



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.09.019
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.09.019
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(9):1304-1309.

· 文献综述 ·

胰腺癌干细胞研究进展

朱建伟¹, 熊力¹, 马望², 樊青霞², 张亚娜² 综述 文宇¹, 苗雄鹰¹ 审校

(1. 中南大学湘雅二医院 普通外科, 湖南 长沙 410011; 2. 郑州大学第一附属医院 肿瘤科, 河南 郑州 450000)

摘要

胰腺癌干细胞(PCSC)在胰腺癌的发生、发展过程中起着重要作用,且与胰腺癌的耐药、转移机制关系密切。PCSC的表面标志物、分离、鉴定、信号通路、微环境、耐药、转移和靶向治疗等方面的研究,将为临床胰腺癌的治疗提供新的方向。

关键词

胰腺肿瘤; 肿瘤干细胞; 综述文献
中图分类号: R735.9

Research progress of pancreatic cancer stem cells

ZHU Jianwei¹, XIONG Li¹, MA Wang², FAN Qingxia², ZHANG Yana², WEN Yu¹, MIAO Xiongying¹

(1. Department of General Surgery, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China; 2. Department of Oncology, the First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China)

Abstract

Pancreatic cancer stem cells (PCSCs) play an important role in the occurrence and development of pancreatic cancer, and are also closely related to the mechanisms for chemotherapy resistance and metastasis of pancreatic cancer. Investigations of PCSCs with regard to their surface markers, isolation, identification, signal pathways, microenvironment, drug resistance, metastasis and targeted therapy may provide a new prospect for the clinical treatment of pancreatic cancer.

Key words

Pancreatic Neoplasms; Neoplastic Stem Cells; Review
CLC number: R735.9

胰腺癌是恶性程度非常高、预后非常差的消化道肿瘤,早期诊断困难、易转移、术后易复发、放化疗抵抗等是胰腺癌的主要特点。最近的研究^[1]表明胰腺癌干细胞(PCSC)是胰腺癌发生和进展的源头,并对放化疗导致的凋亡耐受。对PCSC的深入研究可能发现对胰腺癌更有效的治疗措施,并对胰腺癌早期诊断、靶向治疗和预后判断提供线索。

1 PCSC 起源及分离、鉴定

肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSC)是指肿瘤中具有无限自我更新能力并能产生出异质性肿瘤细胞的细胞,肿瘤细胞中一小部分类似于成体干细胞的肿瘤细胞,分化程度更低,致瘤能力更强,具有自我增殖及多向分化的潜能,是肿瘤形成的关键^[2]。1994年Lapidot等^[3]在急性髓系白血病患者中发现患者外周血中分选出的CD34⁺CD38⁻细胞具有无限增殖能力;1997年,Bonnet等^[4]分离出了表型为CD34⁺CD38⁻的急性髓系白血病肿瘤干细胞,这是人类首次识别并分离的肿瘤干细胞株。随后在乳腺癌^[5]、脑肿瘤^[6]等多种肿瘤组织和

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81372628)。

收稿日期:2015-05-14; 修订日期:2015-08-15。

作者简介:朱建伟,中南大学湘雅二医院硕士研究生,主要从事肝胆胰肿瘤方面的研究(熊力为共同第一作者)。

通信作者:苗雄鹰, Email: 4896142@qq.com; 文宇, Email: wenyu2861@163.com

肿瘤细胞系中也证实了CSC的存在。2007年, Li等^[7]首次从人胰腺癌细胞株中分选出PCSC(详见第2.1)。

PCSC的分离和其他CSC一样,主要通过其特异性的表面标志物与相应的单克隆抗体结合或其生物学特性从肿瘤细胞中分离出来。目前使用的表面标志物分离技术有两种:流式细胞分选法和磁性活化细胞分离法。Li等^[7]于2007年首次报道了用流式细胞分选法分离出PCSC(分离率0.2%~0.8%),鉴定后认为CD44⁺CD24⁺ESA⁺是PCSC的特异性细胞表面标记。数月后, Hermann等^[8]利用磁性活化细胞分离法分选出胰腺癌CD133⁺细胞(分离率0.5%~1.1%), CD133⁺的细胞同样具有高致瘤性和多向分化潜能。

