

食管鳞癌干细胞及其耐药机制的研究进展

李磊, 周云

李磊, 西藏自治区人民医院肿瘤科 西藏自治区拉萨市 850000

周云, 郑州大学人民医院肿瘤科 河南省郑州市 450000

李磊, 住院医师, 主要从事消化系统肿瘤的临床与基础研究.

作者贡献分布: 资料收集与论文撰写由李磊完成; 论文修改与审批由周云完成.

通讯作者: 周云, 教授, 主任医师, 450000, 河南省郑州市纬五路7号, 郑州大学人民医院肿瘤科. lsqygy@126.com

收稿日期: 2016-12-04

修回日期: 2017-01-07

接受日期: 2017-01-17

在线出版日期: 2017-06-08

Cancer stem cells in esophageal squamous cell carcinoma and mechanisms of their drug resistance

Lei Li, Yun Zhou

Lei Li, Department of Oncology, the People's Hospital of Tibet Autonomous Region, Lasa 850000, Tibet Autonomous Region, China

Yun Zhou, Department of Oncology, the People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China

Correspondence to: Yun Zhou, Professor, Chief Physician, Department of Oncology, the People's Hospital of Zhengzhou University, 7 Weiwu Road, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China. lsqygy@126.com

Received: 2017-12-04

Revised: 2017-01-07

Accepted: 2017-01-17

Published online: 2017-06-08

Abstract

Esophageal cancer is the eighth most common

malignancy and the sixth leading cause of cancer mortality worldwide. Chemotherapy is one of major treatments for esophageal cancer, but drug resistance is seriously affecting the therapeutic effect of chemotherapy, because it can lead to treatment failure, tumor recurrence and distant metastasis. The tumor stem cell theory posits that cancer stem cells (CSCs) are one of the main reasons for tumor drug resistance to chemotherapy. This article will review the biological characteristics and sorting of CSCs in esophageal squamous cell carcinoma as well as the mechanisms responsible for their drug resistance.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophageal squamous cell carcinoma; Stem cells; Cancer stem cells; Chemotherapy; Drug resistance

Li L, Zhou Y. Cancer stem cells in esophageal squamous cell carcinoma and mechanisms of their drug resistance. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(16): 1461-1468 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1461.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1461>

摘要

食管癌(esophageal carcinoma, EC)的全球发病率在恶性肿瘤中位居第8位, 死亡率居第6位, 化疗是EC主要的治疗方法之一, 但化疗药物耐药严重影响了化疗效果, 甚至引起化疗失败, 导致肿瘤复发或远处转移. 肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)学说提出CSCs是引起肿瘤对化疗药物耐药的重要原因之一. 本文就食管鳞癌干细胞的生物学特性、

背景资料

肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)学说认为, 肿瘤中有一小群与正常组织干细胞有相似功能, 具有无限增殖、长期自我更新及分化成为子代细胞能力的细胞亚群, 这一亚群称为CSCs. CSCs在数量上虽少, 但与肿瘤的发生、发展及转移有密切关系, 且CSCs能抵抗常规化疗.

同行评议者

常丽丽, 主任医师, 石家庄市第一医院消化内科; 石毓君, 副研究员, 四川大学华西医院移植工程与移植免疫实验室; 伊力亚尔·夏合丁, 教授, 新疆医科大学第一附属医院胸外科

■ 研究前沿

食管鳞癌干细胞的耐药性是由多因素共同决定的, 目前研究发现食管鳞癌干细胞化疗耐药的相关机制主要是: 药物泵出, 抑凋亡分子, DNA修复, microRNA表达, 乙醛脱氢酶, 静止状态和低氧和微环境等, 理论上也有很多对抗食管癌干细胞耐药性的方法, 但实践中至今仍未有突破性进展, 还需不断探索。

分选及化疗耐药的相关机制作一综述。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 食管鳞癌; 干细胞; 肿瘤干细胞; 化疗; 耐药

核心提要: 肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)学说提出CSCs是引起肿瘤对化疗药物耐药的重要原因之一。该文章就食管鳞癌干细胞的生物学特性、分选及化疗耐药的相关机制作一综述。

李磊, 周云. 食管鳞癌干细胞及其耐药机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(16): 1461-1468 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1461.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1461>

0 引言

《2014年世界癌症报告》统计显示食管癌(esophageal carcinoma, EC)的全球发病率在恶性肿瘤中位居第8位。2012年约有45.6万新发病例, 死亡率为第6位。2012年死亡病例约40万^[1]。我国每年EC新发病例超过22万例, 约占全球一半。死亡约20万例^[2]。2009年《中国肿瘤登记年报》显示, 在我国肿瘤登记地区EC发病率为22.14/10万, 同期死亡率为16.77/10万。在我国EC死亡率处于恶性肿瘤死亡率的第4位^[3]。我国EC 90%以上的组织学类型是食管鳞状细胞癌, 以太行山区发病率较高。90%以上的食管鳞癌患者确诊时已进展至中晚期。总体5年生存率<20%^[4]。化学药物治疗是EC主要的治疗方法之一, 但临床应用中, 化疗药物耐药严重影响了化疗效果, 甚至引起化疗失败, 导致肿瘤复发或远处转移。许多研究和临床试验表明^[5-7], 手术后结合放化疗的食管鳞癌患者总体生存率并没有比单纯手术患者有明显改善。而且一些研究^[7,8]发现进行放化疗的食管鳞癌患者因放化疗不良反应或并发症等相关因素导致的死亡率较未进行过放化疗的食管鳞癌患者更高。

