



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.01.021
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.01.021
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(1):110-115.

· 文献综述 ·

肝癌干细胞标志物研究的进展

程康文¹ 综述 詹勇强², 王成友³, 王贵和¹ 审校

(1. 安徽省铜陵市人民医院 普通外科, 安徽 铜陵 244000; 2. 广东省深圳市第二人民医院 肝胆外科, 广东 深圳 518039; 3. 广东省深圳华侨医院 普通外科, 广东 深圳 518111)

摘要

肝癌是常见的恶性肿瘤,其目前的治疗手段是以手术为主的综合治疗,但是术后易复发、转移,预后较差。肿瘤干细胞学说认为只有杀灭肝癌干细胞才能从根本上治愈肝癌,因此分离和鉴定肝癌干细胞成为研究的热点。笔者就目前的肝癌干细胞表面标志物研究进展进行综述。

关键词

癌,肝细胞;肿瘤干细胞;分子标志物;综述文献

中图分类号: R735.7

Advances in research of liver cancer stem cell markers

CHENG Kangwen¹, ZHAN Yongqiang², WANG Chengyou³, WANG Guihe¹

(1. Department of General Surgery, Tongling People's Hospital, Tongling, Anhui 244000, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518039, China; 3. Department of General Surgery, Shenzhen Overseas Chinese Hospital, Shenzhen, Guangdong 518111, China)

Abstract

Liver cancer is a common malignancy, and its treatment strategy is mainly surgery-based comprehensive therapy, but the prognosis is still poor because of high frequency of postoperative recurrence and metastasis. According to the cancer stem cell theory, liver cancer can be radically cured only by eradication of the liver cancer stem cells, which leads to the isolation and identification of the liver cancer stem cells to become a hot area of research. This article overviews the research progress in surface markers of liver stem cells.

Key words

Carcinoma, Hepatocellular; Cancer Stem Cells, Molecular Marker; Review

CLC number: R735.7

肝癌是世界上第5大恶性肿瘤,在肝癌中肝细胞癌占90%以上,目前肝脏切除手术与肝移植是治疗肝癌的主要方法,但5年生存率主要取决于诊断时肝癌的分期,而多数患者就诊时为中晚期,且术后易复发,大多数患者呈现对放疗化疗的低敏感性^[1]。因此,探索肝癌的治疗手段是目前的热点。随着肿瘤干细胞学说的提出,为肝癌的治疗带来

了新思路。肿瘤干细胞学说是Rrya^[2]在总结前人观点的基础上提出的,该学说认为肿瘤组织中存在一小部分细胞即肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSC),它们具有自我更新、无限增殖能力和产生构成肿瘤异质性的细胞即多向分化的潜能,这些细胞多半处于G₀期,并对放、化疗有一定的抵抗性。继白血病和乳腺癌中被报道存在肿瘤干细胞以来,有研究表明肝癌组织中也(可能)存在肿瘤干细胞。

目前应用表达在细胞表面的标记物从活细胞中分离肿瘤干细胞的方法被证明是可行的,Shizawa等^[3]报道了通过细胞表面标记物富集的肿瘤

收稿日期: 2014-10-14; 修订日期: 2014-12-07。

作者简介: 程康文, 安徽省铜陵市人民医院住院医师, 主要从事普外科临床与基础方面的研究。

通信作者: 詹勇强, Email: yqzhan@sina.com

干细胞的比例为1/2 500~1/36 000至1/100~1/500。对于肝癌干细胞(liver cancer stem cells, LCSC)表面标记物的选择,主要借鉴正常人体组织器官

