

DOI: 10.13376/j.cbls/2018104

文章编号: 1004-0374(2018)08-0876-08

结肠癌干细胞: 信号通路抑制剂与肿瘤耐药性

董亚萍¹, 彭晓东¹, 朴成钢^{2*}

(1 延边大学临床医学院, 延吉 133000; 2 延边医院西区医院, 延吉 133000)

摘要: 作为当前威胁人类生命的常见癌症之一, 结肠癌的复发与转移严重影响了患者的预后, 而近年来肿瘤干细胞理论的兴起则为肿瘤治疗提供了全新的思路。在结肠癌中, 结肠癌干细胞不仅参与肿瘤的复发与转移, 同时, 还能引起癌细胞对化疗药产生耐药性。因其生长依赖于多种信号通路的作用, 故靶向结肠癌干细胞生长所需的信号通路将成为未来根治结肠癌的重要研究方向。现就目前关于结肠癌干细胞信号通路的分子靶向抑制剂研究进展及结肠癌干细胞与化疗药耐药性的关系作一综述。

关键词: 干细胞; 结肠癌; 抑制剂

中图分类号: R735.35; R979; Q813 **文献标志码:** A

Colon cancer stem cells: signaling pathways inhibitors and drug resistance

DONG Ya-Ping¹, PENG Xiao-Dong¹, PIAO Cheng-Gang^{2*}

(1 Clinical Medical College, Yanbian University, Yanji 133000, China;
2 West Hospital, Yanbian Hospital, Yanji 133000, China)

Abstract: As one of the most common cancers threatening human life and health, the recurrence and metastasis of colon cancer can bring a severely adverse influence on the prognosis of patients, while a fire-new idea to oncotherapy is born after the advent of the theory of cancer stem cells. In colon cancer, the colon cancer stem cells are not only involved in the poor prognosis of patients, but also induce the chemotherapeutic drugs resistance. Because the growth of colon cancer stem cells depends on various signaling pathways, targeting the pathways that are necessary for their survival may be an important method to the radical treatment of colon cancer in future. This review focuses on the research progress of the molecular inhibitors targeting signaling pathways of colon cancer stem cells and the relationship between colon cancer stem cells and chemotherapeutic drugs resistance.

Key words: stem cells; colon cancer; inhibitor

结肠癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一, 在我国男性中发病率排名第五, 女性中排名第四^[1]。Zhu 等^[2]经流行病学统计发现, 我国结肠癌的平均发病率已由 2003 年的 14.8/10 万上升至 2011 年的 16.6/10 万, 并预计在 2020 年达到 20.7/10 万, 其中男性的发病率增长速度高于女性。而死亡率也由 2003 年的 5.9/10 万上升至 2011 年的 7.8/10 万, 或将在 2020 年达 8.6/10 万。相比而言, 2009—2013 年间结肠癌在美国的发病率则高达 40.7/10 万, 2010—2014 年的死亡率为 14.8/10 万^[3], 为美国第三大恶性肿瘤, 在世界范围内也广泛流行。

目前关于结肠癌的治疗方案主要仍为外科手术

及放、化疗联合治疗。近年来随着内镜以及各种辅助技术的发展, 虽然患者的死亡率有所下降, 但仍然缺少有效的方法来防止结肠癌的复发以及转移。基于此, 针对结肠癌关键致病因素的靶向治疗成为了一大突破点, 而肿瘤干细胞理论的诞生则更为癌症的治疗打开了一扇新窗。通过靶向消灭肿瘤干细胞或能将病灶彻底根除, 从而为患者解除生理及心理上的痛苦。本文将对结肠癌干细胞及其信号通路

收稿日期: 2018-03-13; 修回日期: 2018-05-10

基金项目: 国家自然科学基金项目(81660494)