1 肿瘤干细胞学说

近年来, 随着肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)学说不断丰富和发展, CSCs被认为是引起肿瘤对化疗药物耐药的重要原因之一。CSCs学说认为, 肿瘤中有一小群与正常组织干细胞有相似功能, 具有无限增殖、长期自我更新及

分化成为子代细胞能力的细胞亚群, 这一亚群称为CSCs, 又称肿瘤启动细胞。1959年, CSCs假说首次被提出^[9]。1994年, Lapidot等^[10]发现少量的白血病细胞具有致白血病的能力。1997年, Bonnet等^[11]证明了人急性髓性白血病起源于白血病干细胞。随后多项研究^[12-18]证明了多种CSCs的存在。例如乳腺癌干细胞、肝癌干细胞、脑部肿瘤干细胞、肺癌干细胞、结直肠癌干细胞、胰腺癌干细胞和甲状腺癌干细胞等。

CSCs具有无限增殖、自我更新能力, 多向分化的潜能, 很强的异种移植肿瘤形成能力, 且形成的肿瘤与原发肿瘤组织学上是同源的。CSCs在数量上虽少, 但与肿瘤的发生、发展及转移有密切关系, 且CSCs能抵抗常规放化疗。Bao等^[19]报道, 脑胶质瘤中CD133⁺的CSCs可通过优先激活DNA损伤位点反应并提高DNA修复能力引起辐射抵抗。Liu等^[20]亦报道在脑胶质瘤中CD133⁺的CSCs由于三磷酸腺苷结合盒(ATP-binding cassette, ABC)G2和MGMT高表达而表现出较强的化疗药物耐药性。CSCs学说提出CSCs可能是引起肿瘤发生、进展、转移并参与对常规放化疗抵抗的根本原因。其学说能较好地解释肿瘤的一些原因尚不明确的临床表现, 比如常规化疗药物难以根治肿瘤, 肿瘤的复发及转移等, 且对肿瘤的发生机制提供了新的思路, 对肿瘤的治疗靶点提供了新的方向。

CSCs研究的首要问题是如何分离获得CSCs, 因为CSCs在肿瘤组织或细胞中的含量很少。目前, 分选CSCs的方法主要有4种: (1)细胞表面膜蛋白作为标志物进行流式分选。CSCs的细胞表面特异性地上调或下调表达一些膜蛋白, 其被认为是CSCs的生物标志物。但其特异性还需进一步研究, 不同的CSCs表达特异性表面抗原的差异很大; (2)侧群(side population, SP)分选。肿瘤组织中极少一部分细胞亚群的细胞膜表面高表达ATP结合盒转运蛋白, 后者可将结合DNA的Hoechst33342荧光染料泵出细胞外, 根据该特点可建立CSCs的分离方法; (3)无血清悬浮培养。分化细胞在无血清和无细胞贴壁两个必要条件下会逐渐死亡, 但未分化细胞则可以进行分裂、扩增形成细胞球悬浮生长; (4)利用细胞中乙醛脱氢酶(aldehyde dehydrogenase, ALDH)含量进行分选。乙醛脱氢酶是细胞中的一种氧化还原酶, 研究发现乙醛脱氢酶在CSCs中高表达, 与CSCs放化疗抵

抗有关. 除此之外, 利用CSCs对常规放化疗抵抗的特点, 也可以筛选出CSCs. 一些研究^[21-23]分别从膀胱癌和肺癌中筛选出一群对化疗药物耐药的细胞. 而且这些耐药细胞具有自我更新和表达干细胞表面标志物, 致瘤性更强等CSCs的特征.

目前仍没有一种单一方法可以验证上诉方法分选获得的细胞亚群就是CSCs, 故需多种方法联合进行鉴定. 分离CSCs的理论基础是CSCs具有正常干细胞或前体细胞的功能和表型, 这也是鉴定CSCs特性的方法.

2 食管鳞癌干细胞的生物学特性及分选

组织学上, 食管上皮分为基底区和分化区, 基底区靠近基底膜的一层细胞为基底层, 而后者又可分为乳头间基底层和乳头基底层. 基底区是细胞增殖所在位置. 而乳头间基底层细胞相当于食管上皮干细胞^[24]. 目前, 大部分学者认为食管癌干细胞(esophageal cancer stem cells, ECSCs)是由食管上皮干细胞突变而来, 因为食管上皮干细胞寿命长, 能累积突变. 2003年, Okumura等^[25]通过流式细胞仪检测正常食管上皮细胞CD271(又称为P75^{NTR})的表达. 其分选出的表达CD271的食管上皮细胞较不表达CD271的上皮细胞具有食管干细胞的高增殖、自我更新及多向分化等能力, 从而提出CD271可能是正常食管上皮细胞干细胞的标志物. 且该研究发现CD271是否表达也与肿瘤的生存和发展相关. Zhao等^[26]研究发现表达CD44的食管鳞癌细胞亚群成瘤能力更强, 可能为CSCs. 故CD44可能是食管鳞癌干细胞的表面标志物, 或可用于分离和检测食管鳞癌干细胞. CD44是透明质酸受体, 亦可作为酪氨酸激酶受体, CD44是通过调控丝裂原活化蛋白激酶和磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B信号通路来起到刺激细胞增殖的作用. CD44有不同亚型, 比如CD44s、CD44v2、CD44v3和CD44v6等, 这些亚型的变异将对食管鳞癌的发生和进展产生重要影响. 比如亚型CD44v6的表达与食管鳞癌的远处转移密切相关^[27]. Tang等^[28]提出CD90亦可能是食管鳞癌干细胞表面标志物.

