

# 胶质瘤干细胞及其靶向治疗研究

王栋良 陈谦学

**摘要** 胶质母细胞瘤是中枢神经系统的原发肿瘤,其恶性程度高、预后差、治疗棘手。研究发现胶质瘤干细胞是胶质母细胞瘤放化疗抵抗、侵袭转移的根源。其中 CD133 阳性的胶质瘤干细胞会产生持续的高强度的放、化疗抵抗性;很多信号通路如 Notch、Shh、血管内皮生长因子(VEGF)、STAT3、BMP 等对于调控胶质瘤干细胞的自我更新和多向分化是必需的,亦和胶质母细胞瘤治疗抵抗有关;胶质母细胞瘤微环境主要由微脉管系统和肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)构成,VEGF 水平和微脉管系统与肿瘤生长息息相关。以胶质瘤干细胞为靶点的治疗策略主要包括两方面,一是消除维持其多能性的细胞表面标记和特定信号转导通路,二是改变胶质瘤干细胞与其周围微环境的相互作用,主要指血管生成和免疫豁免方面。这些以胶质瘤干细胞为靶点的治疗策略正在为人们所认识,并逐渐受到重视,为胶质瘤的治疗带来了希望。

**关键词** 胶质母细胞瘤 胶质瘤干细胞 信号转导通路 表面标记 微环境

**中图分类号** R739.41;R730.264

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.11.002

胶质母细胞瘤是中枢神经系统最常见、恶性程度最高的原发脑肿瘤。标准的治疗策略包括最大程度的外科手术切除,术后辅以放、化疗,即使这样,患者的中位生存期也仅为 15~19 个月,主要原因是胶质母细胞瘤的患者术后几乎无一例外的全部复发<sup>[1]</sup>。近来研究发现胶质母细胞瘤来源的胶质瘤干细胞能增加肿瘤细胞的放、化疗抵抗性,表明胶质瘤干细胞的存在似乎才是胶质母细胞瘤治疗失败、极易复发的根源。因此胶质瘤干细胞被认为是治疗胶质母细胞瘤的一个新靶点,杀灭胶质瘤干细胞才是治疗胶质母细胞瘤的关键。

2001 年 Reya 等发现恶性肿瘤呈浸润性生长、局部复发和远处转移的特点与干细胞基本特征十分相似,推测肿瘤是干细胞增殖分化失调而产生的,从而提出了肿瘤干细胞学说。胶质瘤干细胞(glioma stem cells, GSCs)的报道最早见于 2002 年, Ignatova 等发现皮质的胶质瘤存在神经干细胞样细胞,该细胞在体外能形成神经干细胞样克隆,并表达巢蛋白(nestin)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)和胶质纤维酸性蛋白(GFAP)等,部分细胞还有双向分化的能力。随后, Singh 等从不同类型的胶质瘤组织标本中分离出少量这样的细胞,它们能特异性的表达 CD133 和 nestin,并具有自我增殖、多向分化的潜能。动物移植瘤实验进

一步证实,胶质瘤内的这类 CD133 阳性胶质瘤细胞是“肿瘤起始细胞”,少量接种即可在裸鼠体内重建原发肿瘤<sup>[2]</sup>。此后国内研究者也成功地从人脑胶质瘤细胞系及胶质瘤手术标本中分离培养出少数具有干细胞特性的 CD133 阳性胶质瘤细胞,并证实该细胞群呈悬浮球生长,具有自我更新、多向分化及致瘤能力等肿瘤干细胞特性<sup>[3]</sup>。

## 一、胶质母细胞瘤的治疗抵抗与胶质瘤干细胞

目前胶质母细胞瘤治疗面临的一个最大难题是术后复发,复发后的胶质母细胞瘤会产生更强的放、化疗抵抗,可能原因是复发的肿瘤中含有更多的胶质瘤干细胞的缘故<sup>[4]</sup>。胶质瘤干细胞有助于肿瘤复发和产生治疗抵抗的机制颇多,如 DNA 损伤应答结构的改变、低氧微环境、Notch 信号通路以及多重耐药机制等。

