

肝癌干细胞的研究热点及其临床意义☆

滕大洪, 郑虹

Research focus and clinical significance of hepatocarcinoma stem cells

Teng Da-hong, Zheng Hong

First Clinical Central
Hospital, Tianjin
Medical University,
Tianjin 300192,
China

Teng Da-hong☆,
Studying for
doctorate, Attending
physician, First
Clinical Central
Hospital, Tianjin
Medical University,
Tianjin 300192,
China
tengdhong@
sina.com

Correspondence to:
Zheng Hong,
Professor, Master's
supervisor, First
Clinical Central
Hospital, Tianjin
Medical University,
Tianjin 300192,
China
zhenghongxy@
163.com

Received: 2010-08-04
Accepted: 2010-12-22

天津医科大学第一
临床中心医院,
天津市 300192

滕大洪☆, 男,
1974年生, 河南
省邓州市人, 汉
族, 天津医科大学
在读博士, 主治医
师, 主要从事肝癌
肝移植的研究。
tengdhong@
sina.com

通讯作者: 郑虹,
男, 教授, 硕士生
导师, 天津医科大
学第一临床中心
医院移植科, 天津
市 300192
zhenghongxy@
163.com

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225
(2011)06-01090-04

收稿日期: 2010-08-04
修回日期: 2010-12-22
(20100804007/W · Q)

Abstract

BACKGROUND: It remains unclear whether hepatocellular carcinoma (HCC) processes cancer stem cells. Some specific cell markers were found, but required further verification. The effects of signal conduction regulation in the process of occurrence, development, transfer and recurrence of HCC are a key topic in present research. However, chemotherapy and radiotherapy against properties of HCC also need further attention.

OBJECTIVE: To review hepatocarcinoma stem cell source, stem cell marker, signal conduction regulation, therapeutic resistance principle and corresponding therapeutic strategy.

METHODS: The key words were "cancer stem cells, hepatocellular carcinoma, markers, therapy". We retrieved PubMed database for articles on hepatocarcinoma stem cell marker, molecular regulation and treatment published from January 1996 to January 2010. Vip Database and Tsinghua Tongfang Full Text Database were searched using the same key words for articles published from January 1996 to January 2010. Finally, 30 articles were included in accordance with inclusion criteria.

RESULTS AND CONCLUSION: Studies have suggested that there is cell subpopulation with cancer stem cell properties. Its source is multiple and associates with tumor metastasis. At present, hepatocarcinoma stem cell markers such as OV6, AFP, c-kit, EpCAM and CD90 play important roles in identifying and screening stem cells. Studies indicated that cancer related signaling pathways, such as the Wnt, Shh, Notch and PI3K/AKT/mTOR pathways, play an important role in the regulation of hepatocarcinoma stem cells. For drug resistant properties of stem cells, molecular target therapy, differentiation therapy and antibody therapy are used for treating hepatoma and obtain primary curative effect, but these require further investigation.

Teng DH, Zheng H. Research focus and clinical significance of hepatocarcinoma stem cells. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(6):1090-1093. [http://www.crter.cn http://en.zgckf.com]

摘要

背景: 肝癌是否存在肿瘤干细胞目前还没有明确答案。已发现一些具有特异性的细胞标志物, 但需进一步验证筛选。信号传导调控在肝癌的发生发展和转移复发过程中究竟起到何种作用, 是目前研究的重要课题。而针对肝癌对放化疗抵抗特性, 也有许多研究分析值得关注。

目的: 复习相关文献, 就肝癌干细胞起源、干细胞标志物、信号传导调控、对治疗抵抗原理及相应治疗策略等方面进行综述。

方法: 以 "cancer stem cells, hepatocellular carcinoma, markers, therapy" 为检索词, 应用计算机检索 Pubmed 数据库 1996-01/2010-01 关于肝癌干细胞标识、分子调控及治疗的文献; 以 "肿瘤干细胞, 肝细胞癌, 标志物, 治疗" 为检索词, 机检索重庆维普数据库、清华同方数据库 1996-01/2010-01 相关文献。纳入 30 篇符合标准的文献进行分析讨论。