随后, Huang等^[29]对多个食管鳞癌细胞系通过SP分选法分离出SP细胞. 该研究同时发现分离出的SP细胞体外成瘤能力明显高于non-SP细胞. Li等^[30]发现从原发性食管鳞癌细胞中

分离出的SP细胞富集CSCs样细胞. 而且该SP较non-SP细胞化疗抵抗更明显. 从原发性食管鳞癌组织中筛选出的SP细胞在CSCs研究中具有重大的潜力, 将有助于为食管鳞癌开发出有效的治疗靶点. 另一方面, Almanaa等^[31]通过ALDH法分选出一类食管鳞癌细胞亚群. 该细胞亚群也具有细胞增殖率高和成瘤能力强的特性. 且有研究^[32,33]发现ALDH能控制视黄醇转化成视黄酸, 从而激活分化相关通路.

局部浸润及转移是食管鳞癌患者肿瘤相关死亡的重要原因之一. 这导致即使手术后合并放化疗的食管鳞癌患者5年生存率仍很低. 研究^[34-36]发现CSCs与肿瘤的入侵和转移明显相关. 同时, CSCs学说认为CSCs具有正常干细胞相似的特性, 能表达干细胞相关基因和表型. 转录因子Sox2是Sox区域Y相关HMG(high mobility group)蛋白家族成员之一. Sox2能控制干细胞多潜能性及其分化^[37]. 一项包含162例食管鳞癌患者的临床研究^[38]发现细胞核翻译Sox2蛋白的食管鳞癌组织学分级较高, 生存率低. Saigusa等^[39]通过免疫组织化学检测Sox2表达情况. 结果发现Sox2高表达和肿瘤的淋巴转移、血管侵犯及高组织学分级明显相关. 所以提出Sox2的表达情况或可作为评估食管鳞癌预后的标志. ABCG2是ABC转运体的同种型, ABCG2可介导各种物质在细胞膜上易位. Hang等^[40]通过免疫组织化学检测110例食管鳞癌患者ABCG2表达情况. 结果发现ABCG2高表达与肿瘤的淋巴结转移及预后差明显相关. 另一项研究^[41]通过免疫组织化学和定量RT-PCR法检测ABCG2的表达. 结果显示ABCG2高表达是食管鳞癌患者预后不良的独立因素, 他们同时也发现ABCG2表达水平与肿瘤的淋巴结转移相关. 以上研究结果表明食管鳞癌细胞中ABCG2高表达可能代表CSCs的存在, 所以高表达ABCG2的食管鳞癌患者可能需要更集中的治疗或靶向治疗. 另有研究^[42-45]提出Bmi-1、Nanog、Oct4等或可作为评估食管鳞癌预后的标志物.

3 食管鳞癌干细胞化疗耐药的相关机制

肿瘤对化疗药物的耐药性可分为原发耐药和多药耐药(multiple drug resistance, MDR). 其中前者是指肿瘤细胞只对诱导药物产生耐药性, 而后者是肿瘤细胞不仅对诱导药物产生耐药

■ 相关报道

Li等实验研究发现从原发性食管鳞癌细胞中分离出的(side population, SP)侧群细胞富集CSCs样细胞, 而且该SP侧群较non-SP细胞化疗抵抗更明显. 从原发性食管鳞癌组织中筛选出的SP侧群细胞在CSCs研究中具有重大的潜力, 将有助于为食管鳞癌开发出有效的治疗靶点.

■ 创新盘点

其他综述类文章多侧重于CSCs的分选方法, 该文章从CSCs学说背景开始介绍, 然后阐述食管鳞癌干细胞的生物学特性, 进而介绍食管鳞癌干细胞分选方法, 最后重点总结食管鳞癌干细胞化疗耐药主要的7个机制。

性, 而且对其他未接触的、结构和机制不同的化疗药物亦产生交叉耐药。MDR又可分为内源性耐药和获得性耐药。前者是肿瘤细胞在化疗前就具有耐药性, 比如DNA损伤修复等介导产生的耐药性; 后者是肿瘤细胞在化疗药物的诱导下产生基因突变所获得的耐药性, 存活的CSCs和相近的肿瘤细胞可进行增殖形成耐药细胞群。

3.1 药物泵出 ABC转运体是一个跨膜蛋白家族, 包含49种跨膜蛋白, 其中有3种跨膜蛋白已确定与MDR相关。分别是MDR蛋白(MDR1/ABCB1)、MDR相关蛋白(MRP1/ABCC1)和乳腺癌耐药蛋白(BCRP/ABCG2)。疏水性化疗药物(比如抗代谢化疗药物、紫杉醇类和拓扑异构酶抑制剂等)可通过ABC转运蛋白被泵出细胞。SP分选法原理就是SP细胞膜表面高表达ABC转运蛋白, 后者能将结合DNA的Hoechst33342荧光染料泵出细胞外。有研究^[29]发现食管鳞癌SP细胞具有CSCs特性, 且化疗抵抗明显。另有研究^[30]发现消化道鳞状细胞癌SP细胞高表达ABCG2和ABCC1, 而且该SP细胞克隆形成能力和成瘤能力更强。所以食管鳞癌干细胞或通过高表达ABC转运蛋白将化疗药物泵出细胞从而导致耐药。

