

肝癌干细胞表面标志物研究进展

邢龙彬, 高英堂

邢龙彬, 天津医科大学三中心临床学院 天津市 300170

高英堂, 天津市人工细胞重点实验室 天津市肝胆疾病研究所 天津市第三中心医院 天津市 300170

高英堂, 研究员, 主要从事病毒性肝炎、分子生物学及分子肿瘤学方面的研究。

基金项目: 天津市卫计委重点攻关基金资助项目, No. 11KG112.

作者贡献分布: 邢龙彬与高英堂对此文所作贡献均等; 此课题由高英堂设计; 文献查找由邢龙彬完成; 本论文写作由邢龙彬与高英堂完成。

通讯作者: 高英堂, 研究员, 300170, 天津市津塘路83号, 天津市人工细胞重点实验室; 天津市肝胆疾病研究所; 天津市第三中心医院. gaoyt816@163.com
电话: 022-84112148

收稿日期: 2016-04-26
修回日期: 2016-05-31
接受日期: 2016-06-03
在线出版日期: 2016-11-08

Progress in research of surface markers of liver cancer stem cells

Long-Bin Xing, Ying-Tang Gao

Long-Bin Xing, the Third Central Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin 300170, China

Ying-Tang Gao, Key Laboratory of Artificial Cell; Institute of Hepatobiliary Disease; Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300170, China

Supported by: Key Research Project of Tianjin Healthy Bureau, No. 11KG112.

Correspondence to: Ying-Tang Gao, Researcher, Key Laboratory of Artificial Cell; Institute of Hepatobiliary Disease; Tianjin Third Central Hospital, 83 Jingtang Road, Tianjin 300170, China. gaoyt816@163.com

Received: 2016-04-26

Revised: 2016-05-31

Accepted: 2016-06-03

Published online: 2016-11-08

Abstract

In recent years, cancer stem cell theory, in which a tumor is considered to consist of a handful of tumor stem cells and most common tumor cells, has been put forward by many scientists, which helps researchers to understand cancer from a new perspective. Isolating tumor stem cells is based mainly on their markers and in this way, many kinds of cancer stem cell markers have been confirmed, including live cancer stem cells. Isolating and identifying live cancer stem cells will provide a new hope for curing cancer. This paper mainly discusses seven liver cancer stem cell surface markers and their clinical significance.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cancer; Cancer stem cells; Surface markers

Xing LB, Gao YT. Progress in research of surface markers of liver cancer stem cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(31): 4231-4237 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4231.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4231>

摘要

近年来有许多学者提出肿瘤干细胞理论, 认为肿瘤是由少数肿瘤干细胞与大多数的普通肿瘤细胞组成, 这让人们从新的角度去了解肝癌。肝癌干细胞(liver cancer stem cell,

背景资料

多种肝癌干细胞(liver cancer stem cell, LCSC)分子表面标志物被报道, 表明LCSC可能在不同个体或同一个体内存在显著异质性; 另一方面也提示单独表达一种分子不能成为鉴定LCSC的依据。

同行评议者

王友亮, 副研究员, 中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所

■ 研究前沿

目前已有多种LCSC标志物被鉴定, 根据其本身生物特性被不同程度应用于基础研究或临床诊治, 可作为肝癌的诊断指标, 免疫治疗的靶点以及肝癌预后指标等。

LCSC)的研究为肝癌的治愈提供新的希望, 因而LCSC的分离鉴定显得尤为重要; 因为肿瘤干细胞的分离鉴定主要依据肿瘤干细胞标志物的表达, 目前多种肿瘤干细胞标志物已被科学家证实, 肝癌也不例外。所以本文主要阐述总结了7种LCSC的表面标志物的特点及其临床意义。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝癌; 肿瘤干细胞; 表面标志物

核心提要: 肝癌干细胞(liver cancer stem cell, LCSC)是指少数存在于肝癌组织中具有自我更新、无限增殖、多向分化、高致瘤性和耐药性等特性的癌细胞, 是肿瘤形成、复发和转移的“元凶”, 通过特异标志物可有效分离LCSC并进行分析, 为肝癌的靶向治疗开辟新的道路。

邢龙彬, 高英堂. 肝癌干细胞表面标志物研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(31): 4231-4237 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4231.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i31.4231>

