

## 参考文献

- Saile B, Knittel T, Matthes N, et al. CD95/CD95L-mediated apoptosis of the hepatic stellate cell. A mechanism terminating uncontrolled hepatic stellate cell proliferation during hepatic tissue repair. *Am J Pathol* 1997;151:1265-1272.
- Brumatti G, Yon M, Castro FA, et al. Conversion of CD95 (Fas) Type II into Type I signaling by sub-lethal doses of cycloheximide. *Exp Cell Res* 2008;314:554-563.
- Green DR, Reed JC. Mitochondria and apoptosis. *Science* 1998;281:1309-1312.
- Park EJ, Zhao YZ, Kim J, et al. A ginsenoside metabolite, 20-O-beta-D-glucopyranosyl-20(S)-protopanaxadiol, triggers apoptosis in activated rat hepatic stellate cells via caspase-3 activation. *Planta Med* 2006;72:1250-1253.
- Joza N, Susin SA, Daugas E, et al. Essential role of the mitochondrial apoptosis-inducing factor in programmed cell death. *Nature* 2001;410:549-554.
- Grondin M, Marion M, Denizeau F, et al. Tributyltin induces apoptotic signaling in hepatocytes through pathways involving the endoplasmic reticulum and mitochondria. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007;222:57-68.
- 陈新, 王玉珍, 修贺明, 等. 神经生长因子在肝纤维化大鼠肝星状细胞凋亡中的作用. *中华医学杂志* 2006;86:1985-1988.
- Shen H, Fan J, Minuk G, et al. Apoptotic and survival signals in hepatic stellate cells. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2007;32:726-734.
- 张永进, 方步武. 蛋白酶体抑制剂诱导肝星状细胞凋亡的研究进展. *中华肝脏病杂志* 2007;15:878-880.
- Anan A, Baskin-Bey ES, Bronk SF, et al. Proteasome inhibition induces hepatic stellate cell apoptosis. *Hepatology* 2006;43:335-344.
- Prives C. Signaling to p53: breaking the MDM2-p53 circuit. *Cell* 1998;95:5-8.
- Bennett M, Macdonald K, Chan SW, et al. Cell surface trafficking of Fas: a rapid mechanism of p53-mediated apoptosis. *Science* 1998;282:290-293.
- Jenkins CE, Swiatonowski A, Power MR, et al. Pseudomonas aeruginosa-induced human mast cell apoptosis is associated with up-regulation of endogenous Bcl-xS and down-regulation of Bcl-xL. *J Immunol* 2006;177:8000-8007.
- Owen GI, Zelent A. Origins and evolutionary diversification of the nuclear receptor superfamily. *Cell Mol Life Sci* 2000;57:809-827.
- 成扬, 平键, 刘成, 等. 姜黄素激活过氧化物酶体增殖因子活化受体  $\gamma$  信号对大鼠肝星状细胞基质金属蛋白酶 2、9 活性和胞核核因子- $\kappa$ Bp65 表达的影响. *中国中西医结合杂志* 2007;27:439-443.
- Cheng Y, Ping J, Xu LM. Effects of curcumin on peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression and nuclear translocation/redistribution in culture-activated rat hepatic stellate cells. *Chin Med J (Engl)* 2007;120:794-801.
- Guo YT, Leng XS, Li T, et al. Effect of ligand of peroxisome proliferator-activated receptor gamma on the biological characters of hepatic stellate cells. *World J Gastroenterol* 2005;11:4735-4739.
- 杨湘怡, 陈维雄. 肝星状细胞凋亡调控因素的研究进展. *国际消化病杂志* 2007;27:118-120.
- Gao R, Brigstock DR. Activation of nuclear factor kappa B (NF-kappaB) by connective tissue growth factor (CCN2) is involved in sustaining the survival of primary rat hepatic stellate cells. *Cell Commun Signal* 2005;3:14.
- Saile B, DiRocco P, Dudas J, et al. IGF-I induces DNA synthesis and apoptosis in rat liver hepatic stellate cells (HSC) but DNA synthesis and proliferation in rat liver myofibroblasts (rMF). *Lab Invest* 2004;84:1037-1049.