3.2 抑凋亡分子 凋亡调控是通过一个复杂的分子网络来控制细胞死亡与否, 来达到组织的稳态平衡。化疗药物大多以诱导肿瘤细胞凋亡来达到杀灭肿瘤的目的。而凋亡分子的失调会导致肿瘤的发生、发展和化疗抵抗。Bcl-2蛋白家族是细胞存活促进因子, 由原癌基因*Bcl-2*翻译, 能调节线粒体外膜通透性。化疗的凋亡反应由Bcl-2蛋白家族中促凋亡分子(比如Bcl-2-associated death promoter、Bcl-2-associated X protein和Bcl-2 homologous antagonist killer)和抑凋亡分子(比如Bcl-2、MCL1和BCL-XL)数量的平衡决定。在多个CSCs中已发现抑凋亡分子的高表达会引起化疗抵抗^[46-48]。Pan等^[49]研究发现*Bcl-2*基因突变会导致食管鳞癌的易感性。Chang等^[50]对食管鳞癌组织免疫组织化学检测Bcl-2蛋白。多变量分析发现Bcl-2蛋白可作为食管鳞癌独立的预后因素。Chen等^[51]发现食管鳞癌中抑凋亡分子Bcl-2高表达者会出现化疗抵抗。越来越多证据表明食管鳞癌干细胞可能通过增加抑凋亡分子从而促进化疗抵抗。

3.3 DNA修复 保持基因组的完整性是细胞生

存必不可少的条件, DNA是很多化疗药物和放射治疗的作用靶点, DNA损伤后会激活DNA损伤反应(DNA damage response, DDR)通路。而肿瘤和正常组织的DDR可以不同。现已证明干细胞可以通过增强激活DDR来有效的修复DNA损伤。Bao等^[19]一项前瞻性研究证实CD133⁺的脑胶质瘤干细胞在辐射后明显激活ATM相关的DNA检控点途径, 导致该细胞群产生辐射抵抗。而且该实验发现Chk1/Chk2抑制剂可以逆转抗辐射性。另一项研究^[52]中, 在胶质瘤小鼠模型上敲除*Chk2*基因后则不产生辐射抵抗性。CSCs容易以增强DNA修复和抑制凋亡通路来避免细胞死亡。Chen等^[53]发现DNA损伤剂作用后的ECSCs对于严重损伤的基因组会采取减弱DDR和降低DNA修复潜力。所以干扰DNA修复的药物具有很大的治疗潜力。

3.4 MicroRNA表达 MicroRNA(miRNA)是一类长度约为21个核苷酸的非编码单链RNA分子, 参与转录后基因表达的调控, 还可以起到类似于原癌基因和抑癌基因的功能。在EC中miRNA可以控制原癌基因和抑癌基因的表达。据此, 进而影响细胞增殖、凋亡、侵袭和转移^[54]。Hummel等^[55]的研究证实了miRNA的表达情况会影响食管鳞癌干细胞的耐药性。Zhang等^[56]的研究显示miRNA-27a(miR-27a)在食管鳞癌MDR中扮演重要角色。且他们的研究结果表明下调miR-27a能逆转食管鳞癌MDR。因此, 以miRNA为基础的疗法或可以纠正异常转录水平的肿瘤细胞, 特别是对CSCs的治疗而言。

3.5 乙醛脱氢酶 ALDH超家族包含19种酶, 其中ALDH-1最为重要的。ALDH能催化乙醇氧化和酯类水解, 还参与视黄酸信号通路。ALDH不仅是正常细胞和CSCs表面标志物, 而且在细胞自我保护、分化和扩增中发挥着重要作用。ALDH能作为药物解毒酶, 保护肿瘤细胞, 诱导其产生耐药^[57,58]。ALDH催化醛磷酸胺氧化成羧基磷酸胺, 是环磷酸胺解毒的主要机制^[59]。Wang等^[60]研究发现在EC中ALDH-1表达情况与肿瘤的淋巴结转移及预后不良相关。ALDH-1或参与EC耐药, 同时或可作为食管鳞癌干细胞标志物。Ajani等^[61]的研究提出ALDH-1表达水平可预测EC术前放化疗的效果。

3.6 静止状态 目前, 传统化疗药物主要通过抑制DNA合成和细胞分裂来控制肿瘤细胞的生长, 这对于增殖率高的细胞较为有效, 而对

CSCs则不然. CSCs通常处于相对静止状态, 有缓慢的细胞周期动力学, 这能够保护CSCs免受损害并防止其增殖潜力枯竭. 故CSCs常对传统化疗药物耐药^[62]. 以此推论, 通过阻断特定的受体或信号通路, 保持CSCs处于静止状态, 就能抑制CSCs的功能, 即肿瘤的发生和发展^[63]. 从另一面出发, 诱导休眠的CSCs进入细胞周期, 从而恢复放化疗的敏感性, 也是一种替代治疗方法.

3.7 低氧和微环境 缺氧是所有实体肿瘤的共同特征, 与疾病进展、不良预后及治疗抵抗相关. 低氧会激活主要由低氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)和HIF-2 α 介导的体内氧平衡信号通路^[64]. 此通路可调节细胞生存、增殖和分化, 血管生成, 代谢, 肿瘤入侵和转移. 缺氧通过抑制凋亡、DNA修复等途径增强CSCs耐药性. Seidel等^[65]提出缺氧在肿瘤发展中发挥至关重要的作用, 缺氧微环境控制着CSCs. CSCs微环境又称CSCs龕, 其包含分化的肿瘤细胞、间质、血管和炎性细胞, 以及细胞表面信号分子和细胞外基质成分. CSCs微环境为CSCs提供必要的信号通路^[66]. 该信号通路可用来调节CSCs的自我更新和自我平衡过程(比如炎症、上皮间质转化、缺氧和血管生成等). CSCs微环境可通过直接改变重要信号促进耐药作用或者间接调节其他环境因素保护CSCs而导生耐药性^[67]. 所以低氧和微环境对食管鳞癌干细胞耐药起到了重要作用.