0 引言

依据《2012年全球癌症统计》^[1]和《2015年中国癌症统计》^[2]报道, 肝癌是全世界常见的恶性肿瘤之一, 据统计推测2012年全球共增加78.25万例肝癌病例与74.55万肝癌死亡病例, 其中每年新增和死亡肝癌病例的50%以上都发生在中国; 另外, 肝脏恶性肿瘤中位居首位的是肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC), 达70%以上。越来越多的证据表明, 正由于肝癌干细胞(liver cancer stem cell, LCSC)的存在, 所以肝癌的早期诊断和复发转移治疗难以获得突破性进展, LCSC是指少数存在于肝癌组织中具有与干细胞性质相似的癌细胞, 其具有自我更新、无限增殖、多向分化、高致瘤性和耐药性等特性, 是肿瘤形成、复发和转移的“元凶”^[3]。LCSC的起源尚未明确, 一般认为其来源于两种细胞, 一是正常肝干细胞, 由于正常的肝干细胞基因发生突变, 摆脱机体的调控形成LCSC^[4]; 此外也有的学者认为干细胞是由于部分成熟的肝细胞在各种因素影响下发生突变, 去分化后重新获得持续增殖与分化的能力进而形成LCSC^[5]。

为深入研究肿瘤干细胞, 众多学者发现

肿瘤干细胞表面存在着很多高表达的特异分子, 这些分子一部分是与正常干细胞细胞表面抗原相同, 一部分是其特异的细胞表面抗原, 这些标志物在其他正常细胞表面均不表达或低表达^[6]。目前已有ABCG2(ATP binding cassette superfamily G member 2)、甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)、乙醛脱氢酶、CD13、CD133、CD24、CD34、CD44、CD47、CD90(Thy-1)、C-kit(CD117)、细胞角蛋白7(cytokeratin, CK7)、CK19、上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)、DLK1(delta-like 1 homologue)、1B50-1、ICAM-1、OV6和SALL4等近20种分子表面标志物用于LCSC的分离鉴定^[7-11]。本文选取CD13、CD24、CD47、CD90、CD133、EpCAM和DLK1等7个研究比较确切的表面标志物进行总结, 并阐述其潜在的生物学机制, 以及讨论其在肝癌诊断、治疗过程中潜在的临床意义。

1 CD13

CD13是锌黏合金属蛋白家族的一员, 又称氨基肽酶N(aminopeptidase N, APN), 由967个氨基酸组成的糖蛋白, 在细胞膜上形成同源二聚体, N端的氨基酸序列在细胞内部且序列很短^[12]。CD13通过降解细胞外基质促进恶性肿瘤的转移与侵袭, 并调节肿瘤内部新生血管生成以及帮助肿瘤细胞摆脱免疫细胞的吞噬^[13,14]。Haraguchi等^[15]发现CD13是LCSC表面标志物, 他们成功分离CD13⁺CD133⁺与CD13⁺CD133⁻、CD13⁺CD90⁻与CD13⁺CD90⁺细胞, 并将细胞移植到裸鼠体内, 发现CD13⁺细胞比CD13⁻细胞的致瘤能力强。同时他们还发现将CD13抑制剂与ROS诱导的化疗方法/放疗方法结合使用可有效抑制肿瘤的生长。金世龙等^[16]还发现CD13⁺CD133⁺细胞比其他三种亚型的细胞增殖速度快、细胞S期占据的比例大、裸鼠体内致瘤能力强并对5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)和吡柔比星药物表现出抗药性, 推测CD13⁺CD133⁺细胞具有肿瘤干细胞特性。Poloz等^[17]分离得到具有APN活性抑制剂的二肽化合物-乌苯美司, 发现其能抑制CD13的活性, 进而抑制肿瘤细胞增殖、侵袭以及诱导肿瘤细胞凋亡。通过实验联合使用5-Fu和乌苯美司对移植作用于肝癌移植瘤小鼠, 结果显示联合用药

组的肿瘤体积比单独使用5-Fu或乌苯美司的肿瘤体积小, 即联合用药的抑制肿瘤效果好, 这将为肿瘤细胞的治疗提供新的方法。

2 CD24

CD24是由27个氨基酸组成的细胞表面蛋白, 属于糖基化蛋白, 主要通过糖基磷脂酰肌醇黏附在细胞膜上^[18]。D24可充当细胞连接位点上的分子媒介, 作用于细胞间、细胞与基质间的黏附, 进而影响细胞的迁移与侵袭^[19]。Qiu等^[20]发现CD24在小鼠胚胎干细胞以及卵圆细胞中表达, CD24在小鼠正常肝细胞表达部位与CK19表达部位相同; 分离的CD24⁺细胞中CD133、DLK1、Sca-1表达量高, 但c-Kit、CD90以及CD34表达量低; 分选的CD24阳性细胞比较未分选的细胞中CK19、EpCAM、Sox9表达量增高。此外, 他们还发现CD24阳性细胞能分化为成熟的正常肝细胞, 由此推断CD24可作为肝干细胞/祖细胞表面标志物。Lee等^[21]发现CD24⁺的肝干细胞/祖细胞主要通过调节STAT3介导的*Nanog*基因表达驱动肿瘤的自我更新和发展。Zhang等^[22]还发现miR-21抑制剂可诱导CD24⁺肝干细胞/祖细胞凋亡, 防止肿瘤的发展。王聪仁等^[23]通过分析比较70例患者肝癌组织与癌旁组织中的CD24表达量以及患者的病历资料、生存期等, 得出CD24可能提示原发性肝癌发展的恶性程度, 其高表达提示原发性肝癌患者预后不良, 可作为原发性肝癌预后的预测指标。

