

肺癌干细胞研究进展

杨 栋,张培彤

(中国中医科学院广安门医院,北京 100053)

摘 要:肺癌干细胞是肺癌组织中含量很少的一类细胞亚群,在肺癌的化疗耐药以及侵袭转移中发挥着重要的作用。肺癌干细胞也可能是肺癌的初始细胞,肺上皮的祖细胞或干细胞通过上皮间叶转化等途径获得干细胞特性和侵袭能力。肺癌干细胞有相对特异的表面标志和与增殖、分化相关的信号通路,通过各种途径对肺癌干细胞进行杀伤或抑制将会对肺癌治疗产生积极的影响。

关键词:肺癌;干细胞;上皮间叶转化

中图分类号:R734.2 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2015)07-0574-07

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2015.07.A009

Research Progress in Lung Cancer Stem Cells

YANG Dong,ZHANG Pei-tong

(Guang'anmen Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences,Beijing 100053,China)

Abstract:Lung cancer stem cells which are a cell subset with few subpopulation in lung cancer tissues and play important roles in lung cancer chemotherapy resistance and metastasis. In addition,the lung cancer stem cells may be the initial cells of lung cancer. Lung epithelial progenitor cells or stem cells may obtain stem cell characteristics and invasion ability by epithelial mesenchymal transition. Lung cancer stem cells have relatively specific surface markers and signaling pathways associated with cell proliferation and differentiation. Killing and inhibiting lung cancer stem cells through various ways may have positive effects on the treatment of lung cancer.

Key words:lung cancer;stem cells;epithelial mesenchymal transition

近年来,肺癌的发病率不断攀升,死亡率更是位列各类恶性肿瘤之首^[1]。肺癌的高死亡率与肺癌细胞化疗耐药、易转移等生物学特性密切相关。肿瘤干细胞是近年来肿瘤学研究的热点,肿瘤干细胞理论认为,肿瘤组织是一个异质性的细胞群体,其中数量极少的肿瘤干细胞具有无限增殖、自我更新和多向分化等生物学特性,可以形成该肿瘤一系列异质性的细胞群体。同时,肿瘤干细胞体现出较强的化疗耐药和侵袭能力,从而成为肿瘤化疗后复发和转移的关键因素。目前,研究者已经从包括肺癌在内的多种实体肿瘤中分离出干细胞。肺癌干细胞概念的提出为肺癌的发生、耐药、转移等研究提供了新的思路,也为肺癌的临床治疗带来了新的希望。

收稿日期:2014-01-14

基金项目:国家自然科学基金资助(81173450)

通讯作者:张培彤,E-mail:zhangpeitong@sohu.com

1 干细胞与肺癌发生

目前,关于肺癌的细胞起源尚无定论,肺癌起始细胞(tumor-initiating cells,TICs)的生物学特性尚不明确。Zhang等^[2]研究发现在非小细胞肺癌中,代谢酶甘氨酸脱羧酶(glycine decarboxylase,GLDC)对于非小细胞肺癌TICs的形成至关重要。非小细胞肺癌原发瘤中的TICs高表达肿瘤干细胞表面标志LIN28B和GLDC,这两者对于TICs的生长和致瘤性都至关重要。GLDC通过干预糖酵解和甘氨酸/丝氨酸代谢,从而影响嘧啶代谢,进而调节肿瘤细胞的增殖。在临床上,异常的GLDC表达与患者的低生存率存在相关性。同时,在其他肿瘤中,也存在着GLDC的异常表达。因而,认为NSCLC中TICs的形成可能与甘氨酸的代谢有一定关系。

在小细胞肺癌的 TIC 研究中,多数学者普遍认为气道上皮的神内分泌细胞(neuroendocrine cell, NE)是肺癌的起始细胞。Sutherland 等^[3]应用基因重组技术分别使得成年小鼠的 Clare、NE、SPC-expressing 细胞中的抑癌基因 *Trp53* 及 *Rb1* 失活,以评估不同类型细胞的成瘤能力。结果显示,*Trp53* 以及 *Rb1* 基因的缺失可以有效地促使 NE 转化为小细胞肺癌细胞,SPC-expressing 细胞也可在一定程度上发生癌变,而 Clara 细胞在很大程度上抵抗这种转变,提示 NE 细胞可能是小细胞肺癌的 TICs。与此类似的是, Park 等^[4]通过敲除小鼠肺上皮细胞抑癌基因 *Rb*、*p53* 以诱发肿瘤,发现非小细胞肺癌往往来自神经内分泌细胞,而且大多数的早期病变也都包括神经内分泌细胞。在非神经内分泌肺上皮细胞中,*Rb* 和 *p53* 基因的敲除并不能诱导成小细胞肺癌。这些研究结果表明小细胞肺癌可能来自于神经内分泌细胞。

