

泌尿系肿瘤干细胞的研究进展*

刘煜, 苟欣

Research progress of cancer stem cells in urologic cancers

Liu Yu, Gou Xin

Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Liu Yu★, Studying for master's degree, Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China
tommyliuyy@gmail.com

Corresponding author: Gou Xin, Professor, Chief physician, Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2012.32.032

Received: 2011-12-03
Accepted: 2011-12-14

重庆医科大学附属第一医院泌尿外科, 重庆市 400016

刘煜★, 男, 1985年生, 湖南省郴州市人, 汉族, 重庆医科大学附属第一医院泌尿外科在读硕士, 主要从事泌尿系肿瘤的研究。
tommyliuyy@gmail.com

通讯作者: 苟欣, 教授, 主任医师, 重庆医科大学附属第一医院泌尿外科, 重庆市 400016
gouxincq@163.com

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 2095-4344 (2012)32-06058-05

收稿日期: 2011-12-03
修回日期: 2011-12-14
(20111013002/M·C)

文章亮点:

随着对肿瘤干细胞生物学、表面特异性标志物、相关信号转导通路及基因靶位研究的深入, 针对肿瘤干细胞的靶向治疗将成为临床治愈肿瘤的一个重要途径。

Abstract

BACKGROUND: Although the research about the cancer stem cells from urologic cancers is late, it also makes some achievements.

OBJECTIVE: To review the research progress of urologic cancer stem cells in recent years.

METHODS: Articles related to the research progress of urologic cancer stem cells in PubMed database from January 1997 to August 2011 were retrieved by the computer with the key words "cancer stem cell, urologic cancer". A total of 289 articles were obtained from the database. The repetitive articles and non-compliant articles were excluded, and finally 30 articles were included for further analysis.

RESULTS AND CONCLUSION: As the in-depth study of cancer stem cells, more and more cancer stem cells have been identified and isolated from kinds of tumors, and cancer stem cells in urologic cancers have acquired some advancement. Their biological characteristics, self-regulatory mechanisms and micro-environment are further understood by researches, and cancer stem cells targeted therapy will become a new way for curing urologic cancers in the future.

Liu Y, Gou X. Research progress of cancer stem cells in urologic cancers. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(32):6058-6062. [http://www.crter.org/crter-2012-qikanquanwen.html]

摘要

背景: 相比而言, 泌尿系肿瘤干细胞的研究起步较晚, 但也取得了一定的成绩。

目的: 综述近年来泌尿系肿瘤干细胞的研究进展。

方法: 应用计算机在 PubMed 数据库中检索 1997-01/2011-08 有关泌尿系肿瘤干细胞的文献, 检索词为 "cancer stem cell, urologic cancer", 共检索到文献 289 篇。经阅读、排除重复及不合标准文献后, 最终纳入 30 篇文献进行分析。

结果与结论: 随着人们对肿瘤干细胞研究的不断深入, 越来越多的实体瘤干细胞得到鉴定与分离, 泌尿系肿瘤干细胞的研究也取得了一定的进展, 人们对其生物学特征、自我调控机制及微环境的认识正不断深入, 肿瘤干细胞靶向治疗将成为治愈泌尿系肿瘤的新途径。

关键词: 肿瘤干细胞; 泌尿系肿瘤; 研究进展; 前列腺癌; 肾癌; 膀胱癌

刘煜, 苟欣. 泌尿系肿瘤干细胞的研究进展[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(32):6058-6062. [http://www.crter.org/crter-2012-qikanquanwen.html]

0 引言

尽管目前在肿瘤的治疗上取得了巨大的进步, 但是大部分肿瘤仍不能被治愈, 对于肿瘤复发和转移的治疗则更不理想, 人们迫切需要找到治愈肿瘤的新途径。随着干细胞与肿瘤研究的深入, 发现肿瘤组织中存在一小群干细胞样的肿瘤细胞, 它们具有自我更新、无限增殖和多向分化的潜能, 虽然数量

