本文引用:王磊,杨海杰,张彬彬,等. 肿瘤干细胞的生物学特性、来源及临床应用[J]. 新乡医学院学报,2015,32(7):591-595.

【专题报告】

肿瘤干细胞的生物学特性、来源及临床应用

王 磊, 杨海杰, 张彬彬, 冯志伟
(新乡医学院生命科学技术学院,河南 新乡 453003)

摘要:肿瘤干细胞(CSC)是近年肿瘤研究的热点之一。CSC主要起源于发生基因突变的正常干细胞。CSC具有强大的自我更新和不断分化的潜能,目前研究发现CSC与肿瘤治疗后易复发、预后差、强耐药性有密切关系。通过针对CSC表面标志物,阻止(或抑制)CSC信号通路,诱导其进入细胞周期和改变CSC生长的微环境为基础的分子靶向治疗,将成为治疗肿瘤的新方法。

关键词: 肿瘤干细胞;基因突变;治疗抵抗;靶向治疗
中图分类号: R73-3 **文献标志码**: A **文章编号**: 1004-7239(2015)07-0591-05

由于早期诊断技术的进步和化学治疗、放射治疗、手术治疗和生物治疗等综合治疗手段的应用,恶性肿瘤的治疗效率得到了极大的改善,肿瘤患者的生存率和生存质量也得到明显提高。但多数肿瘤患者确诊时已是晚期,且大部分已发生转移,所以治疗效果并不佳。近年来,肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)学说受到了人们的极大关注。美国癌症研究协会2006年将CSC定义为肿瘤中具有自我更新并能分化产生异质性肿瘤细胞的细胞[1]。CSC与肿瘤的发生、发展、转移及其对各种治疗手段的耐受性密切相关,因此深入研究CSC,对了解肿瘤的发病机制和提高肿瘤临床治疗等领域均有重要意义。本文从CSC学说的历史、生物学特性、来源及临床应用等方面进行了综述。

1 CSC学说的历史

早在150多年前已经有学者提出CSC的概念,但由于受到当时技术条件的限制,未能分离出CSC,因而此学说在当时未获得重视[2]。1937年,Furth等[3]证实从小鼠肿瘤组织中提取的单个肿瘤细胞能在受体小鼠中形成新的肿瘤。随后,很多研究者通过将从实体瘤和白血病中分离出来的肿瘤起始细胞移植到受体动物中,证实形成肿瘤所需的起始细胞的数目虽然有很大的变化,但是都很少,一般只需要10^3~10^7个细胞[4-6]。

1964年,Kleinsmith等[7]发现恶性畸胎瘤含有一类高度致瘤性细胞,而且这些细胞能够分化成多种非致瘤性的细胞。1971年,Pierce等[8]又通过放射性标志技术结合放射自显影研究小鼠鳞状细胞癌,发现最早被放射性标记的细胞几乎完全出现在未分化的区域,一段时间以后,放射性标记细胞才出现在高度分化的区域,证明这些高度分化的细胞起源于未分化细胞,而且他们将这些高度分化的细胞移植到小鼠体内并不能形成肿瘤。根据这些研究结果并结合其他人的研究,Pierce等[9]提出了CSC的定义,指出肿瘤是正常组织更新的异常恶化,肿瘤细胞是具有高度增殖和有限分化能力的恶性干细胞,即CSC。与此同时,有学者推测慢周期白血病干细胞(leukemia stem cell, LSC)可能是导致白血病复发的根本原因,因为他们发现白血病细胞也表现出增殖的异质性和组织分层[10-11],而且有些白血病患者的LSC和正常的干细胞一样在化学治疗结束之后进入细胞周期[12-13]。