*通信作者: E-mail: Yjpcg9432@sina.com

的靶向抑制剂作一综述。

1 肿瘤干细胞与结肠癌干细胞

在正常组织中, 有一小部分含量极少的细胞具有自我更新及不断分化并形成相应组织的能力, 被称为干细胞 (stem cells, SCs)。同样, 在肿瘤组织中也存在着这样的“源头细胞”, 即肿瘤干细胞 (cancer stem cells, CSCs), 就其由来, 目前主要有两种假说。(1) 干细胞突变: 一方面, 在生长进程中, 干细胞所含的 SCs 发生突变, 且突变细胞继续繁殖, 形成大量子细胞^[4]; 另一方面, 在细胞快速更替的组织, 如肠道组织中, 成体干细胞因需而频繁分裂, 增加了突变发生及累积的机会^[5]。上述两种情况, 都将导致突变的积累, 最终使 SCs 变为 CSCs。(2) 去分化: 已分化成熟的肿瘤细胞通过突变或者胞外信号可发生去分化, 随后将被赋予干细胞样的特征^[6]。该假说表明所有细胞都有发展为 CSCs 的可能。

虽然 CSCs 的概念早在 1855 年就已由德国病理学家 Rudolf Virchow 提出, 但直到 1997 年, CSCs 的存在才首次被 Bonnet 和 Dick 证实^[7]。他们分离出表达有表面标记物 CD34 的白血病细胞, 并发现其 SCs 特性, 这掀起了当时研究 CSCs 的全球浪潮。随后, 2007 年, O'Brien 等^[8]通过纯化表达 CD133⁺ 的人结肠癌初始细胞 (colon cancer-initiating cell, CC-IC) 并将之移植到免疫缺陷小鼠的肾被膜中, 发现这些细胞在形成肿瘤的同时还能维持自我更新与分化, 具有正常成体干细胞的特性, 因此, 称之为结肠癌干细胞 (colon cancer stem cells, CCSCs)。由于这些细胞在肿瘤组织中所占比例甚微, 因此, 在过去识别并了解 CCSCs 的特征成为了一个难题。但随着分子生物学技术的发展以及相关研究的深入, 现阶段已有多种生物标记物可用于分离 CCSCs (表 1), 这为今后进一步研究 CCSCs 的干细胞特征提供了基础。这一小部分的细胞, 即为结肠癌复发的主要因素, 其增殖、分化、凋亡及血管形成等过程中涉及到多种信号通路的参与, 这些通路便是如今肿瘤靶向治疗的重要靶点, 下文将就此作一介绍。

2 信号通路及其抑制剂

多种信号通路参与 CCSCs 的自我更新、增殖、凋亡以及血管形成等过程。目前认为特异性靶向细胞信号通路而抑制 CCSCs 的作用在未来药物治疗结肠癌的一大发展方向。虽然 TGF- β 、EGF 等通路

在 CCSCs 生长进程中起到重要作用, 但其抑制剂对这些细胞的作用仍有待进一步研究。下文主要介绍 Hh、Wnt、Notch 与 mTOR 信号通路及其抑制剂 (如图 1 所示为前 3 条通路及其抑制剂)。

2.1 Hedgehog (Hh)信号通路

Hh 信号通路在胃肠道组织的生长、分化过程中起到必不可少的作用^[9]。在哺乳动物中存在该通路的 3 种配体: Sonic Hedgehog (Shh)、Indian Hedgehog (Ihh) 和 Desert Hedgehog (Dhh), 其中之一结合到跨膜受体 patched1 (Ptch1) 上后将启动 Hh 信号通路, 引起原本受抑制的七次跨膜蛋白 smoothed (Smo) 释放。随后, 胶质瘤相关基因蛋白 (glioma-associated oncogene homolog, Gli) 将被激活而启动靶基因转录。Varnat 等^[10]研究表明, Shh-Gli 信号通路参与了结肠癌的发生、转移及其干细胞扩增过程。而目前的研究方向主要集中于抑制 Hh 通路中的 Smo 蛋白, 靶向治疗结肠癌。