的干细胞标记物,因为肿瘤干细胞和正常干细胞在生物特性上有很多相似性。目前主要报道的肝癌干细胞标志物见表1所示。

表1 已报道的假定肝癌干细胞标志物
Table 1 Reported the assumed liver cancer stem cell markers

标志物	来源	最少致瘤细胞	文献
CD133	Huh-7 细胞、SMMC-7721 细胞	$1 \times 10^2 \sim 1 \times 10^3$	Suetsugu, 等 ^[4-5]
CD133 ⁺ /CD44 ⁺	SMMC-7721 细胞、MHCC-LM3 细胞、MHCC-97L 细胞、	1×10^2	Zheng, 等 ^[6]
CD90 ⁺ /CD45 ⁻	PLC 细胞、MHCC97L 细胞、肝癌组织、90% 肝癌患者血液样品	5×10^2 、 2.5×10^3	Yang, 等 ^[7-8]
上皮细胞黏附分子(EpCAM) ⁺ /AFP ⁺	HuH1 细胞、HuH7 细胞	1×10^3	Yamashita, 等 ^[9]
OV6 ⁺ (CD133 ⁺)	SMMC-7721 细胞	5×10^3	Yang, 等 ^[10]
ALDH ⁺ (CD133 ⁺)	PLC8024 细胞	5×10^2	Ma, 等 ^[11]
CD13	Huh-7 细胞、PLC/PRF/5 细胞	1×10^2	Haraguchi, 等 ^[12]
侧群细胞(ABCG2)	Huh-7 细胞、PLC/PRF/5 细胞	1×10^3	Chiba, 等 ^[13]

1 CD133

1997年首次从小鼠CD34⁺神经干细胞和人造血干细胞中分离发现的CD133也被称为 prominin-1,属于prominin大家族,这一家族具有以下特点:5个跨膜域;2个胞外较大的环,定位于上皮胚胎样结构突出的顶端质膜上。研究^[14]发现CD133出现在急性及慢性肝损伤的胆管增生中,而肝卵圆细胞在肝脏的再生过程中主要位于终末胆管和Hering管周围,这意味着CD133可能是肝干细胞的重要标志物。

2006年Suetsugua等^[4]首次报道Huh-7中CD133⁺细胞在体外有高度的增殖能力,在体内有致瘤能力,紧接着Yin等^[5]筛选肝癌细胞株SMMC-7721中CD133⁺细胞,发现其在体外有高度集落形成能力和体内致瘤能力。Yao等^[15]研究表明敲除Huh-7肝癌细胞株CD133基因的表达,可导致其体外致瘤能力减弱,同时细胞周期分布也发生改变。Kohga等^[16]报道CD133与肝癌侵袭性及远处转移有关,可能通过调节基质金属蛋白酶来实现。此外,研究^[17]表明肝癌组织中CD133⁺细胞较CD133⁻细胞对传统化疗药物如阿霉素、5-氟尿嘧啶耐药,可能是通过激活Akt/PKB和Bcl-2信号途径。最近研究^[18]表明,CD133⁺肝癌细胞能够抵抗放疗诱导的细胞凋亡,且放疗后的癌细胞呈现更强的体外增值能力和体内致瘤能力。以上表明CD133⁺肝癌细胞可能是肝癌干细胞。

然而Salnikov等^[19]研究发现CD133⁺及CD133⁻肝癌细胞的迁移能力没有明显差异,并发现CD33⁺

细胞的总数与肝癌患者的临床特点没有必然联系,因此,CD133作为肝癌干细胞标记物仍需探讨。

2 CD90

CD90(Thy-1)是一种25~30 kD的糖磷脂酰肌醇锚定蛋白,是细胞黏附分子免疫球蛋白超家族中的最小成员,主要参与细胞与细胞之间及细胞与基质之间的黏附,同时与机体免疫反应、细胞增殖、分化,以及细胞因子释放、血管生成及凋亡等方面有重要关联,然而其确切功能尚未完全明确^[20]。研究^[21]报道在肝脏的生长过程中CD90作为肝干细胞、肝祖细胞的表面标志物,同时在肝癌的癌前病变标本中也发现CD90位于增生的胆管周围^[8],因此,CD90可能参与肝癌的形成过程。