总之, 食管鳞癌干细胞的耐药性是由多因素共同决定的, 相应的, 理论上也有很多对抗EC干细胞耐药性的方法, 但实践中至今仍未有突破性进展, 还需不断探索, 以期攻破耐药性, 提高化疗效果, 使广大EC患者受益.

4 参考文献

- Montgomery EA. World Cancer Report 2014. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014: 374-382
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- 赫捷, 陈万青. 2012中国肿瘤登记年报. 北京: 军事医学科学出版社, 2012: 48-51
- Merkow RP, Bilimoria KY, Keswani RN, Chung J, Sherman KL, Knab LM, Posner MC, Bentrem DJ. Treatment trends, risk of lymph node metastasis, and outcomes for localized esophageal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106: pii dju133 [PMID: 25031273 DOI: 10.1093/jnci/dju133]

- Hayashi Y, Nishida T, Tsujii M, Tsutsui S, Yamamoto K, Isohashi F, Yamasaki M, Miyata H, Kato M, Yamada T, Shinzaki S, Iijima H, Ogawa K, Doki Y, Takehara T. Lymph node enlargement after definitive chemoradiotherapy for clinical stage I esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2014; 14: 706 [PMID: 25253238 DOI: 10.1186/1471-2407-14-706]
- Bao Y, Liu S, Zhou Q, Cai P, Anfossi S, Li Q, Hu Y, Liu M, Fu J, Rong T, Li Q, Liu H. Three-dimensional conformal radiotherapy with concurrent chemotherapy for postoperative recurrence of esophageal squamous cell carcinoma: clinical efficacy and failure pattern. *Radiat Oncol* 2013; 8: 241 [PMID: 24139225 DOI: 10.1186/1748-717X-8-241]
- Yano T, Muto M, Minashi K, Iwasaki J, Kojima T, Fuse N, Doi T, Kaneko K, Ohtsu A. Photodynamic therapy as salvage treatment for local failure after chemoradiotherapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma: a phase II study. *Int J Cancer* 2012; 131: 1228-1234 [PMID: 22024814 DOI: 10.1002/ijc.27320]
- Yano T, Muto M, Minashi K, Onozawa M, Nihei K, Ishikura S, Kaneko K, Ohtsu A. Long-term results of salvage photodynamic therapy for patients with local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy* 2011; 43: 657-663 [PMID: 21623555 DOI: 10.1055/s-0030-1256373]
- Makino S. The role of tumor stem-cells in regrowth of the tumor following drastic applications. *Acta Unio Int Contra Cancrum* 1959; 15(Suppl 1): 196-198 [PMID: 14420161]
- Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, Murdoch B, Hoang T, Caceres-Cortes J, Minden M, Paterson B, Caligiuri MA, Dick JE. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature* 1994; 367: 645-648 [PMID: 7509044 DOI: 10.1038/367645a0]
- 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 DOI: 10.1038/nm0797-730]
- Liu S, Dontu G, Mantle ID, Patel S, Ahn NS, Jackson KW, Suri P, Wicha MS. Hedgehog signaling and Bmi-1 regulate self-renewal of normal and malignant human mammary stem cells. *Cancer Res* 2006; 66: 6063-6071 [PMID: 16778178 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0054]
- 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 [PMID: 17570225 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.04.025]
- 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]
- Seo DC, Sung JM, Cho HJ, Yi H, Seo KH, Choi IS, Kim DK, Kim JS, El-Aty AM A, Shin HC. Gene expression profiling of cancer stem cell in human lung adenocarcinoma A549 cells. *Mol Cancer* 2007; 6: 75 [PMID: 18034892 DOI: 10.1186/1471-2407-6-75]

应用要点

本文详尽阐述了食管鳞癌干细胞的生物学特性、分选及化疗耐药的相关机制, 为肿瘤的发生机制提供了新的思路, 对食管鳞癌的治疗靶点提供了新的方向.

■名词解释

肿瘤干细胞 (CSCs): 指肿瘤中有一小群与正常组织干细胞有相似功能, 具有无限增殖、长期自我更新及分化成为子代细胞能力的细胞亚群。目前认为CSCs具有无限增殖、自我更新能力, 多向分化的潜能, 很强的异种移植肿瘤形成能力, 且形成的肿瘤与原发肿瘤组织学上是同源的。