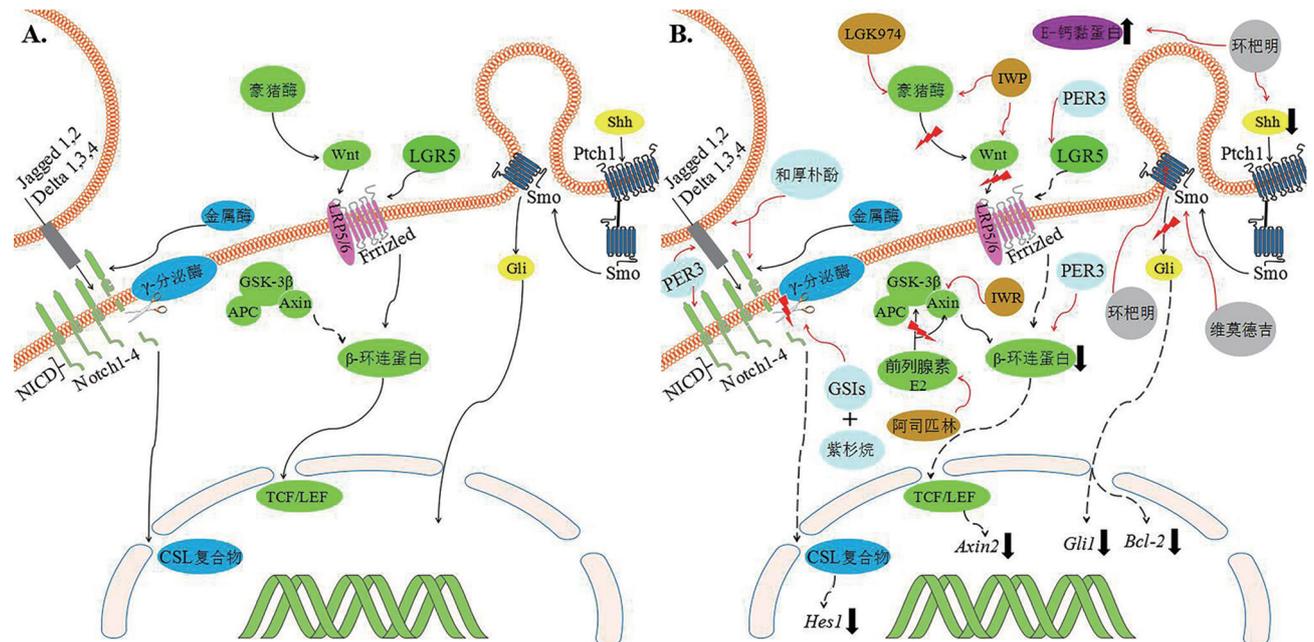
Hh 通路的经典抑制剂, 甾体生物碱环杷明 (cyclopamine) 能直接地特异性结合到 Smo 的七次跨膜螺旋区域上, 改变其空间构象而抑制其活性, 从而阻断细胞对 Hh 信号通路的反应^[11], 发挥抗癌功能。除此之外, Chen 等^[11]还发现, 由内质网合成的 SmoA1 蛋白当其第 539 位色氨酸突变为亮氨酸时, 部分结构将发生紊乱而错误折叠, 从而被滞留在内质网中。环杷明能结合并使之空间结构接近于未突变时状态, 以致能从内质网中输出。上述两点都表明了环杷明能在空间上结合 Smo 并改变其构象, 以此将之失活而发挥生物学作用, 但具体的结合位点仍待进一步探究。近年来的实验结果显示, 环杷明也能够减少 Shh 表达并下调其下游的 *Gli1* 基因, 通过激活或增加 E-钙黏蛋白, 干扰 EMT 过程, 从而抑制结肠癌的发展与转移。目前, 环杷明的衍生物 IPI926 已投入临床试验中。除了环杷明外, 2014 年和 2017 年, 还发现用于治疗基底细胞癌的药物维莫德吉 (Vismodegib/Erivedge) 也能通过拮抗 Smo 功能并下调 *Bcl-2* 基因而抑制 CCSCs 增殖并诱导凋亡^[12-13], 提示该药可能通过阻碍 Shh-Smo-Gli1-Bcl2 通路而发挥效应。