(收稿日期:2008-01-07)

(本文编辑:朱 薇)

## ·综述·

## 肿瘤始动的根基——肿瘤干细胞

李鹰飞 综述 肖冰 审校

肿瘤干细胞在肿瘤组织中存在的数量极少,但为肿瘤发生、发展所必需,并具有不断的自我更新和无限的分化潜能。但由于在肿瘤组织中数量极少而且缺乏特异的分子标志而难以捕捉。最近 R. Dulbecco 研究报道<sup>[1]</sup>,乳腺癌干细胞 LA7 的特性,注射单个 LA7 细胞即可使免疫缺陷鼠生成乳腺癌,

该细胞在体外三维培养中,能分化成与正常乳腺结构和功能类似的导管和腺泡。这些研究很好地阐明肿瘤干细胞的特性,相信会有更多类似鼓舞人心的发现,这将为彻底根治肿瘤指明方向。

## 一、肿瘤干细胞表面标志

研究肿瘤干细胞最首要和关键的是表面标志的筛选与鉴定。目前已在白血病<sup>[2]</sup>和多种实体瘤中(乳腺癌、脑肿瘤、前

作者单位:510515 南方医科大学南方医院消化内科

乳腺癌、大肠癌等<sup>[9-11]</sup>筛选肿瘤干细胞。Al-Hajj 等<sup>[12]</sup>选择了四种细胞表面分子,粘附分子 CD44、CD24,乳腺/卵巢癌特异标志 B38.1 和上皮特异性抗原 ESA 进行乳腺癌干细胞的研究。因为乳腺组织中含有造血、内皮、间皮、成纤维细胞,这些组织的谱系标志是 Lin<sup>+</sup>,因而只有 Lin<sup>-</sup>的乳腺癌组织含有乳腺癌干细胞。所有的小鼠在注射 CD44<sup>+</sup>、B38.1<sup>+</sup>或 CD24<sup>low</sup>细胞后 12 周产生可见的肿瘤,注射 CD44<sup>-</sup>、B38.1<sup>-</sup>细胞则不能产生肿瘤。Lin<sup>-</sup>CD44<sup>+</sup>CD24<sup>low</sup> 细胞根据 ESA 表达情况分成两类, Lin<sup>-</sup>ESA<sup>+</sup>CD44<sup>+</sup>CD24<sup>low</sup> 细胞能够在 NOD/SCID 小鼠上产生肿瘤,而 Lin<sup>-</sup>ESA<sup>-</sup>CD44<sup>+</sup>CD24<sup>low</sup> 细胞不能, Lin<sup>-</sup>ESA<sup>+</sup>CD44<sup>+</sup>CD24<sup>low</sup> 细胞占未分离肿瘤细胞的 2%,最后有限稀释法证明乳腺癌干细胞的纯度提高了 50 倍。Singh S 等<sup>[13]</sup>分别通过体外和体内实验验证了 CD133<sup>+</sup>脑肿瘤细胞为肿瘤干细胞的实验。Dick 等<sup>[14]</sup>根据 CD133 表达情况分离出两类结肠癌细胞,发现只有 CD133<sup>+</sup>细胞能导致肿瘤并能传代接种,分析发现移植中含 CD133<sup>+</sup>癌细胞,表明 CD133<sup>+</sup>细胞可分化成 CD133<sup>-</sup>细胞。最后有限稀释法发现 262 个 CD133<sup>+</sup>细胞中含有 1 个结肠癌干细胞,和未分离的大体肿瘤细胞悬液相比,癌干细胞纯度提高了 216 倍。最近, Piero Dalerba 等<sup>[15]</sup>通过注射 200 个 ESA<sup>high</sup>CD44<sup>+</sup>大肠癌细胞,即可使免疫缺陷鼠产生肿瘤,这种肿瘤的分化谱和原代肿瘤构成一致,而注射 10<sup>5</sup> ESA<sup>low</sup>CD44<sup>-</sup> cells 不能形成肿瘤。通过流式分析比较大肠癌标志 CD44 和 CD133,发现当肿瘤细胞表达 CD133 的时候, CD44<sup>+</sup>细胞往往是 CD133<sup>+</sup>细胞,多数标本分析发现, CD44<sup>+</sup>细胞仅占 CD133<sup>+</sup>细胞的一部分,因而认为 CD44 是比 CD133 更具有说服力的大肠癌表面标志,并发现 ESA<sup>high</sup>CD44<sup>+</sup>细胞高表达间充质干细胞标志 CD166,提出 CD44、EpCAM 联合间充质干细胞标志 CD166,可以更好的筛选大肠癌干细胞。近年来发现的一些肿瘤干细胞表面标志如表 1。