- 10.1186/1476-4598-6-75]
- 16 Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, Biffoni M, Todaro M, Peschle C, De Maria R. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. *Nature* 2007; 445: 111-115 [PMID: 17122771 DOI: 10.1038/nature05384]
- 17 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]
- 18 Mitsutake N, Iwao A, Nagai K, Namba H, Ohtsuru A, Saenko V, Yamashita S. Characterization of side population in thyroid cancer cell lines: cancer stem-like cells are enriched partly but not exclusively. *Endocrinology* 2007; 148: 1797-1803 [PMID: 17234707 DOI: 10.1210/en.2006-1553]
- 19 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/nature05236]
- 20 Liu G, Yuan X, Zeng Z, Tunici P, Ng H, Abdulkadir IR, Lu L, Irvin D, Black KL, Yu JS. Analysis of gene expression and chemoresistance of CD133+ cancer stem cells in glioblastoma. *Mol Cancer* 2006; 5: 67 [PMID: 17140455 DOI: 10.1186/1476-4598-5-67]
- 21 Zhang Y, Wang Z, Yu J, Shi Jz, Wang C, Fu Wh, Chen Zw, Yang J. Cancer stem-like cells contribute to cisplatin resistance and progression in bladder cancer. *Cancer Lett* 2012; 322: 70-77 [PMID: 22343321 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.02.010]
- 22 Levina V, Marrangoni AM, DeMarco R, Gorelik E, Lokshin AE. Drug-selected human lung cancer stem cells: cytokine network, tumorigenic and metastatic properties. *PLoS One* 2008; 3: e3077 [PMID: 18728788 DOI: 10.1371/journal.pone.0003077]
- 23 Lopez-Ayllon BD, Moncho-Amor V, Abarrategi A, Ibañez de Cáceres I, Castro-Carpeño J, Belda-Iniesta C, Perona R, Sastre L. Cancer stem cells and cisplatin-resistant cells isolated from non-small-lung cancer cell lines constitute related cell populations. *Cancer Med* 2014; 3: 1099-1111 [PMID: 24961511 DOI: 10.1002/cam4.291]
- 24 Seery JP. Stem cells of the oesophageal epithelium. *J Cell Sci* 2002; 115: 1783-1789 [PMID: 11956310]
- 25 Okumura T, Shimada Y, Imamura M, Yasumoto S. Neurotrophin receptor p75(NTR) characterizes human esophageal keratinocyte stem cells in vitro. *Oncogene* 2003; 22: 4017-4026 [PMID: 12821936 DOI: 10.1038/sj.onc.1206525]
- 26 Zhao JS, Li WJ, Ge D, Zhang PJ, Li JJ, Lu CL, Ji XD, Guan DX, Gao H, Xu LY, Li EM, Soukiasian H, Koeffler HP, Wang XF, Xie D. Tumor initiating cells in esophageal squamous cell carcinomas express high levels of CD44. *PLoS One* 2011; 6: e21419 [PMID: 21731740 DOI: 10.1371/journal.pone.0021419]
- 27 Liu WK, Fu Q, Li YM, Jiang XY, Zhang MP, Zhang ZX. The relationship between cyclooxygenase-2, CD44v6, and nm23H1 in esophageal squamous cell carcinoma. *Onkologie* 2009; 32: 574-578 [PMID: 19816074 DOI: 10.1159/000232346]
- 28 Tang KH, Dai YD, Tong M, Chan YP, Kwan PS, Fu L, Qin YR, Tsao SW, Lung HL, Lung ML, Tong DK, Law S, Chan KW, Ma S, Guan XY. A CD90(+) tumor-initiating cell population with an aggressive signature and metastatic capacity in esophageal cancer. *Cancer Res* 2013; 73: 2322-2332 [PMID: 23382045 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2991]
- 29 Huang D, Gao Q, Guo L, Zhang C, Jiang W, Li H, Wang J, Han X, Shi Y, Lu SH. Isolation and identification of cancer stem-like cells in esophageal carcinoma cell lines. *Stem Cells Dev* 2009; 18: 465-473 [PMID: 18680391 DOI: 10.1089/scd.2008.0033]
- 30 Li H, Gao Q, Guo L, Lu SH. The PTEN/PI3K/Akt pathway regulates stem-like cells in primary esophageal carcinoma cells. *Cancer Biol Ther* 2011; 11: 950-958 [PMID: 21467840 DOI: 10.4161/cbt.11.11.15531]
- 31 Almanaa TN, Geusz ME, Jamasbi RJ. A new method for identifying stem-like cells in esophageal cancer cell lines. *J Cancer* 2013; 4: 536-548 [PMID: 23983818 DOI: 10.7150/jca.6477]
- 32 Chute JP, Muramoto GG, Whitesides J, Colvin M, Safi R, Chao NJ, McDonnell DP. Inhibition of aldehyde dehydrogenase and retinoid signaling induces the expansion of human hematopoietic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 11707-11712 [PMID: 16857736 DOI: 10.1073/pnas.0603806103]
- 33 Hess DA, Wirthlin L, Craft TP, Herrbrich PE, Hohm SA, Lahey R, Eades WC, Creer MH, Nolte JA. Selection based on CD133 and high aldehyde dehydrogenase activity isolates long-term reconstituting human hematopoietic stem cells. *Blood* 2006; 107: 2162-2169 [PMID: 16269619 DOI: 10.1182/blood-2005-06-2284]
- 34 Yang L, Ping YF, Yu X, Qian F, Guo ZJ, Qian C, Cui YH, Bian XW. Gastric cancer stem-like cells possess higher capability of invasion and metastasis in association with a mesenchymal transition phenotype. *Cancer Lett* 2011; 310: 46-52 [PMID: 21782323 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.06.003]
- 35 Yu SC, Bian XW. Enrichment of cancer stem cells based on heterogeneity of invasiveness. *Stem Cell Rev* 2009; 5: 66-71 [PMID: 19096941 DOI: 10.1007/s12015-008-9047-8]
- 36 Ye XZ, Xu SL, Xin YH, Yu SC, Ping YF, Chen L, Xiao HL, Wang B, Yi L, Wang QL, Jiang XF, Yang L, Zhang P, Qian C, Cui YH, Zhang X, Bian XW. Tumor-associated microglia/macrophages enhance the invasion of glioma stem-like cells via TGF- β 1 signaling pathway. *J Immunol* 2012; 189: 444-453 [PMID: 22664874 DOI: 10.4049/jimmunol.1103248]
- 37 Rizzino A. Sox2 and Oct-3/4: a versatile pair of master regulators that orchestrate the self-renewal and pluripotency of embryonic stem cells. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2009; 1: 228-236 [PMID: 20016762 DOI: 10.1002/wsbm.12]
- 38 Wang Q, He W, Lu C, Wang Z, Wang J, Giercksky KE, Nesland JM, Suo Z. Oct3/4 and Sox2 are significantly associated with an unfavorable