此外,根据PCSC的生物学特性来分离的方法主要有旁群细胞分选法、无血清培养法等。旁群细胞分选法是根据CSC高表达ABC转运蛋白从而对核染料Hoechst33342拒染的特性,2009年, Kabashima等^[9]从胰腺癌细胞中分离出旁群细胞,发现其同样具高侵袭转移能力。无血清培养分选法让CSC在含特定生长因子和添加剂的无血清培养基中呈球状悬浮生长,经几代的培养增殖形成富含CSC的肿瘤细胞球。

不同分选方法分选出来的CSC有交叉重叠, CSC的分离不仅可以采用单一的方法,也可选用两种或者两种以上的分离方法,或者结合放、化疗等方法,以获得数量更多、纯度更高的CSC。鉴定CSC的方法主要有动物致瘤性实验(金标准)、细胞表面标志物检测、成球生长实验和侧群细胞实验。值得一提的是, CSC的分选方法同时也可以用来鉴定CSC。由于CSC的鉴定在其他论著较多,本文不做进一步阐述。

2 PCSC 的表面标志物

2.1 CD44⁺CD24⁺ESA⁺

2007年, Li等^[7]首次从胰腺癌中分离出胰腺癌干细胞株CD44⁺CD24⁺ESA⁺,将人体胰腺癌新鲜标本进行裸鼠皮下种植获得大量胰腺癌细胞后,基于已分离的乳腺癌^[5]干细胞的标志物,通过流式细胞分选法提取胰腺癌细胞亚群CD44⁺CD24⁺ESA⁺细胞(约占0.2%~0.8%),发现仅注射100个CD44⁺CD24⁺ESA⁺胰腺癌细胞就有50%的成瘤性,而CD44⁻CD24⁻ESA⁻细胞只有注射

10⁴个才有成瘤性,且成瘤率只有8.3%。分离出来的CD44⁺CD24⁺ESA⁺细胞形成的移植瘤传代后,其肿瘤细胞的组织性特征及肿瘤组织中CD44、CD24和ESA表达阳性细胞的比例仍与其来源的人胰腺癌组织相似;同时, CD44⁺CD24⁺ESA⁺细胞能分化为CD44、CD24、ESA阴性的细胞,说明CD44⁺CD24⁺ESA⁺细胞具有CSC的多向分化和稳态控制的特征。CD44⁺CD24⁺ESA⁺胰腺癌细胞具有干细胞样的高成瘤性、自我更新能力和分化成不同种类细胞的特性,因此认为成功地分离鉴定了胰腺癌干细胞,并且CD44、CD24、ESA分子在胰腺癌中具有促进成瘤及自我更新的作用。

2.2 CD133⁺/CXCR4⁺

Hermann等^[8]在仅仅几个月后也分离出PCSC,验证了胰腺癌CSC分离的可重复性,研究采用磁性活化细胞分离法分离出CD133⁺胰腺癌CSC占总数0.8%。CD133是一种在普通干细胞及多种肿瘤干细胞表达的作用尚未明确的糖蛋白^[10]。Hermann等研究发现接种成瘤后分离出的第2代CSC成瘤能力明显增强,另外CD44⁺CD24⁺ESA⁺和CD133⁺表型在胰腺癌细胞中有14%重叠。Maeda等^[11]发现CD133⁺的细胞主要分布在胰腺腺体结构的外周,并提出CD133与胰腺癌的淋巴转移、VEGF表达、预后有关。CD44、CD133等分子的表达水平影响患者的预后,降低生存时间^[12]。

CXCR4作为一种趋化因子受体,能与基质细胞衍生因子1(SDF-1)等结合,虽然不是肿瘤发生的决定性分子,但Hermann等^[8]发现CXCR4⁺CD133⁺CSC和胰腺癌的转移、耐药密切相关,封闭CXCR4⁺/CD133⁺的细胞对小鼠的致瘤能力下降, CXCR4⁺/CD133⁺的细胞对吉西他滨耐药。

