

· 综 述 ·

# 男性与宫颈癌发病高危因素研究\*

马丽华 综述, 古扎丽努尔·阿不力孜<sup>△</sup> 审校

(新疆医科大学附属肿瘤医院妇外五科, 乌鲁木齐 830011)

**关键词:** 宫颈肿瘤; 男性; 高危因素

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.28.033

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)28-2888-04

宫颈癌(cancer of cervix)是全球妇女中最常见的恶性肿瘤之一,其发病率仅次于乳腺癌,在世界范围内居女性恶性肿瘤第 2 位,在发展中国家和地区则居第 1 位<sup>[1]</sup>。据世界卫生组织(WHO)报道,全世界每年大约有 50 万宫颈癌新发病例,其中 80% 的病例发生在发展中国家。我国每年新发病例 14 万,约占世界宫颈癌新发病例的 28.8%,为我国妇女生殖道恶性肿瘤第 1 位<sup>[2]</sup>。近 50 年来,国内外广泛开展了巴氏涂片和宫颈癌普查、普治工作,使宫颈癌发病率及病死率均有明显下降,但近年来随着一些地区人乳头瘤病毒(HPV)感染率的上升和社会生活的变化,宫颈癌的发病率有明显上升趋势,且近 20 年的发病明显呈年轻化趋势<sup>[3]</sup>。国内外在宫颈癌的病因学方面做了大量的工作,很多研究表明男性因素明显增加罹患宫颈癌的危险性<sup>[4]</sup>,男性不健康的性行为、避孕方式、阴茎人乳头瘤病毒的感染、包皮及前列腺因素、文化程度与经济收入、生活习惯、职业等可通过各种途径影响妇女宫颈癌的发生、发展及预后等,因此男性在妇女宫颈癌的发生及发展中的作用不可忽视。本文就近年来有关男性与宫颈癌发病高危因素及预防措施进行综述,为更好的实施预防工作提供依据。

## 1 行为因素

**1.1 男性性行为** 目前多个研究认为宫颈癌是性传播疾病,因为其主要的病因 HPV 可通过性传播,因此性行为在宫颈癌发病及其干预中起重要作用。国内外多个研究证实<sup>[5]</sup>男性有多个性伴侣或有患宫颈癌的性伴侣、性生活频繁、性卫生不良、患有阴茎癌、前妻患有宫颈癌等可增加其妻子患宫颈癌的危险性。Gature 等<sup>[6]</sup>在研究中发现宫颈癌患者中 51.2% 有多个性伴侣,男性和配偶有多个性伴侣可增加 HPV 感染的概率及宫颈癌的发生,避免性生活混乱,可以降低宫颈癌的发病率。泰国的一个研究显示<sup>[7]</sup>,男性在青春期及 20~30 岁期间与妓女有过性关系,其妻子发生宫颈癌的可能性明显增加。江西靖安县高发区调查已婚妇女 24 633 人,并进行防癌效果预测,结果显示在人群中去除性混乱因素,可使宫颈癌发病率减少 50.8%<sup>[8]</sup>。同时国内的病例对照研究指出,产褥期性交可使宫颈癌发生的危险性显著增加<sup>[9]</sup>。

## 1.2 男性病毒感染

**1.2.1 阴茎人乳头状瘤病毒** 大量的流行病学调查资料表明,宫颈癌可以通过一些性传播因子引起,尤其是 HPV,高危型 HPV 的持续感染是宫颈癌及癌前期病变发生和发展的必要条件,很多报道显示 95% 以上的宫颈癌组织中含有 HPV-DNA,其中以 HPV16 型感染为主,其次为 HPV18、45、52、58 等<sup>[10]</sup>。生殖器 HPV 感染与宫颈癌发生、发展及流行存在因果关系,90% 以上的宫颈癌合并 HPV 感染<sup>[11]</sup>,同时约 95% 的宫