2.2 Wnt信号通路

Wnt 通路在控制上皮干细胞自我更新过程中起到关键性作用, 该信号通路的调节异常将引起结肠癌的发生^[14]。Wnt 通路有两种形式: 一种是可控制上皮组织极性以及细胞活动的非典型通路; 另一种

表1 CCSCs相关生物学标记物

标记物	别名	主要生物学作用	相关肿瘤
CD24	HSA	细胞膜上的黏附分子	结肠癌、食管癌及胃癌
CD29	Integrin β -1	调节细胞与细胞外基质之间的黏附	结肠癌
CD44	HCAM、Pgp-1、Hermes 抗原、淋巴细胞归巢受体、ECM-III、HUTCH-1	介导细胞和细胞外基质之间的特异性黏附，参与促进细胞的迁移	结肠癌、乳腺癌、肺癌、胃癌及喉癌
CD26	DPP4、腺苷脱氨酶复合蛋白2	参与免疫调节、细胞信号转导和细胞凋亡机制	结肠癌、甲状腺肿瘤及胃癌
CD166	MEMD、ALCAM	通过黏附作用参与细胞间的作用，参与结肠癌等多种实体瘤发生发展过程	结肠癌、皮肤恶性黑色素瘤、胃癌及头颈部鳞癌
CD200	OX-2膜糖蛋白	介导T细胞共刺激信号，改变髓样细胞迁徙轨迹，参与自身免疫反应	结肠癌、前列腺癌、乳腺癌及恶性胶质瘤
CD326	Ep-CAM、ESA	同源细胞之间的黏附，调节细胞运动，调控细胞形态变化，促进细胞代谢及增殖，通过调控信号通路而参与肿瘤形成过程	结肠癌、肝癌及乳腺癌
CD133	Prominin-1	与细胞膜拓扑学相关	大肠癌、神经胶质瘤、肺癌、鼻咽癌、肾癌、胆囊癌及胃癌
Lgr5	GPR49、GPR67	参与Wnt信号通路	结肠癌、胃癌、宫颈癌及颅内肿瘤
Sox2	SRY-Box2	维持胚胎干细胞特性	结肠癌、膀胱癌、胃癌及乳腺癌
Oct4	POU5F1	维持干细胞多潜能性和自我更新	大肠癌、肺癌、鼻咽癌及胃癌
ALDH1	(亚型)ALDH1A1、ALDH1A2、ALDH1A3、ALDH8A1	将CSCs内的乙醛氧化为乙酸，并且对烷化剂有强耐受性和抗氧化能力，参与介导肿瘤耐药	结肠癌、前列腺癌、胃癌、乳腺癌及肺腺癌



A: CCSCs中主要涉及的信号通路，从左到右依次为Notch、Wnt以及Hedgehog通路；B: 信号通路抑制剂作用机制

图1 CCSCs中信号通路及其抑制剂

是典型 Wnt 通路, 由 β - 环连蛋白的水平高低来调控。 β - 环连蛋白在腺瘤性结肠息肉病蛋白 (adenomatous polyposis coli, APC)、轴蛋白 (Axin) 以及糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β) 组成的复合物作用下保持低水平, 但可通过卷曲蛋白 (frizzled)、低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 (LDL-receptor-related protein, LRP5) 与 LRP6 组成的受体复合物抑制其磷酸化激活的泛素化降解而在细胞质中积累, 随后进入细胞核与 T 细胞因子 / 淋巴增强因子 (T cell factor / lymphoid enhancer factor, TCF/LEF) 相互作用, 调节靶基因的表达。

