用流式鉴定阳性分选的癌前细胞的干性特性如无性繁殖系地扩增及分化为双谱系细胞的能力. 近来研究报道一个无环类维生素A可以提高肝癌切除术后总体生存率, 体外直接抑制分离到的癌前细胞无性繁殖系扩增, 体内能降低癌前细胞及后代形成. 长期随访研究证实减少癌前细胞变化, 最终能抑制肝癌的发展. 这些发现连同近期显示能够显著降低肝癌肝内复发的临床试验, 表明无环类维生素A通过抑制癌前细胞而直接阻止HCC的再发. 虽然目前肝癌的诊断和检测技术先进, 但靶向治疗癌前细胞对癌症的预防仍有巨大的影响^[51].

6 结论

基于肝癌对放、化疗不敏感, 目前肝癌的治疗基本上分为手术治疗、介入治疗(包括肝动脉化疗栓塞治疗、微波消融治疗、粒子置入术治疗)、生物治疗(主要包括免疫治疗及基因治疗), 即使采用手术为主的综合治疗, 也难以防止肝癌的复发与转移. 分子靶向药物索拉非尼单独或联合应用, 虽可抑制肝癌的进展, 但易耐药, 不能减少CD90⁺细胞的数量, 即CSCs仍然存在, 因而, 若要获得根治性的治疗还需从干细胞入手. 尽管已经鉴定出多种LCSC表面标志物, 但尚不能独立应用一种分子标志物将LCSC高纯度分离出来, 而且干细胞的许多调

控机制仍不清楚, 关于LCSCs的研究结果也都基于体外实验而获得, 缺乏体内的微环境, 直接将研究成果应用于人体是否同样有效就不得而知, 这预示着肝癌的治疗仍需经历一段漫长的探索路程。

7 参考文献

- Lin S, Hoffmann K, Schemmer P. Treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Liver Cancer* 2012; 1: 144-158 [PMID: 24159579 DOI: 10.1159/000343828]
- Chiba T, Kamiya A, Yokosuka O, Iwama A. Cancer stem cells in hepatocellular carcinoma: Recent progress and perspective. *Cancer Lett* 2009; 286: 145-153 [PMID: 19464789 DOI: 10.1016/j.canlet.2009.04.027]
- Kim CF, Jackson EL, Woolfenden AE, Lawrence S, Babar I, Vogel S, Crowder D, Bronson RT, Jacks T. Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer. *Cell* 2005; 121: 823-835 [PMID: 15960971]
- 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]
- 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 [PMID: 14522905]
- 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 [PMID: 16239320]
- Lingala S, Cui YY, Chen X, Ruebner BH, Qian XF, Zern MA, Wu J. Immunohistochemical staining of cancer stem cell markers in hepatocellular carcinoma. *Exp Mol Pathol* 2010; 89: 27-35 [PMID: 20511115 DOI: 10.1016/j.yexmp.2010.05.005]
- Petersen BE, Bowen WC, Patrene KD, Mars WM, Sullivan AK, Murase N, Boggs SS, Greenberger JS, Goff JP. Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. *Science* 1999; 284: 1168-1170 [PMID: 10325227]
- 蔡云峰, 陈积圣, 闵军, 魏菁, 何劲松, 莫隽全. 骨髓源性肝干细胞定向分化及脾内移植研究. *中华实验外科杂志* 2004; 21: 551-553
- 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]
- 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
- Shen W, Chen D, Fu H, Liu S, Sun K, Sun X. S100A4 protects gastric cancer cells from anoikis through regulation of αv and $\alpha 5$ integrin. *Cancer Sci* 2011; 102: 1014-1018 [PMID: 21352421 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.01915.x]
- Kesthl HA, Kuhl M. From individual Wnt pathways towards a Wnt signalling network. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2008; 363: 1333-1347