20世纪90年代早期,Dick和其研究团队第1次分离出表型为$CD34^+CD38^-$的白血病CSC,并发现CSC所占的比例很小,只有约1%,这是首次在细胞水平上证实了CSC的存在[14]。2003年,有学者首次在实体瘤乳腺癌肿瘤中分离出CSC,他们去除肿瘤细胞中正常的人粒性白细胞、内皮细胞、间皮细胞和成纤维细胞后,发现100个$CD44^+CD24^{-/low}$细胞就可以在小鼠体内形成肿瘤,但是多达100万个其他表型的细胞却不能在小鼠体内形成肿瘤,而且$CD44^+CD24^{-/low}$细胞能连续传代,传代所产生的新肿瘤细胞不但含有$CD44^+CD24^{-/low}$细胞而且含有多种与原始肿瘤中相同的非致瘤细胞[15]。近几年,人们又陆续在多种其他实体肿瘤,如脑瘤、卵巢癌、前列腺癌、结直肠癌和黑色素瘤等肿瘤中证实了CSC的存在[16-18]。

DOI:10.7683/xxyxyxb.2015.07.002
收稿日期:2015-05-11
基金项目:河南省教育厅基金资助项目(编号:15A180010);新乡医学院科学研究培育基金(编号:2013QN107)
作者简介:王 磊(1979-),男,山东东陵人,博士,讲师,研究方向:肿瘤细胞生物学、干细胞生物学。
通信作者:冯志伟(1958-),男,河南洛阳人,博士,教授,主要从事干细胞分化研究;E-mail:15893839175@163.com。

2 CSC 的生物学特性

2.1 自我更新和分化 干细胞是一类具有无限分裂潜能并产生新的干细胞和特定分化细胞的细胞。为了行使正常的生物学功能,正常的干细胞必须具备自我更新和多种分化潜能 2 种特性。自我更新是干细胞分裂的一种特殊形式,以产生 1 个与母细胞具有相同生长和复制潜能的细胞,是干细胞最重要的能力。干细胞自我更新的能力可以确保特定器官或组织中干细胞的数量。干细胞的分化能力是指其产生多种特定组织特异性细胞的能力[19]。在干细胞的分化过程中,随着其分化程度的增加,其自我更新能力逐步下降。在正常组织中,干细胞的增殖受到控制以防止恶性增生[20]。和正常的干细胞一样,CSC 也具有自我更新和多向分化潜能。肿瘤发生早期,机体对 CSC 的增殖和分化能力失去控制而使肿瘤持续生长,一定数量的 CSC 可以在体内外分别形成与亲本肿瘤病理类型相同的肿瘤。发生基因突变的 CSC 首先以失去控制的对称分裂方式完成自我更新,导致其过度增殖;随后 CSC 以非常规的方式发生分化,产生组成分化等级的不同肿瘤细胞。因此,阻断 CSC 自我更新与分化已成为肿瘤治疗的一个重要途径。

2.2 异质性 CSC 的异质性是指来源于同一肿瘤的不同亚克隆 CSC 在生长过程中,由于微环境的改变和附加的基因突变,使其增殖潜能、分化侵袭能力和对激素的反应和抗癌药物的敏感性等方面存在差异。人乳腺癌干细胞(breast cancer stem cell,BCSC)在分离过程中,由于使用的表面标志物不同,可分为 $CD44^+CD24^{-/low}$、SP、$ALDH^+$ 等几种亚型。最近有研究表明,不仅 BCSC 表面标志物有异质性,不同患者之间也存在很多不同亚型的 BCSC,这些不同的亚型可能与不同肿瘤的基因组成不同有关[21]。急性骨髓性白血病(acute myelocytic leukemia,AML)的 LSC 最早是根据其表面标志物 CD34 分离出来的,$CD34^+CD38^-$ AML LSC 含有很多具有不同自我更新能力的细胞[22]。