Yang等报道^[7],CD45⁻CD90⁺细胞能够在所有的肝癌标本及90%肝癌患者血清中检测到,同时发现在肿瘤的形成过程中CD90表达量增加。以上表明CD90可能参与肝癌的发生、发展过程。Yang等^[8]研究还发现从肿瘤组织中分选的4 000个CD45⁻CD90⁺细胞即可在SCID/Beige小鼠肝脏中致瘤。Sukowati等^[22]报道用免疫磁珠(magnetic activated cell sorting, MACS)分选肝癌细胞株JHH-6中CD90⁺细胞,发行可以在无血清培养基中悬浮球形生长,并通过表达表达转运蛋白ABCG2/BCRP和ABC1/MDR1对阿霉素耐药。此外,CD90⁺细胞可分化为CD90⁺细胞和CD90⁻细胞;而CD90⁻细胞子代细胞都为CD90⁻细胞。表明CD90⁺细胞具有较强的增值、耐药及自我更新能力。最近Michishita等^[23]报

道在犬肝癌细胞株HCC930599中CD90⁺CD44⁺细胞比CD90⁻CD44⁺的体外增值、自我更新及致瘤能力强,表明CD90可作为肝癌干细胞标记物。

总之,以上研究均表明CD90可以作为人肝癌干细胞的潜在标记物。但是,最近有报道^[24]CD90⁺肝癌干细胞样细胞可能在肝癌形成晚期阶段才参与作用,并且只有在HBV感染相关的肝癌中出现。因此,关于CD90作为肝癌干细胞标记物仍需研究。

3 CD44

CD44作为透明质酸的受体,是一个完整的跨膜糖蛋白,对细胞与基质之间的黏附、淋巴细胞的激活及归巢、肿瘤的侵袭及转移相关起着重要作用。Zhu等^[6]报道CD133⁺CD44⁺细胞在裸鼠中致瘤能力强,并上调表达ATP结合盒式蛋白(ATP-binding cassette transporter, ABC)超家族转运蛋白(ABCB1、ABCC1和ABCG2)抵抗化疗药物阿霉素、长春新碱的化疗毒副作用。进一步研究发现CD133⁺CD44⁺细胞中干细胞相关基因 β -catenin、Bmi-1优先表达。Hou等^[25]研究表明CD133⁺CD44⁺细胞是免疫缺陷小鼠产生肝内及肺部转移的起始细胞,进一步分析人肝癌标本也发现CD133⁺CD44⁺肝癌细胞与肝癌门静脉转移相关。因此,CD133联合CD44能更好定义肝癌干细胞的群体。

Yang等^[7]首先报道CD90⁺CD44⁺肝癌细胞更具有侵袭性,提出CD44联合CD90能更好的定义肝癌干细胞。Thompson等^[26]用流式细胞仪检测在亚致死性热照射后的N1S1鼠肝癌细胞,发现CD44⁺CD90⁺表型的细胞表达增加22倍,用BEZ235阻断可以逃避热应激损伤的PI3K-Akt-mTOR信号通路后,发现CD44⁺细胞含量增加,而CD90⁺细胞没有变化。进一步研究免疫缺陷小鼠原位移植肝癌标本的免疫组化特点,发现在热消融边缘及肝癌病灶的边缘存在CD44⁺细胞,但未发现CD90⁺细胞。因此,可以理解为热消融治疗后的复发与一小部分CD44⁺细胞相关。最近Fernando等^[27]报道TGF- β 长期诱导PLC/PRF/5肝癌细胞后可对索拉非尼耐药,进一步分析发现存在CD44阳性表达,同时存在上皮间质表型改变如波形蛋白(vimentin)的表达等,但其耐药程度与CD44⁺细胞表达量成正比。此外,发现用索拉非尼反复作用可以富集CD44⁺细胞。以上表明CD44可能是肝癌干细胞的潜在分子标记物,因此针对CD44⁺细胞是未来治疗肝癌的新方法。

