

肿瘤相关成纤维细胞的代谢重编程及其在肿瘤发生、发展中的作用

吴金亮 许 艳 黄晓蕾 薛 杨 刘现伟 糜 军 赵江民

摘 要 肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAFs)是肿瘤基质细胞的主要成分,占到肿瘤组织总细胞数目的一半左右。CAFs 主要由肿瘤周围静止成纤维细胞经诱导活化而来,与正常成纤维细胞相比,CAFs 表现出明显不同的生物学特性,其代谢亦发生了重编程。CAFs 能够通过直接与肿瘤细胞接触或者分泌多种细胞因子或代谢中间产物,在肿瘤的恶性增殖、转移、免疫耐受及治疗抵抗等方面均发挥重要的调控作用。近年来,CAFs 已经逐渐成为肿瘤研究领域的热点,并有望成为肿瘤治疗的一个潜在靶点。本文将对有关 CAFs 的代谢重编程以及在肿瘤的发生、发展中的作用的研究进展做一综述。

关键词 肿瘤相关成纤维细胞 代谢重编程 靶向治疗

中图分类号 R730.22

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.11.004

近年来研究发现,肿瘤的发生、发展不仅与肿瘤细胞自身的基因结构和表型改变有关,更与肿瘤基质及肿瘤基质细胞所构成的肿瘤微环境密切相关。肿瘤微环境是由肿瘤细胞、细胞外基质成分以及镶嵌于其中的多种相互依赖的基质细胞,包括肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAFs)、免疫细胞、内皮细胞、及骨髓来源的细胞等构成,其中 CAFs 是肿瘤基质细胞的最主要组成成分,与肿瘤细胞直接或间接接触,对肿瘤细胞影响十分密切^[1]。通过对肺癌、乳腺癌、胃癌等恶性肿瘤的研究发现,在其肿瘤微环境中,CAFs 均处于持续活化状态,CAFs 细胞通过分泌多种细胞因子,如:血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子 β (TGF- β)、血小板源性生长因子(PDGF)等作用于肿瘤细胞,从而促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移^[2]。

一、CAFs 的概述及代谢重编程

1. CAFs 的概述:Olumi 等^[3]于 1999 年首先从前列腺癌组织中分离得到一种基质成纤维细胞,因其具

有促肿瘤形成与生长作用,故命名为肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAFs)。CAFs 与正常成纤维细胞相比,其形态及生物学功能都发生了显著的变化,具有完全不同的生物学特性,CAFs 表现为细胞体积较大,呈梭形,细胞核有凹陷或切迹,细胞质中有各种收缩细丝或张力纤维丝、丰富的粗面内质网。CAFs 为永久活化的细胞,既不能够恢复为正常的成纤维细胞,也无法像正常的成纤维细胞那样发生凋亡而消除^[4]。

目前认为,肿瘤微环境中 CAFs 的来源包括:间质中的宿主成纤维细胞、间充质干细胞、上皮细胞、内皮细胞、血管周细胞等,其中 CAFs 最主要来源于宿主成纤维细胞经肿瘤细胞诱导转化而来^[5]。大量研究证实,肿瘤间质及其周围的正常成纤维细胞被肿瘤细胞分泌的多种细胞因子,如 TGF- β 、PDGF、成纤维细胞生长因子(FGF)等诱导活化,而转化成 CAFs 细胞。由于 CAFs 来源不同,故具有高度异质性,目前仍没有统一的标志性蛋白。Sugimoto 等^[6]利用两种人类肿瘤的小鼠模型进行研究发现,CAFs 主要有两种亚群:一种亚群是成纤维细胞特异性蛋白 1(FSP1)阳性表达,而硫酸软骨素蛋白聚糖(NG2)、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)和血小板衍生生长因子受体 β (PDGFR- β)呈低表达;另一种亚群是 FSP1 阴性表达,而 NG2、 α -SMA 和 PDGFR- β 呈高表达。因此,需要根据不同类型 CAFs 选择相应的标志物,并根据其对肿瘤细胞生长的影响,来作为鉴别正常成纤维细胞和 CAFs 的重要标志。

基金项目:上海市科委科技创新行动计划重点项目(10411953400);上海市卫生局科研项目(20124194);上海市宝山区科学技术委员会科研项目(14-E-4);上海交通大学医学院项目(12XJ30061)

作者单位:233000 蚌埠医学院(吴金亮);上海交通大学基础医学院(许艳);上海交通大学医学院附属第九人民医院影像科(黄晓蕾、薛杨、赵江民);上海交通大学医学院附属第九人民医院(刘现伟);上海交通大学基础医学院(糜军)