## 二、肿瘤干细胞与耐药

肿瘤干细胞具有耐药耐辐射的特性。它具有较强的 DNA 损伤修复功能、高表达 ABC 药物转运系统,肿瘤干细胞在体内还是相对静止期细胞,而大部分化疗药,是针对快

速增殖的细胞。最早发现肿瘤干细胞耐药现象是在白血病治疗中。在实体瘤中, Bao S 等<sup>[16]</sup>将小鼠神经胶质瘤分别在在体内外经过放射处理后,发现尽管放射处理后绝对细胞数减少, CD133<sup>+</sup>细胞相对含量增多,为处理前的 3~5 倍。进一步研究发现 CD133<sup>+</sup>细胞在放射处理后,发现能激活 DNA 损伤检查点反应,促进 DNA 的修复,而 Chk1 和 Chk2 检查点激酶抑制剂则能逆转这一反应,表明此类肿瘤干细胞能耐受辐射,成为放射治疗后复发的根源。肿瘤干细胞中高表达 ABC 药物转运系统<sup>[16,17]</sup>,在正常细胞中,它以 ATP 结合作为能量,具有分泌排泄外源性物质、调节吸收、营养分布的功能,现已鉴定出多个亚型,包括 ABCA, ABCB, ABCC, ABCD, ABCE, ABCF, ABCG。研究最深入的是表达于人体的 ABCB1、ABCB2,表达于小鼠的 Mdr1a/1b, Bcrp1。肿瘤干细胞能通过 ABC 转运系统有效的将化疗药泵出细胞外。SP 细胞 (Side Population cells) 指能将染料 Hoechst 33342 排出细胞外从而拒染的一类细胞,这类细胞占有细胞的一小部分,表达高水平的 ABC 转运体,例如 MDR1, BCRP 等,具有耐药性,通过流式细胞分选可得到此类细胞。SP 细胞具有干细胞的某些特性,比其它非 SP 细胞的致瘤能力更强,可分化为非 SP 细胞,表达和干细胞相同水平的 Notch-1 和  $\beta$ -catenin。体外培养的肿瘤细胞球也证明了肿瘤干细胞的耐药性。Ali Jourabchi Ghods<sup>[18]</sup>发现大鼠 9L 胶质肉瘤细胞系在体外无血清培养,生成的肿瘤细胞球富集了肿瘤干细胞,在通过药物 Temodar 和 carboplatin 的毒性实验中,这种细胞比常规含血清培养的贴壁细胞更具有耐药性, PT-PCR 发现肿瘤干细胞球高表达凋亡抑制基因 Survivin 和 BCL-2,高表达耐药相关基因 MRP-2、MRP-4、MRP-6 和 ABCG2。因而无论在体内、体外实验还是临床观察中,均发现肿瘤干细胞耐药的事实。因而如何扭转肿瘤干细胞的耐药性,更好的研究靶向针对肿瘤干细胞的药物,是一个具有挑战而意义重大的研究。