结果与结论: 研究表明肝癌组织中存在肿瘤干细胞特性的细胞亚群, 其来源可能是多源的, 并与肿瘤转移特性密切相关。目前已发现的肝癌干细胞标志物如 OV6、AFP、c-kit、EpCAM 和 CD90 等, 对干细胞识别筛选起到重要作用。研究表明 Wnt、Shh、Notch 和 PI3K/AKT/mTOR 等信号传导途径对肝癌干细胞发挥重要的调控作用。针对干细胞抗药特性, 采取分子靶向治疗、分化治疗和抗体治疗, 对肝癌治疗取得了初步疗效, 需要进一步深入研究。

关键词: 肿瘤干细胞; 肝细胞癌; 标志物; 治疗; 综述文献

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.06.031

滕大洪, 郑虹. 肝癌干细胞的研究热点及其临床意义[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(6):1090-1093. [http://www.crter.org http://cn.zgckf.com]

0 引言

干细胞指具有无限自我复制自我更新的全能或多能分化能力细胞群, 可分化为多种细胞系并形成组织和器官, 并对组织器官损伤后的再生起作用。最近研究发现在多种实体肿瘤中存在少部分具有肿瘤成瘤特性细胞亚群, 可在异体移植中形成新的肿瘤。这种少数细胞亚群称为肿瘤干细胞, 具有干细胞特性。肿瘤干

细胞不仅与成瘤有关, 与肿瘤的复发和转移也有关, 并表现出对常规治疗手段的抵抗性。肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC), 是国内最常见的恶性肿瘤之一, 常表现对传统抗癌治疗方案如化疗和放疗的抵抗, 提示存在肿瘤干细胞特征。肝干细胞表达某些表面标志物可以作为肝细胞癌的肿瘤干细胞筛选参考标志物。目前已筛选出一些高度表达标志物, 例如 OV6、CK7、CK19、AFP、c-kit、Thy-1、EpCAM 和 CD90 等, 可能与肝干细胞的多源性和分化程

度有关。对肝癌肿瘤干细胞特性研究将有助于阐明肝细胞癌成瘤机制, 并找到有效治疗途径。

肝癌干细胞是近年来的研究热点, 本文复习了相关文献, 现就肝癌干细胞起源、干细胞标志物、信号传导调控、对治疗抵抗原理及相应治疗策略等方面进行综述。

1 资料和方法

资料来源: 由第一作者检索 1990/2010 PubMed 数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>)及万方数据库(<http://www.wanfangdata.com.cn>)。英文检索词为“cancer stem cell, hepatocellular carcinoma, surface markers, origin, molecular machinery, therapy”, 中文检索词为“肿瘤干细胞, 肝癌, 表面标志物, 来源, 分子机制, 治疗”。检索文献量总计 67 篇。

纳入标准: ①文章所述内容需与肝癌干细胞来源、表面标志物特异性、肝癌干细胞增殖分化调节的分子机制、肝癌对放化疗等传统治疗抵抗的本质原因及最新的治疗途径等方面的研究密切相关。②同一领域选择近期发表或在权威杂志上发表的文章。

排除标准: 重复性研究。

数据的提取: 计算机初检得到 67 篇文献, 阅读标题和摘要进行初筛, 排除因研究目的与本文无关及内容重复的研究 36 篇, 共保留其中的 30 篇归纳总结。

质量评估: 文献[1-13]探讨了肝癌干细胞可能的来源, 文献[14-21]探讨了用于筛选肝癌干细胞的特异性表面标志物, 文献[22-30]探讨了肝癌干细胞增殖分化调节的分子机制、肝癌对放化疗等传统治疗抵抗的本质原因及最新的治疗途径。