2.3 c-Met/ALDH1/26S 蛋白酶体

Li等^[13]于2007年分离出CD44⁺CD24⁺ESA⁺的PCSC之后,于2011年提出另一表面标志物:c-Met, c-Met是肝细胞生长因子(HGF)的酪氨酸激酶受体,同样与胰腺癌的转移与耐药有关,而且在PCSC中CD44⁺/c-Met^{High}的致瘤能力是最强的^[10]。

乙醛脱氢酶1(ALDH1)除了催化乙醛转化为乙酸之外,也参与组织的分化和基因表达过程。它不仅在乳腺癌、肺癌等CSC中表达,也与PCSC及其侵袭性有关, Kim等^[14]研究表明ALDH1^{High}CD133⁺的细胞比ALDH1^{Low}CD133⁺的细胞致瘤能力更强,而与CD44⁺CD24⁺的细胞关系不大。

26S蛋白酶体(26S proteasome)是最主要

的蛋白酶体形式，主要用于降解细胞不需要或受到损伤的蛋白质，Adikrisna等^[15]证实胰腺癌中鸟氨酸脱羧酶的降解决定因子聚集（Gdeg^{High}）导致26S蛋白酶体低表达（26S proteasome^{Low}），分选出的26S proteasome^{Low}的细胞表现出CSC的成球生长、致瘤、耐药等特性，同时表现出 β -catenin的核聚集。

其他如ABCG2^[16]、Nestin^[17]、CD166、OCT3/4、LGR5等^[12]表面标志物也有报道（表1）。CD44⁺CD24⁺ESA⁺和CD133⁺是研究者们比较认可的PCSC表面标志物，PCSC表面标志物的多样性提示PCSC的特异性细胞表面标志物有待进一步明确。

表 1 PCSC 的特异性表面标志物

Table 1 Specific surface markers of PCSCs

表面标志物	第一作者及时间
CD44 ⁺ CD24 ⁺ ESA ⁺	Li, 等 2007 ^[7]
CD133 ⁺	Hermann, 等 2007 ^[8]
CD133 ⁺ /CXCR4 ⁺	Hermann, 等 2007 ^[8]
CD133 ⁺ /ABCG2	Olempska, 等 2007 ^[16]
ALDH1	Jimeno, 等 2009 ^[17]
Nestin	Jimeno, 等 2009 ^[17]
CD44 ⁺ /c-Met ^{High}	Li, 等 2011 ^[13]
26S proteasome	Adikrisna, 等 2012 ^[15]
CD166, OCT3/4, LGR5	Habib, 等 2013 ^[12]

3 PCSC 的信号通路

3.1 HH 信号通路

HH信号通路（包含Shh、Ihh、Dhh）可调控胰腺癌等实体肿瘤，在人胰腺癌组织中的Shh通路异常激活，CD44⁺CD24⁺ESA⁺的细胞Shh通路的激活程度是普通胰腺癌组织的9倍^[7]，并且发现利用转基因技术将Shh基因导入到正常胰腺中，可使胰腺组织向胰腺癌前病变方向发展，出现胰腺常见的基因突变类型，如K-ras基因突变、Her2/neu过表达等，利用Shh通路抑制剂环巴胺抑制后，体外胰腺癌细胞增殖明显抑制^[18]。

3.2 Notch 信号系统

Notch信号系统的受体多与相邻细胞间的膜结合配体结合而被激活，调节胰腺细胞的自我更新、增殖、分化等过程^[19]。Notch信号通路参与调节胰腺癌细胞的上皮细胞间质化（epithelial mesenchymal transition, EMT），进一步调控细胞转移。Bao等^[20]发现miR-200b介导Notch-1信号通路的激活可以使胰腺癌细胞获得PCSC及EMT表型，增强自我更新及转移能力，这个过程可以被

