

结肠癌干细胞的研究进展与在临床治疗中的意义

赵景锋, 龚代平, 卿松, 杨川 综述, 杨秀江[△] 审校

(重庆市大足区人民医院普外科 402360)

关键词: 结肠癌; 肿瘤干细胞; 结肠癌干细胞; 表面标志物

中图分类号: R735.35

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)23-3096-03

结肠癌作为最常见的恶性肿瘤之一,在全世界男性的发病率排名第 3 位,病死率第 4 位,女性的发病率排名第 2 位,病死率第 3 位^[1]。在过去的 30 多年里,包括中国在内的许多国家或地区结肠癌发病率呈上升的趋势^[2]。而针对结肠癌的治疗,仍然是以手术为主、放疗等为辅的综合治疗方法,这样尽可能多地杀死肿瘤细胞,以减少肿瘤细胞数量来达到治疗效果。但是,结肠癌术后 5 年生存率低、复发转移率高及耐药率高。随着研究的深入,肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)假说的提出。在结肠癌中通过 CD133、CD44、EpCAM 等细胞表面标志物成功分离到具有干细胞特征的一群细胞,结肠癌干细胞在结肠癌复发转移中的作用得到肯定。肿瘤干细胞是位于肿瘤组织中的一小部分细胞(0.1%~2.5%),这部分细胞具有引起肿瘤发生、维持肿瘤生长、保持肿瘤异质性、甚至具有转移与耐药的能力^[3]。而在传统治疗中却忽略了这部分细胞,虽然其他大部分肿瘤细胞都被杀灭,但肿瘤仍然会面临着复发的可能。深入了解这些肿瘤干细胞的生物学特性、发展相应的鉴别方法以及特殊的治疗手段对肿瘤研究领域与癌症的临床治疗都有着极其重要的意义。

1 肿瘤干细胞的生物学特性

早在 1867 年 Francesco Durante 和 Julius Cohnheim 就认为肿瘤是由成人中还处于未成熟的类胚胎期的细胞产生而来的,但由于受当时技术条件等的限制,未能分离出肿瘤干细胞。直到 1997 年 Bonnet 及其同事^[4]在急性粒细胞白血病(AML)中分离出表型为 CD34、CD38⁻的白血病干细胞,肿瘤干细胞的假说才从细胞水平得到证实。而结肠癌干细胞是在 2007 年才报道,Ricci-Vitiani 等^[5]和 O'Brien 等^[4]同时报道了 CD133⁺表型结肠癌细胞亚群具有肿瘤干细胞的特性,并在体内免疫缺陷小鼠成功鉴定了 CD133⁺细胞亚群的致瘤能力。对于肿瘤干细胞的来源一直存在争议,一部分学者认为肿瘤干细胞来源于未成熟的胚胎干细胞,另一部分认为其来源于正常细胞的突变。随着日本科学家 Yamanaka 及其同事^[6]证明 Oct3/4、Sox2、Klf4,和 c-Myc 能够将已分化的细胞转化成多能干细胞,肿瘤干细胞的来源更加难以确定。因此,更加深入的研究,确立肿瘤干细胞的起源十分必要。

肿瘤干细胞具有较强的致瘤能力,200 个 CD133⁺阳性的肿瘤干细胞就能在裸鼠体内成瘤^[7];且肿瘤干细胞大都处于静止期,表达 ABC 转运蛋白 ABCG2,能够有效地排出药物,因此,对多种化疗药物(如 5-氟尿嘧啶、阿霉素、环磷酰胺及顺铂等)都有耐药性,对放疗也有抵抗;并且表达和胚胎相关的一些特异性表面标记分子(如 CD133⁺、CD44⁺、EpCAM 等等)和胚胎相关的一些信号通路(如 Notch、Hedgehog、Wnt、Bmi 等)^[6-14]。

肿瘤的复发与转移又与上皮间质转化(epithelial-to-mes-

enchymal transition, EMT)密切相关,肿瘤干细胞通过上皮-间充质转化,侵入血管,到达远处,然后经过间充质-上皮细胞转化(mesenchymal-to-epithelial transition, MET)形成远处转移灶^[15]。因此,如果能够彻底根除包括结肠癌在内的肿瘤干细胞,将有可能治愈肿瘤。