3 CD47

CD47又称整合素相关蛋白, 分子量为50 kDa的免疫球蛋白, 广泛存在于细胞膜表面, 其结构包括胞外氨基端一类Ig可变结构域、高度疏水延伸的5个跨膜片段和1个短的选择性拼接的羧基端胞质尾区^[24]。CD47主要通过细胞表面配体的接触来调节细胞的迁移、吞噬、免疫等^[25]。在炎症刺激或细胞运动时, CD47的表达量会瞬时上调; 由于肿瘤细胞比正常细胞更具有免疫原性, 所以肿瘤细胞表面CD47的表达也会增加。Grimsley等^[26]发现3种与细胞凋亡相关的信号, 这些信号分别是“发现我”信号、“吃我”信号以及“别吃我”信号。在肿瘤免疫中, 肿瘤细胞表面的CD47通过与抑制性受体SIRP α 的结合发出“别吃我”

信号进而使肿瘤细胞躲避免疫细胞的杀伤^[27]。Willingham等^[28]发现肝癌等多种肿瘤细胞均表达CD47, 将肿瘤细胞移植至裸鼠相应部位, 使用抗CD47抗体进行治疗后肿瘤减小甚至消失, 结果表明抗CD47抗体可以阻断CD47向巨噬细胞传递“别吃我”信号, 进而抑制实体瘤生长。Jaiswal等^[29]通过培养具有吞噬能力的Tet、Tet-CD47、Tet-CD47high、Tet-CD47low 4种MOLM-14细胞, 通过统计吞噬的GFP(+)细胞数, 发现细胞CD47的表达水平与吞噬作用呈负相关, 这表明肿瘤细胞表面CD47的表达越高, 其更逃避被巨噬细胞吞噬的能力更强。

4 CD90

CD90又名Thy-1抗原, 分子量为25-30 kDa的细胞表面糖蛋白, 同时也是细胞黏附分子免疫球蛋白超家族中最小的成员, 人类CD90编码基因定位于染色体11q22.3^[30]。CD90的功能与细胞轴突生长、细胞黏附、迁移、凋亡和肿瘤生长、转移等生理、病理过程密切相关^[31]。CD90(Thy-1)主要是肝干细胞与前体细胞的标志物而在成熟肝细胞中很少表达^[32]。Yang等^[33]研究发现CD90⁺细胞可以使裸鼠致瘤, 并且发现细胞系内CD90⁺细胞的百分比与该细胞系致瘤性与转移性呈正相关。此外Yang等^[33]还证明CD90⁺CD45⁻可作为LCSC表面标志物以及肝癌诊断与治疗的靶点。临床研究^[34]发现CD90表达阳性的肝癌患者生存率明显低于CD90阴性的肝癌患者, 这说明CD90可作为原发性肝癌预后不良的指标之一。Zhao等^[35]通过分析肝癌组织中CD90/Oct4的表达, 发现CD90和Oct4均是肝癌患者手术切除后评价预后的独立指标, 且二者组合使用预测结果更加准确。

5 CD133

CD133为细胞膜蛋白超家族成员, 又称AC133, 基因位于4号染色体, 其蛋白分子结构包括5个跨膜结构域、细胞外2个大的N-糖基化胞外环状结构和2个小的富含半胱氨酸胞内环状结构, 分子量为120 kDa的糖蛋白。CD133的显著特点就是表达量随着细胞分化而迅速下调, 这使得他成为一个分离和鉴定干细胞的独特分子标志^[36]。Ma等^[37]研究发现CD133⁺肝癌细胞较CD133⁻细胞在体外能够快速进行增殖并形成细胞集落, 而且能够在裸鼠体内形成肿瘤, 这

■ 相关报道

目前已有ABCG2、AFP、ALDH、CD13、CD133、CD24、CD34、CD44、CD47、CD90、EpCAM及DLK1等近20种分子表面标志物用于LCSC的分离鉴定。