颈癌患者体内可检出高危型 HPV,HPV 感染已被视作宫颈癌发病的首要因素<sup>[12]</sup>。于冬雁等<sup>[13]</sup>认为妇女患 CIN 者,64%~75% 的配偶阴茎有病灶,其中 1/3 的配偶有明显的尖锐湿疣病灶,其病灶中所含 HPV 以 16、18 型为主,而 16、18 型阳性者有可能引发妇女宫颈病变的症状加重,进而发展至宫颈癌。李艳霞<sup>[14]</sup>认为病毒感染 HPV、艾滋病(HIV)、性传播疾病(STD)的妇女,它们使宫颈具有潜在的恶变能力,可使宫颈上皮内瘤样病变(CIN)的风险增加 2 倍,原位癌的风险增加 8 倍。吕文杰和曹云霞<sup>[15]</sup>研究证实,男性性伴侣过多,感染阴茎人乳头状瘤病毒的概率增加,而 HPV 作为宫颈癌的高危因素,更易引起女性患宫颈癌,男性阴茎人乳头状瘤病毒可增加其妻子患宫颈癌的危险性。

**1.2.2 单纯疱疹病毒 II 型(HSV-II)** 是最早被发现于宫颈癌病因中起作用的一种病毒,HSV-DNA 可整合到正常组织的 DNA 中,使正常细胞转化为肿瘤细胞<sup>[16]</sup>。HSV-II 是最早被认为在宫颈癌病因中起重要作用的一种病毒。国内外已有大量资料证实,宫颈癌患者血清中 HSV-II 抗体平均滴度明显高于正常妇女,宫颈癌癌细胞胞内有 HSV 颗粒,HSV-II 抗体阳性率高达 80% 以上<sup>[17]</sup>。在 HSV-II 抗体阳性的妇女中宫颈癌的危险性上升 2 倍<sup>[18]</sup>。HSV-II 感染和周期蛋白(PCNA)表达同步升高的现象表明,HSV-II 感染可能使宫颈上皮细胞获得较高增殖活性,通过促进细胞的过度增殖,再在其他致癌因素共同作用下而致癌<sup>[19]</sup>。HSV-II 的早期蛋白 ICSP11/12 的持续表达对于已感染 HPV 的组织可能是一种诱癌因素,也就是说,HSV-II 与其他诱癌因素(如 HPV)之间可能存在复杂的协同作用<sup>[20]</sup>。

**1.3 男性避孕** 有研究证明,男性使用安全套可以降低配偶患宫颈癌的危险性<sup>[5]</sup>,依靠宫内节育器或绝育术方法避孕的夫妇,妻子患宫颈癌的危险性明显增加<sup>[21]</sup>。口服避孕药(OC)可通过病毒基因组中的激素效应元件增强 HPV 病毒表达,从而增加 CIN 及宫颈癌的发病风险<sup>[22]</sup>,Cogliano 等<sup>[23]</sup>认为口服避孕药时间的增加可引起宫颈浸润癌发生的危险性增加,连续服用 10 年口服避孕药宫颈癌的发生率是对照组的 2 倍,认为口服避孕药可能促进已感染的 HPV 的活性。同时有研究证实<sup>[24]</sup>,HPV 感染也与避孕措施有关,药物避孕中 HPV 感染率 70.5%,相比其他避孕措施感染率最高。其原因可能与长期使用避孕药其中的孕激素可激活 HPV E6、E7 片段,增加 HPV 的感染性;由于长期使用避孕药影响了避孕屏障,男性体液与宫颈直接接触,不良刺激增多。

**1.4 婚次** 国内研究资料表明<sup>[21]</sup>,男性婚次的多少与宫颈癌的发生紧密相关。江西靖安县高发区调查显示,本人或丈夫结

婚次数多与宫颈癌的相对危险度具有显著意义,结婚 1、2、3 次及以上者相对危险度分别为 1.00、1.36 及 1.65,后两组差异具有统计学意义,丈夫结婚次数多可增加妻子宫颈癌的危险性<sup>[8]</sup>。

## 2 生理因素

**2.1 精液** 很早就有研究提出人精液在宫颈癌发展中可能产生某种作用<sup>[25]</sup>。精液中的成分多胺可以激活 raji 细胞中的 EB 病毒早期抗原的表达。精液对妇女的宫颈上皮细胞和淋巴细胞均有影响,证明精液上清液是热休克蛋白和 IL-10 基因转录的诱导剂,是干扰素  $\gamma$  基因转录的抑制剂。另外在性行为过程中,精液增强了宫颈上皮细胞中 MMP-9 的表达,而 MMP-9 表达的增强与癌浸润有着密切的关系,从而增加了宫颈癌的危险性。因此采用屏障避孕法(阴道隔膜、阴茎套)等可降低宫颈癌的危险性。