2 结肠癌干细胞标志物

目前,有许多关于结肠癌干细胞表面标志物的研究,研究显示不同肿瘤之间,肿瘤干细胞表面分子不尽相同,并且在同一个肿瘤里也存在不同的肿瘤干细胞亚群^[16]。因此,如何找到一个肿瘤干细胞特异性的标志物,为结肠癌干细胞靶向治疗提供理论依据具有十分重要的意义。

CD133 是最为普遍的用于筛选结肠癌干细胞的细胞表面分子,并且 CD133 的阳性表达可以用来判断结肠癌的转移和预后,所以,CD133 被认为是一个理想的细胞表面分子。然而,CD133 在很多人体正常组织包括结肠中都有表达,并且 Shmelkov 等^[17]证明,在转移性的结肠癌中,CD133 阴性的细胞同样能够在动物模型中成瘤,且 CD133 阴性的肿瘤细胞更具有侵袭性,形成肿瘤的速度更快,说明转移性的结肠癌细胞无论是否表达了 CD133,都具有引起肿瘤生成的能力。因此,CD133 不适合作为结肠癌干细胞特异性的表面标志。

除了 CD133 以外,可以用来筛选结肠癌干细胞的细胞表面分子还有 CD166、CD44、CD29、CD24、Lgr5 和核 β -catenin 等^[18-19],而 Levin 等^[19-20]认为,只有 EpCAM/CD44 阳性的结肠癌干细胞才能在裸鼠模型中形成肿瘤。但 Dalerba 等^[20-21]报道 EpCAM/CD44⁺和 CD133⁺结肠癌干细胞两组细胞亚群之间的重复率很低,说明重新研究新的结肠癌干细胞特异性的标志物极其必要。

3 结肠癌干细胞与信号通路

鉴于肿瘤干细胞在不同肿瘤之间,细胞表面标志分子的不同;在同一肿瘤中不同个体之间,肿瘤干细胞细胞表型也有差异;即使在同一个肿瘤中,肿瘤干细胞也存在不同的亚群^[22]。那么,针对结肠癌干细胞共同的信号通路的研究具有重要的意义。大量的研究发现,Wnt/ β -catenin、Notch、TGF- β 和 Hedgehog 信号通路在维持肿瘤干细胞的生长和功能的完整性发挥了重要的作用。深入了解调节结肠癌干细胞的信号机制,将有助于发展新的治疗结肠癌的途径。

Wnt/ β -catenin 信号通路在维持多种上皮肿瘤干细胞的自我更新中发挥了重要的作用^[23],Wnt 信号的失调与包括结肠癌在内的多种上皮肿瘤有关。并且 APC 基因的突变,更容易导致 Wnt 信号通路的激活^[24],这也能解释在家族性腺瘤病的患者中更容易罹患结肠癌。在结肠癌干细胞的亚群中,Wnt 信号通路呈现持续的激活状态。TGF- β 信号通路在人类大多数肿瘤中都有变化,在调节肿瘤细胞增殖、分化、转移、凋亡,维持

结肠癌干细胞的特性和功能都发挥了重要作用。Notch 信号通路是又一重要的肿瘤干细胞信号网络。Notch 信号在结肠癌干细胞或结肠癌初始细胞 (colon cancer initiating cells, CCIC) 的表达比结肠癌细胞系中高 10~30 倍, 研究表明 Notch 信号能够通过抑制 p27 阻止结肠癌干细胞凋亡, 并且 Notch 信号在调节 CCIC 的自我更新也发挥了关键的作用^[25]。Hedgehog 是一个调节肿瘤发生、发展的必须信号通路。Hedgehog 通过 Gli1 决定结肠癌干细胞的命运和行为。其在促进结肠癌的生长、复发、转移和干细胞的扩增方面具有必备的作用。

以上调节结肠癌干细胞的信号通路在结肠癌干细胞的生长、扩增, 抑制其凋亡, 以及在结肠癌的复发转移都发挥了重要的作用。但是, 以上信号通路在维持正常干细胞的特性也具有较重要的作用, 筛选出肿瘤干细胞特异性的传导信号, 寻找肿瘤干细胞特异性的突变位点或者信号通路, 将为临床上治愈结肠癌带来曙光。