2 结果

2.1 肝癌干细胞的起源 成人肝细胞通常处于细胞周期的静止状态即 G_0 期, 肝脏在急性损伤或容积丢失后可进行快速再生, 再生过程由成熟肝细胞简单复制完成, 干细胞或祖细胞不会被激活。最近研究发现在成人肝脏也具有干细胞特征的细胞亚群。成人肝脏中提取出的 EpCAM⁺细胞具有与胚胎肝脏中类似细胞相同的生物学特性, 功能类似于肝脏干细胞^[1]。卵圆细胞为具有卵圆形核、细胞质少的小细胞, 被认为是一种祖细胞, 具有分化为肝细胞和胆管细胞能力。它们出现在成熟肝细胞增生能力遭到破坏的再生肝脏门静脉旁区域。研究显示肝脏具有多级、弹性再生系统, 而不是仅仅有一种干细胞分布^[2], 提示肝脏干细胞具有多源性。

肝癌起源于成熟肝细胞还是干细胞仍存在争议。一方面, 有实验结果支持成熟细胞去分化获得干细胞特性成为肿瘤干细胞^[3]。另一方面, 干细胞成熟障碍导致癌

性形成也是肝癌成瘤的一种观点。有报告称变异的卵圆细胞可以形成肝癌^[4]。活化的卵圆细胞不仅在成瘤啮齿动物模型中被发现, 在人类慢性肝病、肝细胞癌和胆管细胞癌(Cholangiocellular Carcinoma, CCC)中也有发现。肝细胞性肝癌和胆管细胞肝癌伴发是一种少见但特征明显的肝脏肿瘤, 组织学分析发现有一种卵圆细胞样细胞亚群存在不同程度上的增殖, 提示干细胞是肿瘤的细胞来源。通过 Bmi1 或变异的 b-catenin 转导可以使胎儿肝脏来源的肝干细胞提高自我更新能力, 并产生 HC-CC 成瘤能力^[5]。这些发现提示肝干细胞增殖调控异常是肝脏恶性肿瘤产生的重要早期过程。同样, 将敲除 p53 基因的卵圆细胞移植到受体小鼠后可以形成 HC-CC 肿瘤。

因此关于肝癌起源可能的情况是: 肿瘤干细胞的起源是多元的, 也就是说, 多种类型的细胞均有成为肿瘤干细胞的可能。

2.2 肝癌干细胞的标志物 多种肿瘤细胞系中通过应用侧群细胞分选鉴别肿瘤干细胞, 侧群细胞表型取决于能否通过细胞膜转运子 ABCG2 排出 DNA 荧光染料 Hoechst 33342。一项研究显示肝癌细胞系 Huh7 和 PLC/PRF/5 中有 0.25%~0.80% 的细胞表现出侧群细胞表型^[6]。通过实验观察免疫缺陷小鼠异体移植成瘤能力可以直接限定侧群细胞。侧群细胞只需要 1 000 个细胞即可以在异体移植中形成肿瘤, 而未行分选的肝癌细胞则至少需要 10 万个细胞才可以形成肿瘤, 提示肿瘤干细胞通过侧群细胞至少富集 1 000 倍。但有报告则显示不同结果, 如 C6 神经胶质瘤细胞在有血清培养基中, 大部分 C6 细胞, 包括侧群细胞和非侧群细胞, 都表现出体外成瘤能力。原因是非侧群细胞容易受到 Hoechst 毒性影响, 不能在无血清培养基中生长^[7]。还有一些相似研究提示某些肿瘤细胞不适于应用侧群细胞分选技术。

CD133 是一种可能的肿瘤干细胞表面标志物, 有报道在肝细胞癌肿瘤细胞以及肝癌细胞系中, CD133⁺细胞表现出较 CD133⁻细胞更强的成瘤能力^[8-10]。Zhu 等^[11]认为 CD133⁺细胞并非均具有干细胞特性, CD133⁺CD44⁺细胞亚群在细胞增殖、分化和异体成瘤能力上明显强于 CD133⁺CD44⁻细胞亚群, 并且有干细胞相关基因表达, 如 ABC 超家族转运子升调控等。

OV6 和 EpCAM 也是特异表面标志物^[12-13]。在 SMMC7721 细胞系中 CD133 表达的细胞仅为 0.12%, 几乎均在 OV6⁺亚群细胞中表达。因此提示 OV6⁺可以作为干细胞标志物。把 OV6⁺ SMMC7721 细胞植入 NOD/SCID 小鼠体内, 可以形成明显的肿瘤, 相反地, OV6⁻ SMMC7721 细胞则很难生成肿瘤, 需要 OV6⁺细胞浓度的 50~100 倍。通过荧光激活细胞分选术分离 EpCAM 阳性肝细胞癌细胞, 显示其具有肿瘤干细胞特征, 如自我更新、分化能力, 并且在 NOD/SCID 小鼠