1. GSCs 的放射抵抗:放射治疗是胶质母细胞瘤治疗的一个有效选择,其机制是诱导 DNA 损伤。目前胶质母细胞瘤中放疗抵抗的潜在机制依然不十分清楚。Bao 等观察到放疗后 CD133 阳性的胶质瘤干细胞依然存在,而 CD133 阴性的细胞对电离辐射更敏感,其机制是受到辐射后 CD133 阳性的细胞优先激活 DNA 损伤检控点,因此能更有效地修复 DNA 损伤,同时 Chk1 和 Chk2 检控点激酶的抑制剂能恢复 CD133 阳性胶质瘤干细胞的辐射敏感度<sup>[5]</sup>。替莫唑胺(TMZ),一种普遍应用的烷化剂类药物,在细胞内经历一系列 pH 值依赖的水解过程转化为有活性化合物 5-(3-甲基三氮烯-1-基)咪唑-4-酰胺,然后再通过与鸟嘌呤的第 6 位氧原子产生主要的

作者单位:430060 武汉大学人民医院神经外科

通讯作者:陈谦学,博士,主任医师,教授,博士生导师,电子信箱:

chenqx666@sohu.com

DNA 甲基化作用或者与鸟嘌呤的第 7 位氮原子发生次要的附加性甲基化作用引起 DNA 损伤。甲基化产物引起 DNA 基底错配修复的恶性循环,导致 DNA 双链断裂以致最终细胞死亡。越来越多的证据表明,有近 80% 的胶质母细胞瘤患者表达 O6 - 甲基鸟嘌呤 - DNA 甲基转移酶 (MGMT),而 MGMT 的功能是修复损伤的 DNA 区 O6 - 甲基鸟嘌呤至正常的鸟嘌呤<sup>[6]</sup>。研究发现 MGMT 启动子甲基化的胶质母细胞瘤患者规范服用烷化剂后,患者的无进展生存期和总的存活率得到一定提高,而干扰素联合 TMZ 处理 MGMT 阳性的胶质瘤干细胞后,杀伤效应能提高至 60% 左右<sup>[7]</sup>。

2. 很多信号通路如 Notch、Shh、受体酪氨酸激酶 (RTK) 等,都和胶质母细胞瘤治疗抵抗有关:抑制 Notch 信号通路的  $\gamma$  分泌酶抑制剂 (GSI) 能增强胶质瘤干细胞对辐射的敏感度。研究显示 Shh - GLI 信号通路能调控 CD133 阳性的胶质瘤干细胞的多能性,而 Shh 的拮抗剂如环巴胺等,则在胶质瘤干细胞增殖和凋亡方面,与替莫唑胺有协同效应<sup>[8]</sup>。通常胶质母细胞瘤中 RTKs 会异常激活,如神经祖细胞亚型中的血小板衍生生长因子受体 (PDGFR) 和间叶细胞亚型中的表皮生长因子受体 (EGFR) 等,许多 RTKs 和相关的信号通路是共激活的,所以仅针对单一的 RTKs 会使治疗的效果大打折扣<sup>[9]</sup>。别的信号通路如氨基末端激酶 (JNK) 也有助于胶质母细胞瘤的化学抵抗,其机制大多是通过上调 MGMT 的表达来实现的<sup>[10]</sup>。

3. 环境因素如局部细胞因子、低氧等是胶质母细胞瘤微环境中非常重要的方面,通常和不良的预后有关:在这些外部环境因素之中,低氧被认为是胶质瘤干细胞化疗抵抗的一个重要原因。一项新的研究显示胶质瘤干细胞被定位在瘤块中心,其数量的增加是沿着肿瘤内的乏氧梯度进行的<sup>[11]</sup>。低氧条件下通过激活缺氧诱导因子  $2\alpha$  (HIF -  $2\alpha$ ) 有利于保持胶质瘤干细胞的未分化状态,而且化疗抵抗相关的标志物如基质金属蛋白酶抑制剂 1 (TIMP - 1) 和 MGMT 等,在位于瘤块核心区的胶质瘤干细胞中也是高表达的,这也在一定程度上增加了细胞的化学抵抗性。复发胶质母细胞瘤表现出的多重耐药,一个原因可能是胶质瘤干细胞能通过增加 ATP 结合盒 (ABC) 转运体的表达来降低药物摄取或增加药物排出,研究表明 PTEN/PI<sub>3</sub>K/Akt 信号通路能调节胶质瘤干细胞中 ABCG2 的活性,同时也显示 PTEN 的缺失或者经