少, 但却是肿瘤形成的起始细胞并维持其持续生长, 在肿瘤的复发和转移中也起重要作用, 这些细胞被称为肿瘤干细胞或肿瘤起始细胞。自 1997 年首次发现人类白血病干细胞以来, 人们已经在乳腺癌、脑肿瘤、肺癌等恶性肿瘤中找到了肿瘤干细胞。Gentles 等^[1]在研究白血病干细胞的基因表达方式之后, 首次通过临床数据证明了肿瘤干细胞概念。相比而言, 泌尿系肿瘤干细胞的研究起步较晚, 但也取得了一定的成绩, 前列腺癌干细

胞和膀胱癌干细胞相继得到鉴定与分离。泌尿系肿瘤除局部手术外, 传统的放化疗几乎都不能对其根治。肿瘤干细胞的发现无疑为人们更好地了解肿瘤生物学以及探索治疗肿瘤新方法开辟了一条新的道路。

1 资料和方法

1.1 资料来源 由作者在 PubMed 数据库 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) 中检索 1997-01/2011-08 有关泌尿系肿瘤干细胞的文献。检索词为“cancer stem cell, urologic cancer”。共检索到文献 289 篇, 文献类型主要为研究论著和综述。

1.2 入选标准

纳入标准: 有关肿瘤干细胞的研究; 有关泌尿系肿瘤干细胞的研究。

排除标准: 重复研究。

1.3 数据的提取和质量评估 经阅读标题、摘要、全文后, 排除内容重复、研究目的与本文无关的文章后, 最终筛选 30 篇文献进行分析。其中 6 篇为肿瘤干细胞起源的研究^[1-6], 3 篇涉及肿瘤干细胞基本特性、表面标记及分离鉴定^[7-9], 4 篇为肿瘤干细胞靶向治疗研究进展^[10-13], 17 篇分别涉及前列腺癌干细胞、膀胱癌干细胞和肾癌干细胞的研究^[14-30]。

2 结果

2.1 肿瘤干细胞 肿瘤中只有一小部分肿瘤细胞能在体外形成克隆。这些肿瘤中不同细胞亚群的增殖、分化能力不一样的现象即为肿瘤的异质性。有两种模型可以解释肿瘤异质性: 克隆进化模型和肿瘤干细胞模型。克隆进化模型认为瘤内异质性是一个随机过程, 每一个肿瘤细胞都有形成新肿瘤的潜能, 根据生长微环境或外部因素的变化, 某些优势肿瘤细胞则获得再生肿瘤的能力。而肿瘤干细胞模型则认为, 肿瘤细胞中存在分层等级体系, 在该体系顶端的一小群肿瘤细胞具有干细胞的各种特性并为恶性表现, 这些细胞即肿瘤干细胞。目前, 人们更倾向于后者。肿瘤干细胞已经在一系列的异种移植实验中被证实具有自我更新、成瘤和再生瘤内异质性的能力。

1997 年, Bonnet 等^[2]在人急性髓性白血病中分离纯化了 CD34⁺CD38⁻ 细胞, 这些细胞能够在 NOD/SCID 小鼠体内形成急性髓性白血病, 并能连续

传代形成与原肿瘤具有相同形态学特征的新移植瘤灶, 这是人类首次成功分离出肿瘤干细胞。随后, 研究者陆续在多种实体瘤中分离出肿瘤干细胞, 如表型为 CD44⁺CD24^{-low} 的乳腺癌干细胞^[3]、CD133⁺ 脑瘤干细胞^[4]。