体内可以形成高侵袭性肝癌。

研究表明肝癌中 CD90⁺细胞具有致瘤性, 同时发现 CD90⁺CD44⁺细胞具有更强的致瘤能力和转移能力^[14]。

2.3 肝癌干细胞的分子运转机制 Wnt, Shh, Notch 和 PI3K/AKT/mTOR 等信号传导途径不仅在正常干细胞维持自我更新能力和强化过程中起作用, 而且对肿瘤干细胞发挥重要的调控作用。了解其中的分子运行机制对建立新的抗肿瘤治疗途径十分重要。

2.3.1 Polycomb-group(PcG)基因产物 PcG 蛋白通过调节染色质结构产生转录抑制作用。PcG 蛋白与染色质作用形成染色质相关多蛋白复合物 (polycomb repressive complex, PRC1 和 PRC2)。Bmi1 是 PRC1 组分之一, 通过抑制 Ink4a 和 Arf 肿瘤抑制基因位点调控细胞周期、凋亡和衰老。在小鼠模型中, Bmi1 在肝干细胞内过度表达可增强其自我更新能力并诱发肿瘤^[15]。

2.3.2 Wnt/b-catenin 信号途径 Wnt/b-catenin 是干细胞自我更新过程中常见调控途径, 与肿瘤发生有密切联系。Wnt/b-catenin 信号途径可以激活啮齿类动物卵圆细胞和 OV6⁺成瘤细胞^[16], 并可明显增加 EpCAM⁺细胞数, 而应用 RNA 干扰试验, 阻断 Wnt/B-Catenin 信号靶点, 能减弱上述细胞活化, 并消除肿瘤对化疗药物耐药性^[17]。有研究发现微小 RNA-181s(miR-181s)家族在肝细胞癌肿瘤干细胞维持干细胞状态中发挥作用。Wnt/β-catenin 通过诱导 miR-181s 可以调控早期胚胎肝干细胞维持干细胞状态。通过钝化 Wnt/β-catenin 抑制剂如 NLK 以及封闭基因如 GATA6、CDX2 可以阻止肝细胞分化过程。miR-181s 是否是 Wnt/β-catenin 的转录靶点仍在进一步研究^[18]。

2.3.3 转化生长因子 β(transforming growth factor-β, TGF-β)信号途径 TGF-β/Smad 信号途径在干细胞自我更新和分化以及多种组织器官成瘤过程中发挥作用, Tang 等^[19]报告在人类同种异体肝脏移植术后发现肝干细胞表达 TGF-β 信号相关蛋白质 TGF-β II 型受体 (TBR II), 以及胚胎肝细胞衬蛋白 (ELF)。而且, Tang 推测与这些细胞 TGF-β 信号途径受损相伴随的 IL-6/Stat3 途径激活, 与 elf+/- 小鼠肝脏肿瘤形成有关。

2.4 肝癌干细胞治疗抵抗特点 多种肿瘤的化疗和放疗抵抗被归咎于肿瘤干细胞。许多不同类型肿瘤细胞表现出细胞膜转运子 ABC 和耐药基因过度表达。在一些肿瘤细胞系中的小部分肿瘤干细胞亚群是侧群细胞, 具有通过 ABC 造成药物大量流出的特征。同样, 有报道肝细胞癌侧群细胞表现出对抗肿瘤药物如阿霉素等的耐药性。在一种人类急性髓细胞样白血病 AML 异体移植模型中, 白血病干细胞处于 G₀ 期, 其中 70% 的白血病干细胞经过细胞周期依赖的细胞毒治疗后存活下来, 而其子代细胞则被高效清除^[20]。由于肝细胞癌侧群细胞大部分处于 G₀ 期, 可以推论出肝细胞癌肿瘤干细胞同样