三羟异黄酮抑制。通过干预 γ -分泌酶、DLL4等相应配体抑制Notch信号通路的表达，可以影响胰腺癌细胞的成球生长，减少PCSC的数量，从而推断Notch信号通路在PCSC中起着至关重要的作用^[10,21]。

3.3 Wnt/ β -catenin 信号通路

Wnt/ β -catenin信号通路参与肿瘤的形成，对胰腺癌的发生发展也非常重要， β -catenin的表达水平的升高可以加强胰腺癌细胞的增殖能力及致瘤能力^[22]， β -catenin与PCSC的关系需要进一步研究。Adikrisna等^[15]发现Gdeg^{High}的胰腺癌细胞具有CSC的特性，并且能表现出 β -catenin的核聚集，用槲皮素抑制 β -catenin的表达后能降低胰腺癌细胞的增殖能力。

3.4 mTOR 信号通路

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammals rapamycin target protein, mTOR）信号通路参与调节细胞生长、增殖、代谢、存活等活动，是P13K/Akt/mTOR级联信号传导通路的重要组成部分。在PCSC的研究中发现，mTOR抑制剂雷帕霉素可以减少CD133⁺的表达以及成球数量，提示mTOR信号通路可以与维持PCSC的特性有关，同时雷帕霉素对HH信号通路也有一定的抑制作用，有望成为抑制PCSC的一个潜在靶点^[23]。

PCSC的信号转导通路相互联系，在胰腺癌干细胞的自我更新和自我调控中起到重要作用，同时也能调控表面标志物的表达并与表观遗传学密切相关。在胰腺癌干细胞中表现得异常激活的通路还有BMP、PDX1、BMI-1、NF- κ B等^[24]，需要进一步研究、干预这些信号通路的调节机制最终达到抑制胰腺癌发生、生长的目的。

4 PCSC 与肿瘤的侵袭、转移和耐药

复发、转移、对放化疗不敏感是胰腺癌预后差的主要原因。转移是一个连续的、多步骤的且极为低效的过程，进入循环的肿瘤细胞不到0.01%最终能够形成肉眼可见的转移灶^[25]。EMT^[26]是上皮来源肿瘤侵袭转移的主要机制，上皮细胞发生EMT之后，形态上由立方上皮细胞转化为梭形的间充质细胞，同时发生一些标志物的变化，它可以被一些激活的信号通路和微环境所诱导。Rhim等^[27]发现胰腺癌中EMT在肿瘤组织学发生之前就已出现且能表达CD44⁺CD24⁺ESA⁺等肿瘤干细胞的特征性标志物，具有自我更新及重新分化形等肿

瘤干细胞的能力,这也证明PCSC在肿瘤的侵袭转移中起到了重要作用。

CSC同样依赖于周围微环境的滋养与刺激,包括血管上皮细胞分泌的VEGF、淋巴细胞分泌的TNF- α 、间质细胞分泌的IL-6/IL-8/SDF-1、细胞外基质分泌的TGF-B/ROS、巨噬细胞分泌的ISG15及其他调控因子对CSC信号通路的影响,共同构成一个相对独立的“生态环境”,称为肿瘤干细胞巢(CSC niche)^[28]。肿瘤干细胞巢一方面保护CSC免受外界刺激因素的损伤(药物、放疗等),另一方面维持CSC自我增殖和多向分化的潜能,如TGF- β ^[29]等可诱导EMT。PCSC表面的CXCR4^[8]能与基质细胞衍生因子1(SDF-1)等趋化因子结合、相互作用从而介导恶性肿瘤的侵袭与转移。