肿瘤干细胞的起源可能是多元化的: ①源于正常干细胞发生突变。②源于祖细胞在分化过程中发生突变并重新获得干细胞样特征。③通过分化细胞甚至成熟终末分化细胞的去分化或突变获得自我更新能力和分化能力, 进而形成肿瘤干细胞。④源于骨髓干细胞与已经出现肿瘤相关基因突变的细胞发生融合^[5]。支持其来源于正常干细胞的证据最多, 因为二者在表型和功能上都极其相似, 有着许多共同的表面标记物和调控二者自我更新、分化及增殖进程的调控因子, 并且只有正常干细胞持续存在于整个生命周期从而有足够长的时间来积累发生恶性转化的突变^[6]。但肿瘤干细胞仍具有自己的一些特征: ①无限的自我更新能力: 通过对称分裂产生两个相同的子代肿瘤干细胞, 完成自我复制。②分化潜能: 通过非对称分裂产生不同分化程度的子代肿瘤细胞: 一个成为功能专一的分化细胞, 而另一个则保持亲代的特征, 作为干细胞保留下来。③异质性: 肿瘤干细胞之间也存在显著的功能异质性。来自 Brca1 基因缺陷乳腺癌小鼠的乳腺癌细胞中含有 2 种不同表型的 CD44⁺/CD24⁻ 和 CD133⁺ 亚群细胞, 它们都具有肿瘤干细胞样特征^[7]。④自我保护能力: 肿瘤干细胞一般停留在 G₀ 期, 具有较高的 DNA 修复能力, 表达高水平的抗凋亡蛋白, 而且过高表达“药泵”——ATP 结合转运蛋白 G 超家族成员 2 (ABCG2), 这类蛋白能将抗肿瘤药物和细胞毒素泵出细胞外, 从而逃避化疗的杀伤。⑤高致瘤性: 虽然肿瘤干细胞的含量很低, 但极易形成克隆或体内成瘤。⑥转移性: 在发生远处转移的肿瘤细胞中只有极少数能最终形成转移瘤, 而这些细胞被认为是肿瘤干细胞^[8]。

从肿瘤组织中分离和鉴定出肿瘤干细胞是肿瘤研究中至关重要的一步, 也是临床肿瘤预防、诊断、治疗的关键。目前主要有以下几种方法用于肿瘤干细胞的分离与鉴定: ①利用表面标志物来分选, 主要有流式细胞仪分选法和免疫磁珠分选法。这是目前最常用的分选方法。一些细胞表面蛋白如 CD24、CD44、CD133、Nestin、Nanog、Oct4 已经被用于当做肿瘤干细胞的标记。但是, 这些表面标记物并不是肿瘤干细胞特有的, 因此寻找更多特异表面标记物或者组

合将成为今后研究的重点。②侧群细胞: 它们是肿瘤中一小群可以将荧光染料Hoechst33342泵出细胞外而不被染色的细胞, 可运用荧光活化细胞分选系统来分选。但有研究者发现一些分化较好的祖细胞也具有这种能力, 因此该细胞是否是肿瘤干细胞仍需进一步证实。③通过体外克隆形成试验来分离鉴定: 将肿瘤细胞置于添加生长因子的无血清培养基培养, 肿瘤干细胞易呈悬浮球状生长并可连续传代, 且形成的肿瘤球与亲本肿瘤球完全相同。④通过人原代肿瘤干细胞连续异种移植试验来鉴定: 这是目前鉴定肿瘤干细胞的金标准^[9]。将筛选的特定细胞群接种到NOD/SCID鼠内, 观察其成瘤性。肿瘤干细胞表现出强致瘤性, 仅需少量细胞即可致瘤, 形成的移植瘤灶与原发肿瘤具有相同的形态学特征。这种方法系统全面且可信度高, 但关键还在于确定特异性的肿瘤干细胞表面标记物。

肿瘤干细胞理论的提出, 为人们治疗肿瘤提供了新的思路, 针对肿瘤干细胞进行的靶向治疗联合传统放疗化疗可能成为今后人们治疗肿瘤的最佳选择^[10]。Bao等^[11]用慢病毒介导shRNA直接攻击CD133⁺胶质瘤细胞中L1细胞黏附分子(L1CAM/CD171)有效的干扰了神经球的形成并能诱导细胞凋亡以及抑制胶质瘤干细胞的生长; Calabrese等^[12]用贝伐单抗和厄洛替尼攻击脑瘤干细胞的血管微环境, 减少了肿瘤内血管的数量和脑瘤干细胞的数量, 并阻止了肿瘤的生长; Silber等^[13]通过将microRNA-124、137转染到人多形性脑胶质细胞瘤干细胞中来抑制其增生并能诱导其分化。但是, 目前用于鉴定各种肿瘤干细胞的大部分表面标记物在正常干细胞中也表达, 如果针对这些标志物进行靶向治疗, 可能损伤到正常干细胞。因此, 需要寻找肿瘤干细胞特异性的表面标记物以及肿瘤发生过程中必需的功能蛋白及相应的变异基因, 以便研制出对抗肿瘤的特异性药物。