■ 创新盘点

本述评阐述7种研究比较确切的表面标志物进行总结, 并阐述其潜在的生物学机制, 以及讨论其在肝癌诊断、治疗过程中潜在的临床意义。

些特性均与肝癌干/祖细胞相似。最近有观点认为并不是所有的CD133⁺细胞都是肿瘤干细胞, Zhu等^[38]发现CD133⁺肝癌细胞的高致瘤性主要归功于CD133⁺CD44⁺细胞; CD133/CD44双阳性细胞能够表达某些肿瘤干细胞相关基因, 并且易对化疗药物产生耐药作用。Zhang等^[39]还发现BMP4在肝生成和肝干细胞分化中起重要作用, 可诱导CD133⁺ LCSC分化从而阻止其参与HCC进展。此外一些研究表明CD133与肝癌预后无关, Salnikov等^[40]对肝癌和肠癌肝转移组织中的肿瘤干细胞表面标志物进行检测, 发现CD133⁺、CD133⁺CD44⁺、CD133⁺CD24⁺的细胞比例以及CD133⁺细胞的定位与患者临床病理状态并没有直接关系, 因此, 推测CD133不能单独作为评价肝癌预后的因素, 其作为LCSC标志物仍需深入探讨。

6 EpCAM

EpCAM属于黏附分子家族, 又称为TACSTD1 (tumor-associated calcium signal transducer1)、CD326、17-A、ESA或EGP40等, 是一种由GA-733-2基因编码的分子量为30-40 kDa的单次跨膜糖蛋白, 由胞外结构域、单次跨膜结构域和胞内结构域3部分组成^[41]。其作为上皮细胞间黏附分子, 在上皮细胞癌变过程中发挥着重要作用, 主要通过调节细胞增殖、免疫逃逸等机制促成肿瘤的发生, 并与肿瘤的迁移和侵袭性密切相关^[42]。Yamashita等^[43]发现EpCAM是通过参与Wnt-β-Catenin信号通路, 激活*c-myc*、*cyclin A/E*等原癌基因的表达, 进而促进肿瘤的发生。EpCAM可以在肝硬化患者的肝胚、胆管上皮及增生的胆小管中检测到, 而在正常成人肝脏中表达降低^[44]。Yamashita等^[45]将235例肝癌患者分为EpCAM⁺AFP⁺与EpCAM⁺AFP⁻ 2个亚型, 通过分析基因表达谱与信号通路发现EpCAM⁺AFP⁺亚型的细胞具有肝干细胞/祖细胞的特性, 并且发现EpCAM⁺AFP⁺患者预后差; 同时利用流式细胞仪分离的EpCAM⁺肝癌细胞表现出具有自我更新与分化的功能, 将EpCAM⁺和EpCAM⁻的肝癌细胞分别注入NOD/SCID小鼠体内, 发现前者致瘤所需癌细胞数明显小于后者, 并且EpCAM⁺细胞能够在裸鼠体内发生转移, 证明EpCAM⁺细胞成瘤能力更强。总之, EpCAM⁺细胞不但是肝癌发生

的起始干细胞, 而且是术后复发、转移的根源, 因此寻找针对EpCAM⁺ LCSC的靶向治疗成为新的治疗突破点。

7 DLK1

DLK1是一种跨膜蛋白, 包含细胞内信号肽、中间跨膜区及细胞外区3部分, 其中细胞外区由6个表皮生长因子重复片段组成^[46]。DLK1参与多种细胞分化的调节, 包括脂肪形成、血细胞生成、神经内分泌细胞分化以及创伤修复等^[47-49]。研究发现DLK1⁺细胞在17种肝癌细胞系中的比例都不超过10%, 分离出的DLK1⁺细胞比DLK1⁻细胞具有更强的耐药能力、集落形成能力以及在裸鼠体内成瘤能力; 同时还发现DLK1⁺细胞的传代细胞并非全部细胞都表达DLK1, *DLK1*基因的敲除会抑制肿瘤细胞的增殖、成球能力以及裸鼠体内成瘤能力。针对DLK1的RNA干扰可以有效抑制肝癌细胞的恶性行为, 表明DLK1可能是LCSC潜在的治疗靶点^[50]。Huang等^[51]发现部分肝癌细胞中*DLK1*启动子区去甲基化与连锁基因*GTL2*上游印记控制区(ICR)超甲基化均可诱导DLK1表达上调, 与HCC的发生有关。DLK1还可以作为肝癌患者预后不良的指标, Jin等^[52]对60例原发性肝癌组织中DLK1表达进行分析, 显示DLK1阳性患者比DLK1阴性患者的生存期要短, 另外还证明DLK1与经典的预后因素如AFP、TNM等无关联, 这意味着DLK1可以作为肝癌的独立预后因素。

