

tions for a rodent model of cerebral palsy. *Neuroscience*, 2004,129(1):141-156.

- [21] 谭洁璐,郑湘榕. 脑性瘫痪动物模型的制作与鉴定研究进展. *国际儿科学杂志*,2010,37(5):494-496.
- [22] Drobyshesky A, Derrick M, Wyrwicz AM, et al. White matter injury correlates with hypertonia in an animal model of cerebral palsy. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27(2):270-281.
- [23] Girard S, Kadhim H, Beaudet N, et al. Developmental motor

deficits induced by combined fetal exposure to lipopolysaccharide and early neonatal hypoxia/ ischemia; a novel animal model for cerebral palsy in very premature infants. *Neuroscience*, 2009,158(2):673-682.

- [24] 温林豹,陈刚. 脑瘫的外科治疗前景. *国际神经病学神经外科学杂志*,2009,36(1):48-52.
- [25] Yager JY, Ashwal S. Animal models of perinatal hypoxic-ischemic brain Damage. *Pediatr Neurol*,2009,40(3):156-167.

人脐带血来源的间充质干细胞在脑胶质瘤治疗中的应用前景

范存刚,周景儒 综述 张庆俊* 审校

北京大学人民医院神经外科,北京市 100044

摘要:人脐带血来源的间充质干细胞能够表达多种趋化因子受体,可与胶质瘤细胞分泌的各种细胞因子相互作用而向胶质瘤定向迁移。hUCB-MSCs 不仅可以通过诱导肿瘤细胞凋亡、上调抑癌基因表达、阻碍细胞周期进程和抑制肿瘤血管新生等机制发挥抗胶质瘤作用,还可通过携带治疗基因发挥更强大的抗肿瘤功效,在胶质瘤的生物治疗中具有广泛应用前景。

关键词:脑胶质瘤;胶质母细胞瘤;脐带血;间充质干细胞;基因治疗

脑胶质瘤是成人中枢神经系统最常见的原发性肿瘤。由于在发病早期向周围正常脑组织内浸润生长而在瘤床周围形成卫星灶,手术难以彻底切除。这些浸润至正常脑组织中的卫星灶往往成为肿瘤复发的根源,为此迫切需要研究能够追踪浸润此类肿瘤细胞的靶向治疗策略。随着干细胞研究的深入,能够向胶质瘤定向迁移、易于进行基因修饰的神经干细胞(neural stem cells, NSCs)引起了人们的广泛兴趣^[1],然而其临床应用却受到取材困难、数量不足、伦理和法律等诸多因素的制约。鉴于间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)也具有向脑胶质瘤定向迁移的能力,还能抑制肿瘤生长,有望成为治疗脑胶质瘤的新型种子细胞^[2]。虽然骨髓 MSCs(BM-MSCs)是 MSCs 的主要来源,但其含量较低,且随年龄增长其细胞含量和增殖能力显著下降^[3]。因此,易于分离和扩增的人脐带血来源

的间质干细胞(human umbilical cord derived mesenchymal stem cells, hUCB-MSCs)成为当前研究的热点^[4]。

1 hUCB-MSCs 的抗胶质瘤作用

近来研究发现,未经基因修饰和经过基因修饰的 hUCB-MSCs 均具有显著的抗胶质瘤作用。Kang 等^[5]发现未激活的 hUCB-MSCs 和经过细胞因子激活的 hUCB-MSCs 均对人胶质瘤细胞 U87 MG 具有显著的细胞毒作用,经过 IL-2、IL-15、GM-CSF 或其组合激活的 hUCB-MSCs 具有更强的抗肿瘤作用,提示 hUCB-MSCs 可作为直接效应细胞发挥抗胶质瘤功效。Kim 等^[6]报道携带肿瘤坏死因子相关的凋亡诱发放配体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)的 hUCB-MSCs 能明显抑制肿瘤生长并延长荷瘤小鼠生存期,提示 hUCB-MSCs 可作为胶质瘤基因治疗的有效载体,通过

基金项目:国家自然科学基金青年项目(项目编号:81001009)