TMZ 治疗后胶质瘤干细胞群数量会增加<sup>[12]</sup>。另一个原因是胶质瘤干细胞死亡信号通路的异常,如抗凋亡蛋白的上调或者前凋亡因子的下调<sup>[13]</sup>。

## 二、以胶质瘤干细胞为靶点的治疗

1. 以胶质瘤干细胞表面标记为治疗靶点:CD133 是胶质瘤干细胞和神经干细胞的最典型的细胞表面标记之一。胶质母细胞瘤中 CD133 阳性的细胞显示了癌症干细胞样特征,而且胶质瘤干细胞中 CD133 的高表达是众所周知的。研究证实胶质瘤高表达 CD133 的患者通常预后很差<sup>[14]</sup>。Brescia 等<sup>[15]</sup>报道在人胶质母细胞瘤来源的干细胞球中,通过短发卡 RNA 来干扰 CD133 的表达能够破坏干细胞球的自我更新和致瘤能力。Wang 等<sup>[16]</sup>研究发现用抗 CD133 单克隆抗体标记的碳纳米管治疗胶质母细胞瘤,然后用近红外激光照射能选择性地以 CD133 阳性的胶质母细胞瘤细胞为靶点,碳纳米管引起的光热效应能杀死靶细胞。最近,Emlet 等<sup>[17]</sup>报道 EGFR III 和 CD133 是高度共表达的,EGFR III 和 CD133 均阳性的胶质瘤干细胞群有高度的自我更新和致瘤能力,用双特异性抗体消除 EGFR III 和 CD133 双阳的细胞群能够降低移植瘤细胞的致瘤能力,其导致的联合效应优于那些仅仅针对单一抗原表位的试剂。

L1 细胞黏附分子 (L1CAM、CD171) 是一个细胞存活的调节因子,在 CD133 阳性的胶质瘤干细胞上优先表达。Bao 等<sup>[18]</sup>报道胶质瘤细胞的体外实验中,敲低短发夹 RNA (shRNA) 调控的 L1CAM 能减少细胞球的形成,并诱导 CD133 阳性细胞凋亡。在异体种植到免疫缺陷小鼠之前,敲低 CD133 阳性胶质瘤细胞的 L1CAM,能显著抑制肿瘤发生、延长荷瘤小鼠的存活时间。从机制上来看,在 CD133 阳性胶质瘤细胞中,L1CAM 的敲低下调了 bHLH 转录因子的表达同时上调 p21WAF1/CIP1 肿瘤抑制子的表达。因此 L1CAM 可能是胶质瘤干细胞的一个特殊治疗靶点,可以改善胶质母细胞瘤或别的脑肿瘤的预后。然而,诸多研究工作都是基于 CD133 能够染色识别的情况,新近的研究表明不能仅仅把 CD133 阳性的肿瘤细胞认定为胶质瘤干细胞,因为不是所有的胶质瘤干细胞都表达 CD133,目前 CD133 阴性胶质瘤干细胞驱动的胶质母细胞瘤亚群已经被鉴定出来。因此有必要确定更多理想的胶质瘤干细胞标志物,这样不仅可以提高对胶质瘤干细胞的认知,而且可以帮助我们寻找更多有效的针对这些靶点的治疗方法。

2. 以胶质瘤干细胞的信号通路为治疗靶点:信号

通路,如 Notch、Shh、VEGF、STAT3 和 BMP 等对于调节胶质瘤干细胞的自我更新和分化是很重要的。因此,以这些信号通路及其受体为靶点,对胶质母细胞瘤的治疗有很大潜力。Notch 信号通路能提高神经干细胞的存活与增殖能力同时能抑制干细胞分化。Fan 等<sup>[21]</sup>报道在体外实验中通过 GSI 抑制 Notch 信号的激活会导致增殖减弱、神经分化增强,CD133 阳性的细胞数目大量减少;而体内实验中肿瘤形成能力下降<sup>[19]</sup>。Shh 信号通路在胶质母细胞瘤和细胞系中都高度表达,而 Shh 配体在胶质母细胞瘤来源的神经球中亦有表达。体外实验中用 Shh 抑制剂环巴胺处理胶质母细胞瘤来源的神经细胞球能抑制新神经球的形成;而体内实验中,有活力的胶质母细胞瘤细胞进行 Shh 阻滞,然后注射到免疫缺陷小鼠的颅内,结果不能形成肿瘤<sup>[20]</sup>。STAT3 信号通路保持胶质母细胞瘤的性状,其机制是通过上调 TLR9 的表达来实现的,Herrmann 等<sup>[21]</sup>报道用 CpG 配体(CpG ODN)刺激 TLR9,能激活 STAT3 信号通路并促进 GSC 的生长,而 TLR9 沉默会抑制胶质瘤干细胞的进展。