8 多种标志物联合标记

虽然目前能够鉴定分离LCSC的标志物有很多, 但单独表达几种分子不能成为鉴定LCSC的依据, 将两个或者多个LCSC表面分子标记结合运用, 可以更好地分离鉴定出LCSC, 目前已有多种标志物组合被证实为LCSC联合标志物(表1)^[23,31,36,45,53,54]。

9 结论

LCSC表面标志物是研究LCSC的切入点, 也是攻克肝癌的新切入点; 由于肝癌发病机制的多样性, 造成肝癌治疗困难, 对于LCSC表面标志物的研究可准确的分离出LCSC并对其全面进行分析, 为肝癌的靶向治疗开辟新的道路。除上述7个分子外, 仍有CD44等多个LCSC

表 1 肝癌干细胞联合标志物

标志物	联合标志物	参考文献
CD13	CD13 ⁺ CD133 ⁺	[23]
	CD13 ⁺ CD90 ⁺	
CD90	CD90 ⁺ CD44 ⁺	[31]
	CD90 ⁺ CD45 ⁺	
CD133	CD133 ⁺ CD44 ⁺	[36,53,54]
	CD133 ⁺ CD24 ⁺	
	CD133 ⁺ ALDH ⁺	
EpCAM	EpCAM ⁺ AFP ⁺	[45]

分子表面标志物被报道, 其多样性一方面表明 LCSC 可能在不同个体或同一个体内存在显著异质性; 另一方面也提示单独表达一种分子不能成为鉴定 LCSC 的依据。因此, 利用两个或者多个 LCSC 表面分子标志物组合以及筛选和鉴定更特异的 LCSC 分子表面标志物的研究仍然任重道远。

10 参考文献

- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- Stadler R. Cancer stem cell - still an enigma in CTCL? *Exp Dermatol* 2016 Mar 21. [Epub ahead of print] [PMID: 26998973 DOI: 10.1111/exd.13017]
- Bosch Barrera J, López-Picazo González JM, García-Foncillas López J, Prósper Cardoso F. [Stem cells and cancer: elucidating the origin of the cancer stem cell]. *Rev Med Univ Navarra* 2016; 51: 14-17 [PMID: 17886709 DOI: 10.1111/exd.13017]
- 王英, 李文涛. 肝癌干细胞与肝癌的研究进展. *中国癌症杂志* 2011; 21: 735-738
- Andrews TE, Wang D, Harki DA. Cell surface markers of cancer stem cells: diagnostic macromolecules and targets for drug delivery. *Drug Deliv Transl Res* 2013; 3: 121-142 [PMID: 25787981 DOI: 10.1007/s13346-012-0075-1]
- Sun JH, Luo Q, Liu LL, Song GB. Liver cancer stem cell markers: Progression and therapeutic implications. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 3547-3557 [PMID: 27053846 DOI: 10.3748/wjg.v22.i13.3547]
- Karakasiliotis I, Mavromara P. Hepatocellular carcinoma: from hepatocyte to liver cancer stem cell. *Front Physiol* 2015; 6: 154 [PMID: 26042045 DOI: 10.3389/fphys.2015.00154]
- Oishi N, Yamashita T, Kaneko S. Molecular biology of liver cancer stem cells. *Liver Cancer* 2014; 3: 71-84 [PMID: 24944998 DOI: 10.1159/000343863]
- Rountree CB, Mishra L, Willenbring H. Stem

cells in liver diseases and cancer: recent advances on the path to new therapies. *Hepatology* 2012; 55: 298-306 [PMID: 22030746 DOI: 10.1002/hep.24762]