收稿日期:2011-1-25;**修回日期:**2011-12-07

作者简介:范存刚(1978-),男,硕士,主治医师,主要研究方向:干细胞移植治疗中枢神经系统疾病。

* **通讯作者:**张庆俊,电话 010-88326468,电子邮箱 zhangqjhb@yahoo.com

TRAIL 诱导细胞凋亡而发挥抗肿瘤作用。此外,放射治疗还可进一步增强 hUCB-MSCs 介导的 TRAIL 胶质瘤杀伤能力^[7]。Ryu 等^[8]发现,表达改良白介素 12 (modified interleukin-12, IL12M) 的 hUCB-MSCs 抗肿瘤效果明显优于表达 TRAIL 者。该研究表明,与 TRAIL 介导的肿瘤细胞直接杀伤作用相比,IL12M 介导的胶质瘤免疫治疗可能是更为理想的治疗策略。

2 hUCB-MSCs 向胶质瘤定向迁移的机制

hUCB-MSCs 向胶质瘤细胞定向迁移、追踪浸润至正常脑组织内的微卫星灶是其靶向治疗的基础。业已证实,胶质瘤细胞能够表达和释放多种趋化因子、生长因子和血管生成因子等可溶性因子,这些因子与 hUCB-MSCs 表面受体的相互作用可能是后者趋瘤迁移的主要机制。

2.1 IL-8 生长因子相关癌基因及其受体

IL-8 是趋化因子 CXC 亚家族的一员,由激活的单核细胞和巨噬细胞分泌,可促进中性粒细胞、嗜碱性粒细胞和 T 淋巴细胞定向迁移^[9]。生长因子相关癌基因 (growth-related oncogene, GRO- α) 也是 CXC 亚家族的一员,可与 IL-8 的受体 CXCR-2 相结合。新近研究表明,hUCB-MSCs 向人胶质瘤细胞 (U-87 MG、LN18、U138 和 U251) 的定向迁移能力显著强于向胃癌 (KATO III)、肺癌 (A549) 和肝癌 (LC/PRF/5) 等肿瘤细胞的迁移能力,究其原因可能与胶质瘤细胞中 IL-8 和 GRO- α 高水平表达有关^[10]。研究者还发现,hUCB-MSCs 向 U-87 MG 细胞或重组 IL-8 的迁移能力显著高于 BM-MSCs,考虑与 hUCB-MSCs 中 IL-8 的两种受体 CXCR1 (IL-8 RA) 和 CXCR2 (IL-8 RB) 表达水平较高有关^[10]。敲除胶质瘤细胞的 IL-8 基因或 hUCB-MSCs 中的 CXCR1 基因后 hUCB-MSCs 的定向迁移能力减弱,转染 CXCR1 后 hUCB-MSCs 向胶质瘤的迁移能力以增强,提示 CXCR1 是增强 hUCB-MSCs 向胶质瘤趋化的关键因子^[11]。还有研究表明,放射治疗使 hUCB-MSCs 向胶质瘤趋化性迁移的能力增强与放疗后胶质瘤细胞 IL-8 表达增高和 hUCB-MSCs IL-8 受体表达上调有关^[7]。

2.2 血小板衍生生长因子及其受体

有研究者发现,hUCB-MSCs 向胶质瘤细胞 SNB19 的迁移能力与胶质瘤细胞中血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 表达水平有关。微环境中的 PDGF-D 浓度梯度是引导

hUCB-MSCs 向胶质瘤迁移的关键,hUCB-MSCs 表达 PDGF 受体也是定向迁移所必须的。鉴于胶质瘤细胞 PDGF 表达水平的下调并不能完全抑制 hUCB-MSCs 向胶质瘤的迁移,故认为 PDGF 并非是引导 hUCB-MSCs 向胶质瘤定向迁移的唯一趋化因子^[12]。

2.3 基质细胞衍生因子-1 α 及其受体

基质细胞衍生因子-1 α (stromal cell-derived factor-1 α , SDF-1 α) 是包括胶质瘤在内的多种肿瘤细胞募集 MSCs 的关键分子。Park 等^[13]发现,过度表达 SDF-1 α 的受体 CXCR4 可使 hUCB-MSCs 向脑胶质瘤的定向迁移的能力增强,以抗 SDF-1 α 封闭 SDF-1 α 或以 AMD3100 阻断 CXCR4 均可使 hUCB-MSCs 向脑胶质瘤迁移的能力丧失。由此可见,SDF-1 α /CXCR4 是 hUCB-MSCs 向胶质瘤迁移的关键信号分子,CXCR4 的过度表达可用于 hUCB-MSCs 为载体的胶质瘤基因治疗。