- [PMID: 18192173 DOI: 10.1098/rstb.2007.2251]
- Yamashita T, Budhu A, Forgues M, Wang XW. Activation of hepatic stem cell marker EpCAM by Wnt-beta-catenin signaling in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2007; 67: 10831-10839 [PMID: 18006828]
- Lei B, Chai W, Wang Z, Liu R. Highly expressed UNC119 promotes hepatocellular carcinoma cell proliferation through Wnt/ β -catenin signaling and predicts a poor prognosis. *Am J Cancer Res* 2015; 5: 3123-3134 [PMID: 26693064]
- Eguchi S, Kanematsu T, Arai S, Omata M, Kudo M, Sakamoto M, Takayasu K, Makuuchi M, Matsuyama Y, Monden M. Recurrence-free survival more than 10 years after liver resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2011; 98: 552-557 [PMID: 21267990 DOI: 10.1002/bjs.7393]
- Hernanda PY, Chen K, Das AM, Sideras K, Wang W, Li J, Cao W, Bots SJ, Kodach LL, de Man RA, Ijzermans JN, Janssen HL, Stubbs AP, Sprengers D, Bruno MJ, Metselaar HJ, ten Hagen TL, Kwekkeboom J, Peppelenbosch MP, Pan Q. SMAD4 exerts a tumor-promoting role in hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2015; 34: 5055-5068 [PMID: 25531314 DOI: 10.1038/onc.2014.425]
- Zhang B, Halder SK, Kashikar ND, Cho YJ, Datta A, Gorden DL, Datta PK. Antimetastatic role of Smad4 signaling in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 969-980.e1-e3 [PMID: 19909744 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.11.004]
- Jiang F, Mu J, Wang X, Ye X, Si L, Ning S, Li Z, Li Y. The repressive effect of miR-148a on TGF beta-SMADs signal pathway is involved in the glabridin-induced inhibition of the cancer stem cells-like properties in hepatocellular carcinoma cells. *PLoS One* 2014; 9: e96698 [PMID: 24806207 DOI: 10.1371/journal.pone.0096698]
- Mu Y, Gudey SK, Landström M. Non-Smad signaling pathways. *Cell Tissue Res* 2012; 347: 11-20 [PMID: 21701805 DOI: 10.1007/s00441-011-1201-y]
- 杨荣华, 谢举临, 舒斌, 张利军, 施彦, 祁少海. Notch 信号通路激活/抑制对表皮干细胞增殖和分化的影响. *中华实验外科杂志* 2013; 30: 694-696
- Tschaharganeh DF, Chen X, Latzko P, Malz M, Gaida MM, Felix K, Ladu S, Singer S, Pinna F, Gretz N, Sticht C, Tomasi ML, Delogu S, Evert M, Fan B, Ribback S, Jiang L, Brozzetti S, Bergmann F, Dombrowski F, Schirmacher P, Calvisi DF, Breuhahn K. Yes-associated protein up-regulates Jagged-1 and activates the Notch pathway in human hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2013; 144: 1530-1542.e12 [PMID: 23419361 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.009]
- 吴乐乐, 俞广进, 陈双升, 熊奇如. Notch 1 信号通路对人肝癌SMMC 7721细胞中CD133-细胞增殖和凋亡的影响. *安徽医科大学学报* 2014; 49: 1701-1705
- Morgenroth A, Vogg AT, Ermert K, Zlatopolskiy B, Mottaghy FM. Hedgehog signaling sensitizes glioma stem cells to endogenous nano-irradiation. *Oncotarget* 2014; 5: 5483-5493 [PMID: 24978848]
- Huang S, He J, Zhang X, Bian Y, Yang L, Xie G, Zhang K, Tang W, Stelter AA, Wang Q, Zhang H, Xie J. Activation of the hedgehog pathway in human hepatocellular carcinomas. *Carcinogenesis*

■名词解释

侧群细胞: 指可外排荧光染料、流式分析时位于细胞主群一侧的一类细胞, 具干细胞特性;
表观遗传学: 指基因的核苷酸序列不发生改变, 而基因表达出现可遗传的变化。

■ 同行评价

肝癌干细胞在肝癌发生、发展中的重要性日益得到临床医学和基础研究的重视。本文选题具有一定的可读性。文章理应做到详略有序、突出重点、概念讲清、机制讲深, 提高学术价值。