通讯作者:糜军,博士生导师,电子信箱:jmei@sjtu.edu.cn;赵江民,硕士生导师,电子信箱:johnmzhao@sjtu.edu.cn

2. CAFs 的代谢重编程:早在 1926 年, Otto Warburg 就提出一个观点,即使在氧气充足的条件下,肿瘤细胞的有氧糖酵解过程也会较正常细胞显著加强。与正常成纤维细胞相比, CAFs 在糖代谢方面亦发生显著改变,出现有氧糖酵解过程的加强,类似肿瘤细胞的“Warburg 效应”。Zhang 等^[7]利用 TGF- β 或 PDGF 诱导人正常成纤维细胞转化为 CAFs 的模型研究表明,线粒体内三羧酸循环的限速酶——异柠檬酸脱氢酶 3 α (IDH3 α) 在 CAFs 有氧糖酵解过程的加强中起关键调控作用, IDH3 α 通过调节 α -酮戊二酸 (α -KG) 与延胡索酸和琥珀酸比例来反向变构调节脯氨酸羟化酶 2 (PHD2) 的活性,致使 PHD2 活性被抑制而低氧诱导因子 1 α (HIF1 α) 稳定化, HIF1 α 的累积能够加强细胞的有氧糖酵解过程并抑制氧化磷酸化水平。这些研究表明在肿瘤微环境中, CAFs 发生了代谢重编程。

值得注意的是, CAFs 代谢重编程的功能并不是很明确,尽管肿瘤细胞和 CAFs 细胞都倾向于有氧糖酵解,但 CAFs 细胞的增殖速度却出人意料地低于正常成纤维细胞,这与癌症细胞的快速增殖形成鲜明对比^[8]。 CAFs 缓慢增殖表明,有氧糖酵解在 CAFs 中的角色不同于肿瘤细胞,有氧糖酵解生成的碳水化合物并不用于 CAFs 细胞的生物合成。一些研究已经证明, CAFs 细胞有氧糖酵解产生的乳酸和酮体输出到邻近的肿瘤组织而被肿瘤利用,进而促进肿瘤的快速增殖。在 CAFs 细胞中,输出乳酸到细胞外基质的单羧酸转运蛋白-4 (MCT-4) 的表达量上调,与此同时,在肿瘤细胞的胞质膜上,单羧酸转运蛋白-1 (MCT-1) 过表达,进而吸收 CAFs 的代谢产物进入肿瘤细胞^[9]。这些现象表明, CAFs 除了分泌生长因子之外,同时也直接输出代谢产物为肿瘤细胞的生长提供原材料。总之,代谢重编程并不是 CAFs 增殖的要求,但通过 CAFs 代谢中间体的分泌,极大地促进肿瘤细胞的增殖和转移。

二、CAFs 与肿瘤的相互关系

1. CAFs 与肿瘤的恶性增殖和转移:肿瘤细胞在其侵袭之前必须通过不停的增殖,形成大量肿瘤细胞,而肿瘤细胞的增殖需要处在较为适宜的环境中。许多研究表明,肿瘤细胞的生长高度依赖肿瘤基质含量最丰富的 CAFs 细胞, CAFs 细胞并不具有致癌特性,但具有显著的促肿瘤生长和转移的作用。这一功能主要通过旁分泌多种因子介导完成,包括结缔组织生长因子 (CTGF)、神经生长因子 (NGF)、成纤维细

胞生长因子 (bFGF)、肝细胞生长因子 (HGF)、表皮生长因子 (EGF)、胰岛素样生长因子 (IGF) 等。除了这些旁分泌之外, CAFs 还可以分泌多种趋化因子 (如 CXCL12、CXCL14、CCL7) 和 VEGF, 调节血管生成。 CAFs 与肿瘤细胞共培养研究发现, CAFs 高表达半乳糖凝集素 1 (galectin-1), 致使 VEGF 的过表达以及血管内皮细胞生长因子受体 2 (VEGFR2) 的磷酸化, 从而增强肿瘤组织血管形成以及肿瘤细胞的增殖和迁移^[10]。 Underwood 等^[11]发现, CAFs 细胞大量分泌的骨膜蛋白 (periostin), 作为食管腺癌整合素 α v β 3 和 α v β 5 的配体, 能够促进 PI₃K-Akt 信号通路的活化, 进而加强了肿瘤细胞的浸润性。 Yu 等^[12]研究表明, CAFs 能够诱导非小细胞肺癌 A549 和 SPCA-1 细胞过表达葡萄糖调节蛋白 78 (GRP78), 进而促进非小细胞肺癌迁移和入侵。另有研究发现, 从乳腺癌组织分离的 CAFs 细胞分泌 CD81 阳性的外泌体能够激活乳腺癌细胞的 Wnt-PCP 信号通路, 加强乳腺癌细胞的延展性和活动度, 进而促进肿瘤的侵袭性^[13]。总之, CAFs 细胞在肿瘤细胞的增殖和转移过程中发挥了极其重要的作用。