4 EpCAM

EpCAM属于黏附分子家族,又称为CD326,是由肿瘤相关钙信号转导物1(tumor-associated calcium signal transducer 1/TACSTD1)基因编码的一个单次跨膜糖蛋白,分子质量为30~40 kD,由3部分组成,即胞外结构域(EpEX)、单次跨膜结构域和胞内结构域(EpICD)。EpCAM已经被证明是成熟肝脏干细胞及祖细胞的标志物,同时也是肝脏卵圆细胞的标志物^[28-29],研究表明EpCAM通过参与 β -连环蛋白依赖的Wnt级联反应而激活c-myc基因、cyclin A/E等原癌基因的表达,从而具有致瘤作用^[30]。Yamashita等^[9]首先报道EpCAM可以作为肝癌干细胞的标记物。Chen等^[31]发现肝癌细胞株Huh7中CD133⁺EpCAM⁺细胞具有较强的多向分化能力、自我更新能力、克隆集落形成能力;其中500个CD133⁺EpCAM⁺细胞即可在NOD/SCID小鼠中致瘤,相应的其它表型细胞都不能致瘤,且CD133⁺EpCAM⁺细胞高表达干细胞相关基因:Nanog、Sox2和Oct4。

Sun等^[32]发现肝癌患者外周循环中EpCAM⁺细胞表达其它已报道的肝癌干细胞标记物:CD133和ABCG2;在NOD/SCID小鼠致瘤实验中发现300个EpCAM⁺CD45⁻细胞即可成瘤,而 1×10^4 个EpCAM⁻CD45⁻细胞仍不能致瘤。Schulze等^[33]研究也表明外周循环中存在EpCAM⁺细胞的肝癌患者,临床病理特点多倾向于:血清AFP多>400 ng/mL、存在不同程度的血管转移、肝癌分期偏中晚期和总体生存率低。Guo等^[34]随访根治性手术治疗后肝癌患者,发现标本中EpCAM⁺患者第1、2、3年生存率分别为85.7%、51.3%、46.2%。因此,EpCAM⁺细胞可能是肝癌中的干细胞,传统的根治性手术无法彻底将其杀灭,并且是术后复发、转移的根源,因此寻找针对EpCAM⁺肝癌干细胞的靶向治疗成为目前治疗的新突破点。

5 OV6

肝卵圆细胞即肝干/祖细胞存在于肝Herring管中,能够双向分化成肝细胞和胆管细胞,而研究表明OV6是肝卵圆细胞标记物^[35]。肝卵圆细胞在致癌环境的诱导下可发生基因突变,细胞可发生异常分化成为肝癌细胞或胆管上皮癌细胞^[36]。因此,肝干/祖细胞可能参与肝癌的形成和发展,最近Jia等^[37]通过研究不同来源的细胞表面标记物也

发现肝癌可能起源于肝干/祖细胞。Yang等^[10]OV6⁺比OV6⁻肝癌细胞有更强的致瘤能力和化疗药物抵抗能力;此外,发现肝癌细胞株中CD133⁺的细胞比例从0.1%~75%不等,而OV6⁺的细胞比例相对稳定在0.2%~3%,有趣的是CD133⁺细胞中富含OV6⁺细胞,这进一步表明OV6可以作为肝癌中癌干细胞的标记物。Yang等^[38]用磁珠分选方法筛选肝癌细胞株SMMC7721、Huh7中OV6⁺细胞,发现10³个OV6⁺SMMC7721细胞或10⁴个OV6⁺Huh7细胞在NOD/SCID小鼠中足够致瘤;并发现OV6⁺肝癌细胞在体内、体外都具有较强的侵袭和转移能力。这表明OV6⁺的细胞具有高度的自我更新和致瘤能力,可以作为肝癌干细胞的潜在标记物。

6 CD13

CD13/氨基肽酶N (amino-peptidase N, APN) 常以非共价键结合的同源二聚体形式存在于胞膜上,属于Zn²⁺结合的金属蛋白酶超家族,在胞外部有2个结构域:近羧基端的结构域结合底物,近膜的结构域为酶催化区。CD13的酶活性表现为从小肽段N端切除氨基酸故又名氨基肽酶N,最初是作为髓细胞表面标志被发现,后发现其广泛分布于多种体细胞表面。