2.2 肿瘤干细胞在泌尿系统肿瘤中的研究现状

2.2.1 前列腺癌干细胞

在人前列腺中存在一小群具有无限增殖能力和形成导管组织能力的细胞, 它们被认为是前列腺干细胞^[14]。人们运用细胞角蛋白5、18、 $\alpha 2\beta 1$ 整联蛋白和CD133等标记物来鉴定这些前列腺干细胞, 同时这些标记物也被用来寻找前列腺癌干细胞。 $\alpha 2\beta 1$ 整联蛋白在成体前列腺上皮基底细胞中表达, 能在免疫缺陷鼠中形成细胞集落和再生分化为前列腺上皮^[15]。 $\alpha 2\beta 1^{\text{hi}}/\text{CD}133^+$ 细胞被证明具有更

好的增殖潜能和重生前列腺的能力^[16]。2005年, Collins等^[17]从前列腺癌组织中成功分离出表面标志为 $\text{CD}44^+/\alpha 2\beta 1^{\text{hi}}/\text{CD}133^+$ 的前列腺癌干细胞。这种表型的细胞约占肿瘤细胞总数的0.1%, 但其具有很强的自我更新和分化增殖能力, 只需少量即可在培养基上形成新的细胞集落, 并且经过长期培养后仍然能稳定表达CD133。与此同时, 其他的研究者也发现前列腺癌细胞系和异种移植中的“SP”侧群细胞和 $\text{CD}44^+$ 或者 $\text{CD}44^+/\alpha 2\beta 1^+$ 细胞能够增强致瘤能力。最近Nikitin等^[18]又在活体中成功分离出一种细胞表型为 $\text{CD}117^+$ 有自我更新潜能的前列腺癌干细胞。但是, 这些细胞表面标记物还没有在连续异种移植实验中被证实。此外, 生物信息学也被运用到前列腺癌干细胞的研究中来。Birnie等^[19]对比了 $\alpha 2\beta 1^{\text{hi}}/\text{CD}133^+$ 前列腺癌细胞和 $\alpha 2\beta 1^{\text{neg}}/\text{CD}133^-$ 前列腺癌细胞以及良性前列腺增生中的前列腺细胞中的基因表达情况, 发现有581个基因差异表达, 并且他们发现一些信号通路, 如JAK-STAT通路, 在 $\alpha 2\beta 1^{\text{hi}}/\text{CD}133^+$ 前列腺癌细胞中高表达, 它们可能是潜在的治疗靶位。Tretotola等^[20]通过研究人前列腺癌表面受体的表达模式后, 提出联合运用CD133、Trop-2和 $\alpha 2\beta 1$ 整联蛋白作为鉴定人前列腺癌干细胞的标记物。

2.2.2 膀胱癌

正常的膀胱上皮由3~7层上皮组成, 最底层为基底细胞层, 它包含有未分化的细胞, 这些细胞随着分化成熟的细胞不断移向膀胱腔表面而进行分裂和分化。Lin等^[21]发现增生细胞局限于表达抗凋亡**bcl-2**基因的基底细胞层和副基底细胞层中。鉴于以上原因, 很多关于膀胱癌干细胞的研究集中于膀胱再生基底细胞层上, 研究人员运用CD44, CD133等正常尿路上皮干细胞的标记物来检测其是否在基底细胞层中表达。