- clinical outcome in human esophageal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 2009; 29: 1233-1241 [PMID: 19414369]
- 39 Saigusa S, Mohri Y, Ohi M, Toiyama Y, Ishino Y, Okugawa Y, Tanaka K, Inoue Y, Kusunoki M. Podoplanin and SOX2 expression in esophageal squamous cell carcinoma after neoadjuvant chemo-radiotherapy. *Oncol Rep* 2011; 26: 1069-1074 [PMID: 21811761 DOI: 10.3892/or.2011.1408]
 - 40 Hang D, Dong HC, Ning T, Dong B, Hou DL, Xu WG. Prognostic value of the stem cell markers CD133 and ABCG2 expression in esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 2012; 25: 638-644 [PMID: 22236447 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2011.01298.x]
 - 41 Tsunoda S, Okumura T, Ito T, Kondo K, Ortiz C, Tanaka E, Watanabe G, Itami A, Sakai Y, Shimada Y. ABCG2 expression is an independent unfavorable prognostic factor in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncology* 2006; 71: 251-258 [PMID: 17671398 DOI: 10.1159/000106787]
 - 42 Qiao B, Chen Z, Hu F, Tao Q, Lam AK. BMI-1 activation is crucial in hTERT-induced epithelial-mesenchymal transition of oral epithelial cells. *Exp Mol Pathol* 2013; 95: 57-61 [PMID: 23712029 DOI: 10.1016/j.yexmp.2013.05.004]
 - 43 Siddique HR, Saleem M. Role of BMI1, a stem cell factor, in cancer recurrence and chemoresistance: preclinical and clinical evidences. *Stem Cells* 2012; 30: 372-378 [PMID: 22252887 DOI: 10.1002/stem.1035]
 - 44 Sun LL, Wu JY, Wu ZY, Shen JH, Xu XE, Chen B, Wang SH, Li EM, Xu LY. A three-gene signature and clinical outcome in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2015; 136: E569-E577 [PMID: 25220908 DOI: 10.1002/ijc.29211]
 - 45 Zhou X, Huang GR, Hu P. Over-expression of Oct4 in human esophageal squamous cell carcinoma. *Mol Cells* 2011; 32: 39-45 [PMID: 21547540 DOI: 10.1007/s10059-011-2315-5]
 - 46 Pommier Y, Sordet O, Antony S, Hayward RL, Kohn KW. Apoptosis defects and chemotherapy resistance: molecular interaction maps and networks. *Oncogene* 2004; 23: 2934-2949 [PMID: 15077155 DOI: 10.1038/sj.onc.1207515]
 - 47 Goff DJ, Court Recart A, Sadarangani A, Chun HJ, Barrett CL, Krajewska M, Leu H, Low-Marchelli J, Ma W, Shih AY, Wei J, Zhai D, Geron I, Pu M, Bao L, Chuang R, Balaian L, Gotlib J, Minden M, Martinelli G, Rusert J, Dao KH, Shazand K, Wentworth P, Smith KM, Jamieson CA, Morris SR, Messer K, Goldstein LS, Hudson TJ, Marra M, Frazer KA, Pellicchia M, Reed JC, Jamieson CH. A Pan-BCL2 inhibitor renders bone-marrow-resident human leukemia stem cells sensitive to tyrosine kinase inhibition. *Cell Stem Cell* 2013; 12: 316-328 [PMID: 23333150 DOI: 10.1016/j.stem.2012.12.011]
 - 48 Domingo-Domenech J, Vidal SJ, Rodriguez-Bravo V, Castillo-Martin M, Quinn SA, Rodriguez-Barrueco R, Bonal DM, Charytonowicz E, Gladoun N, de la Iglesia-Vicente J, Petrylak DP, Benson MC, Silva JM, Cordon-Cardo C. Suppression of acquired docetaxel resistance in prostate cancer through depletion of notch- and hedgehog-dependent tumor-initiating cells. *Cancer Cell* 2012; 22: 373-388 [PMID: 22975379 DOI: 10.1016/j.ccr.2012.07.016]
 - 49 Pan W, Yang J, Wei J, Chen H, Ge Y, Zhang J, Wang Z, Zhou C, Yuan Q, Zhou L, Yang M. Functional BCL-2 regulatory genetic variants contribute to susceptibility of esophageal squamous cell carcinoma. *Sci Rep* 2015; 5: 11833 [PMID: 26132559 DOI: 10.1038/srep11833]
 - 50 Chang MS, Lee HS, Lee BL, Kim YT, Lee JS, Kim WH. Differential protein expression between esophageal squamous cell carcinoma and dysplasia, and prognostic significance of protein markers. *Pathol Res Pract* 2005; 201: 417-425 [PMID: 16136747 DOI: 10.1016/j.prp.2005.04.005]
 - 51 Chen J, Yang H, Wen J, Luo K, Liu Q, Huang Y, Zheng Y, Tan Z, Huang Q, Fu J. NHE9 induces chemoradiotherapy resistance in esophageal squamous cell carcinoma by upregulating the Src/Akt/ β -catenin pathway and Bcl-2 expression. *Oncotarget* 2015; 6: 12405-12420 [PMID: 25915159 DOI: 10.18632/oncotarget.3618]
 - 52 Squatrito M, Brennan CW, Helmy K, Huse JT, Petrini JH, Holland EC. Loss of ATM/Chk2/p53 pathway components accelerates tumor development and contributes to radiation resistance in gliomas. *Cancer Cell* 2010; 18: 619-629 [PMID: 21156285 DOI: 10.1016/j.ccr.2010.10.034]
 - 53 Chen Y, Li D, Wang D, Liu X, Yin N, Song Y, Lu SH, Ju Z, Zhan Q. Quiescence and attenuated DNA damage response promote survival of esophageal cancer stem cells. *J Cell Biochem* 2012; 113: 3643-3652 [PMID: 22711554 DOI: 10.1002/jcb.24228]
 - 54 Song JH, Meltzer SJ. MicroRNAs in pathogenesis, diagnosis, and treatment of gastroesophageal cancers. *Gastroenterology* 2012; 143: 35-47.e2 [PMID: 22580099 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.05.003]
 - 55 Hummel R, Sie C, Watson DI, Wang T, Ansar A, Michael MZ, Van der Hoek M, Haier J, Hussey DJ. MicroRNA signatures in chemotherapy resistant esophageal cancer cell lines. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14904-14912 [PMID: 25356050 DOI: 10.3748/wjg.v20.i40.14904]
 - 56 Zhang H, Li M, Han Y, Hong L, Gong T, Sun L, Zheng X. Down-regulation of miR-27a might reverse multidrug resistance of esophageal squamous cell carcinoma. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2545-2551 [PMID: 19960259 DOI: 10.1007/s10620-009-1051-6]
 - 57 Ma I, Allan AL. The role of human aldehyde dehydrogenase in normal and cancer stem cells. *Stem Cell Rev* 2011; 7: 292-306 [PMID: 21103958 DOI: 10.1007/s12015-010-9208-4]
 - 58 Marcato P, Dean CA, Giacomantonio CA, Lee PW. Aldehyde dehydrogenase: its role as a cancer stem cell marker comes down to the specific isoform. *Cell Cycle* 2011; 10: 1378-1384 [PMID: 21552008 DOI: 10.4161/cc.10.9.15486]
 - 59 Emadi A, Jones RJ, Brodsky RA. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6: 638-647 [PMID: 19786984 DOI: 10.1038/nrclinonc.2009.146]
 - 60 Wang H, Tong L, Wei J, Pan W, Li L, Ge Y, Zhou L, Yuan Q, Zhou C, Yang M. The ALDH7A1 genetic