Christ等^[39]检测肝脏侧群细胞发现CD13⁺细胞和SP细胞密切相关,并证明CD13是细胞周期处于G₁/G₀期半静止状态的肝癌干细胞标志物;在NOD/SCID小鼠身上具有致瘤性,同时,这些CD13⁺细胞对阿霉素及5-氟尿嘧啶有耐药性,研究还发现主要与CD13能降低细胞内活性氧化物 (reactive oxygen species, ROS) 有关,因后者可诱导细胞核内DNA损伤及细胞凋亡。因此,CD13可减少胞内ROS以抑制肝癌干细胞样细胞在化疗过程中凋亡。Kim等^[40]发现CD13⁺/N-钙黏素⁺细胞的致瘤能力强,并表达干细胞相关基因:NOTCH1、Bmi-1。此外,还发现经导管动脉栓塞治疗(TAE)后病灶纤维包膜中残存有CD13⁺/N-钙黏素⁺癌细胞。Nagano等^[41]也报道肝癌经TAE治疗后的癌肿纤维包膜中CD13⁺细胞含量明显增加,这点可能与肝癌经TAE治疗后病灶周边复发相关。因此,CD13可能是肝癌干细胞的表面标记物之一,针对CD13的靶向治疗同时联合传统的化疗为攻克肝癌带了希望。

7 侧群细胞与 ABCG2

多种肿瘤细胞系中通过应用侧群细胞 (side

population, sp) 分选鉴别肿瘤干细胞,目前通过流式细胞仪检测因细胞膜转运子ABCG2排出DNA荧光染料Hoechst33342而呈低染色的细胞,被称之为SP细胞。因其表面表达ABCG2蛋白故被认为是侧群细胞的表型,属于ABC转运蛋白家族成员之一,又叫乳腺癌耐药蛋白 (breast cancer resistance protein, BCRP), 首先从耐药的乳腺癌细胞中分离出,能将细胞内的药物泵出,从而对多药耐药,而肝癌干细胞对化疗具有耐药性,越来越多的研究^[42]证明ABCG2已成为分离肿瘤干细胞的候选标志之一,因此它被认为是一种潜在的癌干细胞分子标志。

Chiba等^[13]通过流式细胞仪分析发现Huh7和PLC/PRF/5两种肝癌瘤株中存在侧群细胞,比例在0.25%~0.8%,侧群细胞较非侧群细胞具有高度的增殖能力和相当的抗凋亡能力,在体外研究还表明10³个侧群细胞移植到NOD/SCID小鼠中能够致瘤。因此分离侧群细胞是干细胞一个重要来源,尤其在干细胞标志物未知的情形下。最近报道^[43]在肝癌HAK-1A细胞株中侧群细胞不表达CD90、EpCAM、CD13及CD133;而在HAK-1B细胞株中,侧群细胞相对非侧群细胞而言其球形生长能力强、致瘤能力强、生长速率快,同时CD13的表达高;但是两者在化疗药物的抵抗性、克隆形成能力以及细胞周期的比例方面没有差异。同时考虑到荧光染料Hoechst33342的细胞毒性,因此,侧群细胞作为肝癌干细胞有待继续研究。

8 其它

G₀/G₁期细胞:干细胞学说认为正常干细胞是一群处于细胞周期G₀/G₁静止期的细胞^[2], Yukio等^[44]在研究表明从肝癌瘤株中分离的G₀期细胞,在无血清培养基中可悬浮球形生长,并且100个G₀细胞能够致瘤,然而5 000个相应的其它细胞却不能致瘤。Zhang等^[45]发现从肝癌细胞系MHCC97中分离侧群细胞有(63.90 ± 1.95)%处于G₁期,而非侧群细胞有(71.63 ± 5.62)%处于S/G₂/M期。因此,未来从细胞周期的角度筛选肝癌干细胞有着广阔的前景。

醛脱氢酶 (acetaldehyde dehydrogenase, ALDH) 位于细胞质、线粒体和细胞核,它们负责将醛类氧化成羧酸。目前ALDH已被用来识别各种类型肿瘤中的肿瘤干细胞^[46], Stephanie等^[11]报道:ALDH⁺细胞大部分为CD133⁺,而CD133⁺细胞不

一定都是ALDH⁺细胞,其体外致瘤能力依次为:CD133⁺ALDH⁺>CD133⁺ALDH⁻>CD133⁻ALDH⁻,因此ALDH联合CD133能更好反映肝癌干细胞这部分群体。