除了以胶质瘤干细胞多能性为靶点,诱导胶质瘤干细胞分化是另一个策略。Piccirillo 等<sup>[22]</sup>报道激活 BMP 信号通路能够促使胶质瘤干细胞分化,在人胶质母细胞瘤荷瘤鼠中应用 BMP4 能诱导 CD133 阳性的胶质瘤干细胞分化,并能显著减慢 CD133 阳性的胶质瘤干细胞球形成的速度,经 BMP4 处理的胶质母细胞瘤细胞异种移植到小鼠后,与对照组相比,形成的肿瘤块体积较小并且宿主的总体生存时间得到了延长。刘静等<sup>[23]</sup>研究发现紫草素能抑制胶质瘤干细胞的干性维持,促进其分化。因此,BMP4 可能是胶质瘤发生的一个关键的负性调节器,作为一个非细胞毒性因子,可以和其他干细胞治疗药物联合应用。

3. 以肿瘤微环境为治疗靶点:肿瘤微环境是保持胶质瘤干细胞多能性不可或缺的,有望成为治疗胶质母细胞瘤的一个新靶点。胶质母细胞瘤微环境主要由微脉管系统和肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)构成。VEGF 水平和微脉管系统与肿瘤生长息息相关,目前科研工作者已经研发了数个以 VEGF 为靶点的药物如贝伐单抗、花茎甘蓝(calabrese)等,以及一系列评估抗血管生成治疗的效果和预后的技术如靶向分子成像技术等<sup>[24]</sup>。用贝伐单抗处理异种移植 U87 细胞的荷瘤小鼠,结果发现 CD133、Nestin 双阳性的肿瘤干细胞数目减少、微脉管密度下降以及肿瘤生长抑制等现象。很多研究报道显示 TAMs 在胶质母细胞瘤

中含量丰富,是肿瘤微环境的重要组成部分,M2 型 TAMs 通过促进新血管形成促进胶质母细胞瘤生长,在肿瘤进展中扮演肿瘤支持者的角色。近年来,Zhou 等<sup>[25]</sup>报道胶质瘤干细胞分泌骨膜蛋白(POSTN)来募集 TAMs,以支持胶质母细胞瘤的增殖。在胶质瘤干细胞中沉默 POSTN 能显著减小 TAMs 密度、抑制肿瘤生长、延长荷瘤小鼠的生存时间。这些研究表明在胶质母细胞瘤的治疗中,以胶质瘤干细胞与其微环境的相互作用为靶点的治疗策略也是一个选择。

### 三、展 望

胶质母细胞瘤是一个极具挑战性的疾病,近些年在改善患者预后、延长生存时间方面迟迟没有太大进展,其主要原因可能是胶质瘤干细胞在胶质母细胞瘤的放化疗抵抗、侵袭转移中起重要作用而又能逃避打击。深入理解胶质瘤的起源和发生的分子生物学机制对于从根本上采取合适的治疗手段是必要的。直接以胶质瘤干细胞和其微环境为靶点,对于从源头上消除胶质瘤的发生和复发是一个可行的策略。

#### 参考文献

- Grossman SA, Bataia JF. Current management of glioblastoma multiforme[J]. *Semin Oncol*,2004,31(5): 635-644
- Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, et al. Identification of human brain tumour initiating cells[J]. *Nature*,2004,432(7015):396-401
- 朱玉德,季晓燕,黄强,等.人脑胶质瘤干细胞初步研究[J]. *中华神经外科杂志*,2007,23(2):127-130
- Auffinger B, Spencer D, Pytel P, et al. The role of glioma stem cells in chemotherapy resistance and glioblastoma multiforme recurrence[J]. *Expert Re Neurother*,2015,15(7): 741-752
- Bao S, Wu Q, McLendon RE, et al. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response[J]. *Nature*, 2006, 444(7120):756-760
- Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma[J]. *N Engl J Med*,2005, 352(10):997-1003
- 苏辉,刘兆玮,杜红利,等.干扰素抗 MGMT 阳性胶质瘤干细胞替莫唑胺的耐药机制[J]. *中国组织工程研究*,2015,19(36):5800-5805
- Clement V, Sanchez P, de Tribolet N, et al. HEDGEHOG - GLI1 signaling regulates human glioma growth, cancer stem cell self-renewal, and tumorigenicity[J]. *Curr Biol*, 2007,17(2): 165-172
- Verhaak RG, Hoadley KA, Purdom E, et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, DH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell*, 2010,17(1):98-110
- Okada M, Sato A, Shibuya K, et al. JNK contributes to temozolomide resistance of stem-like glioblastoma cells via regulation of MGMT expression[J]. *Int J Oncol*,2014,44(2):591-699