## 三、肿瘤细胞系中发现的肿瘤干细胞

尽管原代培养的肿瘤细胞在无血清含表皮生长因子 EGF 和碱性成纤维生长因子 bFGF 的培养条件下,无论是表

表 1 各种肿瘤干细胞表面标志

肿瘤	肿瘤干细胞标志物	报道年度	报道人
急性髓性白血病	CD34 <sup>+</sup> /CD38 <sup>-</sup>	1994	Lapidot, et al <sup>[9]</sup>
乳腺癌	CD44 <sup>+</sup> CD24 <sup>low</sup> /Lin <sup>-</sup> B38.1 <sup>+</sup> ESA <sup>+</sup>	2003	Al-Hajj, et al <sup>[12]</sup>
	ALDH1 <sup>+</sup>	2007	Ginestier, et al <sup>[8]</sup>
脑肿瘤	CD133 <sup>+</sup>	2004	Singh, et al <sup>[13]</sup>
前列腺癌	CD44 <sup>+</sup> /α2β1 <sup>high</sup> /CD133 <sup>+</sup>	2005	Collins, et al <sup>[5]</sup>
肝细胞癌	CD133 <sup>+</sup>	2006	Suetsugu, et al <sup>[9]</sup>
黑色素瘤	CD20 <sup>+</sup>	2005	Fang, et al <sup>[10]</sup>
	ABCB5 <sup>+</sup>	2008	Schatton, et al <sup>[11]</sup>
胰腺癌	CD44 <sup>+</sup> CD24 <sup>+</sup> ESA <sup>+</sup>	2007	Li, et al <sup>[12]</sup>
	CD133 <sup>+</sup> CXCR4 <sup>+</sup> (高转移性)	2007	Hermann, et al <sup>[13]</sup>
头颈部鳞癌	CD44 <sup>+</sup>	2007	Prince, et al <sup>[14]</sup>
大肠癌	CD133 <sup>+</sup>	2006	Catherine, et al <sup>[6]</sup>
	ESA <sup>high</sup> /CD44 <sup>+</sup> /CD166 <sup>+</sup>	2007	Dalerba, et al <sup>[7]</sup>

型还是基因型,与含血清培养基条件下的细胞系相比,更能反映肿瘤的全貌<sup>[9]</sup>。但肿瘤细胞系被广泛用于细胞增殖、凋亡、侵袭以及蛋白、基因表达的研究,并与异种移植模型、转基因小鼠模型等成为研究肿瘤的三大经典模型<sup>[9]</sup>。肿瘤细胞系中是否存在肿瘤干细胞?大多数建系的肿瘤细胞经血清培养基(含分化剂)在体外培养数十年,已存在的肿瘤干细胞是否因此分化?或者经体外的克隆筛选,大多数均成为肿瘤干细胞?在实体瘤中,神经胶质瘤干细胞是研究相对较深入的,大鼠神经胶质瘤 C6 细胞系也常用来研究肿瘤干细胞。但该细胞系中肿瘤干细胞比例的多少仍存在争论。Kondo T<sup>[20]</sup>用荧光染料 Hoechst 33342 将 C6 细胞分为 SP 和非 SP 细胞,SP 细胞占 0.4%。SP 细胞能产生 SP 和非 SP 细胞,非 SP 细胞只能成产生非 SP 细胞,而 SP 细胞在血小板源性生长因子 PDGF 和 bFGF 中能产生细胞球,明显比非 SP 细胞有更强的致瘤性。因而认为 C6 细胞中存在的少量 SP 细胞具有肿瘤干细胞特征。而 Xuesheng Zheng<sup>[21]</sup>则认为大多数 C6 细胞是肿瘤干细胞,体外培养单个 C6 细胞,能够产生克隆,克隆可继续生成亚克隆,只要存在血清时,克隆形成率为 100%,单个细胞产生的克隆能在免疫缺陷小鼠致瘤,致瘤细胞与 CD133 表达阳性与否无关。同时指出,荧光染料 Hoechst 33342 对 C6 细胞中非 SP 细胞有毒性,剥夺了非 SP 细胞可能存在的干细胞特性,因而认为在常规血清培养基下大多数 C6 细胞是肿瘤干细胞。从目前情况看,大部分肿瘤细胞系中存在肿瘤干细胞,今后对细胞系的研究,应将重点转移到其中少量肿瘤干细胞。