胰腺癌的耐药机制主要包括跨膜转运蛋白异常、药物作用靶点变异、DNA损伤修复增强及凋亡调节改变、EMT、处于休眠状态的CSC等,大量研究表明PCSC介导了其对抗化疗的抵抗^[26]。高剂量吉西他滨能杀灭体外培养的大部分胰腺癌细胞^[30],但是CD44⁺的胰腺癌细胞表现出耐药性且临床统计数据显示过度表达CD44⁺的患者预后较差。Yin等^[31]发现CD44⁺CD24⁺的胰腺癌细胞同样表现出吉西他滨耐药性。Hermann等^[8]发现体外培养的CD133⁺胰腺癌细胞对吉西他滨明显耐药,他们用吉西他滨(125 mg/kg、每周2次、腹腔注射)干预接种过10⁶个L3.6pl细胞的小鼠,发现肿瘤体积明显缩小,但接种了CD133⁺的小鼠肿瘤体积进一步增大,从而验证了CD133⁺PCSC的耐药性。Saxena等^[32]研究显示EMT相关转录因子的过度表达将上调ABC转运蛋白,转运蛋白促进化疗药物排除细胞外进而产生耐药。胰腺癌的复发、转移、耐药机制有待进一步研究^[33]。

5 PCSC 与靶向治疗

目前胰腺癌手术治疗、放化疗的疗效欠佳,PCSC的相关研究为靶向治疗提供基础。理想的PCSC靶向治疗是在不伤害正常干细胞的前提下,通过特异的靶点,抑制PCSC的转移、药物抵抗特性,诱导PCSC分化、凋亡。

靶向拮抗表面标志物是用单克隆抗体与PCSC的特异性表面标志物结合来达到治疗肿瘤的目的。Cioffi等^[34]发现在体内及体外实验中,T细胞介导的ESA/CD3双抗MT110能与PCSC结合,通过

激活细胞毒性T细胞杀伤胰腺癌细胞。Wang等^[6]将CD133单抗与纳米材料结合,标记CD133⁺的脑胶质瘤细胞,让后用激光照射,照射后发现CD133⁺的细胞显著减少,而且肿瘤的自我更新及致瘤能力随之下降。

靶向阻断肿瘤信号通路可以利用药物阻断或调节CSC信号通路来干扰其自我更新、增殖。Muller等^[35]证明Shh通路的抑制剂环杷明、mTOR的阻断剂雷帕霉素和吉西他滨联合应用可有效杀灭PCSC,进而缩小肿瘤,抑制转移,延长无瘤生存期,称为CRG方案。Adikrisna等^[15]用槲皮素(quercetin)抑制 β -catenin的表达后能降低胰腺癌细胞的增殖能力。

靶向治疗还可通过诱导CSC分化,使CSC表型特征以及CSC的维持能力丧失,如全反式维甲酸可诱导CSC分化和凋亡,已用于白血病的临床治疗。在其他CSC的靶向治疗中取得了许多成果,如针对其他表面标志物(CD44、CD133)、信号通路(Notch、HH、Wnt、mTOR)、CSC微环境(CXCL12/CXCR4、VEGF/VEGFR、Weakly acidic pH)、ABC通道蛋白(MS-209、VX-710、Tariquidar)、EMT、miRNA、自噬的治疗等^[36](表2);纳米材料在CSC给药系统中的应用也增加了药物的靶向性和疗效,靶向CSC的光动力治疗也初见成效^[37]。靶向治疗是肿瘤治疗的热点,目前胰腺癌尚缺乏安全、特异、有效的靶向治疗药物,PCSC的基础研究提供了诸多靶点,多靶点的结合、不同治疗方法的结合将为胰腺癌的治疗开辟新的前景。

表2 PCSC 相关的靶向治疗
Table 2 Target therapy associated with PCSCs

靶点	药物
表面标志物	
CD133	CD133 单抗 ^[36]
CD44	CD44 单抗 ^[38]
信号通道	
Notch	三羟异黄酮 ^[20]
HH	环杷明 ^[18] 、氯喹 ^[39] 、三氧化二砷 ^[40]
Wnt	槲皮素 ^[15]
mTOR	雷帕霉素 ^[23]
微环境	
CXCR4	AMD3100 ^[41] 、氯喹 ^[39]
VEGF/VEGFR	萝卜硫素 ^[42]
ABC 通道蛋白	环杷明 ^[36]
EMT	白藜芦醇、萝卜硫素 ^[1]
miRNA	Anti-miR-125b siRNA ^[43] 、miR-200c ^[44]
自噬	雷帕霉素、莫能菌素 ^[45]