CD24是一种黏液素样细胞表面蛋白, Lee等^[47]研究发现500个CD24⁺细胞即可在NOD/SCID小鼠中致瘤; CD24⁺细胞的迁移、侵袭能力分别是CD24⁻细胞的3.7倍、5倍。进一步通过流式细胞仪分析发现: CD24阳性表达的细胞中CD133表达率为0%~90.9%、EpCAM的表达率为0%~55.8%。因此, CD24可作为潜在的肝癌干细胞标记物。

DLK1(delta drosophilahomolog-like 1)作为肝干/祖细胞潜在的标记物,在肝癌组织中明显上调表达,表明在肝癌的形成过程中发挥重要作用^[48]。Xu等^[49]研究肝癌细胞株中DLK1⁺细胞,发现其增殖能力、球形克隆生长、裸鼠致瘤能力都比DLK1⁻细胞强,且对化疗药物阿霉素耐药。而用干扰RNA抑制DLK1⁺细胞中DLK1表达后,其上述能力皆减弱。因此, DLK1可以作为肝癌靶向治疗的干细胞标记物。

分离、鉴定干细胞表面标志物对从分子、基因水平认识肝癌的起始、发展、转移以及复发有着重要的意义,此外肝癌干细胞标志物与肝癌临床病理特征有一定的联系,有利于早期诊断、治疗肝癌患者,也为肝癌术后个体化治疗提供了重要的临床意义。

应用肝癌干细胞标志物早期诊断和治疗肝癌细胞癌的挑战主要在于缺少高度特异性和敏感性的标记物。同时,这些假定的肝癌干细胞分子标记物仍然存在争议。而肝癌干细胞的研究进展缓慢,其中最主要的原因就是如何分离和鉴定出肝癌干细胞。因此,需要继续探索寻找肝癌干细胞的新办法。

参考文献

- [1] Lau CK, Yang ZF, Fan ST. Role of stem cells in normal liver and cancer[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2011, 11(6):522-528.
- [2] Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, et al. Stem cells, cancer, and cancer stem cells[J]. *Nature*, 2011, 414(6859):105-111.
- [3] Ishizawa K, Rasheed ZA, Karisch R, et al. Tumor-initiating cells are rare in many human tumors[J]. *Cell Stem Cell*, 2010, 7(3):279-282.
- [4] Suetsugu A, Nagaki M, Aoki H, et al. Characterization of CD133+ hepatocellular carcinoma cells as cancer stem/progenitor cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 351(4):820-824.
- [5] Yin S, Li J, Hu C, et al. CD133 positive hepatocellular carcinoma cells possess high capacity for tumorigenicity[J]. *Int J Cancer*, 2007, 120(7):1444-1450.
- [6] Zhu Z, Hao X, Yan M, et al. Cancer stem/progenitor cells are highly enriched in CD133+CD44+ population in hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(9):2067-2078.
- [7] Yang ZF, Ho DW, Ng MN, et al. Significance of CD90+ cancer stem cells in human liver cancer[J]. *Cancer Cell*, 2008, 13(2): 153-166.
- [8] Yang ZF, Ngai P, Ho DW, et al. Identification of local and circulating cancer stem cells in human liver cancer[J]. *Hepatology*, 2008, 47(3):919-928.
- [9] Yamashita T, Ji J, Budhu A, et al. EpCAM-positive hepatocellular carcinoma cells are tumor-initiating cells with stem/progenitor cell features[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(3):1012-1024.
- [10] Yang W, Yan HX, Chen L, et al. Wnt/beta-catenin signaling contributes to activation of normal and tumorigenic liver progenitor cells[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(11):4287-4295.
- [11] Ma S, Chan KW, Lee TK, et al. Aldehyde dehydrogenase discriminates the CD133 liver cancer stem cell populations[J]. *Mol Cancer Res*, 2008, 6(7):1146-1153.
- [12] Haraguchi N, Ishii H, Mimori K, et al. CD13 is a therapeutic target in human liver cancer stem cells[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(9):3326-3339.
- [13] Chiba T, Kita K, Zheng YW, et al. Side population purified from hepatocellular carcinoma cells harbors cancer stem cell-like properties[J]. *Hepatology*, 2006, 44(1):240-251.
- [14] Tsuchiya A, Kamimura H, Takamura M, et al. Clinicopathological analysis of CD133 and NCAM human hepatic stem/progenitor cells in damaged livers and hepatocellular carcinomas[J]. *Hepatol Res*, 2009, 39(11):1080-1090.
- [15] Yao J, Zhang T, Ren J, et al. Effect of CD133/prominin-1 antisense oligodeoxynucleotide on in vitro growth characteristics of Huh-7 human hepatocarcinoma cells and U251 human glioma cells[J]. *Oncol Rep*, 2009, 22(4):781-787.
- [16] Kohga K, Tatsumi T, Takehara T, et al. Expression of CD133 confers malignant potential by regulating metalloproteinases in human hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2010, 52(6):872-879.
- [17] Ma S, Lee TK, Zheng BJ, et al. CD133+ HCC cancer stem cells confer chemoresistance by preferential expression of the Akt/PKB survival pathway[J]. *Oncogene*, 2008, 27(12):1749-1758.
- [18] Piao LS, Hur W, Kim TK, et al. CD133+ liver cancer stem cells modulate radioresistance in human hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2012, 315(2):129-137.
- [19] Salnikov AV, Kusumawidjaja G, Rausch V, et al. Cancer stem cell marker expression in hepatocellular carcinoma and liver metastases is not sufficient as single prognostic parameter[J]. *Cancer Lett*, 2009, 275(2):185-193.
- [20] 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[J]. *FASEB J*, 2006, 20(8):1045-1054.
- [21] Dan YY, Riehle KJ, Lazaro C, et al. Isolation of multipotent progenitor cells from human fetal liver capable of differentiating into liver and mesenchymal lineages[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(26):9912-9917.