#### 四、肿瘤干细胞赖以生存的微环境 — Niche

正常组织中,干细胞存在于周围分化的细胞中,这些成熟的细胞通过与干细胞的直接接触,或者旁分泌细胞因子来调节干细胞的自我更新和分化潜能,干细胞所赖以生存的微环境,即为 Niche。如果肿瘤干细胞为正常干细胞突变而来,那异常的 Niche 可为肿瘤干细胞的形成、稳定、增殖提供微环境,针对肿瘤干细胞的 Niche,将成为杀死肿瘤干细胞的有效靶点。

##### 1. 脑肿瘤干细胞存在于环血管周围

Christopher Calabrese 等<sup>[23]</sup>研究脑肿瘤发现,大部分 Nestin<sup>+</sup>肿瘤细胞与 CD34<sup>+</sup>血管内皮细胞相连(见图 1),表明 Nestin<sup>+</sup>细胞定植于环血管周围。体外血管内皮细胞和 CD133<sup>+</sup>细胞的三维共培养中,血管内皮细胞在 Matrigel 胶中形成小血管,CD133<sup>+</sup>细胞和小血管紧密相连,而 CD133<sup>-</sup>细胞则不能。研究发现血管内皮细胞能维持肿瘤干细胞自我更新和未

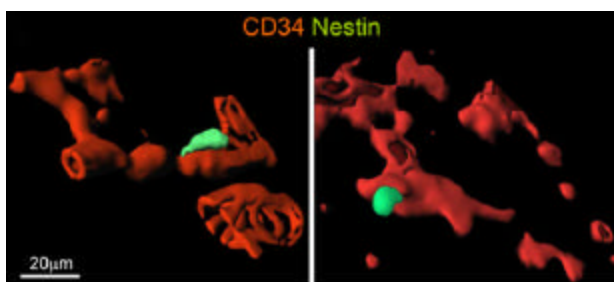


图 1 大部分 Nestin<sup>+</sup>肿瘤细胞与 CD34<sup>+</sup>血管内皮细胞相连

分化的潜能,将血管内皮细胞和 CD133<sup>+</sup>细胞共同注入免疫缺陷鼠体内时,可明显加剧肿瘤生长速度,而不能提高 CD133<sup>-</sup>细胞的成瘤效率。抗血管治疗能扰乱肿瘤干细胞的 Niche,进而抑制和杀死肿瘤干细胞。

##### 2. 肿瘤干细胞表面标志 CD44 与 Niche 的关系

肿瘤干细胞表面蛋白 CD44 似乎与 Niche 关于密切。它是透明质酸受体,属于粘附分子类。CD44 基因的外显子在转录过程中易于通过选择性剪接形成剪接变体 CD44V。CD44 通过细胞与细胞、细胞与基质的连接,介入多种信号转导通路的调控。血液系统和多种实体肿瘤中,CD44<sup>+</sup>肿瘤细胞代表更原始、有待分化的细胞,并作为多种肿瘤干细胞表面的标志<sup>[3,5,7,12,14]</sup>,甚至发现 CD44<sup>+</sup>的大肠息肉细胞中,高表达肠道干细胞标志 Musashi-1<sup>[24]</sup>。