**2.2 包皮与前列腺因素** 男性行包皮环切术,可减少阴部病菌携带(包皮垢是宫颈癌高发因素之一),性伴侣行包皮环切的妇女比未行包皮环切的妇女患宫颈癌的概率更小,有 6 个或更多性伴侣的男性和第 1 次性交在 17 岁以前的男性是引起性伴侣宫颈癌的高危人群,对性伴侣有高危指数及有感染 HPV 的高危妇女,包皮环切与宫颈癌危险度之间的负相关关系有统计学意义,男性行包皮环切可明显降低其妻子患宫颈癌的危险性<sup>[16]</sup>。研究证实,男性前列腺炎、包皮过长是发生前列腺癌的协同因素,而男方患前列腺癌者,女方易患宫颈癌<sup>[13]</sup>。同时也有资料证明<sup>[26]</sup>,男性包皮环切可以有效地减少 HPV 感染,HPV 感染是女性宫颈癌发病的首要因素,减少 HPV 感染就降低了宫颈癌的可能性,即使男性有多个性伴侣,也不会增加其妻子患宫颈癌的危险性。

## 3 社会因素

**3.1 社会经济地位** 国外曾有研究<sup>[27]</sup>证实,夫妻双方受教育程度、居住环境、家庭人均月收入等反应社会经济地位的变量与妻子宫颈癌的发生发展密切相关。也有研究结果显示夫妻受教育程度和家庭经济收入是 CIN 及宫颈癌的重要危险因素<sup>[28]</sup>。宫颈癌在人群中有一定分布特点,与职业、经济状况、文化程度均有一定关联。朱亚莎等<sup>[29]</sup>认为宫颈癌在深圳非户籍人口中发病率较高,提示宫颈癌中流动人口的比例较大。这部分非户籍人口包括暂住和流动人口,多为外来务工者。受教育程度较低、经济收入低、卫生条件差在这些人群中占很大比例。Satod 在 1996 年的研究显示宫颈癌的职业发病率在经济、文化和卫生水平低的农业人员及城市流动人口中明显高于其他人群。刘瑶和童晓霞<sup>[30]</sup>在对广东外来务工妇女和本地妇女宫颈癌的流行病学调查中发现,外来到广东深圳务工的妇女宫颈癌检出率明显高于当地妇女,家庭经济收入越高,夫妻双方文化程度越高,妇女定期体检的意识越强烈,宫颈癌检出率越低,可能是因为在体检过程中如果发现了宫颈病变即时治疗的原因;而文化程度越低,经济状况越差者,宫颈癌检出率越高,原因可能是定期体检的意识较差,疾病影响其生活质量时才会到医院就诊。1973~1975 年中国恶性肿瘤死亡调查显示,我国宫颈癌的分布主要在中部地区,且农村高于城市。但随着经济的发展,人口流动性增大,城市涌入大量外来务工者,这样也会引起宫颈癌流行病学的趋势发生变化。由此可见,夫妻双方良好的教育可以降低危险性行为的发生、推迟初次性行为年龄、减少妊娠次数、维持良好的性卫生习惯,并进行定期体检等,均有利于降低 HPV 感染机会,从而降低宫颈癌的发生。研究发现,受教育低于 8 年者,HPV 感染危险可增加

1.2 倍<sup>[31]</sup>。

### 3.2 生活习惯

**3.2.1 饮食习惯** 近年来有关饮食与宫颈癌作用的研究表明,宫颈癌与饮食中存在或缺乏某些营养素有着潜在的联系。研究人员发现<sup>[32]</sup>高水平的番茄红素能降低 50% 以上的患癌风险。番茄红素是一些蔬菜和水果中含有的营养素,诸如番茄、西柚、西瓜等红色食品。研究表明,番茄红素与降低男性前列腺癌的风险有关,在一定程度上可以降低妻子宫颈癌的危险性。