2.3 可塑性 CSC 的可塑性是指 CSC 分化后产生的前体细胞或已完全分化的成熟细胞去分化产生 1 个具有更强分化能力的细胞,并由这个细胞分化为多种特定类型细胞的能力。CSC 可塑性分为内在性的和诱导性的。分子拟态是一种内在性的 CSC 可塑性,比如黑色素瘤、前列腺癌和其他一些肿瘤的未完全分化的 CSC 可以转分化产生内皮细胞样细胞,这些细胞可以形成血管样结构[23]。CSC 可塑性在大多数情况下是诱导性的,肿瘤在发展过程中,微环境改变、低氧、炎性因子的积累和细胞因子诱导的细胞上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition,EMT)等都可以促使已分化的 CSC 去分化,比如某些肿瘤细胞在体外培养时,在低氧条件下其与干性相关基因的表达会增加,而且 CSC 所占的比例也会提高[24-25]。

2.4 治疗抵抗 CSC 对治疗的抵抗可能涉及多种机制。首先,CSC 具有较强的 DNA 损伤修复能力,在神经胶质瘤中,CSC 可以激活 DNA 损伤检查点以快速修复放射治疗引起的 DNA 损伤并抑制 DNA 损伤引起的细胞凋亡,用药物抑制检查点激酶 CHK1 和 CHK2 可以提高脑肿瘤 CSC 对放射治疗的敏感性[26]。在乳腺癌中,CSC 与其他乳腺癌细胞相比,也对放射治疗有抗性,这是因为 CSC 具有较强的自由基清除能力,可以清除放射治疗诱导细胞所产生活性氧(reactive oxygen species,ROS),因此能够减少 ROS 对 DNA 和染色体造成的损伤和断裂,从而保护 CSC 免受杀伤[27]。其次,CSC 表达特异性的三磷腺苷结合盒(adenosine triphosphate -binding cassette,ABC)转运蛋白,ABCB1、ABCC1 和 ABCG2 是目前研究最多的与 CSC 耐药性相关的 3 种 ABC 转运蛋白,ABC 转运蛋白能够利用三磷腺苷(adenosine triphosphate,ATP)分解产生的能量将进入细胞的化学治疗药物泵出细胞外,降低细胞内的药物浓度,从而保护细胞免受细胞毒性药物的损伤[28-29]。第三,CSC 的凋亡途径异常,在乳腺癌 $CD44^+$ CSC 中,抗凋亡基因 Bcl-2 表达升高,抑制细胞凋亡,使 CSC 得以存活并产生耐药性[30]。最后,CSC 大多处于细胞周期的 G_0 期,通过休眠来逃避化学治疗药物的攻击[31]。

3 CSC 的来源

3.1 来源于发生基因突变的正常干细胞或者已分化的前体细胞 因为正常干细胞相较于一般分化的细胞存活的时间长很多,可以为基因突变的积累提供足够的时间,所以 CSC 被认为最有可能起源于发生基因突变的正常干细胞。人类慢性髓细胞性白血病(chronic myelocytic leukemia,CML)分为慢性阶段(chronic phase,CP)和暴发危机期(blast crisis,BC)2 个阶段。在 CP 期,绝大多数 CML 患者的造血干细胞(haematopoieticstem cell,HSC)发生基因突变,其 9 号染色体上的原癌基因 Bcr 与 22 号染色体上的 Abl 基因发生融合,产生 1 个编码相对分子质量 210 000 蛋白的 Bcr-Abl 融合基因[32]。Bcr-Abl 融合基因的持续表达是维持白血病细胞增殖的先决条件。在该阶段,只有 HSC 具有自我更新能力,此时的 LSC 是发生 Bcr-Abl 基因融合的 HSC。在 BC 期,额外的基因突变发生于 HSC 或前体细胞中,造成控制自我更新通路的激活,不论这个突变发生在 HSC 还

是前体细胞中,均致使前体细胞获得自我更新能力。因此 BC 期的 LSC 要视第 2 次突变发生在哪种细胞而定[33]。AML 可能来源于初始 HSC,因为 LSC 与初始 HSC 有相似的表面标志物,而且有些研究证实某些引起白血病的基因突变可以增强 HSC 或造血祖细胞的增殖并抑制其分化[34-35]。但是 LSC 和 HSC 在某些表型上如 THY1 和 CD123 的表达也有不同[36-37],说明早期突变发生在 HSC 而最终导致白血病的突变可能发生在 HSC 或者早期的造血祖细胞,即 LSC 可能起源于 HSC 或者早期的造血祖细胞。