Wnt 信号通路在 CCSCs 中高度激活, 抑制该通路中的反应蛋白将阻断信号转导, 从而影响 CCSCs 的生长, 达到治疗结肠癌的目的。先前的研究发现存在两类分子 IWR (inhibitors of Wnt response) 与 IWP (inhibitors of Wnt production), 两者具有抑制 Wnt 信号通路中成分的作用^[15], IWP 靶向作用于 Wnt 通路中豪猪酶 (porcupine, PORCN) 的活化位点或其调控的蛋白, 使其不能促进 Wnt 蛋白的分泌及生物学作用的发挥, 这将影响下游 LRP6 受体的磷酸化和 β - 环连蛋白在胞质中的积累; 同时, IWP 能减少 Wnt5a 的棕榈酰化, 导致信号在细胞膜表面的传导受阻。而 IWR 主要提升由 Axin2 所构成的降解复合物的稳定性, 从而促进 β - 环连蛋白的磷酸化降解而发挥对 Wnt 通路的抑制性作用。PORCN 是 Wnt 通路中反应蛋白的产生所必需的酰基转移酶, 其抑制剂 LGK974 (WNT974) 通过减少 LRP6 的磷酸化及 Wnt 靶基因如 *Axin2* 的表达而靶向治疗结肠癌^[16-17]。除了靶向 Wnt 通路中特异蛋白的药物, 还存在一些非特异性 Wnt 通路抑制剂也能妨碍 CCSCs 的生长进程, 如环氧酶 -2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 表达增强能促进前列腺素 E2 产生, 后者通过抑制 GSK-3 β 及 Axin2 而阻止 β - 环连蛋白降解, 激活 Wnt 通路。非甾体抗炎药 (nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID) 能作用于 COX-2 而发挥其功能, 在治疗结肠癌中起到作用^[18]。此外, 2015 年 Ordóñez-Morán 等的^[19] 研究还发现, 作为转录因子家族的一员, 同源盒蛋白 A5 (homeobox protein, HOXA5) 在抑制 CCSCs 中 Wnt 通路方面发挥作用, 该效应可能与 HOXA5 上调 *APCDD1* (adenomatous polyposis coli down-regulated 1)、*CXXC4* (CXXC finger protein 4) 以及 *NKDI* (naked cuticle 1) 基因有关, 三者皆为目前已知的 Wnt 通路抑制剂, 这提示了 HOXA5 在上述过程中的间接性作用。

2.3 Notch 通路

Notch 信号通路由 4 个受体 Notch1~4 和 5 个配体 Jagged-1、Jagged-2、Delta-1、Delta-3、Delta-4 与 DNA 结合蛋白组成, 其受体为单次跨膜蛋白, 包括胞外结构域 (notch extracellular domain, NECD)、跨膜蛋白 (transmembrane protein, TM) 区以及胞内结构域 (notch intracellular domain, NICD)。Notch 受体与配体之间的相互作用将启动蛋白裂解级联反应, 该过程首先经金属蛋白酶 (metalloprotease) 介导, 而后由含有早老素 (presenilin)、呆蛋白 (nicastrin) 与 Aph 蛋白的 γ - 分泌酶复合物完成。这些裂解步骤引起 NICD 的释放, NICD 随后转入核内与转录因子复合物 CSL 相互作用, 即与核心结合因子 -1 (core binding factor, CBF-1)、suppressor of hairless (Su(H)) 和 Lag1 组成的复合物相互作用, 导致 Notch 靶基因的活化。

γ - 分泌酶抑制剂 (γ -secretase inhibitors, GSIs) 如 DAPT、Compound E 及 L-685 等, 能改善结肠癌对传统化疗药紫杉烷的抵抗作用, 这是由于 GSIs 能减少 Notch 信号通路中 Notch 受体的 NICD 形成及 Notch 靶基因 *Hes1* 的表达而阻滞该信号通路, 从而抑制 CCSCs 的转移及血管形成等作用, 增强传统抗癌药的治疗效果^[20]。该效应在 GSIs 单独使用时不显著, 提示其在化疗过程中的辅助性地位, 但若与奥沙利铂合用则存在减弱疗效的可能^[21], 这是由于 GSIs 能提升抗凋亡蛋白 Mcl-1 和 (或) Bcl-xL 水平而弱化奥沙利铂介导的 CSCs 凋亡。因此, 联合使用该药前必须了解药物之间的相互作用。此外, 节律蛋白同源物 3 (period circadian protein homolog 3, PER3) 过表达时也能增强抗癌药物的药效, 通过减少 Notch-1 受体、Jagged-1 配体、 β - 环连蛋白、c-Myc 及 LGR5 (Leucine rich repeat containing G protein coupled receptor 5) 等 Notch、Wnt 通路中反应蛋白的水平, 同时阻碍上述两条通路而强化化疗药 5-FU 对 CCSCs 的抑制效应^[22]。2012 年, Ponnurangam 等^[23] 的研究还发现了和厚朴酚 (honokiol) 与放疗联合治疗能靶向杀灭 CCSCs, 通过降低 Notch 通路中活化的 Notch-1 及其配体 Jagged-1 水平与下游目的基因 *Hes-1* 表达而完成。