**3.2.2 吸烟** 何林和吴赤蓬等<sup>[33]</sup>综合分析国内外 13 个病例对照研究的结果,表明吸烟与宫颈癌的发生存在明显的关联性,吸烟者发生宫颈癌的可能性是非吸烟者的 1.98 倍。吸烟与 HPV16 感染有协同作用<sup>[34]</sup>。国外研究认为宫颈黏膜具有一张 Langerhan 细胞和 T 淋巴细胞组成的广泛的免疫细胞介导网络,宫颈黏液中的尼古丁和可铁宁高含量可降低宫颈的免疫防护,使其更容易感染 HPV 病毒,最终导致肿瘤的发生。此外有学者认为致癌性烟草代谢物可随尼古丁和可铁宁一起进入宫颈组织中,使宫颈黏液的致突变性增加,从而导致宫颈癌变<sup>[35]</sup>。不同的流行病学资料显示吸烟在排除了性行为影响后仍然是宫颈癌发生的独立危险因素<sup>[36]</sup>。Nunez 等<sup>[37]</sup>研究表明吸烟的量和年限与宫颈癌的发生密切相关,当每日吸烟大于等于 20 支,吸烟年限大于或等于 5 年时,CIN 及宫颈浸润癌发生的风险度明显增加( $P=0.02$ )。在农村和一些不发达国家,吸烟妇女所占比例较少,大多数为被动吸烟。在 Taya 和 Tay<sup>[38]</sup>研究中排除了年龄、初次性交年龄、口服避孕药的使用、妇女自身吸烟等因素后,配偶的吸烟量与妇女高度鳞状上皮内瘤变的发病风险成正比,说明被动吸烟同样可以增加 CIN 及宫颈癌的危险性<sup>[39]</sup>。

**3.2.3 卫生状况** 在排除了男性性生活紊乱、生理因素、避孕方式等因素影响后,卫生状况与宫颈癌的发生具有很强的相关性,尤其是农村不良卫生状况是诱发宫颈癌的最强危险因素<sup>[28]</sup>。由于缺乏相应的卫生知识和卫生条件,共用盥洗器具现象比较普遍,性行为前不注意清洁生殖器,同时夫妻双方又可能存在着不良的性卫生习惯,增加 HPV 感染的风险,最终导致宫颈癌的发病危险度上升。

**3.3 职业** 张南霞等<sup>[40]</sup>通过对不同职业的男性分析得出:男性的职业类型与宫颈癌的发生有一定的关系,如调查的 52 名长途贩运司机中,半数以上有留宿不洁过路旅馆史,其妻子感染 HSV 的概率高于其他职业者。男性 HSV 在各种职业人群中感染率高低与性生活的盛衰成正比相关,年龄分布也以 19~50 岁感染率最高,大大增加了妻子患有宫颈癌的危险性。

综上所述,国内外研究已表明,男性行为因素、生理因素、社会因素与宫颈癌的发生发展密切相关。今后,加强男性健康教育,提高健康意识,配合妻子积极治疗宫颈炎,及时发现宫颈病变,从而有效预防宫颈癌的发生是一个亟待解决的问题。

### 参考文献:

- [1] Schiffman MH, Brinton LA. The epidemiology of cervical carcinogenesis[J]. *Cancer*, 2006, 76(1):1888-1901.
- [2] Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002[J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(12):3030-3044.
- [3] 郝敏,王静芳. 宫颈癌流行病学研究与调查[J]. *国外医学妇幼保健分册*, 2005, 16(6):404-406.