3.2　来源于细胞融合　通常细胞融合是维持生物正常发育和生理功能的基础,但是当融合时发生异常突变时,双方的细胞因子会对双方的基因表达产生影响,有的影响可能会导致杂交的细胞被转化而变成 CSC。产生 CSC 的细胞融合可能是 1 个突变体细胞与 1 个成体干细胞融合,也可能是 1 个突变干细胞与 1 个正常体细胞融合,还有可能是发生突变的细胞与来源于骨髓的干细胞进行融合[38]。目前已在胃癌组织中发现了癌细胞与骨髓干细胞融合的现象。有研究证明细胞融合产生的杂交细胞具有较强的迁移和增殖能力,以及对细胞凋亡信号的抵抗能力,而这正是肿瘤细胞的主要特点[39]。

还有研究认为 CSC 的起源与病毒相关,也有研究认为 CSC 起源于胚胎期残留的干细胞[40]。因此,要明确 CSC 究竟起源于哪种类型的细胞是非常困难的。最有可能的情况是:CSC 的起源是多元的,也就是说,多种类型的细胞均有成为 CSC 的可能。

4　CSC 的临床应用

4.1　直接针对 CSC 表面标志物　CSC 表面特异性标志物或其表达的蛋白质与正常干细胞存在差异,使 CSC 成为肿瘤靶向治疗药物的新靶点,关于不同肿瘤的 CSC 表面标志物,已有学者总结[2]。针对 CSC 表面标志物,既可以清除或减少 CSC,也可以保护正常干细胞不被破坏。TIM-3 是一种特异的 LSC 表面标志物,并不表达在正常的 HSC 表面,利用可以特异性识别 TIM-3 的特异性抗体可以清除异体移植到小鼠体内的 LSC[41]。CD47 作为 LSC 表面标志物,在 LSC 表面的表达量远高于正常干细胞,它的特异性单克隆抗体可以诱导巨噬细胞对 LSC 的吞噬作用,从而有效杀死 LSC[42-43]。通过这 2 种方法清除 LSC 均可以治愈 AML,说明直接针对 CSC 表面标志物治疗肿瘤是可行的。

4.2　针对 CSC 的信号通路　一些与正常干细胞自我更新、增殖和分化相关的信号通路,如 Hedgehog(Hh)、Notch、Wnt 和白细胞介素-8(interleukin-8,IL-8)等信号通路,在胚胎时期就已存在。这几条信号通路对细胞的增殖、分化、器官形成及干细胞的维持均有重要的调控作用。这些信号通路被异常激活或调控失衡时,可以导致 CSC 的产生并最终导致肿瘤形成,同时也可导致 CSC 的形成、增殖和转移。Hh 是一条维持干细胞干性的重要信号通路,Hh 信号通路的异常活化与多种恶性肿瘤,如 CML 的发生相关[44]。Hh 信号通路上游 Smo 的抑制剂 KAAD-cyclopamine 可以有效清除移植入小鼠体内的 Bcr-Abl 阳性的 LSC,并能提高异种移植 Bcr-Abl 阳性的 LSC 小鼠的存活率[45]。Notch 信号通路受体如 Notch1-4 通过与其配体 Deltal 3,4 或者 Jagged 1,2 结合,可以激活 Notch 信号通路,调控干细胞的增殖、分化和细胞凋亡。Notch 信号通路在很多肿瘤如乳腺癌和恶性胶质瘤中异常活化,用 Delta 样配体 4 或者 Notch1 的抗体抑制 Notch 信号通路可以在小鼠体内有效减少乳腺癌 CSC 的数量,并能提高紫杉烷对异种移植人源性乳腺癌组织小鼠的治疗效率[46-49]。在恶性胶质瘤中,用 γ-分泌酶的抑制剂抑制 Notch 信号通路可以在小鼠体内有效减少 CSC 的数量并抑制肿瘤的生长[50]。Wnt/β-catenin 信号通路可以调控 CML LSC 的自我更新,抑制 Wnt/β-catenin 信号通路可以在小鼠体内有效提高伊玛替尼对 CML 的治疗效率[51]。EMT 是细胞获得干细胞特性的必须步骤,IL-8 通过其受体,细胞表面趋化因子受体 1(CXC-chemokine receptor 1,CXCR1)和 CXCR2,可以促进细胞的 EMT[52]。在乳腺癌细胞中,IL-8 信号通路的异常激活可以促进乳腺癌 CSC 的增殖,CXCR1/2 的抑制剂 repertaxin 可以在人源性乳腺癌小鼠移植模型中提高 docetaxel 的治疗效果[53-54]。