Yang等^[22]发现正常尿路上皮和尿路上皮癌的基底细胞层中存在 $\text{CD}44^+$ 细胞。Chan等^[23]用免疫组化的方法在一份包含300多例膀胱移行细胞癌组织标本中, 测定了CD44的表达, 他们发现大约40%的膀胱移行细胞癌包含 $\text{CD}44^+$ 细胞。后来, 他们用连续异种移植模型, 从新鲜的离体人膀胱移行细胞癌中, 找到了表达CD44的肿瘤细胞亚群。这些 $\text{CD}44^+$ 细胞的致瘤性与CD44细胞比起来, 多出10~200倍。接着, 作者研究了不同 $\text{CD}44^+$ 膀胱移行细胞癌细胞亚群中的异质性, 他们发现了多种以活性形式存在的自我更新蛋白, 如nuclear Bmi-1, Stat3, β -catenin; 他们还发现在85%的 $\text{CD}44^+$ 肿瘤细胞中, Gli1基因

活性表达, 这提示 *Gli1* 基因可能是潜在的分子靶位, 另外, 他们还发现 *CD47* 在 *CD44*⁺亚群中高表达, *CD47* 抑制巨噬细胞的吞噬作用, 用 *CD47* 特异性抗体阻断这种作用后导致巨噬细胞吞噬膀胱癌细胞, 这也提示 *CD47* 可作为今后靶向治疗的方向。Atlasi 等^[24]发现胚胎干细胞的标记物 *OCT3/4* 也在人膀胱癌中表达。*OCT3/4* 高表达的膀胱移行细胞癌与 *OCT3/4* 中、低表达的浅表膀胱移行细胞癌相比, 其肿瘤进展速度更快, 肿瘤相关生存时间更短。Xu 等^[25]发现在膀胱癌细胞系 BIU-87 细胞中存在少量的 *Oct4* 阳性细胞, RT-PCR 证实存在 *Oct4* 的弱表达。这些研究证实膀胱癌中有少量细胞表达全能干细胞标志物 *Oct4*, 这些细胞很可能是膀胱癌干细胞。最近, 研究人员发现在膀胱癌细胞株 T24 中含有很高比例的具有干细胞样特征的侧群细胞。通过与非侧群细胞比较发现: 该细胞具有更强的生长增殖能力和克隆形成能力, 并表达更高的 *ABCG2* 和 *Notch-1*、 β -*catenin* 等干性基因, 在体外培养中表现出较强的抗放化疗能力并能分化产生非侧群细胞^[26]。

2.2.3 肾癌 肾脏干细胞的研究是成体干细胞研究中最晚最新的, 因此肾癌干细胞的研究也尚处于起步阶段。

Bussolati 等^[27]在人肾皮质中分离到了一种 *CD133*⁺肾脏成体干细胞, 其具有一定的增殖和自我更新能力, 能分化为肾小管上皮和血管内皮细胞。该细胞表达胚胎肾脏标记 *Pax2*, 提示这种肾源性细胞可能是肾脏干细胞。从肾小球囊腔中分选出的 *CD24*⁺/*CD133*⁺上皮细胞在体外培养中具有向骨细胞、脂肪细胞和神经细胞分化的潜能, 且在体内诱导可形成肾小管结构^[28]。这些 *CD133*⁺细胞也被认为参与了肾癌新生血管的形成, 但是关于上述标记物是否能用于分离鉴定肾癌干细胞尚不明确。Challen 等^[29]采用流式细胞分选技术对小鼠胚胎后肾间质细胞进行研究, *CD24* 和 *cadherin-11* 可能是后肾祖细胞的标记, *CD24* 在 Wilms 瘤和肾细胞癌中强表达, *cadherin-11* 也在肾细胞癌和 Wihns 瘤中表达。2008 年, Bussolati 等^[30]对 5 例人肾癌组织标本中间充质干细胞标记物 *CD105* 的表达进行了分析。他们将 *CD105*⁺和 *CD105*⁻细胞群分别植入 SCID 小鼠后, 发现 *CD105*⁺细胞群的致瘤能力较强。*CD105*⁺细胞群具有克隆形成能力和连续致瘤能力; 表达干细胞标记物 *Nestin*、*Nanog* 和 *Oct-4*; 非黏附性球体上的生长能力以及在体外可分化成上皮细胞和内皮细胞类型