2. CAFs 与肿瘤的免疫耐受:目前认为, 肿瘤细胞能够有效逃避免疫细胞攻击的机制具有以下两方面主要原因:①由于 CAFs 分泌相关细胞因子干扰了免疫细胞与肿瘤细胞之间的信息交换;② CAFs 细胞持续分泌趋化因子, 募集大量的免疫细胞, 如巨噬细胞、淋巴细胞等, 这些免疫细胞能够分泌大量因子, 如白细胞介素-8 (IL-8)、基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)、VEGF、HGF 等, 作用于内皮细胞, 使内皮细胞发生转化, 重建肿瘤微环境, 为肿瘤细胞创造良好的生长环境。例如 CAFs 细胞分泌 CXCL1、CXCL2、CXCL5 和 IL-6 等, 募集并激活肿瘤相关巨噬细胞 (TAMs), 而 TAMs 可以产生 TGF- β 和 IL-10, 进一步抑制肿瘤微环境的免疫反应^[14]。 Ohshio 等^[15]研究发现, 分别在接种黑色素瘤细胞、肺癌细胞以及淋巴瘤细胞的小鼠模型中, 利用曲尼斯特 (trnilast) 抑制小鼠体内 CAFs 细胞后, 发现基质细胞衍生因子-1 (SDF-1)、前列腺素 E₂ (PGE₂)、TGF- β 等细胞因子的含量减低, 导致肿瘤微环境中的调节性 T 细胞和髓源性抑制细胞等免疫抑制细胞明显减少, 从而使肿瘤相关抗原特异性 CD8⁺ T 细胞激活, 此外, 抑制体内 CAFs 细胞能够协同增强多种类型细胞的抗肿瘤免疫反应能力, 包括细胞毒性 CD8⁺ T 细胞反应、自然杀伤细胞的活性以及基于树突状细胞的疫苗和抗肿瘤的

体液免疫的结合,然而,在对重症联合免疫缺陷的小鼠模型研究中并没有发现这一现象。因此认为, CAFs 在肿瘤免疫耐受方面亦发挥重要作用,开发基于抗肿瘤免疫的药物,可能加强机体对肿瘤细胞免疫性。

3. CAFs 与肿瘤的治疗抵抗: CAFs 有氧糖酵解的加强,产生大量的乳酸,酸化肿瘤组织的微环境,这被认为在肿瘤细胞获得耐药性方面发挥了重要的作用,细胞外的酸度可以选择性调节细胞膜质子泵的活性,这不仅增加了细胞外的酸度,同时也可导致胞质内的碱化,这一特性与耐药细胞系的特征相关。另外,在对头颈部鳞状细胞癌的研究中发现, CAFs 能够分泌 MMP-1,使肿瘤细胞免受西妥昔单抗的伤害^[16]。 CAFs 细胞也能够分泌碳酸酐酶 IX (CA IX),进而增强 MMP-2 和 MMP-9 的活性,从而诱导 EMT 的发生,致使肿瘤获得药物抵抗性^[17]。在前列腺癌中, CAFs 细胞能够上调抗凋亡蛋白 BCL-XL 的表达,从而可以有效保护前列腺癌细胞免受索拉非尼的毒素作用^[18]。 Ying 等^[19]在对肺癌细胞 A549 的研究中也发现, CAFs 旁分泌 HGF 能够激活 PI₃K-Akt 通路,并使 GRP78 的表达上调,进而增加了 A549 细胞对紫杉醇的抗药性。这表明,肿瘤药物抵抗的机制不仅是与肿瘤自身相关,更与其存在的微环境密切相关。