- 26 2006; 27: 1334-1340 [PMID: 16501253]
- 26 Chen JS, Li HS, Huang JQ, Zhang LJ, Chen XL, Wang Q, Lei J, Feng JT, Liu Q, Huang XH. Down-regulation of Gli-1 inhibits hepatocellular carcinoma cell migration and invasion. *Mol Cell Biochem* 2014; 393: 283-291 [PMID: 24792036 DOI: 10.1007/s11010-014-2071-x]
- 27 Xu Y, Chenna V, Hu C, Sun HX, Khan M, Bai H, Yang XR, Zhu QF, Sun YF, Maitra A, Fan J, Anders RA. Polymeric nanoparticle-encapsulated hedgehog pathway inhibitor HPI-1 (NanoHHI) inhibits systemic metastases in an orthotopic model of human hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 1291-1302 [PMID: 21868763 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0950]
- 28 Lessard J, Sauvageau G. Bmi-1 determines the proliferative capacity of normal and leukaemic stem cells. *Nature* 2003; 423: 255-260 [PMID: 12714970]
- 29 Li X, Yang Z, Song W, Zhou L, Li Q, Tao K, Zhou J, Wang X, Zheng Z, You N, Dou K, Li H. Overexpression of Bmi-1 contributes to the invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma by increasing the expression of matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9 and vascular endothelial growth factor via the PTEN/PI3K/Akt pathway. *Int J Oncol* 2013; 43: 793-802 [PMID: 23807724 DOI: 10.3892/ijo.2013.1992]
- 30 郑丹, 刘彬彬, 刘银坤. 肿瘤表观遗传学研究进展. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 2631-2637
- 31 Belinsky SA, Nikula KJ, Baylin SB, Issa JP. Increased cytosine DNA-methyltransferase activity is target-cell-specific and an early event in lung cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 4045-4050 [PMID: 8633014]
- 32 Wang XQ, Ng RK, Ming X, Zhang W, Chen L, Chu AC, Pang R, Lo CM, Tsao SW, Liu X, Poon RT, Fan ST. Epigenetic regulation of pluripotent genes mediates stem cell features in human hepatocellular carcinoma and cancer cell lines. *PLoS One* 2013; 8: e72435 [PMID: 24023739 DOI: 10.1371/journal.pone.0072435]
- 33 Hao C, Zhu PX, Yang X, Han ZP, Jiang JH, Zong C, Zhang XG, Liu WT, Zhao QD, Fan TT, Zhang L, Wei LX. Overexpression of SIRT1 promotes metastasis through epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2014; 14: 978 [PMID: 25522783 DOI: 10.1186/1471-2407-14-978]
- 34 刘丽梅. 去乙酰化酶SIRT1在肝癌干细胞自我更新中的作用及其机制研究. 重庆: 第三军医大学, 2013
- 35 Liu C, Liu L, Shan J, Shen J, Xu Y, Zhang Q, Yang Z, Wu L, Xia F, Bie P, Cui Y, Zhang X, Bian X, Qian C. Histone deacetylase 3 participates in self-renewal of liver cancer stem cells through histone modification. *Cancer Lett* 2013; 339: 60-69 [PMID: 23879963 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.07.022]
- 36 Hung CH, Chiu YC, Chen CH, Hu TH. MicroRNAs in hepatocellular carcinoma: carcinogenesis, progression, and therapeutic target. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 486407 [PMID: 24800233 DOI: 10.1155/2014/486407]
- 37 漆仲春. MiRNA在肝癌干细胞和肝癌细胞中差异表达谱的研究. 泸州: 泸州医学院, 2013
- 38 Shore EM, Xu M, Feldman GJ, Fenstermacher DA, Cho TJ, Choi IH, Connor JM, Delai P, Glaser DL, LeMerrer M, Morhart R, Rogers JG, Smith R, Triffitt JT, Urtizberea JA, Zasloff M, Brown MA, Kaplan FS. A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. *Nat Genet* 2006; 38: 525-527 [PMID: 16642017]
- 39 Zhang J, Luo N, Luo Y, Peng Z, Zhang T, Li S. microRNA-150 inhibits human CD133-positive liver cancer stem cells through negative regulation of the transcription factor c-Myb. *Int J Oncol* 2012; 40: 747-756 [PMID: 22025269 DOI: 10.3892/ijo.2011.1242]