CD44 与肿瘤干细胞 Niche 的关系,在白血病研究中得到较好的阐述。Liqing Jin 等<sup>[25]</sup>发现 CD44 高表达于 CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>白血病细胞中,是维持白血病干细胞未分化的重要蛋白,而在正常造血干细胞中低表达,移植到小鼠的白血病干细胞只有通过 CD44,才能寻找到合适的 Niche 并定植而发挥功能。用 CD44 单克隆抗体 H90 治疗后,可诱导白血病干细胞的分化,并使白血病干细胞失去在小鼠体内定植于 Niche 的功能。而 Daniela S Krause<sup>[26]</sup>发现,表达 BCR-ABL 融合蛋白的慢性髓性白血病干细胞,移植和定居于受体时,需要 CD44 蛋白的参与,CD44 突变的供体的白血病干细胞,不能有效的定植于受体的骨髓,因而在自体骨髓移植中,阻断 CD44,即可阻断慢性髓性白血病干细胞与骨髓 Niche 的联系,可降低白血病的复发率。

##### 3. 体外培养的细胞中肿瘤干细胞的 Niche

Niche 是维持肿瘤干细胞未分化和增殖所必须的微环境,体内如此,体外的培养过程也需要 Niche。在体外培养胚胎干细胞发现,一旦撤去饲养层,胚胎干细胞生成两类细胞,OCT-4 表达的集落丛和环周的成纤维样细胞,集落丛代表多向分化潜能的胚胎干细胞,而成纤维样细胞是胚胎干细胞源性的已分化细胞。Sean C. Bendall<sup>[27]</sup>研究发现胚胎干细胞源性的成纤维样细胞构成了胚胎干细胞的 Niche,外源性 bFGF 作用于成纤维样细胞,成纤维样细胞旁分泌 IGF- II 和 TGF-β,反作用于胚胎干细胞,因而成纤维样细胞和各种内外源性细胞因子构成的 Niche 共同维持胚胎干细胞的多向分化潜能和持续自我更新的特性。新鲜的脑肿瘤标本分离的单细胞悬液,在无血清加 EGF、bFGF 等细胞因子的培养体系中,能产生神经细胞球,尽管各个神经细胞球有异质性,且单个神经细胞球内各个细胞也有不同程度的分化<sup>[28]</sup>,但此种无血清培养方法富集了肿瘤干细胞,类似的无血清培养方法还可富集结直肠癌、前列腺癌、黑色素瘤干细胞<sup>[5,10,29]</sup>。这种无血清加生长因子的培养方法中,除了外源性 EGF 和 bFGF 维持肿瘤干细胞的形成外,分化细胞又如何影响肿瘤干细胞?它们分泌什么,以及哪些细胞因子构成肿瘤干细胞的 Niche?体外长期含血清培养的细胞系中肿瘤干细胞的维持是否也是由于这些机制?均有待我们更加深入的研究。

随着肿瘤干细胞神秘面纱的揭露,会有更多的办法治愈

肿瘤。可根据肿瘤耐药性的特点,封闭某些抗药基因,增强药物的敏感性,从而达到消灭肿瘤。也可研究更高效的肿瘤干细胞诱导分化剂,促进肿瘤干细胞分化。如 BMP 可诱导神经胶质瘤 CD133<sup>+</sup>细胞分化,从而大大减弱胶质瘤 CD133<sup>+</sup>细胞的致瘤性<sup>[90]</sup>。也可阻断肿瘤干细胞和 Niche 的联系,例如抗 CD44 抗体的应用,可阻断白血病干细胞在骨髓中的定植等。相信随着肿瘤干细胞研究的深入,更多的癌症患者将从中得到福音。