等多种干细胞样的特性。这些标记物是否能作为鉴定肾癌干细胞的特异表面标记物, 仍需要在后续的实验用连续异种移植模型得以证实。

3 讨论

肿瘤干细胞学说的提出, 使人们对肿瘤的认识发生了革命性的变化。基于肿瘤干细胞的研究进展, 进一步推动了对肿瘤干细胞各种生物学特征和生物学行为分子机制的探索, 为重新认识肿瘤的起源和本质, 以及肿瘤临床治疗提供了新的明确可靠的方向。但是, 也还存在许多问题, 比如: 肿瘤干细胞的起源问题还存在争论; 其特异性表面标记物和独特的信号通路还有待于进一步寻找和认识; 分离和鉴定的技术还不十分成熟等。作为目前生命科学领域的研究热点, 肿瘤干细胞的研究面临着巨大机遇和挑战。虽然泌尿系肿瘤干细胞的研究起步相对较晚, 但随着在干细胞生物学、肿瘤生物学、肿瘤生物信息学等众多领域的研究深入以及分选鉴定等技术的发展, 肿瘤干细胞特异性标志物、相关信号转导通路及基因靶位将会被发现, 人们对其在肿瘤发生、发展、转移、复发及预后的作用机制也将产生更加深刻和完整的理解, 针对肿瘤干细胞靶向治疗的药物也将得到开发和应用, 到那时治愈肿瘤将不再成为人们心中的梦。

4 参考文献

- [1] Gentles AJ, Plevritis SK, Majeti R, et al. Association of a leukemic stem cell gene expression signature with clinical outcomes in acute myeloid leukemia. *JAMA*. 2010;304(24): 2706-2715.
- [2] Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med*. 1997;3(7):730-737.
- [3] Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(7):3983-3988.
- [4] Singh SK, Clarke ID, Terasaki M, et al. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Res*. 2003; 63(18):5821-5828.
- [5] Houghton J, Morozov A, Smirnova I, et al. Stem cells and cancer. *Semin Cancer Biol*. 2007;17(3):191-203.
- [6] Moltzahn FR, Volkmer JP, Rottke D, et al. "Cancer stem cells"-lessons from Hercules to fight the Hydra. *Urol Oncol*. 2008;26(6):581-589.
- [7] Wright MH, Calcagno AM, Salcido CD, et al. Brca1 breast tumors contain distinct *CD44*⁺/*CD24*⁻ and *CD133*⁺ cells with cancer stem cell characteristics. *Breast Cancer Res*. 2008; 10(1): R10.