可以表现出对细胞周期特异性药物的耐药性。虽然周期素依赖性蛋白激酶抑制物 p21Waf1 具有抑制肿瘤功能, 但最近一项研究表明激活 p21Waf1 是防止 DNA 损伤蓄积, 用于 DNA 修复以维持白血病干细胞的关键。p21Waf1 在肝细胞癌肿瘤干细胞中良好的 DNA 修复机制也是对放疗抵抗的原因^[21]。Ma 等^[22]发现体外培养的肝癌细胞在应用化学药物如表阿霉素和氟尿嘧啶后产生 CD133 阳性亚群明显富集, 显示 CD133⁺细胞具有抗药性, 提示其与肝癌对治疗抵抗有关。可能的机制在于 CD133⁺细胞表达 Akt/PKB 和 Bcl-2 途径相关存活蛋白。应用 AKT1 抑制剂阻断 Akt/PKB 通路后, 存活蛋白表达明显下降, 可以明显减少 CD133⁺细胞抗药性。

2.5 肝癌干细胞治疗途径 针对肝细胞癌肿瘤干细胞治疗研究较少, 参考其他肿瘤干细胞治疗策略能提供一定帮助^[23-25]。

2.5.1 分子靶向治疗 抑制肿瘤干细胞特异性信号传导通路是可能的治疗途径。例如, PML 药物抑制剂通过使白血病干细胞再次进入细胞循环而改变对常规药物和靶向治疗敏感性。Ma 等^[22]报 Akt/PKB 和 Bcl-2 信号途径激活是 CD133⁺肝细胞癌细胞治疗抵抗的重要原因, 通过 Akt1 抑制剂可以使 CD133⁺肝细胞癌细胞对常规化疗药物如 5-FU 提高敏感性。

2.5.2 分化治疗 有假设认为肿瘤干细胞分化最终导致其致瘤性受到抑制, 因为肿瘤干细胞致瘤性主要依赖自我更新能力。有文献报道 BMPs 可以提高神经胶质瘤干细胞分化能力, 并降低其成瘤能力。在 c-Myc 控制表达的转基因小鼠中, c-Myc 表达可以诱导多种肝细胞癌, 而通过灭活 Myc, 肝癌细胞丧失肿瘤特征, 并转化为肝细胞和胆管细胞^[26]。肝细胞核因子 HNF4a 是一种中心转录因子, 对肝脏再生十分重要。最近一项研究显示 HNF4a 基因转导可以通过诱导细胞分化减少肝细胞癌细胞系中具有成瘤性的 CD90⁺和 CD133⁺细胞比例^[27]。干扰素治疗在非病毒性预防肿瘤发展方面起作用。干扰素 α 治疗可以促进卵圆细胞系的肝细胞和胆管细胞分化^[28]。因此, 干扰素可以应用于肝细胞癌靶向治疗。

2.5.3 抗体治疗 单克隆抗体治疗是一种重要的抗肿瘤治疗方法。利妥昔单抗 (Anti-CD20) 已成功在淋巴恶性肿瘤治疗中应用。CD44 是透明质酸酶和骨桥蛋白受体, 虽然在肝干细胞和白血病干细胞中广泛表达, 但在人类 AML 异体移植小鼠模型中, CD44 单克隆抗体表现出对白血病干细胞清除作用, 而对正常肝干细胞没有影响。应用 CD44 抗体可以减少白血病干细胞获取微循环支持的能力, 在体外最终出现白血病干细胞分化^[29]。由于在实体瘤包括肝癌中, CD44⁺细胞具有肿瘤干细胞特征, 抗 CD44 抗体治疗可能成为肿瘤干细胞特异性治疗方案。肝细胞癌中的中低分化肿瘤有大量肿瘤血管, 抗血