除上述观点外,肺癌细胞来源于干细胞/祖细胞的假说日渐受到重视。众所周知,吸烟是引起肺癌重要危险因素,烟草中的有害物质可引起气管炎症和组织损伤,随之产生损伤修复。有研究者认为,参与气道上皮修复的祖细胞可能是肺癌发生的初始细胞。Ooi 等^[5]应用免疫组化、RT-PCR、Western blot 等技术分别检测在正常状态、组织修复、癌前病变以及肺癌中的气道上皮细胞,并研究其与损伤及预后的联系,结果发现表达角蛋白 K14 的祖细胞参与到损伤后的修复中。在癌前病变中,K14⁺细胞在气道上皮中持续存在。对于非小细胞肺癌患者而言,气道上皮中 K14⁺细胞的存在提示预后不良,这种预后价值在吸烟患者中尤其明显。上述研究提示,具有修复功能的 K14⁺干细胞可能是非小细胞肺癌患者的 TIC。Kim 等^[6]从大鼠细支气管和肺泡管结合部分离出表型为 CD45⁺/Pecam⁻/Sca-1⁺/CD34⁺的细胞,并发现该细胞在正常情况下处于静息状态,在支气管或者肺泡管受到损伤后进入增殖周期,能够分化成各种类型的肺上皮细胞,因而将其命名为支气管肺泡干细胞(bronchoalveolar stem cells, BASCs)。在体外实验中,*K-ras* 基因的激活可以使得 BASCs 数目显著性增多。此外,BASCs 在肺癌发生早期出现数目增多、体积增大的现象,因而被认为是肺腺癌的初始细胞。与普通肺上皮细胞相比,肺干细胞/祖细胞更容易经突变转化为癌细胞,原因在于肺干细胞/祖细胞多处

于细胞周期的 G₀ 期,呈静息状态,细胞寿命长,具有无限增殖能力,因而基因突变容易在肺干细胞/祖细胞中得到多次积累而转变为肺癌干细胞。

2 肺癌干细胞表面标志与肺癌干细胞分选

肺癌干细胞的分选和鉴定是肺癌干细胞相关研究的基础,肺癌干细胞分选主要基于肺癌干细胞的生物学特性和特异性表面标志。当前,研究较多的肺癌干细胞表面标志主要有以下几个。

2.1 CD133

CD133 是一个分子量约为 97kDa 的跨膜糖蛋白,由 865 个氨基酸组成,其中包括一个由 85 个氨基酸组成的细胞外区 N-端,5 个跨膜区域,两个大的细胞外 Loop 环,一个 50 个氨基酸组成的细胞内尾^[7]。CD133 作为肿瘤干细胞表面标志已经在乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、脑胶质瘤、前列腺癌等多种实体肿瘤的分选与鉴别中得到应用^[8-10]。近期研究提示 CD133 也是肺癌干细胞的表面标志之一。Janikova 等^[11]通过检测 121 例非小细胞肺癌患者样本中肿瘤干细胞表面标志 CD133 以及巢蛋白(nestin)的表达,在 121 例患者中,CD133 阳性 22 例,占 19%,间叶细胞标志巢蛋白阳性 74 例,占 66%。两者共表达 21 例,占 17%。两者表达双阳性者,无症状生存期及总生存期均缩短,提示 CD133⁺/nestin⁺可以作为肺癌干细胞的表面标志。Bertolini 等^[12]研究发现 CD133⁺ESA⁺细胞在原发性非小细胞肺癌中的比例比正常肺组织高,其在裸鼠中的致瘤性、干细胞相关基因的表达、化疗药物的排出能力均较 CD133⁺ESA⁻细胞强。临床上,CD133⁺患者的无进展生存期更短。这些均提示 CD133⁺细胞具有肿瘤干细胞生物学特性。然而,也有学者对将 CD133 作为肺癌干细胞特异性表面标志提出了质疑,认为 CD133 的敏感性较差,需要结合其他表面标志才能提高分选的成功率。Li 等^[13]应用免疫组化法检测 145 例 I 期 NSCLC 患者 CD133 和 ABCG2 表达情况,在 NSCLC 中 CD133 和 ABCG2 阳性表达率分别为 31.7%和 37.9%,两者共表达者 33 例,占 22.8%。这两个标志物都与患者的临床病理学特征无相关性,并且不足以判断术后是否复发。然而,两者的共表达是判断 I 期非小细胞肺癌患者