3 hUCB-MSCs 的抗肿瘤作用机制

3.1 直接细胞毒作用

在研究 BM-MSCs 对胶质瘤有直接细胞毒作用的基础上,Kang 等对更加易于获得和扩增的 hUCB-MSCs 抗胶质瘤作用进行了研究^[14,15]。他们发现,未激活的 hUCB-MSCs 和经细胞因子 (IL-22、IL-15、GM-CSF 或其组合) 激活的 hUCB-MSCs 均具有显著的抗胶质瘤 (U87 MG) 作用,但后者的细胞毒作用显著高于前者,这可能与后者分泌较多的免疫反应相关蛋白 (如 IL-4、IFN- γ) 有关^[15]。

3.2 诱导细胞凋亡

caspase-3 是细胞凋亡的执行者,其表达水平与细胞凋亡程度密切相关^[16]。CD133 + 的胶质瘤对放疗和化疗具有很强的抵抗力,往往成为肿瘤复发的根源^[17]。新近研究发现,与单一 hUCB-MSCs 相比,混合 hUCB-MSCs 使 CD133 + 的 C6 胶质瘤细胞比例下降程度和 caspase-3 表达水平升高程度均明显高于前者,提示后者具有更好的抗胶质瘤功效,这可能与混合 hUCB-MSCs 能够分泌更高浓度的免疫因子 IL-2 和 IFN- γ 有关^[18]。

X-连锁凋亡抑制蛋白 (X chromosome linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP) 是内源性凋亡抑制蛋白家族中最强的半胱氨酸天门冬氨酸蛋白酶抑制物,也是分子结构研究得最清楚的凋亡抑制蛋白家族成员。XIAP 在包括脑胶质瘤在内的各种恶性肿瘤中表达均上调,可促进肿瘤细胞的生存、生

长、侵袭和转移。体外研究发现,与 hUCB-MSCs 共培养的胶质瘤细胞(SNB19 和 U251)增殖受抑可能与 hUCB-MSCs 使肿瘤细胞 XIAP 表达下调并激活 caspase-3 和 caspase-9、导致胶质瘤细胞凋亡有关^[19]。治疗裸鼠脑胶质瘤(U251 和 5310)的体内研究发现,对 XIAP 有负性调节作用的线粒体二聚体蛋白 Smac/DIABLO 同时出现在胶质瘤细胞核内,提示 hUCB-MSCs 可能是通过抑制 XIAP 表达和激活 Smac/DIABLO 途径诱导细胞凋亡的。由此可见,hUCB-MSCs 对胶质瘤的抑制作用既与 caspase 活化诱导的细胞凋亡有关,又与 Akt 的下调和线粒体凋亡因子的有关^[19]。此外,hUCB-MSCs 还可通过 Fas 介导的 caspase-8 活化使人胶质瘤细胞 SNB19 发生细胞凋亡样细胞死亡^[12]。

3.3 影响抑癌基因表达

PTEN 基因(phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten),第 10 号染色体缺失的磷酸脂酶和张力蛋白同源基因)是包括胶质母细胞瘤在内的人类多种癌症的肿瘤抑制基因,也是 PI3K/Akt 信号通路的一个主要负调控子。Dasari 等^[20]的研究表明,hUCB-MSCs 可使胶质瘤细胞(SNB19、U251、4910 和 5310)PTEN 基因表达上调,导致肿瘤细胞的迁移能力下降、创伤愈合能力受抑。体内研究证实,胶质瘤生长受抑主要与 PTEN 上调引起的 XIAP、Akt 和 PI3K 信号通路分子的下调有关。

3.4 阻碍细胞周期进程

正常的细胞周期进程需要细胞周期素的序贯表达。细胞周期素 D1 的过度表达可见于包括脑胶质瘤在内的各种癌症,其表达水平与肿瘤的恶性程度、侵袭性和患者的预后密切相关。细胞周期素 D1 可加速细胞周期进程,使细胞从 G1 期进入 S 期,使细胞增殖加速。研究发现,hUCB-MSCs 能够使胶质母细胞瘤细胞(U251 和 5310)停滞在 G0-G1 期,导致 S 期和 G2-M 期的细胞数目减少,细胞周期调控蛋白的表达水平也下降,这可能与 hUCB-MSCs 使 D1/Cdk4 和 cyclin D1/Cdk6 两种复合物灭活引起细胞周期进程停滞有关^[21]。此外,Jiao 等^[20]也发现静脉和瘤内注射的 hUCB-MSCs 均能使 C6 胶质瘤的细胞周期素 D1 表达水平降低并抑制肿瘤生长。