6 PCSC 与自噬

自噬在生理及病理条件下皆可出现,在胰腺癌及其治疗中,自噬是起促进肿瘤细胞死亡还是促进存活一直存在争议,近来研究发现自噬与PCSC关系密切。Singh等^[45]实验数据显示胰腺癌细胞在缺氧和营养缺乏的情况下,自噬水平的升高可以促进具有PCSC表型细胞的存活,在使用自噬抑制(甲基腺素、莫能菌素)或者激活试剂(雷帕霉素、莱菔子硫)破坏其生理环境的平衡后其作用则由促存活转变为促死亡。当间歇性缺氧的肿瘤微环境中,在缺氧诱导因子1 α (HIF-1 α)的协同作用下,自噬水平的上调可以促进胰腺癌CSC与非CSC的动态转变,诱发CD133⁺细胞的EMT过程从而促进转移^[46-47]。这为通过调节自噬水平来抑制PCSC的增殖及转移进而抑制胰腺肿瘤提供了理论依据,自噬也成为胰腺癌靶向治疗中的另一靶点。

7 PCSC 的研究展望

自2007年首次分离出PCSC以来,PCSC的研究取得了不少突破性的进展,但仍面临着不少难题:(1)虽然已成功分离出PCSC,但其分离和鉴定方法尚不完善,分离率比较低,PCSC特异性表面标志物尚未完全统一;(2)PCSC已证实与肿瘤的发生、发展、转移、耐药密切相关,但机制尚未完全明确;(3)PCSC的离体研究忽略了与周围组织环境的影响,CSC微环境、EMT有待进一步研究;(4)缺乏安全有效特异的靶向治疗药物;(5)寻找能为胰腺癌的早期诊断提供依据的特异性肿瘤标志物。PCSC的相关研究给胰腺癌的发生机制和治疗策略提供了新研究思路和途径。

参考文献

- [1] Xu L. Cancer stem cell in the progression and therapy of pancreatic cancer[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2013, 18:795-802.
- [2] Clarke MF, Dick JE, Dirks PB, et al. Cancer stem cells—perspectives on current status and future directions: AACR Workshop on cancer stem cells[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(19):9339-9344.
- [3] Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, et al. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice[J]. *Nature*, 1994, 367(6464):645-648.
- [4] Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell[J].

- Nat Med*, 1997, 3(7):730-737.
- [5] Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(7):3983-3988.
- [6] Wang CH, Chiou SH, Chou CP, et al. Photothermolysis of glioblastoma stem-like cells targeted by carbon nanotubes conjugated with CD133 monoclonal antibody[J]. *Nanomedicine*, 2011, 7(1):69-79.
- [7] Li C, Heidt DG, Dalerba P, et al. Identification of pancreatic cancer stem cells[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(3):1030-1037.
- [8] Hermann PC, Huber SL, Herrler T, et al. Distinct populations of cancer stem cells determine tumor growth and metastatic activity in human pancreatic cancer[J]. *Cell Stem Cell*, 2007, 1(3):313-323.
- [9] Kabashima A, Higuchi H, Takaishi H, et al. Side population of pancreatic cancer cells predominates in TGF- β -mediated epithelial to mesenchymal transition and invasion[J]. *Int J Cancer*, 2009, 124(12):2771-2779.
- [10] Abel EV, Simeone DM. Biology and clinical applications of pancreatic cancer stem cells[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(6):1241-1248.
- [11] Maeda S, Shinchi H, Kurahara H, et al. CD133 expression is correlated with lymph node metastasis and vascular endothelial growth factor-C expression in pancreatic cancer[J]. *Br J Cancer*, 2008, 98(8):1389-1397.
- [12] Habib M, Saif MW. Pancreatic cancer stem cells: their role in pancreatic cancer patient outcomes and what is future?[J]. *JOP*, 2013, 14(4):401-404.
- [13] Li C, Wu JJ, Hynes M, et al. c-Met is a marker of pancreatic cancer stem cells and therapeutic target[J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(6):2218-2227.
- [14] Kim MP, Fleming JB, Wang H, et al. ALDH activity selectively defines an enhanced tumor-initiating cell population relative to CD133 expression in human pancreatic adenocarcinoma[J]. *PLoS ONE*, 2011, 6(6):e20636. doi: 10.1371/journal.pone.0020636.
- [15] Adikrisna R, Tanaka S, Muramatsu S, et al. Identification of pancreatic cancer stem cells and selective toxicity of chemotherapeutic agents[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(1):234-245.
- [16] Olempska M, Eisenach PA, Ammerpohl O, et al. Detection of tumor stem cell markers in pancreatic carcinoma cell lines[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2007, 6(1):92-97.
- [17] Jimeno A, Feldmann G, Suárez-Gauthier A, et al. A direct pancreatic cancer xenograft model as a platform for cancer stem cell therapeutic development[J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(2):310-314.
- [18] Rodova M, Fu J, Watkins DN, et al. Sonic hedgehog signaling inhibition provides opportunities for targeted therapy by sulforaphane in regulating pancreatic cancer stem cell self-renewal[J]. *PLoS ONE*, 2012, 7(9):e46083. doi: 10.1371/journal.pone.0046083.