- [22] Sukowati CH, Anfuso B, Torre G, et al. The expression of CD90/Thy-1 in hepatocellular carcinoma: an in vivo and in vitro study[J]. PLoS One, 2013, 8(10):e76830. doi: 10.1371/journal.pone.0076830. eCollection 2013.
- [23] Michishita M, Ezaki S, Ogihara K, et al. Identification of tumor-initiating cells in a canine hepatocellular carcinoma cell line[J]. Res Vet Sci, 2014, 96(2):315-322.
- [24] Yamashita T, Honda M, Nakamoto Y, et al. Discrete nature of EpCAM(+) and CD90(+) cancer stem cells in human hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2013, 57(4):1484-1497.
- [25] Hou Y, Zou Q, Ge R, et al. The critical role of CD133(+)/CD44(+/-) tumor cells in hematogenous metastasis of liver cancers[J]. Cell Res, 2012, 22(1):259-272.
- [26] Thompson SM, Callstrom MR, Butters KA, et al. Role for putative hepatocellular carcinoma stem cell subpopulations in biological response to incomplete thermal ablation: in vitro and in vivo pilot study[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2014, 37(5):1343-1351.
- [27] Fernando J, Malfettone A, Cepeda EB, et al. A mesenchymal-like phenotype and expression of CD44 predict lack of apoptotic response to sorafenib in liver tumor cells[J]. Int J Cancer, 2015, 136(4):E161-172.
- [28] Tanaka M, Okabe M, Suzuki K, et al. Mouse hepatoblasts at distinct developmental stages are characterized by expression of EpCAM and DLK1: drastic change of EpCAM expression during liver development[J]. Mech Dev, 2009, 126(8/9):665-676.
- [29] Schmelzer E, Zhang L, Bruce A, et al. Human hepatic stem cells from fetal and postnatal donors [J]. J Exp Med, 2007, 204(8):1973-1987.
- [30] Maetzel D, Denzel S, Mack B, et al. Nuclear signalling by tumour-associated antigen EpCAM[J]. Nat Cell Biol, 2009, 11(2):162-171.
- [31] Chen Y, Yu D, Zhang H, et al. CD133(+)/EpCAM(+) phenotype possesses more characteristics of tumor initiating cells in hepatocellular carcinoma Huh7 cells[J]. Int J Biol Sci, 2012, 8(7):992-1004.
- [32] Sun YF, Xu Y, Yang XR, et al. Circulating stem cell-like epithelial cell adhesion molecule-positive tumor cells indicate poor prognosis of hepatocellular carcinoma after curative resection[J]. Hepatology, 2013, 57(4):1458-1468.
- [33] Schulze K, Gasch C, Stauffer K, et al. Presence of EpCAM-positive circulating tumor cells as biomarker for systemic disease strongly correlates to survival in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Int J Cancer, 2013, 133(9):2165-2171.
- [34] Guo Z, Li LQ, Jiang JH, et al. Cancer stem cell markers correlate with early recurrence and survival in hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(8):2098-2106.
- [35] Crosby HA, Hubscher SG, Joplin RE, et al. Immunolocalization of OV-6, a putative progenitor cell marker in human fetal and diseased pediatric liver[J]. Hepatology, 1998, 28(4):980-985.
- [36] Pusterla T, Németh J, Stein I, et al. Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) is a key regulator of oval cell activation and inflammation-associated liver carcinogenesis in mice[J]. Hepatology, 2013, 58(1):363-373.