- 40 Liu F, Kong X, Lv L, Gao J. TGF- β 1 acts through miR-155 to down-regulate TP53INP1 in promoting epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell phenotypes. *Cancer Lett* 2015; 359: 288-298 [PMID: 25633840 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.01.030]
- 41 Oishi N, Yamashita T, Kaneko S. Molecular biology of liver cancer stem cells. *Liver Cancer* 2014; 3: 71-84 [PMID: 24944998 DOI: 10.1159/000343863]
- 42 Wang J, Lei ZJ, Guo Y, Wang T, Qin ZY, Xiao HL, Fan LL, Chen DF, Bian XW, Liu J, Wang B. miRNA-regulated delivery of lincRNA-p21 suppresses β -catenin signaling and tumorigenicity of colorectal cancer stem cells. *Oncotarget* 2015; 6: 37852-37870 [PMID: 26497997 DOI: 10.18632/oncotarget.5635]
- 43 Zhu X, Wang W, Zhang X, Bai J, Chen G, Li L, Li M. All-Trans Retinoic Acid-Induced Deficiency of the Wnt/ β -Catenin Pathway Enhances Hepatic Carcinoma Stem Cell Differentiation. *PLoS One* 2015; 10: e0143255 [PMID: 26571119 DOI: 10.1371/journal.pone.0143255]
- 44 Ma S, Lee TK, Zheng BJ, Chan KW, Guan XY. CD133+ HCC cancer stem cells confer chemoresistance by preferential expression of the Akt/PKB survival pathway. *Oncogene* 2008; 27: 1749-1758 [PMID: 17891174]
- 45 Zhao J, Liu L, Wan Y, Zhang Y, Zhuang Q, Zhong X, Hong Z, Peng J. Inhibition of Hepatocellular Carcinoma by Total Alkaloids of *Rubus alceifolius* Poir Involves Suppression of Hedgehog Signaling. *Integr Cancer Ther* 2015; 14: 394-401 [PMID: 25917815 DOI: 10.1177/1534735415583553]
- 46 Chen WC, Chang YS, Hsu HP, Yen MC, Huang HL, Cho CY, Wang CY, Weng TY, Lai PT, Chen CS, Lin YJ, Lai MD. Therapeutics targeting CD90-integrin-AMPK-CD133 signal axis in liver cancer. *Oncotarget* 2015; 6: 42923-42937 [PMID: 26556861 DOI: 10.18632/oncotarget.5976]
- 47 Hou YL, Chen XY, Duan LQ, Tang M, Kang QQ, Shu J, Li SL. Inhibitory effect of \sim (131)I-labeled anti-CD133 ScFv on CD133+ human hepatocellular carcinoma cells. *Chin J Cancer Biother* 2014; 21: 7-13
- 48 Li J, Chen JN, Zeng TT, He F, Chen SP, Ma S, Bi J, Zhu XF, Guan XY. CD133+ liver cancer stem cells resist interferon-gamma-induced autophagy. *BMC Cancer* 2016; 16: 15 [PMID: 26758620 DOI: 10.1186/s12885-016-2050-6]
- 49 Yan-Chun L, Hong-Mei Y, Zhi-Hong C, Qing H, Yan-Hong Z, Ji-Fang W. MicroRNA-192-5p Promote the Proliferation and Metastasis of Hepatocellular Carcinoma Cell by Targeting SEMA3A. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2015 Nov 17. [Epub ahead of print] [PMID: 26580097]

- 50 Kim JB, Lee M, Park SY, Lee S, Kim HR, Lee HS, Yoon JH, Kim YJ. Sorafenib inhibits cancer side population cells by targeting c-Jun N-terminal kinase signaling. *Mol Med Rep* 2015; 12: 8247-8252 [PMID: 26460271 DOI: 10.3892/mmr.2015.4422]
- 51 Zheng YW, Tsuchida T, Shimao T, Li B, Takebe T,

Zhang RR, Sakurai Y, Ueno Y, Sekine K, Ishibashi N, Imajima M, Tanaka T, Taniguchi H. The CD133+CD44+ precancerous subpopulation of oval cells is a therapeutic target for hepatocellular carcinoma. *Stem Cells Dev* 2014; 23: 2237-2249 [PMID: 24804872 DOI: 10.1089/scd.2013.0577]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016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》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T_{1/2}, Vmax不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn.var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学学中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), T(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T_{max}, C_{max}, Vd, T_{1/2} CI等. 基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.