- [19] 苏进, 邓小峰, 刘波, 等. Notch信号通路在胆管癌中的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(8):1175-1180.
- [20] Bao B, Wang Z, Ali S, et al. Notch-1 induces epithelial-mesenchymal transition consistent with cancer stem cell phenotype in pancreatic cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2011, 307(1):26-36.
- [21] Afelik S, Qu X, Hasrouni E, et al. Notch-mediated patterning and cell fate allocation of pancreatic progenitor cells[J]. *Development*, 2012, 139(10):1744-1753.
- [22] Wang L, Heidt DG, Lee CJ, et al. Oncogenic function of ATDC in pancreatic cancer through Wnt pathway activation and beta-catenin stabilization[J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(3):207-219.
- [23] Matsubara S, Ding Q, Miyazaki Y, et al. mTOR plays critical roles in pancreatic cancer stem cells through specific and stemness-related functions[J]. *Sci Rep*, 2013, 3:3230. doi: 10.1038/srep03230.
- [24] Sun L, Mathews LA, Cabarcas SM, et al. Epigenetic regulation of SOX9 by the NF- κ B signaling pathway in pancreatic cancer stem cells[J]. *Stem Cells*, 2013, 31(8):1454-1466.
- [25] Gupta PB, Mani S, Yang J, et al. The evolving portrait of cancer metastasis[J]. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2005, 70:291-297.
- [26] Li Y, Kong D, Ahmad A, et al. Pancreatic cancer stem cells: Emerging target for designing novel therapy[J]. *Cancer Lett*, 2013, 338(1):94-100.
- [27] Rhim AD, Mirek ET, Aiello NM, et al. EMT and dissemination precede pancreatic tumor formation[J]. *Cell*, 2012, 148(1/2):349-361.
- [28] Santamaria-Martínez A, Huelsken J. The niche under siege: novel targets for metastasis therapy[J]. *J Intern Med*, 2013, 274(2):127-136.
- [29] Wang H1, Wu J, Zhang Y, et al. Transforming growth factor β -induced epithelial-mesenchymal transition increases cancer stem-like cells in the PANC-1 cell line[J]. *Oncol Lett*, 2012, 3(1):229-233.
- [30] Hong SP, Wen J, Bang S, et al. CD44-positive cells are responsible for gemcitabine resistance in pancreatic cancer cells[J]. *Int J Cancer*, 2009, 125(10):2323-2331.
- [31] Yin T, Wei H, Gou S, et al. Cancer stem-like cells enriched in Panc-1 spheres possess increased migration ability and resistance to gemcitabine[J]. *Int J Mol Sci*, 2011, 12(3):1595-1604.
- [32] Saxena M, Stephens MA, Pathak H, et al. Transcription factors that mediate epithelial-mesenchymal transition lead to multidrug resistance by upregulating ABC transporters[J]. *Cell Death Dis*, 2011, 2:e179. doi: 10.1038/cddis.2011.61.
- [33] Park SH, Sung JH, Chung N. Berberine diminishes side population and down-regulates stem cell-associated genes in the pancreatic cancer cell lines PANC-1 and MIA PaCa-2[J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 394(1/2):209-215.
- [34] Cioffi M, Dorado J, Baeuerle PA, et al. EpCAM/CD3-Bispecific T-cell engaging antibody MT110 eliminates primary human pancreatic cancer stem cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(2):465-474.
- [35] Mueller MT, Hermann PC, Witthauer J, et al. Combined targeted treatment to eliminate tumorigenic cancer stem cells in human pancreatic cancer[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(3):1102-1113.