(下转第 14 页)

blast heterogeneity in the tumor microenvironment[J]. Cancer Biol Ther, 2006, 5(12):1640-1646

- 7 Zhang D, Wang Y, Shi Z, *et al.* Metabolic reprogramming of cancer-associated fibroblasts by IDH3alpha downregulation[J]. Cell Rep, 2015, 10(8):1335-1348
- 8 Xing Y, Zhao S, Zhou BP, *et al.* Metabolic reprogramming of the tumour microenvironment[J]. FEBS J, 2015, 282(20):3892-3898
- 9 Cirri P, Chiarugi P. Cancer associated fibroblasts: the dark side of the coin[J]. Am J Cancer Res, 2011, 1(4):482-497
- 10 Tang D, Gao J, Wang S, *et al.* Cancer-associated fibroblasts promote angiogenesis in gastric cancer through galectin-1 expression[J]. Tumour Biol, 2015, 37(2):1889-1899
- 11 Underwood TJ, Hayden AL, Derouet M, *et al.* Cancer-associated fibroblasts predict poor outcome and promote periostin-dependent invasion in oesophageal adenocarcinoma[J]. J Pathol, 2015, 235(3):466-477
- 12 Yu T, Guo Z, Fan H, *et al.* Cancer-associated fibroblasts promote non-small cell lung cancer cell invasion by upregulation of glucose-regulated protein 78 (GRP78) expression in an integrated bionic microfluidic device[J]. Oncotarget, 2016, 7(18):25593-25603
- 13 Luga V, Zhang L, Vitoria-Petit AM, *et al.* Exosomes mediate stromal mobilization of autocrine Wnt-PCP signaling in breast cancer cell migration[J]. Cell, 2012, 151(7):1542-1556
- 14 Erez N, Truitt M, Olson P, *et al.* Cancer-associated fibroblasts are activated in incipient neoplasia to orchestrate tumor-promoting inflammation in an NF-kappaB-dependent manner[J]. Cancer Cell, 2010, 17(2):135-147
- 15 Ohshio Y, Teramoto K, Hanaoka J, *et al.* Cancer-associated fibroblast-targeted strategy enhances antitumor immune responses in dendritic cell-based vaccine[J]. Cancer Sci, 2015, 106(2):134-142
- 16 Johansson AC, Ansell A, Jerhammar F, *et al.* Cancer-associated fibroblasts induce matrix metalloproteinase-mediated cetuximab resistance in head and neck squamous cell carcinoma cells[J]. Mol Cancer

Res, 2012, 10(9):1158-1168

- 17 Fiaschi T, Giannoni E, Taddei ML, *et al.* Carbonic anhydrase IX from cancer-associated fibroblasts drives epithelial-mesenchymal transition in prostate carcinoma cells[J]. Cell Cycle, 2013, 12(11):1791-1801
- 18 Kharaziha P, Rodriguez P, Li Q, *et al.* Targeting of distinct signaling cascades and cancer-associated fibroblasts define the efficacy of Sorafenib against prostate cancer cells[J]. Cell Death Dis, 2012, 3(1):e262
- 19 Ying L, Zhu Z, Xu Z, *et al.* Cancer-associated fibroblast-derived hepatocyte growth factor inhibits the paclitaxel-induced apoptosis of lung cancer A549 cells by up-regulating the PI3K/Akt and GRP78 signaling on a microfluidic platform[J]. PLoS One, 2015, 10(6):e0129593
- 20 Geary LA, Nash KA, Adisetiyo H, *et al.* CAF-secreted annexin A1 induces prostate cancer cells to gain stem cell-like features[J]. Mol Cancer Res, 2014, 12(4):607-621
- 21 Hu YB, Yan C, Mu L, *et al.* Fibroblast-derived exosomes contribute to chemoresistance through priming cancer stem cells in colorectal cancer[J]. PLoS One, 2015, 10(5):e0125625
- 22 Amornsupak K, Insawang T, Thuwajit P, *et al.* Cancer-associated fibroblasts induce high mobility group box 1 and contribute to resistance to doxorubicin in breast cancer cells[J]. BMC Cancer, 2014, 14(1):1-12
- 23 Fang J, Xiao L, Joo KI, *et al.* A potent immunotoxin targeting fibroblast activation protein for treatment of breast cancer in mice[J]. Int J Cancer, 2016, 138(4):1013-1023
- 24 Chen B, Wang Z, Sun J, *et al.* A tenascin C targeted nanoliposome with navitoclax for specifically eradicating of cancer-associated fibroblasts[J]. Nanomedicine, 2016, 12(1):131-141