2.4 mTOR 通路

作为 PI3K/AKT 通路的下游效应器, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 是一种非典型丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶, 存在两种复合物型式。其一为 mTOR 复合物 1 (mTORC1),

包括 mTOR、Raptor 蛋白、G 蛋白 β 亚基样蛋白 (G protein beta subunit like protein, G β L) 以及 DEPTOR 蛋白, 并由雷帕霉素所抑制; 另一为 mTOR 复合物 2 (mTORC2), 由 mTOR、Rictor 蛋白、G β L、Sin1 蛋白、病程相关蛋白 5 (pathogenesis related protein 5, PRRP5)/Protor-1 蛋白以及 DEPTOR 蛋白所组成。mTORC1 能通过激活核糖体 S6 激酶 1 (S6K1) 与翻译起始因子 4EBP1 (4E-binding protein 1) 而参与 mRNA 翻译过程。此外, mTORC1 还能在生长因子、营养、能量、应激信号以及 PI3K/AKT 信号通路等刺激后活化, 从而控制细胞生长、增殖与存活过程。而 mTORC2 则对雷帕霉素的抑制和上述刺激不敏感, 其激活 Akt 后将促进细胞存活。mTORC2 能通过蛋白激酶 C α (protein kinase C α , PKC α) 的活化来调节细胞骨架动力学, 还能磷酸化血清 / 糖皮质激素诱导蛋白激酶 1 (serum/glucocorticoid-regulated kinase 1, SGK1), 从而控制离子转运与生长。异常的 mTOR 通路和肿瘤发生相关^[24]。

Francipane 等^[25] 研究发现在已发生转移的 CCSCs 中, mTOR 第 2481 位丝氨酸与 SGK1 第 422 位丝氨酸都发生磷酸化, 而该效应涉及到 mTORC2 的活化, 这提示 mTORC2 能作用于 SKG1 来参与维持 CCSCs 的干细胞表型。有趣的是, mTOR 第 2481 位丝氨酸还被发现与 γ -微管蛋白共定位于中心体中, 表明了 mTORC2 在控制 CCSCs 增殖过程中的潜在作用。研究同时还筛选出了对 CCSCs 有靶向作用的 mTOR 抑制剂 Torin-1。该药物能抑制 mTOR 第 2481 位丝氨酸的磷酸化, 阻碍不同 CCSCs 亚群的生长、迁移、侵袭以及存活过程, 同时激活 caspase-3/7 而诱发 CCSCs 凋亡, 减少肿瘤生长及血管形成, 其优点是不影响正常结肠干细

胞; 但 mTOR 抑制剂是把双刃剑, 因为其在抑制肿瘤的同时, 也能激活具有促肿瘤细胞存活的自噬过程^[25]。作为 PI3K/AKT 通路的下游效应器, 近年关于 CCSCs 中 mTOR 通路抑制剂的研究将之与 PI3K/AKT/mTOR 联系在了一起, 发现双通路抑制剂 BEZ235 能减少 CCSCs 标记物 CD133 与 Lgr5 的表达, 从而对其干细胞特性产生抑制作用^[26], 但具体作用靶点尚待发掘; 同时, BEZ235 抑制双通路后能促进 CCSCs 分化而提高化疗效果^[27]。