- [8] Hermann PC, Huber SL, Herrler T, et al. Distinct populations of cancer stem cells determine tumor growth and metastatic activity in human pancreatic cancer. *Cell Stem Cell*. 2007;1(3): 313-323.
- [9] Clarke MF, Dick JE, Dirks PB, et al. Cancer Stem Cells-Perspectives on Current Status and Future Directions: AACR Workshop on Cancer Stem Cells. *Cancer Res*. 2006;66(19):9339-9344.
- [10] Gedye C, Davidson AJ, Elmes MR, et al. Cancer stem cells in urologic cancers. *Urol Oncol*. 2010;28(6):585-590.
- [11] Bao S, Wu Q, Li Z, et al. Targeting cancer stem cells through L1CAM suppresses glioma growth. *Cancer Res*. 2008;68(15): 6043-6048.
- [12] Calabrese C, Poppleton H, Kocak M, et al. A Perivascular Niche for Brain Tumor Stem Cells. *Cancer Cell*. 2007;11(1): 69-82.
- [13] Silber J, Lim DA, Petritsch C, et al. miR-124 and miR-137 inhibit proliferation of glioblastoma multiforme cells and induce differentiation of brain tumor stem cells. *BMC Med*. 2008; 6: 14.
- [14] Taylor RA, Risbridger GP. The path toward identifying prostatic stem cells. *Differentiation*. 2008;76(6):671-681.
- [15] Collins AT, Habib FK, Maitland NJ, et al. Identification and isolation of human prostate epithelial stem cells based on alpha(2)beta(1)-integrin expression. *J Cell Sci*. 2001;114(Pt 21):3865-3872.
- [16] Richardson GD, Robson CN, Lang SH, et al. CD133, a novel marker for human prostatic epithelial stem cells. *J Cell Sci*. 2004;117(Pt 16):3539-3545.
- [17] Collins AT, Berry PA, Hyde C, et al. Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells. *Cancer Res*. 2005; 65(23): 10946-10951.
- [18] Nikitin AY, Nafus MG, Zhou ZX, et al. Prostate Stem Cells and Cancer in Animals. *Cancer Drug Discovery and Development*. 2009; Part 4: 199-216.
- [19] Birnie R, Bryce SD, Roome C, et al. Gene expression profiling of human prostate cancer stem cells reveals a pro-inflammatory phenotype and the importance of extracellular matrix interactions. *Genome Biol*. 2008;9(5):R83.
- [20] Trerotola M, Rathore S, Goel HL, et al. CD133, Trop-2 and alpha2beta1 integrin surface receptors as markers of putative human prostate cancer stem cells. *Am J Transl Res*. 2010; 2(2): 135-144.
- [21] Lin Z, Kim H, Park H, et al. The expression of bcl-2 and bcl-6 protein in normal and malignant transitional epithelium. *Urol Res*. 2003;31(4): 272-275.
- [22] Yang YM, Chang JW. Bladder cancer initiating cells (BCICs) are among EMA-CD44v6+ subset: novel methods for isolating undetermined cancer stem (initiating) cells. *Cancer Invest*. 2008;26(7):725-733.
- [23] Chan KS, Espinosa I, Chao M, et al. Identification, molecular characterization, clinical prognosis, and therapeutic targeting of human bladder tumor-initiating cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(33):14016-14021.
- [24] Atlasi Y, Mowla SJ, Ziaee SA, et al. OCT-4, an embryonic stem cell marker, is highly expressed in bladder cancer. *Int J Cancer*. 2007;120(7):1598-1602.
- [25] Xu K, Zhu Z, Zeng F. Expression and significance of Oct4 in bladder cancer. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*. 2007;27(6):675-677.
- [26] 宁志丰,江春,许可慰,等.膀胱癌细胞株T24中侧群细胞的分离和功能鉴定[J].*中华实验外科杂志*, 2010, 27(3): 300-302.
- [27] Bussolati B, Bruno S, Grange C, et al. Isolation of renal progenitor cells from adult human kidney. *Am J Pathol*. 2005;166(2):545-555.
- [28] Sagrinati C, Netti GS, Mazinghi B, et al. Isolation and Characterization of Multipotent Progenitor Cells from the Bowman's Capsule of Adult Human Kidneys. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(9):2443-2456.
- [29] Challen GA, Little MH. A side order of stem cells: the SP phenotype. *Stem Cells*. 2006;24(1):3-12.
- [30] Bussolati B, Bruno S, Grange C, et al. Identification of a tumor-initiating stem cell population in human renal carcinomas. *FASEB J*. 2008;22(10):3696-3705.

作者贡献: 文献收集和文章写作由刘煜完成, 苟欣审校并修改, 刘煜对本文负责。

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。

伦理要求: 无涉及伦理道德冲突的内容。

此问题的已知信息: 肿瘤干细胞是肿瘤发生、发展、复发和转移的根源。近年来, 人们在乳腺癌、肝癌、结肠癌等越来越多的实体瘤中分离鉴定出了肿瘤干细胞。

本综述增加的新信息: 泌尿系肿瘤干细胞的研究相对较晚, 但也取得了一定的突破和进展, 人们对泌尿系肿瘤干细胞的认识正在逐渐深入。