4.3　诱导 CSC 从休眠状态进入其细胞周期　在人 AML 的 NOD/SCID/IL-2rγnull 小鼠模型中,位于骨髓骨内膜处的初始 CSC 处于休眠状态,而且对化学治疗有抗性。粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor,G-CSF)可以诱导这些处于休眠状态的初始 CSC 进入细胞周期,G-CSF 结合细胞周期依赖性的化学治疗药物阿胞糖苷可以有效的在小鼠体内诱导 AML 初始 CSC 发生细胞凋亡并极大地提高了接种 AML 初始 CSC 小鼠的生存率[55]。在小鼠 CML 模型中,肿瘤抑制蛋白 PML 和 FOXO 可以使 CML 干细胞处于休眠状态,靶向 PML 或 FOXO(或 FOXO 的上游 TGF-β 信号通路)强迫 CML 干细胞进入细胞周期,并结合化学治疗药物伊马替尼,可有效提高 CML 的治疗有效率[56-57]。因此诱导 CSC 进入细胞周期并结合传统抗癌药物是 CSC 靶向治疗一个非常有希望的方向。

4.4 针对 CSC niche “niche”一词目前尚无统一的中文翻译,一般从功能上理解是一种小的生态环境,也就是常说的微环境,常用来描述支持干细胞生长的生理微环境。CSC 可以分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)促进血管生成,产生神经胶质母细胞瘤 niche 的主要组成部分肿瘤血管。在小鼠肿瘤异种移植模型中,VEGF 的特异性中和抗体贝伐单抗可以抑制内皮细胞的迁移和管腔形成,并能阻止神经胶质瘤的产生[58-59]。趋化因子 CXCL12 的受体 CXCR4 在乳腺癌和白血病干细胞中都有表达,并且与乳腺癌的转移和白血病细胞的归巢相关,CXCR4 的拮抗剂 plerixafor 可以有效破坏 CSC 与其 niche 的相互作用进而导致 CSC 失去其干细胞的性状[60-61]。因此,进一步研究 CSC niche 的组成成分和分子网络可以促进针对 CSC niche 靶向治疗的发展。

5 结语

CSC 是肿瘤发生的起始细胞,在肿瘤发生、发展、转移、复发及耐药等方面起着决定性作用。肿瘤治疗效果不佳的根本原因与 CSC 对各种治疗手段有耐受性有关,因此探寻特异性高的针对 CSC 的治疗方法将是肿瘤治疗的重要方向。随着人们对 CSC 基础研究的进一步深入,特别是相关信号转导通路的阐明,必将给肿瘤的治疗带来新的希望。

参考文献:

[1] Clevers H. The cancer stem cell: premises, promises and challenges [J]. *Nat Med*, 2011, 17(3): 313-319.

[2] 岳冬丽,韩交玲,关方霞,等. 干细胞的研究进展及临床意义[J]. 郑州大学学报:医学版, 2013, 48(1): 1-13.

[3] Furth J, Kahn M. The transmission of leukemia of mice with a single cell[J]. *Am J Cancer*, 1937, 31: 276-282.