管生成因子如贝伐单抗 bevacizumab 已应用于肝细胞癌临床试验, 并在一些病例中产生疗效^[30]。

3 讨论

随着对肝细胞癌肿瘤干细胞研究逐渐深入, 对肝细胞癌的起源、增殖分化调控以及耐药机制等方面有了进一步的认识。肝癌起源可能是多元的, 成熟肝细胞或是肝脏干细胞均有可能形成肿瘤干细胞。因此可筛选出多种高度表达标志物, 例如 OV6、CK7、CK19、AFP、c-kit、Thy-1、EpCAM 和 CD90 等。Wnt, Shh, Notch 和 PI3K/AKT/mTOR 等信号传导途径调控异常是肿瘤干细胞发生发展的重要诱因, 通过干扰肿瘤干细胞信号传导可能达到抑制肿瘤生长的作用。今后的研究应通过更加理想的异体移植系统鉴别并明确肝细胞癌的肿瘤干细胞特征, 并给出肝细胞癌细胞来源的全景图, 为临床诊疗提供帮助。

4 参考文献

- [1] Schmelzer E, Zhang L, Bruce A, et al. Human hepatic stem cells from fetal and postnatal donors. *Exp. Med.* 2007;204: 1973-1987.
- [2] Kuwahara R, Kofman AV, Landis CS, et al. The hepatic stem cell niche: identification by label-retaining cell assay. *Hepatology.* 2008; 47:1994-2002.
- [3] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006;126(4):663-676.
- [4] Dumble ML, Croager EJ, Yeoh GC, et al. Generation and characterization of p53 null transformed hepatic progenitor cells: oval cells give rise to hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis.* 2002; 23: 435-445.
- [5] Mladen IY, Petar NG, Brigid J, et al. Novel hepatic progenitor cell surface markers in the adult rat liver. *Hepatology.* 2007;45: 139-149.
- [6] Chiba T, Kita K, Zheng YW, et al. Side population purified from hepatocellular carcinoma cells harbors cancer stem cell-like properties. *Hepatology.* 2006;44:240-251.
- [7] Zheng X, Shen G, Yang X, et al. Most C6 cells are cancer stem cells: evidence from clonal and population analyses. *Cancer Res.* 2007; 67:3691-3697.
- [8] Yin S, Li J, Hu C, et al. CD133 positive hepatocellular carcinoma cells possess high capacity for tumorigenicity. *Int J Cancer* 2007; 120:1444-1450.
- [9] Song W, Li H, Tao K, et al. Expression and clinical significance of the stem cell marker CD133 in hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Pract.* 2008;62(8):1212-1218.
- [10] Zenali MJ, Tan D, Li W, Dhingra S, et al. Stemness characteristics of fibrolamellar hepatocellular carcinoma: immunohistochemical analysis with comparisons to conventional hepatocellular carcinoma. *Ann Clin Lab Sci.* 2010;40(2):126-134.
- [11] Zhu Z, Hao X, Yan M, et al. Cancer stem/progenitor cells are highly enriched in CD133+CD44+ population in hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Cancer.* 2010;126(9):2067-78.
- [12] Yamashita T, Ji JF, Budhu A, et al. EpCAM-positive hepatocellular carcinoma cells are tumor-initiating cells with stem/progenitor cell features. *Gastroenterology.* 2009; 136: 1012-1024.
- [13] Mayuko Okabe, Yuko Tsukahara, Minoru Tanaka, et al. Potential hepatic stem cells reside in EpCAM+ cells of normal and injured mouse liver. *Development* June 1, 2009;136:1951-1960.
- [14] Yang ZF, Ho DW, Ng MN, et al. Significance of CD90+ cancer stem cells in human liver cancer. *Cancer Cell.* 2008;13(2): 153-166.
- [15] Lee JS, Heo J, Libbrecht L, et al. A novel prognostic subtype of human hepatocellular carcinoma derived from hepatic progenitor cells. *Nat Med.* 2006;12:410-416.
- [16] Yang W, Yan HX, Chen L, et al. Wnt/B-Catenin signaling contributes to activation of normal and tumorigenic liver progenitor cells. *Cancer Res.* 2008;68:4287-4295.
- [17] Taro Y, Ji JF, Anuradha B, et al. EpCAM-Positive Hepatocellular Carcinoma Cells Are Tumor-Initiating Cells With Stem/Progenitor Cell Features. *Astroenterology.* 2009;136:1012-1024.
- [18] Junfang Ji, Taro Yamashita, Anuradha Budhu, Identification of microRNA-181 by genome-wide screening as a critical player in EpCAM-positive hepatic cancer stem cells. *Hepatology.* 2009; 50(2): 472-480.
- [19] Tang Y, Kitisin K, Jogunoori W, et al. Progenitor/stem cells give rise to liver cancer due to aberrant TGF-beta and IL-6 signaling. *Proc Natl Acad Sci.* 2008;105: 2445-2450.
- [20] Ishikawa F, Yoshida S, Saito Y, et al. Chemotherapy-resistant human AML stem cells home to and engraft within the bone-marrow endosteal region. *Nat Biotechnol.* 2007;25: 1315-1321.
- [21] Viale A, Franco FD, Orleth A, et al. Cell-cycle restriction limits DNA damage and maintains selfrenewal of leukaemia stem cells. *Nature.* 2009; 457: 51-56.
- [22] Ma S, Lee TK, Zheng BJ, et al. CD133+ HCC cancer stem cells confer chemoresistance by preferential expression of the Akt/PKB survival pathway. *Oncogene.* 2008;27(12):1749-1758.
- [23] Ping-Pin Zheng, Johan M. Kros,† Challenge of the gap between the current mania of cancer stem cells and the therapeutic strategy for patients with cancer. *International Journal of Cancer.* 2009;26: 1529-1530.
- [24] Papoulas M, Theocharis S. Primary liver tumors: origin and target therapy. *Exp Opi Ther Targ.* 2009;13(8):957-965.
- [25] Lee TK, Castilho A, Ma S, et al. Liver cancer stem cells: implications for a new therapeutic target. *Liver Int.* 2009;29(7): 955-965.
- [26] Shachaf CM, Kopelman AM, Arvanitis C, et al. MYC inactivation uncovers pluripotent differentiation and tumour dormancy in hepatocellular cancer. *Nature.* 2004; 431: 1112-1117.
- [27] Yin C, Lin Y, Zhang X, et al. Differentiation therapy of hepatocellular carcinoma in mice with recombinant adenovirus carrying hepatocyte nuclear factor-4alpha gene. *Hepatology.* 2008; 48: 1528-1539.
- [28] Lim R, Knight B, Patel K, et al. Antiproliferative effects of interferon alpha on hepatic progenitor cells in vitro and in vivo. *Hepatology.* 2006;43: 1074-1083.
- [29] Jin L, Hope KJ, Zhai Q, et al. Targeting of CD44 eradicates human acute myeloid leukemic stem cells. *Nat Med.* 2006;12: 1167-1174.
- [30] Thomas MB, Morris JS, Chadha R, et al. Phase II trial of the combination of bevacizumab and erlotinib in patients who have advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 843-850.