- Liu LL, Fu D, Ma Y, Shen XZ. The power and the promise of liver cancer stem cell markers. *Stem Cells Dev* 2011; 20: 2023-2030 [PMID: 21651381 DOI: 10.1089/scd.2011.0012]
- Ashmun RA, Look AT. Metalloprotease activity of CD13/aminopeptidase N on the surface of human myeloid cells. *Blood* 1990; 75: 462-469 [PMID: 1967220]
- Dondossola E, Rangel R, Guzman-Rojas L, Barbu EM, Hosoya H, St John LS, Molldrem JJ, Corti A, Sidman RL, Arap W, Pasqualini R. CD13-positive bone marrow-derived myeloid cells promote angiogenesis, tumor growth, and metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 20717-20722 [PMID: 24297924 DOI: 10.1073/pnas.1321139110]
- Inagaki Y, Tang W, Zhang L, Du G, Xu W, Kokudo N. Novel aminopeptidase N (APN/CD13) inhibitor 24F can suppress invasion of hepatocellular carcinoma cells as well as angiogenesis. *Biosci Trends* 2010; 4: 56-60 [PMID: 20448342]
- Haraguchi N, Ishii H, Mimori K, Tanaka F, Ohkuma M, Kim HM, Akita H, Takiuchi D, Hatano H, Nagano H, Barnard GF, Doki Y, Mori M. CD13 is a therapeutic target in human liver cancer stem cells. *J Clin Invest* 2010; 120: 3326-3339 [PMID: 20697159 DOI: 10.1172/JCI42550]
- 金世龙, 黄中荣, 陈华, 余天雾, 曹洪, 龙运全, 周健, 李鹤, 荀毅. CD13+CD133+和CD13-CD133-肝癌细胞的生物学差异及临床意义. *解放军医学杂志* 2013; 38: 661-664
- Poloz Y, Catalano A, O'Day DH. Bestatin inhibits cell growth, cell division, and spore cell differentiation in *Dictyostelium discoideum*. *Eukaryot Cell* 2012; 11: 545-557 [PMID: 22345351 DOI: 10.1128/EC.05311-11]
- Kay R, Rosten PM, Humphries RK. CD24, a signal transducer modulating B cell activation responses, is a very short peptide with a glycosyl phosphatidylinositol membrane anchor. *J Immunol* 1991; 147: 1412-1416 [PMID: 1831224]
- Lee HJ, Choe G, Jheon S, Sung SW, Lee CT, Chung JH. CD24, a novel cancer biomarker, predicting disease-free survival of non-small cell lung carcinomas: a retrospective study of prognostic factor analysis from the viewpoint of forthcoming (seventh) new TNM classification. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 649-657 [PMID: 20354454 DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181d5e554]
- Qiu Q, Hernandez JC, Dean AM, Rao PH, Darlington GJ. CD24-positive cells from normal adult mouse liver are hepatocyte progenitor cells. *Stem Cells Dev* 2011; 20: 2177-2188 [PMID: 21361791 DOI: 10.1089/scd.2010.0352]
- Lee TK, Castilho A, Cheung VC, Tang KH, Ma S, Ng IO. CD24(+) liver tumor-initiating cells drive self-renewal and tumor initiation through STAT3-mediated NANOG regulation. *Cell Stem Cell* 2011; 9: 50-63 [PMID: 21726833 DOI: 10.1016/j.stem.2011.06.005]
- Zhang J, Jiao J, Cermelli S, Muir K, Jung KH, Zou R, Rashid A, Gagea M, Zabludoff S, Kalluri