3.5 抑制血管新生

血管新生包括现有血管的新侧枝形成或重新塑形,这是胶质瘤血管形成的主要途径。近来研究

表明,hUCB-MSCs 可使胶质瘤细胞(SNB19、U251、5310)的 FAK 和整合素 $\alpha\beta3$ 的表达水平下调,导致 Ang1、VEGF 和 Akt 等血管生成基因表达下调,从而抑制胶质瘤血管形成和肿瘤生长^[20]。此外,Jiao 等^[20]也观察到,经静脉和瘤内注射 hUCB-MSCs 均能有效抑制裸鼠胶质瘤(C6)血管新生和肿瘤生长。

4 以 hUCB-MSCs 为载体的基因治疗

4.1 肿瘤杀伤基因治疗

TRAIL 是近年来发现的可诱导肿瘤细胞凋亡的 TNF 家族中的一员,其最大优点是可以选择性诱导肿瘤细胞凋亡而对正常细胞没有毒副作用。以腺病毒修饰后携带 TRAIL 的 hUCB-MSCs 能够向胶质瘤定向迁移,显著抑制肿瘤生长并延长荷瘤小鼠生存期,提示 hUCB-MSCs 有望成为呈递治疗基因的有效载体^[6]。作为脑胶质瘤传统治疗方法之一的放射治疗还可通过上调死亡受体 5 和诱导 caspase 活化方式增强分泌 TRAIL 的 hUCB-MSCs 肿瘤杀伤效应,二者在促进肿瘤细胞凋亡方面具有协同效应^[7]。

4.2 免疫基因治疗

Ryu 等^[8]发现,经重组腺病毒和 4HP4 基因修饰、表达 IL12M 的 hUCB-MSCs 能够向胶质瘤定向迁移、明显抑制肿瘤生长并延长荷瘤小鼠的生存期。经过治疗的小鼠中有 70% 生存期超过 90 天,明显优于表达 TRAIL 的 hUCB-MSCs 的治疗效果(全部小鼠均在 30 天内死亡)^[6],提示 IL12M 介导的肿瘤免疫治疗较 TRAIL 介导的肿瘤细胞直接杀伤作用的疗效更为显著。由于治疗组 vWF 阳性内皮细胞显著减少而 TUNEL 阳性细胞显著增加,作者认为 hUCB-MSCs-IL12M 主要通过抗血管新生和诱导细胞凋亡而发挥治疗作用^[8]。向 hUCB-MSCs-IL12M 治愈的小鼠同侧和对侧大脑半球内再次注射 GL26 胶质瘤细胞后无肿瘤形成,而 CD4 + T 细胞、CD8 + T 细胞和分泌 IFN- γ 特异性 T 细胞均显著增高,提示 hUCB-MSC-IL12M 治疗能有效地诱导 CD4 + T 细胞和 CD8 + T 细胞向肿瘤部位浸润,形成肿瘤特异性 T 细胞免疫记忆并发挥长期的抗肿瘤作用^[8]。由此可见,此治疗策略不仅可以消除原发灶,而且可预防肿瘤复发或转移。

5 总结与展望

近年来,易于分离和扩增的 hUCB-MSCs 在治疗脑胶质瘤的实验性研究中显示出令人鼓舞的应用前景。胶质瘤细胞可通过分泌多种趋化因子与

hUCB-MSCs 特定受体相互作用而发挥募集 hUCB-MSCs 的作用。通过对 hUCB-MSCs 定向迁移机制的深入研究,有助于通过基因转染等方法增强 hUCB-MSCs 趋瘤效应, hUCB-MSCs 与特定治疗基因相结合可进一步提高靶向治疗作用。鉴于国内外脐带血贮存干细胞库的广泛建立,相信搭载特定治疗基因的 hUCB-MSCs 必将在胶质瘤的靶向治疗中有广阔的应用前景。