术后复发的独立因素。而且,CD133⁺/ABCG2⁺非小细胞肺癌患者有更高的微血管密度和更高的血管生成因子表达,表明CD133⁺/ABCG2⁺非小细胞肺癌的恶性程度更高。也有研究者指出,CD133⁺和CD133⁻细胞均具有干细胞特性,提示CD133的敏感性有待增强^[14]。

2.2 ALDH

醛脱氢酶(ALDH)超家族是一类广泛存在于体内与醛类化合物代谢相关的酶,因其参与代谢多种化疗药,因而被认为与化疗耐药有关^[15]。ALDH在脐血干细胞及部分血液肿瘤干细胞中表达丰富^[16]。近年来的研究提示,高表达ALDH1的实体瘤肿瘤细胞具有肿瘤干细胞生物学特性^[17]。Sullivan^[18]应用免疫组化法检测原发性非小细胞肺癌样本细胞表面的ALDH1A1、ALDH3A1以及CD133等分子的表达,结果发现,ALDH1A1的表达与肺癌患者的不良预后密切相关。应用流式细胞技术对肺癌细胞株及肺癌患者原发瘤细胞ALDH分子的表达进行分析,结果显示绝大多数非小细胞肺癌都有ALDH活性高的细胞亚群,而且ALDH的活性与ALDH1A1表达相关。与ALDH⁻细胞相比,ALDH⁺具有更强的致瘤性和自我更新能力。Feng等^[19]通过研究发现,在体外环境中,ALDH1⁺细胞具备诸如无限增殖、自我更新、多向分化、化疗耐药、表达CD133等干细胞特征。将ALDH1⁺细胞接种至裸鼠体内后,可以形成其亲代细胞的所有异质性细胞。

2.3 ABCG2

Doyle等^[20]于1998年首次从乳腺癌耐药细胞中分离出乳腺癌耐药蛋白,即ATP结合转运蛋白ABCG2,ABCG2属ABC转运蛋白家族成员。肿瘤干细胞高表达ABCG2蛋白,ABCG2可将荧光核染料Hoechst33342排出胞外而避免细胞核着色,普通肿瘤细胞因ABCG2蛋白表达量少,不能有效排出Hoechst33342而使得细胞核着色,据此可采用流式细胞技术将肿瘤干细胞分选出来,即侧群(side population,SP)分选法,其中不被Hoechst33342染色的细胞即为SP细胞,SP细胞体现出肿瘤干细胞生物学特性。SP细胞在肺癌细胞株中的含量较少,仅占1/1000~1/5000^[21]。

Salcido等^[22]对多种小细胞肺癌细胞株的SP细胞进行分析,发现SP细胞在这些细胞株中的含量大概一致,均占约1%左右。在体外实验中,与non-

SP细胞相比,SP细胞有更强的增殖及自我更新能力,其神经分化表面标志CD56及CD90的表达下降。50个来自于小细胞肺癌细胞株H146、H526的SP细胞即可成瘤。SP细胞还表达与肿瘤干细胞及肿瘤耐药相关基因,如ABCG2、FGF1、IGF1、MYC、SOX1/2、WNT1等。Wang等^[23]采用侧群细胞分选法对小细胞肺癌细胞系H446进行分选和鉴定,发现SP细胞在无血清培养成球能力、增殖能力、裸鼠接种成瘤能力、CD133及ABCG2蛋白表达方面均明显高于NSP细胞。Sung等^[24]采用侧群细胞法从肺癌A549细胞中分选SP细胞,SP细胞的比例为24%,当用ABCG2阻断剂阻断后,SP细胞即消失。分选的SP细胞和non-SP细胞均可分化成具有异质性的SP或non-SP细胞群,但SP细胞的分化速度要明显比non-SP细胞快。基因芯片的研究显示ABCGmRNA在SP中的表达更高。Xiang等^[25]应用SP细胞分选法分选小鼠D121肺癌细胞,并通过转录因子SOX2、Oct4等表达的上调证明分选的D121-SP具有肿瘤干细胞特征。此外,通过敲除SOX2基因,可以发现D121-SP的迁移能力下降,而凋亡增加。更重要的是,在D121细胞中SOX2表达的下调可以显著性抑制其在小鼠体内的转移能力。此研究说明SP细胞是肺癌干细胞的丰富来源,而SOX2在维持肺癌干细胞的特性和功能方面发挥着重要的作用,是未来肺癌治疗的潜在有效靶点。