### 参考文献

- Zucchi I, Sanzone S, Astigiano S, et al. The properties of a mammary gland cancer stem cell. *Proc Natl Acad Sci* 2007;104:10476-10481.
- Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, et al. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature* 1994;367:645-648.
- Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci* 2003;100:3983-3988.
- Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, et al. Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature* 2004;432:396-401.
- Collins AT, Berry PA, Hyde C, et al. Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells. *Cancer Res* 2005;65:10946-10951.
- O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S, et al. A human colon cancer cell capable of initiating tumor growth in immunodeficient mice. *Nature* 2007;445:106-110.
- Dalerba P, Dylla SJ, Park I, et al. Phenotypic characterization of human colorectal cancer stem cells. *Proc Natl Acad Sci* 2007;104:10158-10163.
- Ginestier C, Hur MH, Charafe-Jauffret E, et al. ALDH1 Is a Marker of Normal and Malignant Human Mammary Stem Cells and a Predictor of Poor Clinical Outcome. *Cell Stem Cell* 2007;1:555-567.
- Suetsugu A, Nagaki M, Aoki H, et al. Characterization of CD133<sup>+</sup> hepatocellular carcinoma cells as cancer stem/progenitor cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2006;351:820-824.
- Fang D, Nguyen TK, Leishear K, et al. A tumorigenic subpopulation with stem cell properties in melanomas. *Cancer Res* 2005;65:9328-9337.
- Schatton T, Murphy GF, Frank NY, et al. Identification of cells initiating human melanomas. *Nature* 2008;451:345-349.
- Suetsugu A, Nagaki M, Aoki H, et al. Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res* 2007;3:1030-1037.
- 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;1:313-323.
- Prince ME, Sivanandan R, Kaczorowski A, et al. Identification of a subpopulation of cells with cancer stem cell properties in head and neck squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci* 2007;104:973-978.
- Bao S, Wu Q, McLendon RE, et al. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. *Nature* 2006;444:756-760.
- Hadnagy A, Gaboury L, Beaulieu R, et al. SP analysis may be used to identify cancer stem cell populations. *Exp Cell Res* 2006;312:3701-3710.
- Dean M, Fojo T, Bates S. Tumor stem cells and drug resistance. *Nature Reviews Cancer* 2005;5:275-284.
- Ghods AJ, Irvin D, Liu G, et al. Spheres isolated from 9L gliosarcoma rat cell line possess chemoresistant and aggressive cancer stem-like cells. *Stem Cells* 2007;25:1645-1653.
- Lee J, Kotliarova S, Kotliarov Y, et al. Tumor stem cells derived from glioblastomas cultured in bFGF and EGF more closely mirror the phenotype and genotype of primary tumors than do serum-cultured cell lines. *Cancer Cell* 2006;9:391-403.
- Vargo-Gogola T, Rosen JM. Modelling breast cancer: one size does not fit all. *Nat Rev Cancer* 2007;7:659-672.
- Kondo T, Setoguchi T, Taga T. Persistence of a small subpopulation of cancer stem-like cells in the C6 glioma cell line. *Proc Natl Acad Sci* 2004;101:781-786.
- 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.
- Calabrese C, Poppleton H, Kocak M, et al. A perivascular niche for brain tumor stem cells. *Cancer Cell* 2007;11:69-82.
- Schulenburg A, Cech P, Herbacek I, et al. CD44-positive colorectal adenoma cells express the potential stem cell markers musashi antigen (msi1) and ephrin B2 receptor (EphB2). *Journal of Pathology* 2007;2:152-160.
- Jin L, Hope KJ, Zhai Q, et al. Targeting of CD44 eradicates human acute myeloid leukemic stem cells. *Nature Medicine* 2006;12:1167-1174.
- Krause DS, Lazarides K, von Andrian UH, et al. Requirement for CD44 in homing and engraftment of BCR-ABL expressing leukemic stem cells. *Nature Medicine* 2006;12:1175-1180.
- Bendall SC, Stewart MH, Menendez P, et al. IGF and FGF cooperatively establish the regulatory stem cell niche of pluripotent human cells in vitro. *Nature* 2007;448:1015-1021.
- Suslov ON, Kukekov VG, Ignatova TN, et al. Neural stem cell heterogeneity demonstrated by molecular phenotyping of clonal neurospheres. *Proc Natl Acad Sci* 2002;99:14506-14511.
- Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, et al. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. *Nature* 2007;445:111-115.
- Piccirillo SG, Reynolds BA, Zanetti N, et al. Bone morphogenetic proteins inhibit the tumorigenic potential of human brain tumour-initiating cells. *Nature* 2006;444:761-765.

(收稿日期:2007-10-08)

(本文编辑:梁卫江)