参 考 文 献

- [1] Ehtesham M, Kabos P, Gutierrez MA, et al. Induction of glioblastoma apoptosis using neural stem cell-mediated delivery of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand. *Cancer Res*, 2002, 62(24): 7170-7174.
- [2] 范存刚, 周景儒, 张庆俊. 间充质干细胞在脑胶质瘤实验性靶向治疗中的应用. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2010, 37(1): 22-25.
- [3] Rao MS, Mattson MP. Stem cells and aging: expanding the possibilities. *Mech Ageing Dev*, 2001, 122(7): 713-734.
- [4] 戴毅, 孙爱红, 范存刚, 等. 间充质干细胞对神经胶质瘤趋化能力研究. *神经解剖学杂志*, 2005, 21(1), 45-49.
- [5] Kang SG, Jeun SS, Lim JY, et al. Cytotoxicity of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells against human malignant glioma cells. *Childs Nerv Syst*, 2008, 24(3): 293-302.
- [5] Kim SM, Lim JY, Park SI, et al. Gene therapy using TRAIL-secreting human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells against intracranial glioma. *Cancer Res*, 2008, 68(23): 9614-9623.
- [6] Kim SM, Oh JH, Park SA, et al. Irradiation enhances the tumor tropism and therapeutic potential of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-secreting human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in glioma therapy. *Stem Cells*, 2010, 28(12): 2217-2228.
- [6] Ryu CH, Park SH, Park SA, et al. Gene therapy of intracranial glioma using interleukin 12-secreting human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells. *Hum Gene Ther*, 2010, 122(6): 733-743.
- [7] Wuyts A, Proost P, Lenaerts JP, et al. Differential usage of the CXC chemokine receptors 1 and 2 by interleukin-8, granulocyte chemotactic protein-2 and epithelial-cell-derived neutrophil attractant-78. *Eur J Biochem*, 1998, 255(1): 67-73.
- [8] Kim DS, Kim JH, Lee JK, et al. Overexpression of CXC chemokine receptors is required for the superior glioma-tracking property of umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev*, 2009, 18(3): 511-519.
- [9] Kim SM, Kim DS, Jeong CH, et al. CXC chemokine receptor 1 enhances the ability of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells to migrate toward gliomas. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 407(4): 741-746.
- [10] Gondi CS, Veeravalli KK, Gorantla B, et al. Human umbilical cord blood stem cells show PDGF-D-dependent glioma cell tropism in vitro and in vivo. *Neuro Oncol*, 2010, 12(5): 453-465.
- [11] Park SA, Ryu CH, Kim SM, et al. CXCR4-transfected human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells exhibit enhanced migratory capacity toward gliomas. *Int J Oncol*, 2011, 38(1): 97-103.
- [12] Kang SG, Jeun SS, Lim JY, et al. Cytotoxicity of rat marrow stromal cells against malignant glioma cells. *Childs Nerv Syst*, 2005, 21(7): 528-538.
- [13] Kang SG, Jeun SS, Lim JY, et al. Cytotoxicity of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells against human malignant glioma cells. *Childs Nerv Syst*, 2008, 24(3): 293-302.
- [14] Shinoura N, Muramatsu Y, Yoshida Y, et al. Adenovirus-mediated transfer of caspase-3 with Fas ligand induces drastic apoptosis in U-373MG glioma cells. *Exp Cell Res*, 2000, 256(2): 423-433.
- [15] Cho DY, Lin SZ, Yang WK, et al. The role of cancer stem cells (CD133(+)) in malignant gliomas. *Cell Transplant*, 2011, 20(1): 121-125.
- [16] Jiao H, Yang B, Guan F, et al. The mixed human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells show higher antitumor effect against C6 cells than the single in vitro. *Neurol Res*, 2011, 33(4): 405-414.
- [17] Dasari VR, Velpula KK, Kaur K, et al. Cord blood stem cell-mediated induction of apoptosis in glioma downregulates X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP). *PLoS One*, 2010, 5(7): e11813.
- [18] Dasari VR, Kaur K, Velpula KK, et al. Upregulation of PTEN in glioma cells by cord blood mesenchymal stem cells inhibits migration via downregulation of the PI3K/Akt pathway. *PLoS One*, 2010, 5(4): e10350.
- [19] Velpula KK, Dasari VR, Tsung AJ, et al. Regulation of glioblastoma progression by cord blood stem cells is mediated by downregulation of cyclin D1. *PLoS One*, 2011, 6(3): e18017.
- [20] Jiao H, Guan F, Yang B, et al. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells inhibit C6 glioma via downregulation of cyclin D1. *Neurol India*, 2011, 59(2): 241-247.
- [21] Dasari VR, Kaur K, Velpula KK, et al. Downregulation of

Focal Adhesion Kinase (FAK) by cord blood stem cells inhibits angiogenesis in glioblastoma. Aging (Albany NY),

2010, 2(11): 791-803.