上述研究表明SP细胞中富含肿瘤干细胞,采用SP分选法分离肿瘤干细胞具有较高的效率。但是,也有学者对SP分选法对于肿瘤干细胞的分选意义提出异议。牛海艳等^[26]采用免疫组化染色法检测ABCG2蛋白在肺癌组织及肺癌细胞系GLC-82和A549中的定位和表达,发现ABCG2蛋白在肺癌细胞的胞质和胞膜上表达,其中,在鳞癌、腺癌GLC-82以及A549细胞中表达较高,呈弥散性表达,腺癌GLC-82以及A549细胞几乎100%表达ABCG2蛋白,在大细胞和小细胞肺癌中表达较低,因而认为标记结果不符合干细胞应具有分布特点和蛋白标志物表达的基本规律,提出ABCG2不适合单独作为肺癌干细胞的标志物,但可作为肺癌分型的标记物。此外,荧光染料Hoechst33342本身所具有的细胞毒性在一定程度上对肿瘤干细胞造成损伤,因而,SP分选法即使能将肿瘤干细胞分选出来,分选过程中

对肿瘤干细胞所造成的伤害将影响分选后肿瘤干细胞的活性。

2.4 其他

CD44 是一类细胞跨膜糖蛋白,与肿瘤的侵袭与转移密切相关,而且是分离乳腺癌干细胞的重要表面标志。CD44 是一种广泛存在的跨膜糖蛋白,与细胞粘附相关,在肿瘤的侵袭与转移中发挥着重要的作用,近年来发现 CD44 可能也是肿瘤干细胞的表面标志之一,Chan 等^[27]发现 CD44⁺膀胱癌细胞具有肿瘤干细胞特性。Leung 等^[28]采用流式细胞技术对 H1650、H23、H1299、HCC827 等 6 种肺癌细胞株进行 CD44⁺细胞分选,发现 CD44⁺细胞具有无血清培养成球及化疗耐药等肿瘤干细胞特性。此外,在乳腺癌、前列腺癌、肝癌等^[29-31]肿瘤干细胞的 CD44 表达亦呈阳性。Oct-4 是 POU 家族的转录因子,在维持胚胎干细胞的自我更新及多能性等方面发挥着关键作用。崔翔等^[32]应用免疫荧光细胞化学法检测人食管鳞癌细胞系 EC109 成球细胞及单层培养细胞 Oct4 分子的表达,发现成球细胞较单层培养细胞的表达低。Chen 等^[33]研究发现,肺癌组织中 CD133⁺细胞的 Oct-4 表达高于 CD133⁻细胞,当 CD133 细胞的 Oct-4 表达抑制后,其无血清培养成球能力下降,并有向 CD133 分化的趋势,提示 Oct-4 在维持肿瘤干细胞的方面发挥着重要作用。

3 肺癌干细胞相关信号通路

普通干细胞的自我更新和分化需要受到多种信号转导通路的调控,肿瘤干细胞与普通干细胞具有相似的信号通路,细胞信号通路的异常激活不仅在肺癌的发病中发挥着重要作用,在肺癌干细胞无限增殖、耐药、多向分化等干性的维持方面亦充当着重要的角色^[34]。与肺癌干细胞相关的信号转导通路主要有:Wnt/ β -catenin、Notch、Hedgehog 通路等。Nakashima 等^[35]研究发现,Wnt-1 的过表达是促进肺癌进展的重要因素,Wnt-1 状态是判断非小细胞肺癌预后的重要参考。Wnt/ β -catenin 信号通路在维持肺癌干细胞的干性方面发挥着重要的作用,Teng 等^[36]发现用 LiCl 干预 A549 细胞可引起 β -catenin 的积累和 Wnt 通路靶基因 *cyclinD1* 表达上调,同时能显著性加强 A549 细胞的增殖、侵袭和耐药能力。通过