[4] Makino S. Further evidence favoring the concept of the stem cell in ascites tumors of rats[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1956, 63(5): 818-830.

[5] Hewitt H B. Studies of the dissemination and quantitative transplantation of a lymphocytic leukaemia of CBA mice[J]. *Br J Cancer*, 1958, 12(3): 378-401.

[6] BruceW R, Van Der Gaag H. A quantitative assay for the number of murine lymphoma cells capable of proliferation *in vivo*[J]. *Nature*, 1963, 199: 79-80.

[7] Kleinsmith L J, Pierce G B Jr. Multipotentiality of single embryonal carcinoma cells[J]. *Cancer Res*, 1964, 24: 1544-1551.

[8] Pierce G B, Wallace C. Differentiation of malignant to benign cells [J]. *Cancer Res*, 1971, 31(2): 127-134.

[9] Pierce G B, Speers W C. Tumors as caricatures of the process of tissue renewal: prospects for therapy by directing differentiation [J]. *Cancer Res*, 1988, 48(8): 1996-2004.

[10] Clarkson B, Fried J, Strife A, *et al*. Studies of cellular proliferation in human leukemia. III. Behavior of leukemic cells in three adults with acute leukemia given continuous infusions of 3H-thymidine for 8 or 10 days[J]. *Cancer*, 1970, 25(6): 1237-1260.

[11] Killmann S A, Cronkite E P, Robertson J S, *et al*. Estimation of phases of the life cycle of leukemic cells from labeling in human beings *in vivo* with tritiated thymidine[J]. *Lab Invest*, 1963, 12: 671-684.

[12] Clarkson B D. Review of recent studies of cellular proliferation in acute leukemia [J]. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 1969, 30: 81-120.

[13] Clarkson B D, Fried J. Changing concepts of treatment in acute leukemia[J]. *Med Clin North Am*, 1971, 55(3): 561-600.

[14] Uckun F M, Sather H, Reaman G, *et al*. Leukemic cell growth in SCID mice as a predictor of relapse in high-risk B-lineage acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 1995, 85(4): 873-878.

[15] Al-Hajj M, Wicha M S, Benito-Hernandez A, *et al*. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2003, 100(7): 3983-3988.

[16] Meirelles K, Bebedict L A, Dombkowski D, *et al*. Human ovarian cancer stem/progenitor cells are stimulated by doxorubicin but inhibited by Mullerianinhibiting substance[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2012, 109(7): 2358-2363.

[17] Salmanzaded A, Romero L, Shafiee H, *et al*. Isolation of prostate tumor initiating cells (TLCs) through their dielectrophoretic signature[J]. *Lab Chip*, 2012, 12(1): 182-189.

[18] Quintana E, Shackleton M, Sabel M S, *et al*. Efficient tumour formation by single human melanoma cells[J]. *Nature*, 2008, 456 (7222): 593-598.

[19] Lobo N A, Shimono Y, Qian D, *et al*. The biology of cancer stem cells[J]. *Annu Rev Cell Dev Bio*, 2007, 23: 675-699.

[20] Morrison S J, Qian D, Jerabek L, *et al*. A genetic determinant that specifically regulates the frequency of hematopoietic stem cells [J]. *J Immunol*, 2002, 168(2): 635-642.

[21] Tang D G. Understanding cancer stem cell heterogeneity and plasticity[J]. *Cell Res*, 2012, 22(3): 457-472.

[22] Hope K J, Jin L, Dick J E. Acute myeloid leukemia originates from a hierarchy of leukemic stem cell classes that differ in self-renewal capacity[J]. *Nat Immunol*, 2004, 5(7): 738-743.

[23] Casal C, Torres-Collado A X, del Carmen Plaza-Calonge M, *et al*. ADAMTS1 contributes to the acquisition of an endothelial-like phenotype in plastic tumor cells[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(11): 4676-4686.

[24] Mathieu J, Zhang Z, Zhou W, *et al*. HIF induces human embryonicstem cell markers in cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2011, 71 (13): 4640-4652.