- [4] Stone KM, Zaidi A, Rosero-Bixby L, et al. Sexual behavior, sexually transmitted diseases, and risk of cervical cancer[J]. *Epidemiology*, 1995, 6(4): 409-414.
- [5] Vaccarella S, Franceschi S, Herrero R, et al. Sexual behavior, condom use, and human papillomavirus: pooled analysis of the IARC human papillomavirus prevalence surveys [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15(2): 326-333.
- [6] Gatune JW, Nyamongo IK. An ethnographic study of cervical cancer among women in rural Kenya: is there a folk causal model[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2005, 15(6): 1049-1059.
- [7] Thomas DB, Ray RM, Pardthaisong T, et al. Prostitution, condom use, and invasive squamous cell cervical cancer in Thailand[J]. *Am J Epidemiol*, 1996, 143(8): 779-786.
- [8] 曹泽毅. 妇科肿瘤学[M]. 北京: 北京出版社, 1998: 593-613.
- [9] 汤胜蓝. 性行为与宫颈癌—病例对照研究[J]. *肿瘤*, 1990, 10(1): 29.
- [10] Siriaunkgul S, Suwivat S, Settakorn J, et al. HPV genotyping in cervical cancer in Northern Thailand adapting the linear array HPV assay for use on paraffin embedded tissue[J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 108(3): 555-560.
- [11] 马丁, 奚玲. 宫颈癌流行病学及病因学研究进展[J]. *实用妇产科杂志*, 2001, 17(2): 61-62.
- [12] Cuzick J, Terry G, Ho L, et al. Association between high-risk HPV types, HLA DRB1\* and DQB1\* alleles and cervical cancer in British women[J]. *Br J Cancer*, 2000, 82(7): 1348-1352.
- [13] 于冬雁, 薛新春. 人乳头瘤病毒与宫颈癌的关系[J]. *口岸卫生控制*, 2003, 8(1): 40-45.
- [14] 李艳霞. 宫颈癌的危险因素及其健康教育[J]. *临床合理用药*, 2010, 12(3): 93-94.
- [15] 吕文杰, 曹云霞. 男性包皮环切、阴茎人乳头状瘤病毒感染和性伴侣宫颈癌的关系[J]. *国外医学计划生育分册*, 2003, 22(1): 61-62.
- [16] 吴淑卿, 叶丹青, 林彤. 宫颈癌与性传播疾病的关系[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2003, 19(8): 491-492.
- [17] 李庭芳, 陈瑞. 宫颈癌临床流行病学概述[J]. *实用医院临床杂志*, 2005, 2(2): 19-22.
- [18] Salcedo MM, Silveira GP, Zettler CG. Immunohistochemical expression of p16 and herpes simplex virus type 2 in squamous intraepithelial lesions and cervical cancer[J]. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2008, 30(2): 61-66.
- [19] 庄坚, 林莹, 李曼红, 等. HSV2 II 感染及其 PCNA 表达与宫颈癌关系的研究[J]. *汕头大学医学院学报*, 2001, 14(3): 163-165.
- [20] 刘健, 郭邑, 张艳开, 等. HPV216、HSV22、EBV 感染及 PCNA 表达与宫颈癌关系研究[J]. *大连医科大学学报*, 2003, 25(2): 85-87.
- [21] 古扎丽努尔·阿不力孜, 古扎丽努尔·阿不都, 阿依努尔·买买提, 等. 性行为与新疆维吾尔族妇女宫颈癌的关系[J]. *中国妇幼保健*, 2007, 22(30): 4224-4226.
- [22] De Villiers EM. Relationship between steroid hormone contraceptives and HPV, cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2003, 103(6): 705-708.
- [23] Cogliano V, Grosse Y, Baab R, et al. Carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment[J]. *Lancet Oncol*, 2005, 6(8): 552-553.
- [24] Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, et al. HPV DNA testing in cervical cancer screening: results from women in a high-risk province of Costa Rica[J]. *JAMA*, 2000, 283(1): 87-93.
- [25] Bosch FX, Munoz N, de Sanjoses S, et al. Risk factors for cervical cancer in Colombia and Spain[J]. *Int J Cancer*, 1992, 52(5): 750-758.
- [26] Lajous M, Mueller N, Cruz-Valdéz A, et al. Determinants of prevalence, acquisition, and persistence of human papillomavirus in healthy Mexican military men[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14(7): 1710-1716.
- [27] Eggleston KS, Coker AL, Williams M, et al. Cervical cancer survival by socioeconomic status, race ethnicity, and place of residence in Texas, 1995-2001 [J]. *Womens Health (Larchmont)*, 2006, 15(8): 941-651
- [28] Hammouda D, Muiioz N, Herrero R, et al. Cervical carcinoma in Algiers, Algeria: human papillomavirus and lifestyle risk factors[J]. *Int J Cancer*, 2005, 113(3): 483-489.
- [29] 朱亚莎, 周艳秋, 张薇, 等. 宫颈癌及癌前病变相关危险因素分析[J]. *中国妇幼保健研究*, 2008, 19(5): 425-428.
- [30] 刘瑶, 童晓霞. 广东省外来务工妇女和本地妇女宫颈癌流行病学调查[J]. *湖北预防医学杂志*, 2003, 5(4): 16-18.
- [31] 彭雪, 胡丽娜. HPV 感染及危险因素的研究[J]. *实用妇产科学杂志*, 2010, 26(3): 168-170.
- [32] 李秀娟. 宫颈癌流行病学及高危因素研究进展[J]. *实用医技杂志*, 2006, 13(19): 3517-3518.
- [33] 何林, 吴亦蓬. 吸烟与宫颈癌关系的 Meta 分析[J]. *中国妇幼保健*, 2007, 22(34): 4584-4586.
- [34] Gunnell AS, Tran TN, Torrang A, et al. Synergy between cigarette smoking and human papillomavirus type 16 in cervical cancer in situ development[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15(11): 2141-2147
- [35] Holly EA, Petrakis NL, Friend NE. Mutagenic mucus in the cervix of smokers[J]. *J Natl Cancer Ins*, 1986, 76(6): 983-986.
- [36] Hellberg D, Nilsson S, Haley NJ. Smoking and cervical intraepithelial neoplasia: nicotine and cotinine in serum and cervical mucus in smokers and nonsmokers[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1988, 158(4): 910-913.
- [37] Nunez JT, Delgado M, Pino G, et al. Smoking as a risk factor for preinvasive and invasive cervical lesions in female sex workers in Venezuela[J]. *Int J Gynecology and Obstetrics*, 2002, 79(1): 57-60.
- [38] Taya SK, Tay KJ. Passive cigarette smoking is a risk factor in cervical neoplasia[J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 93(1): 116-120.
- [39] Sierra-Torres CH, Au WW, Arrastia CD, et al. Polymorphisms for chemical metabolizing genes and risk for cervi-