RT-PCR 和 Western blot 实验可发现,作为干细胞表面标志的 Oct-4 蛋白的表达亦上调。当敲除 β -catenin 基因后,Wnt 信号通路活性受到抑制,表现为 *cyclinD1* 基因表达下调,A549 细胞增殖、侵袭和耐药能力下降,以及 OCT-4 蛋白的表达下调等。Pacheco-Pinedo 等^[37]通过研究发现,小鼠肺细支气管上皮细胞 Wnt/ β -catenin 信号通道的激活本身并不能促进肿瘤的发生。然而,在 Wnt/ β -catenin 激活以及 KrasG12D 突变型共同存在的情况下,可以显著地增大肿瘤的数目和体积。Wnt/ β -catenin 信号通道的激活可以改变 KrasG12D 突变型的肿瘤表型,使其表型由支气管上皮向胚胎肺祖细胞转化。与此同时,细胞表面的 E-cadherin 表达下调会促进肿瘤转移,这意味着 Wnt/ β -catenin 信号通道的激活可以使得具有祖细胞性质的肿瘤细胞获得较强的转移能力。Sullivan 等^[38]的研究显示,Notch 信号通路转录产物在 ALDH⁺细胞中高表达,而应用 γ -分泌酶抑制剂对 Notch 信号通路进行抑制后,可显著性导致 ALCH⁺细胞组分的减少,同时引起肿瘤细胞增殖能力的下降。

4 肺癌干细胞与上皮间叶转化

上皮间叶转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)在肿瘤研究中日渐受到重视,不仅是肿瘤细胞获得侵袭和转移能力非常重要的一种表型转换,在肿瘤干细胞干性的维持方面也发挥着重要的作用。Yi 等^[39]应用 LC31 肺癌原始细胞株研究肿瘤干细胞与 EMT 之间的关系。结果显示,TGF β -1 干预后的 LC31 细胞丧失了其上皮细胞形态而呈现出成纤维细胞样外观。作为对照组的 A549 细胞株也出现了同样的结果。免疫组化及流式细胞技术显示经 TGF β -1 干预的 LC31 和 A549 细胞株的波形蛋白、CD90 表达上调,而 E-cadherin 和 CD326 表达下调。这两个细胞系同时显示出 Oct4、Nanog、Sox2 和 CD133 等相关干细胞表面蛋白的过表达。同时,在 TGF β -1 干预后的 LC31 细胞株的无血清培养成球能力及裸鼠成瘤能力亦增强。这表明在原始肺癌细胞株中,由 TGF β -1 诱导所产生的 EMT,使得肺癌细胞获得了间叶细胞表型以及干细胞表面标志的表达。Tellez 等^[40]研究发现持续 4 周暴露于香烟致癌物中,

可以诱导永生性支气管上皮细胞 (bronchial epithelial cells, HBECs) 产生永久的、不可逆的、多层面的去分化,表现出间叶细胞表型和干细胞特征。致癌物质干预后的 HBECs 具有无血清培养成球能力,以及 CD44^{high}/CD24^{low}、CD133 和 ALDH1 等干细胞表面标志的富集。Chiou 等^[41]通过基因芯片技术及 RT-PCR 技术发现 Oct4 和 Nanog 作为同源转录因子在肺癌 (LAC) 细胞中高表达,在异常的 Oct4、Nanog 表达细胞中,CD133⁺细胞比例高,成球及耐药能力强,同时增强了 EMT 过程。当敲除 Oct4、Nanog 基因后,EMT 过程受到抑制,同时 LAC 细胞的致瘤及转移能力下降,而移植瘤小鼠的中位生存期延长。因而,Oct4/Nanog 信号通路能够通过调控 EMT,调节肿瘤生成能力,促进 LAC 细胞的转移。

Roy 等^[42]认为 *LKB1* 基因的失活在肺腺癌 EMT 过程中发挥着重要的作用,研究过程中,收集了永生的肺间叶细胞和永久敲除 *LKB1* 基因的肺癌细胞以及暂时敲除 *LKB1* 基因的肺癌细胞。结果发现,*LKB1* 基因的敲除增加了细胞的移动及侵袭能力,并诱导多种间叶细胞表面蛋白以及 ZEB1 的表达,ZEB1 是 E-cadherin 转录抑制因子。肺腺癌细胞的运动能力可因 ZEB1 表达的抑制而抑制。这些都表明,*LKB1* 的失活可以通过诱导 ZEB1 表达而诱导 EMT。Yang 等^[43]发现小鼠肺腺癌的一个有转移倾向的亚群表达 Notch 和 Notch 配体,Notch 配体 Jagged2 可以增加 GATA 联合因子的表达,而 GATA 联合因子抑制 microRNA-200 家族,而 miRNA200 可以通过抑制逆转录因子而抑制 EMT。这些发现提示 Jagged2/miR-200 可作为一个新的独立通道以调节肺癌 EMT 和转移,而且对上皮肿瘤的治疗有一定的意义。