4 结肠癌干细胞的临床意义

随着大量研究的深入, 肿瘤干细胞的理论获得越来越多研究结果的支持, 但是目前还没有一种肿瘤干细胞治疗方案或者诊断方法应用于临床, 肿瘤干细胞在临床上的应用将为治疗肿瘤患者带来广阔的前景。首先, 肿瘤干细胞用于临床诊断和判断预后具有重要的意义。特异性的结肠癌干细胞标志物将会提高结肠癌的早期诊断效率。并且肿瘤干细胞与临床预后有明显的关系, 结肠癌干细胞在肿瘤细胞中的比例越高, 患者预后越差, 这些结果提示肿瘤干细胞是影响肿瘤诊断及预后评价的重要指标。其次, 如果结肠癌干细胞是结肠癌生长的根源, 那么特异性的杀伤结肠癌干细胞将有助于治疗结肠癌。而目前针对肿瘤干细胞靶向治疗主要集中在靶向作用于肿瘤干细胞的特异性分子标志及信号通路, 促进肿瘤干细胞分化疗法, 逆转肿瘤干细胞抗放化疗特性, 肿瘤干细胞特异性的免疫治疗和调节肿瘤干细胞微环境等。肿瘤干细胞的临床应用仍然面临着很多的问题: 首先, 由于肿瘤干细胞和正常的干细胞之间有很多相似性, 如何区分肿瘤干细胞, 确保药物对肿瘤干细胞特异性杀伤, 避免对正常干细胞的攻击。其次, 肿瘤干细胞的研究在体内主要集中在免疫缺陷的小鼠模型的基础上, 要将科研成果应用于临床还有一段距离。第三, 虽然现在发现了一系列的肿瘤干细胞分子标志物, 但单个肿瘤的本身都存在肿瘤干细胞亚群, 所以, 统一新的标志很有必要。如果能解决以上问题, 相信在不远的将来, 针对结肠癌干细胞的综合治疗将为临床上治疗结肠癌带来新的策略。

5 展 望

结肠癌干细胞在结肠癌的发生、发展中扮演着重要的角色, 虽然只有很少的一部分细胞, 但是它却深刻影响着结肠癌的治疗效果, 随着研究的深入, 相信能够找到结肠癌干细胞特异性的标志物, 以及和正常干细胞存在差异的特异的信号传导, 为结肠癌的早期诊断和针对结肠癌干细胞的靶向治疗提供理论基础, 为结肠癌患者带来新的希望。

参考文献:

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(12): 1106-1114.
- [3] Magee JA, Piskounova E, Morrison SJ. Cancer stem cells: impact, heterogeneity, and uncertainty[J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(3): 283-296.
- [4] O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S, et al. A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice[J]. *Nature*, 2007, 445(7123): 106-110.
- [5] Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, et al. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells[J]. *Nature*, 2007, 445(7123): 111-115.
- [6] Takemasa I, Ishii H, Haraguchi N, et al. Perspectives on current status and future directions for cancer stem cells theory in gastrointestinal cancer[J]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*, 2009, 110(4): 207-212.
- [7] Milas L, Hittelman WN. Cancer stem cells and tumor response to therapy: current problems and future prospects[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2009, 19(2): 96-105.
- [8] Koch U, Krause M, Baumann M. Cancer stem cells at the crossroads of current cancer therapy failures-radiation oncology perspective[J]. *Semin Cancer Biol*, 2010, 20(2): 116-124.
- [9] Charafe-Jauffret E, Monville F, Ginestier C, et al. Cancer stem cells in breast: current opinion and future challenges[J]. *Pathobiology*, 2008, 75(2): 75-84.
- [10] Visvader JE, Lindeman GJ. Cancer stem cells: current status and evolving complexities[J]. *Cell Stem Cell*, 2012, 10(6): 717-728.
- [11] Zheng PP, Kros JM. Challenge of the gap between the current mania of cancer stem cells and the therapeutic strategy for patients with cancer[J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(6): 1529-1530.
- [12] Shen G, Shen F, Shi Z, et al. Identification of cancer stem-like cells in the C6 glioma cell line and the limitation of current identification methods[J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2008, 44(7): 280-289.
- [13] Marcato P, Dean CA, Giacomantonio CA, et al. If cancer stem cells are resistant to current therapies, what's next?[J]. *Future Oncol*, 2009, 5(6): 747-750.
- [14] Cheng XY, O'Neill HC. Oncogenesis and cancer stem cells: current opinions and future directions[J]. *J Cell Mol Med*, 2009, 13(11-12): 4377-4384.
- [15] Radisky DC, LaBarge MA. Epithelial-mesenchymal transition and the stem cell phenotype[J]. *Cell Stem Cell*, 2008, 2(6): 511-512.
- [16] Dieter SM, Ball CR, Hoffmann CM, et al. Distinct types of tumor-initiating cells form human colon cancer tumors and metastases[J]. *Cell Stem Cell*, 2011, 9(4): 357-365.
- [17] Shmelkov SV, Butler JM, Hooper AT, et al. CD133 expression is not restricted to stem cells, and both CD133⁺ and CD133⁻ metastatic colon cancer cells initiate tumors[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(6): 2111-2120.
- [18] Vermeulen L, Todaro M, de Sousa Mello F, et al. Single-cell cloning of colon cancer stem cells reveals a multi-lineage differentiation capacity[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(36): 13427-13432.
- [19] Levin TG, Powell AE, Davies PS, et al. Characterization of the intestinal cancer stem cell marker CD166 in the human and mouse gastrointestinal tract[J]. *Gastroenterolo-*

gy, 2010, 139(6): 2072-2082.

- [20] Dalerba P, Dylla SJ, Park IK, et al. Phenotypic characterization of human colorectal cancer stem cells [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(24): 10158-10163.
- [21] Sikandar SS, Pate KT, Anderson S, et al. NOTCH signaling is required for formation and self-renewal of tumor-initiating cells and for repression of secretory cell differentiation in colon cancer [J]. Cancer Res, 2010, 70(4): 1469-1478.
- [22] Feldmann G, Dhara S, Fendrich V, et al. Blockade of hedgehog signaling inhibits pancreatic cancer invasion and metastases; a new paradigm for combination therapy in solid cancers [J]. Cancer Res, 2007, 67(5): 2187-2196.
- [23] Vaiopoulos AG, Kostakis ID, Koutsilieris M, et al. Colorectal cancer stem cells [J]. Stem Cells, 2012, 30(3): 363-371.
- [24] Vermeulen L, de Sousa Melo F, Richel DJ, et al. The developing cancer stem-cell model: clinical challenges and opportunities [J]. Lancet Oncol, 2012, 13(2): e83-89.
- [25] Visvader JE, Lindeman GJ. Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions [J]. Nat Rev Cancer, 2008, 8(10): 755-768.

(收稿日期: 2014-02-08 修回日期: 2014-04-14)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.23.047

早泄的外科手术治疗

苏倚剑¹, 陆红祥¹, 吕雪²综述, 孙中义^{3△}审校

(1. 第三军医大学学员旅五营, 重庆 400038; 第三军医大学大坪医院野战外科研究所; 2. 教务科; 3. 泌尿外科, 重庆 400042)

关键词: 早泄; 阴道内射精潜伏期; 治疗

中图分类号: R699.8

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)23-3098-03

早泄 (premature ejaculation, PE) 是一种常见的射精功能障碍, 它不仅受躯体因素的影响, 也受心理和神经因素的影响。目前, 人们对 PE 的确切定义仍然存在争议。综合美国精神病学诊断统计手册第 4 版 (diagnostic and statistical manual of mental disorders IV-text revision, DSM-IV-TR) 的诊断标准, 国际性医学学会将 PE 定义为一种阴道内射精潜伏期在 1 min 之内、在性活动中无法延迟射精, 并对个人生活产生一些诸如苦恼、烦躁、失望甚至逃避性生活等负面影响的性功能障碍^[1]。