应用要点

LCSC 表面标志物是研究 LCSC 的切入点, 也是攻克肝癌的新切入点; 肿瘤干细胞标志物在肝癌的诊断、免疫治疗、肝癌预后具有重要作用。

■ 名词解释

肿瘤干细胞 (LCSC): 肿瘤发展过程中始终保持自我更新能力并能产生异质性肿瘤细胞的部分细胞。

- R, Beretta L. miR-21 Inhibition Reduces Liver Fibrosis and Prevents Tumor Development by Inducing Apoptosis of CD24+ Progenitor Cells. *Cancer Res* 2015; 75: 1859-1867 [PMID: 25769721 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1254]
- 23 王聪仁, 苏子剑, 潘群雄, 庄建良. CD24在原发性肝癌中的表达及其临床意义. *中国肿瘤外科杂志* 2012; 4: 193-196
- 24 Brown E. Integrin-associated protein (CD47): an unusual activator of G protein signaling. *J Clin Invest* 2001; 107: 1499-1500 [PMID: 11413154 DOI: 10.1172/JCI13315]
- 25 Matozaki T, Murata Y, Okazawa H, Ohnishi H. Functions and molecular mechanisms of the CD47-SIRPalpha signalling pathway. *Trends Cell Biol* 2009; 19: 72-80 [PMID: 19144521 DOI: 10.1016/j.tcb.2008.12.001]
- 26 Grimsley C, Ravichandran KS. Cues for apoptotic cell engulfment: eat-me, don't eat-me and come-get-me signals. *Trends Cell Biol* 2003; 13: 648-656 [PMID: 14624843 DOI: 10.1016/j.tcb.2003.10.004]
- 27 Sarfati M, Fortin G, Raymond M, Susin S. CD47 in the immune response: role of thrombospondin and SIRP-alpha reverse signaling. *Curr Drug Targets* 2008; 9: 842-850 [PMID: 18855618 DOI: 10.2174/138945008785909310]
- 28 Willingham SB, Volkmer JP, Gentles AJ, Sahoo D, Dalerba P, Mitra SS, Wang J, Contreras-Trujillo H, Martin R, Cohen JD, Lovelace P, Scheeren FA, Chao MP, Weiskopf K, Tang C, Volkmer AK, Naik TJ, Storm TA, Mosley AR, Edris B, Schmid SM, Sun CK, Chua MS, Murillo O, Rajendran P, Cha AC, Chin RK, Kim D, Adorno M, Raveh T, Tseng D, Jaiswal S, Enger PØ, Steinberg GK, Li G, So SK, Majeti R, Harsh GR, van de Rijn M, Teng NN, Sunwoo JB, Alizadeh AA, Clarke MF, Weissman IL. The CD47-signal regulatory protein alpha (SIRPα) interaction is a therapeutic target for human solid tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 6662-6667 [PMID: 22451913 DOI: 10.1073/pnas.1121623109]
- 29 Jaiswal S, Jamieson CH, Pang WW, Park CY, Chao MP, Majeti R, Traver D, van Rooijen N, Weissman IL. CD47 is upregulated on circulating hematopoietic stem cells and leukemia cells to avoid phagocytosis. *Cell* 2009; 138: 271-285 [PMID: 19632178 DOI: 10.1016/j.cell.2009.05.046]
- 30 Mason JC, Yarwood H, Tárnok A, Sugars K, Harrison AA, Robinson PJ, Haskard DO. Human Thy-1 is cytokine-inducible on vascular endothelial cells and is a signaling molecule regulated by protein kinase C. *J Immunol* 1996; 157: 874-883 [PMID: 8752941]
- 31 Rege TA, Hagood JS. Thy-1 as a regulator of cell-cell and cell-matrix interactions in axon regeneration, apoptosis, adhesion, migration, cancer, and fibrosis. *FASEB J* 2006; 20: 1045-1054 [PMID: 16770003 DOI: 10.1096/fj.05-5460rev]
- 32 Lázaro CA, Croager EJ, Mitchell C, Campbell JS, Yu C, Foraker J, Rhim JA, Yeoh GC, Fausto N. Establishment, characterization, and long-term maintenance of cultures of human fetal hepatocytes. *Hepatology* 2003; 38: 1095-1106 [PMID: 14578848 DOI: 10.1053/jhep.2003.50448]
- 33 Yang ZF, Ho DW, Ng MN, Lau CK, Yu WC, Ngai P, Chu PW, Lam CT, Poon RT, Fan ST. Significance of CD90+ cancer stem cells in human liver cancer. *Cancer Cell* 2008; 13: 153-166 [PMID: 18242515 DOI: 10.1016/j.ccr.2008.01.013]
- 34 郑苏文, 赵何伟, 王文, 张业伟. 干细胞表面标志物 CD90、IGF1R及hTERT在原发性肝癌中的表达及临床意义. *中国普外基础与临床杂志* 2012; 19: 271-276
- 35 Zhao RC, Zhou J, Chen KF, Gong J, Liu J, He JY, Guan P, Li B, Qin Y. The prognostic value of combination of CD90 and OCT4 for hepatocellular carcinoma after curative resection. *Neoplasia* 2016; 63: 288-298 [PMID: 26674131 DOI: 10.4149/neo_2016_036]
- 36 Yin AH, Miraglia S, Zanjani ED, Almeida-Porada G, Ogawa M, Leary AG, Olweus J, Kearney J, Buck DW. AC133, a novel marker for human hematopoietic stem and progenitor cells. *Blood* 1997; 90: 5002-5012 [PMID: 9389720]
- 37 Ma S, Chan KW, Hu L, Lee TK, Wo JY, Ng IO, Zheng BJ, Guan XY. Identification and characterization of tumorigenic liver cancer stem/progenitor cells. *Gastroenterology* 2007; 132: 2542-2556 [PMID: 17570225 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.04.025]
- 38 Zhu Z, Hao X, Yan M, Yao M, Ge C, Gu J, Li J. Cancer stem/progenitor cells are highly enriched in CD133+CD44+ population in hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2010; 126: 2067-2078 [PMID: 19711346 DOI: 10.1002/ijc.24868]
- 39 Zhang L, Sun H, Zhao F, Lu P, Ge C, Li H, Hou H, Yan M, Chen T, Jiang G, Xie H, Cui Y, Huang X, Fan J, Yao M, Li J. BMP4 administration induces differentiation of CD133+ hepatic cancer stem cells, blocking their contributions to hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2012; 72: 4276-4285 [PMID: 22773665 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-1013]
- 40 Salnikov AV, Kusumawidjaja G, Rausch V, Bruns H, Gross W, Khamidjanov A, Ryschich E, Gebhard MM, Moldenhauer G, Büchler MW, Schemmer P, Herr I. Cancer stem cell marker expression in hepatocellular carcinoma and liver metastases is not sufficient as single prognostic parameter. *Cancer Lett* 2009; 275: 185-193 [PMID: 19026485 DOI: 10.1016/j.canlet.2008.10.015]
- 41 Baeuerle PA, Gires O. EpCAM (CD326) finding its role in cancer. *Br J Cancer* 2007; 96: 417-423 [PMID: 17211480 DOI: 10.1038/sj.bjc.6603494]
- 42 Nübel T, Preobraschenski J, Tuncay H, Weiss T, Kuhn S, Ladwein M, Langbein L, Zöller M. Claudin-7 regulates EpCAM-mediated functions in tumor progression. *Mol Cancer Res* 2009; 7: 285-299 [PMID: 19276185 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-08-0200]
- 43 Yamashita T, Budhu A, Forgues M, Wang XW. Activation of hepatic stem cell marker EpCAM by Wnt-beta-catenin signaling in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2007; 67: 10831-10839 [PMID: 18006828 DOI: 10.1158/0008-5472]
- 44 Khan MS, Tsigani T, Rashid M, Rabouhans JS, Yu D, Luong TV, Caplin M, Meyer T. Circulating tumor cells and EpCAM expression in neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 337-345 [PMID: 21224371 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1776]
- 45 Yamashita T, Ji J, Budhu A, Forgues M, Yang W, Wang HY, Jia H, Ye Q, Qin LX, Wauthier E,