5 肺癌干细胞理论对于肺癌治疗的影响

肺癌细胞的耐药、复发和转移是当前肺癌治疗失败和患者生存率低的主要原因。肿瘤干细胞表面表达多种 ABC 转运蛋白^[44],能够有效地将化疗药物转运至胞外从而减轻化疗药对细胞的损伤。肿瘤干细胞多呈静息状态,处于细胞周期 G₀ 期,能够有效地躲避针对于增殖旺盛细胞的杀伤。此外,肿瘤干细胞有较强的损伤修复能力,能够在最大程度上进行损伤修复^[45]。因而,肺癌干细胞是肺癌耐药的重要

因素,而治疗后肺癌干细胞的残留更是肺癌复发的关键,有效的杀伤肺癌干细胞对于肺癌的治疗至关重要。针对肺癌干细胞的治疗研究可以从以下几个方面展开:(1)抑制 ABC 转运蛋白,增强化疗药物对肺癌干细胞的杀伤作用。(2)探寻区别于普通肺癌细胞的肺癌干细胞特异性表面标志,针对此标记靶向杀伤肺癌干细胞。(3)研究由正常肺上皮细胞或上皮祖细胞向肺癌干细胞转化的分子机制,采用 mRNA 等小分子抑制剂阻断这种转化。(4)研究 Notch、Hedgehog 等与肺癌干细胞增殖与分化相关的信号通路,抑制肺癌干细胞自我更新,诱导其向普通肺癌细胞转化,同时诱导其凋亡。Wang 等^[46]应用流式细胞技术研究发现沙利霉素可以破坏由 ALDH⁺细胞增殖所形成的肿瘤细胞球。而在应用沙利霉素干预 24h 后,应用 RT-PCR 可以证实 ALDH⁺A549 细胞表面 Oct4、Nanog 和 SOX2 等分子表达下调。提示沙利霉素可能作为针对肺癌干细胞的治疗药物;(5)阻断与肺癌干细胞相关的细胞因子网络。Levina 等^[47]认为肿瘤干细胞的高恶性程度与有效的细胞因子网络相关,与普通肿瘤细胞相比,肿瘤干细胞表达 c-kit,并能够产生 SCF(stem cell factor)。通过抑制 SCF-c-kit 信号通路能够有效地抑制肿瘤干细胞的增殖以及化疗耐药。尽管顺铂能够抑制大部分肿瘤细胞,但却不能消除 CSCs,然而 anti-SCF 抗体或 Gleevec 却能够通过抑制 SCF-c-kit 信号轴而破坏肿瘤干细胞。如果联合顺铂和 Gleevec 或 anti-SCF 抗体则有希望同时抑制肿瘤干细胞和普通肿瘤细胞的增殖。

6 展 望

肺癌干细胞概念的提出为肺癌的基础研究提供了新的思路,也为肺癌的临床治疗带来了新的希望。因肺癌干细胞是肺癌发生的初始细胞,如果能够确定肺癌干细胞特异性的表面标志,对于肺癌患者的早期诊断有深远意义。而针对肺癌干细胞的杀伤将会在很大程度上改变化疗耐药及疗后复发的弊端,这将从根本上增大肺癌治愈的可能性。然而,在肺癌干细胞的研究方面,有许多问题亟待解决,如特异性表面标志的确定、肺癌干细胞信号传导通路的研究、上皮间叶转化的分子机制、肺癌干细胞的微环境等。肺癌干细胞的研究仍然处于初步阶段,更深入、细致

和全面的研究需要进一步开展。

参考文献:

- [1] Siegel R, Wanl E, Brawley O, et al. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer death [J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(4): 212–236.
- [2] Zhang WC, Chang NS, Yang H. Glycine decarboxylase activity drives non-small cell lung cancer tumor-initiating cells and tumorigenesis[J]. *Cell*, 2012, 148(1–2): 259–272.
- [3] Sutherland KD, Proost N, Brouns I, et al. Cell of origin of small cell lung cancer: inactivation of Trp53 and Rb1 in distinct cell types of adult mouse lung [J]. *Cancer Cell*, 2011, 19 (6): 754–764.
- [4] Park KS, Liang MC, Raiser DM, et al. Characterization of the cell of origin for small cell lung cancer[J]. *Cell Cycle*, 2011, 10(16): 2806–2815.
- [5] Ooi AT, Mah V, Nickerson DW, et al. Presence of a putative tumor-initiating progenitor cell population predicts poor prognosis in smokers with non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(16): 6639–6648.
- [6] Kim A, Jackson EL, Woolfenden AE, et al. Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer[J]. *Cell*, 2005, 121 (6): 823–835.
- [7] Miraglia S, Godfrey W, Yin AH, et al. A novel five-transmembrane hematopoietic stem cell antigen: isolation, characterization and molecular cloning[J]. *Blood*, 1997, 90(12): 5013–5021.
- [8] Hu G, Li F, Ouyang K, et al. Intrinsic gemcitabine resistance in a novel pancreatic cancer cell line is associated with cancer stem cell-like phenotype[J]. *Int J Oncol*, 2012, 40(3): 798–806.
- [9] Johannessen TC, Bjerkvig R, Tysnes BB, et al. DNA repair and cancer stem-like cells-potential partners in glioma drug resistance[J]. *Cancer Treat Rev*, 2008, 34(6): 558–567.
- [10] Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, et al. Identification and expansion of human colon cancer-initiating cell [J]. *Nature*, 2007, 445(4): 111–115.
- [11] Janikova M, Skarda J, Dziechciarkovac M, et al. Identification of CD133+/nestin+ putative cancer stem cells in non-small lung cancer [J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2010, 154(4): 321–326.
- [12] Bertolini G, Roz L, Perego P, et al. Highly tumorigenic lung cancer CD133+ cells display stem-like features and are spared by cisplatin treatment [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(38): 16281–16286.
- [13] Li F, Zeng HZ, Ying KJ. The combination of stem cell markers CD133 and ABCG2 predicts relapse in stage I non-small cell lung carcinomas [J]. *Medical Oncology*, 2011, 28(4): 1458–1462.
- [14] Meng X, Li M, Wang X, et al. Both CD133+ and CD133– subpopulations of A549 and H446 cells contain cancer-initiating cells[J]. *Cancer Sci*, 2009, 100(6): 1040–1046.
- [15] Yoshida A, Rzhetsky A, Hsu LC, et al. Human aldehyde dehydrogenase gene family[J]. *Eur J Biochem*, 1998, 251(3): 752–760.
- [16] Pearce DJ, Taussig D, Simpson C, et al. Characterization of cells with a high aldehyde dehydrogenase activity from cord blood and acute myeloid leukemia samples[J]. *Stem Cells*, 2005, 23(6): 752–760.
- [17] Alison MR, Guppy NJ, Lim SM, et al. Finding cancer stem cells: are aldehyde dehydrogenases fit for purpose[J]. *J Pathol*, 2010, 222(4): 335–344.
- [18] Sullivan JP, Spinola M, Michael D, et al. Aldehyde dehydrogenase activity selects for lung adenocarcinoma stem cells dependent on notch signaling[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(23): 9937–9948.
- [19] Feng JF, Qiu Q, Khanna A, et al. Aldehyde dehydrogenase 1 is a tumor stem cell-associated marker in lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2009, 7(3): 330–338.
- [20] Doyle LA, Yang W, Abruzzo LV, et al. A multidrug resistance transporter from human MCF27 breast cancer cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(26): 15665–15670.
- [21] Ho MM, Na AV, Lam S, et al. Side population in human lung cancer cell lines and tumors is enriched with stem-like cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(10): 4827–4833.
- [22] Salcido CD, Larochelle A, Taylor BJ, et al. Molecular characterisation of side population cells with cancer stem cell-like characteristics in small-cell lung cancer [J]. *Br J Cancer*, 2010, 102(11): 1636–1644.
- [23] Wang B, Yang H, Huang YZ, et al. Biologic characteristics of the side population of human small cell lung cancer cell line H446[J]. *Chinese Journal of Cancer*, 2010, 29(3): 254–260.
- [24] Sung JM, Cho HJ, Yi H, et al. Characterization of a stem cell population in lung cancer A549 cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 371(1): 163–167.
- [25] Xiang R, Liao D, Cheng T, et al. Downregulation of transcription factor SOX2 in cancer stem cells suppresses growth and metastasis of lung cancer [J]. *Br J Cancer*, 2011, 104 (9): 1410–1417.
- [26] Niu HY, Shen H. Study on ABCG2 as marker of lung