- [37] Jia SQ, Ren JJ, Dong PD, et al. Probing the hepatic progenitor cell in human hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterol Res Pract, 2013, 2013:145253. doi: 10.1155/2013/145253.
- [38] Yang W, Wang C, Lin Y, et al. OV6+ tumor-initiating cells contribute to tumor progression and invasion in human hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2012, 57(3):613-620.
- [39] Christ B, Stock P, Dollinger MM. CD13: Waving the flag for a novel cancer stem cell target[J]. Hepatology, 2011, 53(4):1388-1390.
- [40] Kim HM, Haraguchi N, Ishii H, et al. Increased CD13 expression reduces reactive oxygen species, promoting survival of liver cancer stem cells via an epithelial-mesenchymal transition-like phenomenon[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(Suppl 3):S539-S548.
- [41] Nagano H, Ishii H, Marubashi S, et al. Novel therapeutic target for cancer stem cells in hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2012, 19(6):600-605.
- [42] Ding XW, Wu JH, Jiang CP. ABCG2: a potential marker of stem cells and novel target in stem cell and cancer therapy[J]. Life Sci, 2010, 86(17/18):631-637.
- [43] Nakayama M, Ogasawara S, Akiba J, et al. Side population cell fractions from hepatocellular carcinoma cell lines increased with tumor dedifferentiation, but lack characteristic features of cancer stem cells[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29(5):1092-1101.
- [44] Kamohara Y, Haraguchi N, Mimori K, et al. The search for cancer stem cells in hepatocellular carcinoma[J]. Surgery, 2008, 144(2):119-124.
- [45] Zhang N, Li R, Tao KS, et al. Characterization of a stem-like population in hepatocellular carcinoma MHCC97 cells[J]. Oncol Rep, 2010, 23(3):827-831.
- [46] Moreb JS. Aldehyde dehydrogenase as a marker for stem cells[J]. Curr Stem Cell Res Ther, 2008, 3(4):237-246.
- [47] Lee TK, Castilho A, Cheung VC, et al. CD24(+) liver tumor-initiating cells drive self-renewal and tumor initiation through STAT3-mediated NANOG regulation[J]. Cell Stem Cell, 2011, 9(1):50-63.
- [48] Oertel M, Menthen A, Chen YQ, et al. Purification of fetal liver stem/progenitor cells containing all the repopulation potential for normal adult rat liver[J]. Gastroenterology, 2008, 134(3):823-832.
- [49] Xu X, Liu RF, Zhang X, et al. DLK1 as a potential target against cancer stem/progenitor cells of hepatocellular carcinoma[J]. Mol Cancer Ther, 2012, 11(3):629-638.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 程康文, 詹勇强, 王成友, 等. 肝癌干细胞标志物研究的进展[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(1):110-115. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.01.021

Cite this article as: CHENG KW, ZHAN YQ, WANG CY, et al. Advances in research of liver cancer stem cell markers[J]. Chin J Gen Surg, 2015, 24(1):110-115. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.01.021