关于作者: 第一作者构思并设计本综述, 分析并能解析数据, 经第二作者修改或审核, 所有作者共同起草, 第一作者对本文负责。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理批准: 无涉及伦理冲突的内容。

此问题的已知信息: 肝癌中存在具有肿瘤干细胞特性的细胞亚群, 其来源是由成熟肝细胞去分化形成或者干细胞/祖细胞成熟障碍导致仍然存在争议。肝癌干细胞可通过侧群细胞筛选方法, 或 CD133、OV6 和 EpCAM 等表面标志物进行筛选, 但尚缺乏特异性。肝癌对放射及化学药物治疗具有抵抗性, 可能与肿瘤干细胞特性有关, 但具体机制尚不清楚。

本综述增加的新信息: 通过文献综述认为肿瘤干细胞的起源是多元的, 多种类型的细胞均有成为肿瘤干细胞的可能。因此可筛选出多种高度表达标志物如 OV6、CD133、CK19、AFP、EpCAM 和 CD90 等。Wnt, Shh, Notch 和 PI3K/AKT/mTOR 等信号传导途径调控异常是肿瘤干细胞发生发展的重要诱因, 通过干扰肿瘤干细胞信号传导可能达到抑制肿瘤生长的作用。

临床应用的意义: 通过对肝细胞癌肿瘤干细胞特性的深入研究, 可以对肝癌发生、发展规律获得更加深刻地认识, 了解肝癌对传统治疗抵抗性的本质原因, 并寻找到有效的治疗方法。