- cancer stem cells [J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2008, 21(2): 145–148. [牛海艳, 申洪. ABCG2 作为肺癌干细胞标志的意义探讨[J]. *数理医药学杂志*, 2008, 21(2): 145–148.]
- [27] Chan KS, Espinosa I, Chao M, et al. Identification, molecular characterization, clinical prognosis, and therapeutic targeting of human bladder tumor initiation cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(33): 14016–14021.
- [28] Leung EL, Fiscus RR, Tung JW, et al. Non-small cell lung cancer cells expressing CD44 are riched for stem cell-like properties[J]. *PLoS One*, 2010, 5(11): e14062.
- [29] Al-Hajj M, Wicha MX, Adalberto BH, et al. Propective identification of tumorigenic breast cancer breast cancer cells[J]. *Pro Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(11): 3983–3988.
- [30] Collins AT, Berry PA, Hyde C, et al. Propective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(23): 10946–10951.
- [31] Yang F, Ho DW, Nq MN, et al. Significance of CD90 + cancer stem cells in human liver cancer [J]. *Cancer Cell*, 2008, 13(2): 153–166.
- [32] Cui X, Yang L, Yu Q, et al. Isolation (enrichment) and characterization of cancer stem cells in esophagealsequamous cell carcinoma cell line EC109[J]. *Journal of Chendu Medical College*, 2012, 7(3): 378–382. [崔翔, 杨浪, 于茜, 等. 人食管鳞癌细胞系 EC109 中肿瘤干细胞的分离(富集)与鉴定[J]. *成都医学院学报*, 2012, 7(3): 378–382.]
- [33] Chen YC, Hsu HS, Chen YW, et al. Oct-4 expression maintained cancer stem-like properties in lung cancer-derived CD133-positive cells[J]. *PLoS One*, 2008, 3(7): e2637.
- [34] Mineault M, Hauke R, Batra SK, et al. Recent advances in cancer stem/progenitor cell research: therapeutic in plications for overcoming resistance to the most aggressive cancers[J]. *J Cell Mol Med*, 2007, 11(5): 981–1011.
- [35] Nakashima T, Liu D, Nakano J, et al. Wnt-1 overexpressing associated with tumor proliferation and a poor prognosis in non-small cell lung cancer patients [J]. *Oncol Rep*, 2008, 19(1): 203–209.
- [36] Teng Y, Wang XW, Wang YW, et al. Wnt/ β -catenin signaling regulates cancer stem cells in lung cancer A549 cells[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2010, 382(3): 373–379.
- [37] Pacheco-Pinedo EC, Durham AC, Stewart KM, et al. Wnt/ β -catenin signaling accelerates mouse lung tumorigenesis by imposing an embryonic distal progenitor phenotype on lung epithelium[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(5): 1935–1945.
- [38] Sullivan JP, Spinola M, Michael D, et al. Aldehyde dehydrogenase activity selects for lung adenocarcinoma stem cells dependent on notch signaling [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(23): 9937–9948.
- [39] Yi BR, O SN, Kang NH, et al. Genetically engineered stem cells expressing cytosine eaminase and interferon- β migrate to human lung cancer cells and have potentially therapeutic anti-tumor effects[J]. *Int J Oncol*, 2011, 39(4): 833–839.
- [40] Tellez CS, Juri DE, Do K, et al. EMT and stem cell-like properties associated with miR-205 and miR-200 epigenetic silencing are early manifestations during carcinogen induced transformation of human lung epithelial cells[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(8): 3087–3097.
- [41] Chiou SH, Wang ML, Chou YT, et al. Coexpression of Oct4 and nanog enhances malignancy in lung adenocarcinoma by inducing cancer stem cell-like properties and epithelial-mesenchymal transdifferentiation[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(24): 10433–10444.
- [42] Roy BC, Kohno T, Iwakawa R, et al. Involvement of LKB1 in epithelial-mesenchymal transition (EMT) of human lung cancer cells[J]. *Lung Cancer*, 2010, 70(2): 136–145.
- [43] Yang YN, Ahn YH, Gibbons DL, et al. The Notch ligand Jagged2 promotes lung adenocarcinoma metastasis through a miR-200-dependent pathway in mice[J]. *Clin Invest*, 2011, 121(4): 1373–1385.
- [44] Zhou S, Schuetz JD, Bunting KD, et al. The ABC transporter Bcrp1/ABCG2 is expressed in a wide variety of stem cells and is a molecular determinant of the side-population phenotype[J]. *Nat Med*, 2001, 7(9): 1028–1034.
- [45] Shiotani B, Kobayashi M, Watanabe M, et al. Involvement of the ATR and ATM dependent checkpoint responses in the cell cycle arrest evoked by pierisin-1 [J]. *Mol Cancer Research*, 2006, 4(2): 125–133.
- [46] Wang Y. Effects of salinomycin on cancer stem cell in human lung adenocarcinoma A549 cells [J]. *Med Chem*, 2011, 7(2): 106–111.
- [47] Levina V, Marrangoni A, Wang T, et al. Elimination of human lung cancer stem cells through targeting of the stem cell factor-c-kit autocrine signaling loop [J]. *Cancer Res*, 2011, 70(1): 338–346.