(收稿日期:2016-04-06)

(修回日期:2016-04-22)

(上接第6页)

- 11 Pistollato F, Abbadi S, Rampazzo E, *et al.* Intratumoral hypoxic gradient drives stem cells distribution and MGMT expression in glioblastoma[J]. Stem Cells, 2010, 28(5):851-862
- 12 Eramo A, Ricci-Vitiani L, Zeuner A, *et al.* Chemotherapy resistance of glioblastoma stem cells[J]. Cell Death Differ, 2006, 13(7):1238-1241
- 13 Shi L, Zhang S, Feng K, *et al.* MicroRNA-125b-2 confers human glioblastoma stem cells resistance to temozolomide through the mitochondrial pathway of apoptosis[J]. Int J Oncol, 2012, 40(1):119-129
- 14 Shibahara I, Sonoda Y, Saito R, *et al.* The expression status of CD133 is associated with the pattern and timing of primary glioblastoma recurrence[J]. Neuro Oncol, 2013, 15(9):1151-1159
- 15 Brescia P, Ortensi B, Fornasari L, *et al.* CD133 is essential for glioblastoma stem cell maintenance[J]. Stem Cells, 2013, 31(5):857-869
- 16 Wang CH, Chiou SH, Chou CP, *et al.* Photothermal ablation of glioblastoma stem-like cells targeted by carbon nanotubes conjugated with CD133 monoclonal antibody[J]. Nanomedicine, 2010, 7(1):69-79
- 17 Emlet DR, Gupta P, Holgado-Madruga M, *et al.* Targeting a glioblastoma cancer stem-cell population defined by EGF receptor variant III[J]. Cancer Res, 2014, 74(4):1238-1249
- 18 Bao S, Wu Q, Li Z, *et al.* Targeting cancer stem cells through

L1CAM suppresses glioma growth[J]. Cancer Res, 2008, 68(15):6043-6048

- 19 Fan X, Matsui W, Khaki L, *et al.* Notch pathway inhibition depletes stem-like cells and blocks engraftment in embryonal brain tumors[J]. Cancer Res, 2006, 66(15):7445-7452
- 20 Bar EE, Chaudhry A, Lin A, *et al.* Cyclopamine-mediated Hedgehog pathway inhibition depletes stem-like cancer cells in glioblastoma[J]. Stem Cells, 2007, 25(10):2524-2533
- 21 Herrmann A, Cherryholmes G, Schroeder A, *et al.* TLR9 is critical for glioma stem cell maintenance and targeting[J]. Cancer Res, 2014, 74(18):5218-5228
- 22 Piccirillo SG, Reynolds BA, Zanetti N, *et al.* Bone morphogenetic proteins inhibit the tumorigenic potential of human brain tumour-initiating cells[J]. Nature, 2006, 444(7120):761-765
- 23 刘静, 宣祖科, 李振, 等. 紫草素对胶质瘤干细胞干性维持的相关研究[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(1):49-55
- 24 章婷婷, 钱银锋, 余永强, 等. VEGF/VEGFR2/NRP1与胶质瘤干细胞血管微环境及其靶向分子成像[J]. 国际医学放射学杂志, 2014, 37(2):155-158
- 25 Zhou W, Ke SQ, Huang Z, *et al.* Periostin secreted by glioblastoma stem cells recruits M2 tumour-associated macrophages and promotes malignant growth[J]. Nat Cell Biol, 2015, 17(2):170-182

(收稿日期:2016-04-08)

(修回日期:2016-04-19)