[25] Koh M Y, Lemos R Jr, Liu X, *et al*. The hypoxia-associatedfactor switches cells from HIF-1α-to HIF-2α-dependentsignaling promoting stem cell characteristics, aggressive tumorgrowth and invasion [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(11): 4015-4027.

[26] Bao S, Wu Q, McLendon R E, *et al*. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response[J]. *Nature*, 2006, 444(7120): 756-760.

[27] Diehn M, Cho R W, Lobo N A, *et al*. Association of reactive oxygen species levels and radioresistance in cancer stem cells[J]. *Nature*, 2009, 458(7239): 780-783.

[28] Dean M, Rzhetsky A, Allikmets R. The human ATP binding cassette (ABC) transporter superfamily[J]. *GenomeRes*, 2001, 11(7): 1156-1166.

[29] Zhou S, Zong Y, Lu T, *et al*. Hematopoieticcells from mice that are deficient in both Bcrp1/Abcg2 and Mdr1a/1b develop normally but are sensitized to mitoxantrone[J]. *Biotechniques*, 2003, 35(6): 1248-1252.

[30] Madjd Z, Mehrjerdi A Z, Sharifi A M, *et al*. CD44$^+$ cancer cells express higher levels of the anti-apoptotic protein Bcl-2 in breast tumours[J]. *Cancer Immun*, 2009, 9: 4-10.

[31] Lane S W, Scadden D T, Gilliland D G. The leukemic stem cell niche: current concepts and therapeutic opportunities[J]. *Blood*, 2009, 114(6): 1150-1157.

[32] Tkachuk D C, Westbrook C A, Andreeff M, *et al*. Detection of bcr-abl fusion in chronic myelogeneous leukemia by in situ hybridization[J]. *Science*, 1990, 250(4980): 559-562.

[33] Jamieson C H M, Ailles L E, Dylla S J, *et al*. Granulocyte-macrophage progenitors as candidate leukemic stem cells in blast-crisis CML[J]. *New Engl J Med*, 2004, 351(7): 657-667.

[34] Ebben J D, Treisman D M, Zorniak M, *et al*. The cancer stem cell paradigm: a new understanding of tumor development and treatment[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2010, 14(6): 621-632.

[35] Pereira D S, Dorrell C, Ito C Y, *et al*. Retroviral transduction of TLS-ERG initiates a leukemogenic program in normal human hematopoietic cells[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 1998, 95(14): 8239-8244.

[36] Blair A, Hogge D E, Ailles L E, *et al*. Lack of expression of Thy-1 (CD90) onacute myeloid leukemia cells with long-term proliferative ability *in vitro* and *in vivo*[J]. *Blood*, 1997, 89(9): 3104-3112.

[37] Jordan C T, Upchurch D, Szilvassy S J, *et al*. The interleukin-3 receptor alpha chain is a unique marker for human acute myelogenous leukemia stem cells[J]. *Leukemia*, 2000, 14(10): 1777-1784.

[38] Ogle B M, Cascalho M, Platt J L. Biological implications of cell fusion[J]. *Nature Rev Mol Cell Biol*, 2005, 6(7): 567-575.

[39] Bjerkvig R, Tysnes B B, Aboody K S, *et al*. The origin of the cancer stem cell: current controversies and new insights[J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(11): 899-904.

[40] Zhao J, Punj V, Matta H, *et al*. K13 blocks KSHV lyric replication and deregulates vIL6 and hIL6 expression: a model of lyticreplication induced clonal selection in viral oncogenesis[J]. *PLoS One*, 2007, 2(10): e1067.

[41] Kikushige Y, Shima T, Takayanagi S, *et al*. TIM-3 is a promising target to selectively kill acute myeloid leukemia stem cells[J]. *Cell Stem Cell*, 2010, 7(6): 708-717.

[42] Jaiswal S, Jamieson C H, Pang W W, *et al*. CD47 is upregulated on circulating hematopoietic stemcells and leukemia cells to avoid phagocytosis[J]. *Cell*, 2009, 138(2): 271-285.