同行评价

本文内容很好, 有重要的临床意义, 文章表达条理清晰, 有新意。

- polymorphisms contribute to development of esophageal squamous cell carcinoma. *Tumour Biol* 2014; 35: 12665-12670 [PMID: 25213698 DOI: 10.1007/s13277-014-2590-9]
- 61 Ajani JA, Wang X, Song S, Suzuki A, Taketa T, Sudo K, Wadhwa R, Hofstetter WL, Komaki R, Maru DM, Lee JH, Bhutani MS, Weston B, Baladandayuthapani V, Yao Y, Honjo S, Scott AW, Skinner HD, Johnson RL, Berry D. ALDH-1 expression levels predict response or resistance to preoperative chemoradiation in resectable esophageal cancer patients. *Mol Oncol* 2014; 8: 142-149 [PMID: 24210755 DOI: 10.1016/j.molonc.2013.10.007]
 - 62 Iwasaki H, Suda T. Cancer stem cells and their niche. *Cancer Sci* 2009; 100: 1166-1172 [PMID: 19432904 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01177.x]
 - 63 Cabarcas SM, Mathews LA, Farrar WL. The cancer stem cell niche--there goes the neighborhood? *Int J Cancer* 2011; 129: 2315-2327 [PMID: 21792897 DOI: 10.1002/ijc.26312]
 - 64 Brown JM, Wilson WR. Exploiting tumour hypoxia in cancer treatment. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 437-447 [PMID: 15170446 DOI: 10.1038/nrc1367]
 - 65 Seidel S, Garvalov BK, Wirta V, von Stechow L, Schänzer A, Meletis K, Wolter M, Sommerlad D, Henze AT, Nistér M, Reifemberger G, Lundeborg J, Frisén J, Acker T. A hypoxic niche regulates glioblastoma stem cells through hypoxia inducible factor 2 alpha. *Brain* 2010; 133: 983-995 [PMID: 20375133 DOI: 10.1093/brain/awq042]
 - 66 Lee CC, Kim KD. Stem cell microenvironment as a potential therapeutic target. *Regen Med* 2012; 7: 3-5 [PMID: 22168488 DOI: 10.2217/rme.11.104]
 - 67 Wei Y, Au LS. Integration/Interaction of Oncologic Growth. Berlin: Springer Netherlands, 2005: 285-321

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文。以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。(2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。(3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。(4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$; 第 3 套为^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P < 0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片。彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴。(5) 志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