cal neoplasia[J]. Environ Mol Mutagen, 2003, 41(1): 69-76.

268-269.

[40] 张南霞, 李运来, 兰义亮, 等. 青岛地区生殖系统疾患与单纯疱疹病毒高危关系的调查[J]. 疾病监测, 2002, 17(7):

(收稿日期: 2011-04-20 修回日期: 2011-05-28)

· 综 述 ·

## 侧群细胞与卵巢癌干细胞\*

赵 玲<sup>1</sup>, 邱 倩<sup>2</sup>综述, 杨 鹰<sup>1△</sup>审校

(1. 第三军医大学新桥医院妇产科, 重庆 400037; 2. 河南开封市第 155 医院内二科 475000)

关键词: 肿瘤干细胞; 侧群细胞; 卵巢癌

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.28.034

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)28-2891-04

侧群细胞(side population, sP)是一类具有干细胞特性, 能够排出活性染料 Hoechst33342 而具有弱荧光染色特性的细胞。利用这一特性, sP 细胞可以通过免疫荧光激活细胞法结合流式细胞仪被分选, 目前在人、鼠多种卵巢癌细胞株及患者腹水中成功分选、鉴定、培养, 证实了 sP 细胞的存在, 并证实其与肿瘤干细胞之间存在一致性。基于对 sP 细胞生物学特性的研究, 进一步了解肿瘤干细胞在基因调控、信号转导等方面的研究, 并且为研究卵巢癌干细胞创造有价值的细胞模型。本文就 sP 细胞在卵巢癌干细胞中的研究进展作一综述。

### 1 侧群细胞的发现

1996 年 Goodell 等<sup>[1]</sup>在研究鼠造血干细胞(hemopoiesis stem cells, HSCs)的过程中, 用荧光染料 Hoechst33342 染色小鼠骨髓细胞后, 经流式细胞仪检测, 在流式二维分析点阵图上发现一小群具有弱荧光染色或拒染特性的细胞, 呈彗星状分布在细胞主群的一侧, 他们将这群细胞称为侧群细胞(side population, sP), 也称边群细胞。这类细胞约占骨髓细胞比例 0.05%, 虽然含量很低, 但具有很强的造血干细胞活性, 重建能力是普通骨髓的 1 000 倍。目前, sP 细胞已经成为一种常用的分离造血干/祖细胞的方法。甚至有学者认为 sP 细胞可作为鉴定干细胞的标志之一。继骨髓中分离出 sP 细胞之后, 陆续在人和动物的许多正常组织中发现 sP 细胞的存在, 如乳腺、心脏、肝脏、肺、脑组织、神经组织、小肠、气管、皮肤表皮组织、子宫内膜、子宫平滑肌、羊膜等中, 发现 sP 细胞具有自我更新和多项分化潜能<sup>[2-7]</sup>。