[43] Majeti R, Chao M P, Alizadeh A A, *et al*. CD47 is an adverse prognostic factor and therapeutic antibody target on human acute myeloid leukemia stem cells[J]. *Cell*, 2009, 138(2): 286-299.

[44] Ng J M, Curran T. The Hedgehog′s tale: developing strategies for targeting cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(7): 493-501.

[45] Dierks C, Beigi R, Guo G R, *et al*. Expansion of Bcr-Abl-positive leukemic stem cells is dependenton Hedgehog pathway activation[J]. *Cancer Cell*, 2008, 14(3): 238-249.

[46] Wang Z, Li Y, Banerjee S, *et al*. Exploitation of the Notch signaling pathway as a novel target forcancer therapy[J]. *Anticancer Res*, 2008, 28(6A): 3621-3630.

[47] Reedijk M. Notch signaling and breast cancer[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 727: 241-257.

[48] Hoey T, Yen W C, Axelrod F, *et al*. DLL4 blockade inhibits tumor growth and reducestumor-initiating cell frequency[J]. *Cell Stem Cell*, 2009, 5(2): 168-177.

[49] Qiu M, Peng Q, Jiang I, *et al*. Specific inhibition of Notch1 signaling enhances the antitumorefficacy of chemotherapy in triple negative breast cancer through reduction of cancer stem cells[J]. *Cancer Lett*, 2013, 328(2): 261-270.

[50] Fan X, Khaki L, Zhu T S, *et al*. Notch pathway blockade depletes CD133-positive glioblastomacells and inhibits growth of tumor neurospheres and xenografts[J]. *Stem Cells*, 2010, 28(1): 5-16.

[51] Hu Y, Chen Y, Douglas L, *et al*. Beta-catenin is essential for survival of leukemic stem cellsinsensitive to kinase inhibition in mice with BCR-ABL-induced chronic myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2009, 23(1): 109-116.

[52] Fernando R I, Castillo M D, Litzinger M, *et al*. IL-8 signaling plays a critical role in theepithelial-mesenchymal transition of human carcinoma cells[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(15): 5296-5306.

[53] Liu S, Ginestier C, Ou S J, *et al*. Breast cancer stem cells are regulated by mesenchymalstemcells through cytokine networks[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(2): 614-624.

[54] Ginestier C, Liu S, Diebel M E, *et al*. CXCR1 blockade selectively targets human breast cancerstem cells *in vitro* and in xenografts[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(2): 485-497.

[55] Saito Y, Uchida N, Tanaka S, *et al*. Induction of cellcycle entry eliminates human leukemia stem cells in a mouse model of AML[J]. *Nat Biotechnol*, 2010, 28(3): 275-280.

[56] Ito K, Bernardi R, Morotti A, *et al*. PML targeting eradicates quiescentleukaemia-initiating cells[J]. *Nature*, 2008, 453(7198): 1072-1078.

[57] Naka K, Hoshii T, Muraguchi T, *et al*. TGF-beta-FOXO signaling maintains leukaemia-initiating cellsin chronic myeloid leukaemia[J]. *Nature*, 2010, 463(7281): 676-680.

[58] Gilbertson R J, Rich J N. Making a tumour′s bed: glioblastoma stem cellsandthevascular niche[J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(10): 733-736.

[59] Bao S. Stem cell-like glioma cells promote tumorangiogenesis through vascular endothelial growth factor[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(16): 7843-7848.

[60] Burger J A, Peled A. CXCR4 antagonists: targeting the microenvironment inleukemia and other cancers[J]. *Leukemia*, 2009, 23(1): 43-52.

[61] Hwang-Verslues W W, Kuo W H, Chang P H, *et al*. Multiple lineages of humanbreast cancer stem/progenitor cells identified by profiling with stem cellmarkers[J]. *PLoS One*, 2009, 4(12): e8377.

（本文编辑:杨　博）