胶质瘤干细胞基础与临床研究进展

孙建军^{1,2} 综述 李长栋^{1,2} 荔志云^{1*} 申校

1. 兰州军区兰州总医院神经外科, 甘肃 兰州 730050

2. 兰州大学第二临床医学院, 甘肃 兰州 730000

摘要: 胶质瘤干细胞具有与干细胞增殖、分化和自我更新等干细胞特性, 突变后可诱发肿瘤发生。其选择性对 CD133、Nestin 等高表达, 在胶质瘤组织、胶质瘤细胞系中对胶质瘤干细胞进行分离、培养并诱导分化, 对胶质瘤, 特别是恶性胶质瘤的内环境等生物学行为进行深入研究, 为胶质瘤在临床诊断、治疗等方面提供分子生物学、细胞生物学方面的依据。

关键词: 胶质瘤; 干细胞; 胶质瘤干细胞; 神经干细胞

胶质瘤(glioma)是原发性脑上皮细胞肿瘤, 尤其是 WHO III-IV 级属恶性胶质瘤, 其在临床上中具有发病率高、复发率高、死亡率高、生存质量低和治疗效果不理想等特点。近年来随着分子生物学、细胞生物学等相关学科的发展, 有不少学者提出了胶质瘤干细胞(Glioma Stem Cells, GSCs)学说, 并在此方面做了大量深入的研究。本文将对干细胞在胶质瘤基础与临床方面的研究进展进行总结综述。

1 神经干细胞(Neural stem cells, NSCs)

神经系统的一个基本特征就是大脑神经元在胚胎期和出生后早期发生; 一旦这些细胞脱离脑室层, 他们就处于一种不可逆的分裂期后状态。其结果就是任何大脑损伤所导致的细胞丧失都不可能通过相邻区域神经元的复制来弥补, 这对于神经系统损伤, 尤其是肿瘤、外伤、退行性变等患者来说是十分残酷的。近年来, 在神经再生领域内许多研究都集中于不遵循成人神经细胞不可再分裂法则的神经细胞, 并且发现了几种有可能再生能力的神经元^[1], 其存在于成人侧脑室的脑室下层, 为一薄层上皮细胞, 该细胞除了能生成室管膜细胞, 还能生成神经元细胞和胶质细胞。有研究将神经元移植于受损的大脑, 是一种有希望的治疗方法, 但世界上对该方法治疗仍存在较大争议。在神经科疾

病研究中, 一条获得足够细胞来进行治疗及神经修复的途径就是应用干细胞及祖细胞^[2]。干细胞的定义特征为通过不对称分裂而具有分化成任何一种细胞的能力, 其主要来源是胚胎。目前争议较少的是使用成人组织的干细胞, 已经从哺乳类动物大脑及脊髓中发现并分离出多能干细胞, NSCs 可能是发生上较晚产生的神经元的来源。成人中枢神经系统干细胞能生成血细胞^[3], 而成人骨髓中的细胞也能生成神经细胞^[4]。因此, 这些成人干细胞的存活与否, 依赖于维持其局部环境, 而不是这些细胞的内在特征。然而, 损伤诱导的微环境修饰对于获得成人干细胞表型的多样性可能是必需的^[5]。

中枢神经系统肿瘤干细胞研究的是, 找到并鉴定 GSCs 及其特异性表面标志物, 并通过改变神经干细胞及肿瘤干细胞的恶性分化增殖潜能, 达到治疗肿瘤的目的。

2 胶质瘤干细胞(Glioma Stem Cells, GSCs)

2.1 GSCs 的提出与起源假说

所有的肿瘤组织并不是由单纯、均一的肿瘤细胞所组成的, 在肿瘤组织中不同的细胞具有不同的增殖、分化、浸润和转移能力, 亦即肿瘤的异质性。其中存在少数担当着干细胞角色的肿瘤细胞具有干细胞的基本特性: 包括自我更新能力、无限的增

收稿日期: 2011-10-11; 修回日期: 2011-11-29

作者简介: 孙建军(1981-), 男, 主治医师, 硕士, 主要从事胶质瘤基础与临床研究工作。

* 通讯作者: 荔志云*(1963-), 男, 教授、主任医师, 硕士, 主要从事胶质瘤及颅脑外伤基础与临床研究工作,