随着人们对干细胞的深入了解及恶性肿瘤病因学的研究, 发现肿瘤是一种干细胞疾病。肿瘤干细胞学说的提出<sup>[8]</sup>, 如何能成功分离和鉴定肿瘤干细胞就显得尤为重要, 形态学上很难区分肿瘤细胞和肿瘤干细胞, 只能在功能学上来鉴定肿瘤干细胞。目前肿瘤干细胞分离方法主要有 3 种: 利用肿瘤干细胞的表面标志、无血清培养悬浮生长细胞球和 sP 细胞分选法。在仍不能完全确定某种特性类型肿瘤干细胞表面特异性膜蛋白标记, sP 细胞分选法仍不失为分选肿瘤干细胞的一种常用方法。随着人们逐步开始研究 sP 细胞的生物学特性, 在多种恶性肿瘤细胞株及肿瘤组织中检测 sP 细胞的存在, 并证实其富含肿瘤干细胞样特性。最近的研究工作在淋巴瘤、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、胃癌、甲状腺癌、喉癌、髓母细胞瘤、子宫内膜腺

癌等<sup>[9-14]</sup>细胞系中检测出 sP 细胞的存在, 并在人实体瘤肿瘤组织原代培养(如肝癌<sup>[15]</sup>、人神经母细胞瘤<sup>[16]</sup>)中也检测有 sP 细胞的存在, 并初步研究 sP 细胞含量与肿瘤恶性程度的相关性。在对卵巢癌肿瘤干细胞的研究中, Szotek 等<sup>[17]</sup>于 2006 年从鼠卵巢癌细胞系 MOCAR-7 和 4306、人卵巢癌细胞系(IGROV-1, SKOV-3, OVCAR-3)和患者腹水细胞中检测出 sP 细胞, 并培养研究其生物学特性。Hu 等<sup>[18]</sup>在卵巢癌 III 期患者腹水、卵巢癌细胞株(OVCAR3, A2780, A2780-CP, HEYA8, OCC1, SKOV3)异体移植免疫缺陷性小鼠培养后分选及鉴定出具有干细胞样特性的 sP 细胞。王伟等<sup>[19]</sup>在人卵巢癌细胞系 OVCAR-3 中检测 sP 亚群细胞具有很强的成瘤性和侵袭性, 认为其具有一定的肿瘤干细胞样特性。虽然目前尚不能证明 sP 细胞亚群中百分之百的细胞都具有干细胞特性, 同时并非所有肿瘤干细胞都具有 sP 细胞的特性, 但其的确富集了具有引起并维持肿瘤发生发展能力的极少数干细胞样细胞。目前实验报道卵巢癌肿瘤干细胞的标记的说法不一, 如 CD44、CD117、CD24、CD133 等, 尚无特异的表面标记物, sP 细胞分选法作为肿瘤干细胞分离纯化方法得到广泛应用, 并得到肯定。用 sP 细胞来分选并富集卵巢癌肿瘤干细胞是可行的。因此具有 sP 细胞表型的干细胞将是研究卵巢癌肿瘤干细胞生物学特性的细胞模型, 可以作为研究卵巢癌干细胞的重要资源。

### 2 卵巢癌 sP 细胞生物学特性的初步鉴定

2.1 sP 的细胞表型 sP 细胞膜表面高表达 ATP 结合盒转运子超家族, 包括多药抵抗蛋白 I(Mdela/1b, mouse; MDR1, human)和乳腺癌耐药蛋白 1(breast cancer resistance protein1, Bcrp1)/ATP 结合转运子 G2(ATP-binding cassette, subfamily G, member 2, ABCG2)。ABCG2 是一种 P-糖蛋白, 属 ATP 结合框转运体(ATP-binding cassette transponer, ABC)家族所介导的肿瘤细胞多重耐药分子家族中的一种, 属跨膜药物转运蛋白, 是抗肿瘤药物难以发挥效应的关键耐药蛋白, 该蛋白质由多药抗性蛋白 1(multidrug resistance protein1, MDR1)基因和多药抗性相关蛋白(multidrugresistance associated protein, MAP)基因编码<sup>[20]</sup>, 这些转运蛋白可以被维拉帕米抑制, 在实验研究中就发现 sP 细胞具有把染料 Hoechst33342 泵出细胞外的特性与 ABCG2 有关。在对卵巢癌细胞株 A2780 分选 sP 细胞实验中已证实<sup>[21]</sup>, sP 细胞中 ABCG2 分子的表达量明显