另有研究发现, CAFs 对肿瘤干细胞 (CSCs) 也具有很好的支持作用, CSCs 一般处于静止状态,能够显著抵抗临床放、化疗,并且在临床放、化疗结束后, CSCs 能够在 PGE₂ 的作用下选择性富集,因此认为,肿瘤的复发和转移亦与 CAFs 相关。 Geary 等^[20]对前列腺癌研究发现, CAFs 分泌膜联蛋白 A1 有助于肿瘤细胞获得干细胞特性的能力,这是通过两个单独但又互补的途径:①诱导肿瘤细胞的亚群获得干细胞样特性;②刺激肿瘤干细胞的增殖和分化。在结肠癌中发现 CAFs 的条件培养基和其外泌体,能够促进使用 5-氟尿嘧啶或奥沙利铂处理后的肿瘤细胞的克隆形成和生长^[21]。在乳腺癌组织中, CAFs 能够分泌 IL-6 使得重组人雌激素受体- α (ER- α) 降解,进而增加肿瘤对他莫昔芬的抗药性,而且 CAFs 也能够产生大量的透明质酸,能够使药物敏感度的乳腺癌细胞也产生药物抵抗性。 Amornsupak 等^[22]研究发现,高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 是与药物抵抗性相关的一种核蛋白,在肿瘤组织被放、化疗损伤后而大量释放,并且在 CAFs 中表达量远远多于正常成纤维细胞的表达量。因此认为,肿瘤微环境对于肿瘤的治疗起着

至关重要的作用,尤其是肿瘤微环境中的 CAFs,这极大地拓展了我们对于肿瘤治疗的认识。

三、靶向 CAFs 治疗在肿瘤治疗中的价值

目前已有研究表明,肿瘤的发生、发展均与 CAFs 细胞息息相关,甚至依赖于 CAFs 所创造的微环境,而对于肿瘤细胞,由于其自身遗传的不稳定性,很难通过肿瘤细胞表面特异性抗原来治疗肿瘤,并且肿瘤基因组的不稳定性增加了肿瘤对于各种放化疗的抵抗性,故针对肿瘤细胞自身的治疗并非是治疗肿瘤的理想靶标。 Fang 等^[23]发现,在转移性乳腺癌小鼠模型中,使用成纤维细胞活化蛋白 (FAP) 的靶向抗毒素 α FAP-PE38 治疗后,能够有效减少 FAP 阳性的 CAFs 细胞,进而降低多种生长因子、细胞因子、趋化因子和基质金属蛋白酶等表达水平,减弱肿瘤募集免疫细胞的能力,达到有效抑制肿瘤细胞生长的目的,而且 α FAP-PE38 和紫杉醇联合治疗能够明显抑制体内肿瘤细胞的生长。 Chen 等^[24]成功制备了纳米脂质体搭载 Navitoclax 的药物,可以特异性与细胞黏合素 C 结合而杀死细胞,而细胞黏合素 C 主要在 CAFs 中表达,故能够特异性杀死 CAFs 细胞,在接种肝癌细胞 HepG₂ 的小鼠模型中使用纳米脂质体搭载 Navitoclax 治疗后,发现能够明显抑制肿瘤细胞的生长。鉴于此,针对 CAFs 来治疗肿瘤很可能是未来发展的新途径。

肿瘤微环境的研究是近年来研究的热点, CAFs 作为肿瘤微环境中最主要的间质细胞,其代谢发生了重编程,在肿瘤的恶性增殖、转移、免疫耐受及治疗抵抗等过程中发挥着重要的作用。但是, CAFs 促进肿瘤免疫耐受及治疗抵抗的作用机制目前仍然不是完全清楚,因此,阐明 CAFs 增加肿瘤免疫耐受及治疗抵抗的作用机制将为今后的肿瘤治疗提供一个新的研究方向。

参考文献

- 1 Bissell MJ, Hines WC. Why don't we get more cancer? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression[J]. Nat Med, 2011, 17(3): 320-329
- 2 Cirri P, Chiarugi P. Cancer associated fibroblasts: the dark side of the coin[J]. Am J Cancer Res, 2011, 1(4): 482-497
- 3 Olumi AF, Grossfeld GD, Hayward SW, et al. Carcinoma-associated fibroblasts direct tumor progression of initiated human prostatic epithelium[J]. Cancer Res, 1999, 59(19): 5002-5011
- 4 Li H, Fan X, Houghton J. Tumor microenvironment: the role of the tumor stroma in cancer[J]. J Cell Biochem, 2007, 101(4): 805-815
- 5 Xing F, Saidou J, Watabe K. Cancer associated fibroblasts (CAFs) in tumor microenvironment[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2010, 15: 166-179
- 6 Sugimoto H, Mundel TM, Kieran MW, et al. Identification of fibro-

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 lysis 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 – Madrugá 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)