- [36] Chen K, Huang Y, Chen JL. Understanding and targeting cancer stem cells: therapeutic implications and challenges[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, 34(6):732-740.
- [37] Lin L, Xiong L, Wen Y, et al. Active Targeting of Nano-Photosensitizer Delivery Systems for Photodynamic Therapy of Cancer Stem Cells[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2015, 11(4):531-554.
- [38] Li L, Hao X, Qin J, et al. Antibody against CD44s inhibits pancreatic tumor initiation and postradiation recurrence in mice[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(4):1108-1118.
- [39] Balic A, Sørensen MD, Trabulo S M, et al. Chloroquine targets pancreatic cancer stem cells via inhibition of CXCR4 and hedgehog signaling[J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(7):1758-1771.
- [40] Fitzgerald TL, Lertpiriyapong K, Cocco L, et al. Roles of EGFR and KRAS and their downstream signaling pathways in pancreatic cancer and pancreatic cancer stem cells[J]. *Adv Biol Regul*, 2015. [Epub ahead of print]
- [41] Xia J, Chen C, Chen Z, et al. Targeting pancreatic cancer stem cells for cancer therapy[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1826(2):385-399.
- [42] Li SH, Fu J, Watkins D N, et al. Sulforaphane regulates self-renewal of pancreatic cancer stem cells through the modulation of Sonic hedgehog-GLI pathway[J]. *Mol Cell Biochem*, 2013, 373(1/2):217-227.
- [43] Bao B, Ali S, Ahmad A, et al. Differentially expressed miRNAs in cancer-stem-like cells: markers for tumor cell aggressiveness of pancreatic cancer[J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23(16):1947-1958.
- [44] Ma C, Huang T, Ding YC, et al. microRNA-200c overexpression inhibits chemoresistance, invasion and colony formation of human pancreatic cancer stem cells [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(6):6533-6539.
- [45] Singh BN, Kumar D, Shankar S, et al. Rottlerin induces autophagy which leads to apoptotic cell death through inhibition of PI3K/Akt/mTOR pathway in human pancreatic cancer stem cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 84(9):1154-1163.
- [46] Zhu H, Wang D, Liu Y, et al. Role of the Hypoxia-inducible factor-1 α induced autophagy in the conversion of non-stem pancreatic cancer cells into CD133+ pancreatic cancer stem-like cells[J]. *Cancer Cell Int*, 2013, 13(1):119.
- [47] Zhu H, Wang D, Zhang L, et al. Upregulation of autophagy by hypoxia-inducible factor-1 α promotes EMT and metastatic ability of CD133+ pancreatic cancer stem-like cells during intermittent hypoxia[J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(3):935-942.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 朱建伟, 熊力, 马望, 等. 胰腺癌干细胞研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(9):1304-1309. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.09.019

Cite this article as: ZHU JW, XIONG L, MA W, et al. Research progress of pancreatic cancer stem cells[J]. *Chin J Gen Surg*, 2015, 24(9):1304-1309. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.09.019