- Reid LM, Minato H, Honda M, Kaneko S, Tang ZY, Wang XW. EpCAM-positive hepatocellular carcinoma cells are tumor-initiating cells with stem/progenitor cell features. *Gastroenterology* 2009; 136: 1012-1024 [PMID: 19150350 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.12.004]
- 46 Laborda J, Sausville EA, Hoffman T, Notario V. dlk, a putative mammalian homeotic gene differentially expressed in small cell lung carcinoma and neuroendocrine tumor cell line. *J Biol Chem* 1993; 268: 3817-3820 [PMID: 8095043]
- 47 Limbourg A, Ploom M, Elligsen D, Sørensen I, Ziegelhoeffer T, Gossler A, Drexler H, Limbourg FP. Notch ligand Delta-like 1 is essential for postnatal arteriogenesis. *Circ Res* 2007; 100: 363-371 [PMID: 17234965 DOI: 10.1161/01.RES.0000258174.77370.2c]
- 48 Wu Q, Kawahara M, Kono T. Synergistic role of Igf2 and Dlk1 in fetal liver development and hematopoiesis in bi-maternal mice. *J Reprod Dev* 2008; 54: 177-182 [PMID: 18344616 DOI: 10.1262/jrd.19146]
- 49 Miceli-Libby L, Johnson MJ, Harrington A, Hara-Kaonga B, Ng AK, Liaw L. Widespread delta-like-1 expression in normal adult mouse tissue and injured endothelium is reflected by expression of the Dll1LacZ locus. *J Vasc Res* 2008; 45: 1-9 [PMID: 17898542 DOI: 10.1159/000109072]
- 50 Xu X, Liu RF, Zhang X, Huang LY, Chen F, Fei QL, Han ZG. DLK1 as a potential target against cancer stem/progenitor cells of hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer Ther* 2012; 11: 629-638 [PMID: 22238367 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0531]
- 51 Huang J, Zhang X, Zhang M, Zhu JD, Zhang YL, Lin Y, Wang KS, Qi XF, Zhang Q, Liu GZ, Yu J, Cui Y, Yang PY, Wang ZQ, Han ZG. Up-regulation of DLK1 as an imprinted gene could contribute to human hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2007; 28: 1094-1103 [PMID: 17114643 DOI: 10.1093/carcin/bgl215]
- 52 Jin ZH, Yang RJ, Dong B, Xing BC. Progenitor gene DLK1 might be an independent prognostic factor of liver cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2008; 8: 371-377 [PMID: 18352842 DOI: 10.1517/14712598.8.4.371]
- 53 冯冬峰. CD133-CD24-肝癌干细胞的分离、鉴定及生物学特征的研究. 长春: 吉林大学, 2014
- 54 Ma S, Chan KW, Lee TK, Tang KH, Wo JY, Zheng BJ, Guan XY. Aldehyde dehydrogenase discriminates the CD133 liver cancer stem cell populations. *Mol Cancer Res* 2008; 6: 1146-1153 [PMID: 18644979 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-08-0035]

同行评价

本文主要阐述总结了CD13、CD133、CD24、CD47、CD90、EpCAM和DLK1等7个研究比较确切的表面标志物在LCSC的鉴定、肝癌诊断中的应用及肝癌治疗过程中潜在的临床意义, 为进一步深入认识及诊治肝癌提供了新的思路。

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