最近, 全球网络在线性学调查 (GOSS) 报告称, 根据国际性医学学会对 PE 的定义来看, 截止到 2011 年, 仅美国本土 PE 流行率就达到 6.3%^[2]。这意味着有超过 1 千万患者急需科学有效的治疗方法。根据大多数核心期刊报道以及美国泌尿学会 2004 年的指导方针^[3-5], 一些诸如帕罗西汀、曲舍林、氟西汀、氯丙咪嗪的选择性 5-羟色胺再吸收抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) 和涂擦局部麻醉剂凝胶有助于延长阴道内射精潜伏时间 (intravaginal ejaculatory latency time, IELT)。它们的作用在许多报道中被证明是有效的。然而, 也有报道认为使用药物有可能会对精子的发生、运输以及精子细胞膜和 DNA 产生有害作用^[6-7]。药物停用后的后遗效应和复发依然不容忽视。

选择 PE 的外科治疗是另一个可行的办法, 它具有复发率低、安全、有效的优点。目前, 有许多报道都证明了它在临床的有效性, 尤其是针对使用药物治疗不敏感的患者。临床报道成功的外科治疗方法有透明质酸龟头增粗、包皮环切术、阴茎系带羊肠线植入、阴茎系带切除、选择性阴茎背神经切除、星状神经节阻滞等。本文回顾近年来对 PE 的外科治疗方法及疗效进展的相关文献作一综述。

1 龟头增粗术 (glans penis augmentation)

透明质酸是一种存在于人体大部分结缔组织中的酸性粘多糖, 它具有天然、生物相容性好、无毒、无抗原性、稳定、廉价的特点。Kim 等^[8]采用透明质酸龟头增粗术, 通过皮下注射透

明质酸阻断神经末梢的感觉传入来降低龟头的敏感性。他们进行了一个随机对照试验来评估这种手术方法治疗 PE 的效果, 并将该术式与阴茎背神经切除术、阴茎背神经切除联合龟头增粗术的疗效进行对照。透明质酸采用凡氏注射技术 (单点进针多处注射), 经龟头尖端前 1/3 处在冠状沟内作皮下注射。术后 6 个月观察结果表明 IELT、龟头震动感觉阈值以及患者及其伴侣的满意度都有明显的提高 ($P < 0.01$), 实验数据同时表明该 3 种手术方式在术后效果上并无差别。Abdallah 等^[9]临床研究表明无论采用凡氏技术还是多点注射技术 (多点进针多点注射), PE 患者在行透明质酸龟头增粗术 3 个月后 IELT 都显著地从 (2.12 ± 1.16) min 增加到 (7.71 ± 7.86) min, 再次证实了透明质酸龟头增粗术对治疗 PE 具有很好的疗效。

5 年后, Kwak 等^[10]又进行了另一项随访研究来评估该术式的长期疗效。他们将龟头周长的净增长、患者及其伴侣的性满意度百分比同术后 6 个月的数据进行对比, 发现这两组数据并无显著差异。尽管 5 年后患者的平均 IELT 较术后 6 个月时有所降低 (IELT 6 个月时: 270~470 s, 平均 376.7 s; 5 年后: 220~410 s, 平均 352.2 s), 但仍然远高于 PE 的诊断标准, 而且不影响患者及其伴侣的性满意度, 长期随访没有发生严重的术后并发症。这项研究表明龟头增粗是一种有前景的早泄治疗方法, 而注射用透明质酸会成为一种理想的填充材料。

2 包皮环切术 (medical male circumcision)

包皮环切在治疗 PE 的效果方面尚存在争议。理论上来说, 包皮环切能够去除包皮上的精细触觉神经受体, 使神经元回路萎缩并重组, 使龟头皮肤角质化, 这些改变或许能降低生殖器的敏感性, 延长 IELT^[11-12]。Bronselaeer 等^[13]研究指出, 在成年接受包皮环切术后的研究群体的性敏感度显著降低。Namavar 等^[14]在一项研究中采用手术切除多余的包皮的方法, 在 (18.5 ± 3.0) 个月后将 IELT 从术前的 64.25 s 延长至术后的 731.49 s。但由于没有进行长期的随访和样本含量的缺乏 (仅有筛选后的 47 例受试患者), 这项实验