3 CCSCs与化疗药耐药性

靶向 CCSCs 信号通路为肿瘤治疗的精准性提供了方向, 特异性抑制剂的使用或能有效阻止肿瘤的转移, 但其好处不仅于此。众所周知, 目前关于结肠癌化疗的另一大阻碍是细胞对于化疗药物所产生的耐药性, 这将导致癌症的复发与转移, 从而引起不良预后。而先前的研究表明, 肿瘤干细胞 (cancer stem cells, CSCs) 与药物抵抗密切相关^[28], 其潜在机制包括以下几方面。(1) CSCs 能表达高水平的 ATP 结合盒 (ATP-binding cassette, ABC) 转运体, 以此来转运药物。生理状态下, 这些转运体在药物通过胎盘以及药物在肠腔的蓄积过程中起到重要作用, 并且也是血脑屏障以及血睾屏障的重要组成部分。通过使用 ATP 水解释放出的能量, 这些转运体能主动将药物从 CSCs 中排出, 从而保护 CSCs 免受细胞毒性药物的损害^[29-31]。有研究结果显示, 敲除 ATP 结合盒转运体超家族成员基因 *Abcg2*、*Abcb1*、*Abcc1* 后, 小鼠将对化疗药物更加敏感^[30,32-33], 这证实了 ATP 结合盒转运体在药物抵抗中的作用。表 2^[31,34] 显示与 ATP 结合盒相关的药物抵抗。(2)

表2 ATP结合盒转运体相关性药物抵抗^[31,34]

基因	蛋白/别称	转运体排出的化疗药	其他药物及底物
<i>ABCA2</i>	ABCA2	雌氮芥	-
<i>ABCB1</i>	PGP/MDR1	秋水仙碱、阿霉素、依托泊苷、长春花碱、紫杉醇	地高辛、沙奎那韦
<i>ABCC1</i>	MRP1	阿霉素、柔红霉素、长春新碱、依托泊苷、秋水仙碱、喜树碱、甲氨蝶呤	若丹明
<i>ABCC2</i>	MRP2	长春花碱、顺铂、阿霉素、甲氨蝶呤	磺吡酮
<i>ABCC3</i>	MRP3	甲氨蝶呤、依托泊苷	-
<i>ABCC4</i>	MRP4	6-巯嘌呤、6-硫代鸟嘌呤及其代谢物、甲氨蝶呤	阿德福韦、cAMP、cGMP
<i>ABCC5</i>	MRP5	6-巯嘌呤、6-硫代鸟嘌呤及其代谢物	阿德福韦、cAMP、cGMP
<i>ABCC6</i>	MRP6	依托泊苷	-
<i>ABCC11</i>	MRP8	5-氟尿嘧啶	阿德福韦、cAMP、cGMP
<i>ABCG2</i>	MXR/BCRP	米托蒽醌、拓扑替康、阿霉素、柔红霉素、伊立替康、伊马替尼、甲氨蝶呤	脱镁叶绿素甲酯酸A、Hoechst 33342、若丹明

通常状态下, CSCs 处于静止期而不分裂, 这种特性将使靶向作用于细胞周期或快速分裂细胞的药物失效, 因此在某种程度上, 这也是 CSCs 产生药物抵抗的重要机制之一。(3) 对于细胞毒性或基因毒性损伤, CSCs 具有高度的修复能力以及自我更新能力, 可保持自身的稳定性。(4) 长期暴露于辐射或致癌物后, CSCs 将随时间增加而积累突变, 从而产生获得性药物抵抗。(5) “内在耐药性”, 即包括 CSCs 在内的肿瘤细胞对药物的抵抗作用是由遗传所致, 如在肾癌细胞中, *ABC1* 普遍表达而产生对化疗的耐受^[35]。此外, Park 等^[36]发现内在耐药性或肿瘤细胞生长信号通路中相关蛋白的过表达有关, 增加的蛋白将促进上皮-间质转化过程而导致耐药的发生。

2016年, El Khoury 等^[37]的研究也证明了 CCSCs 对化疗药的抵抗作用。除上述机制外, 还涉及到: (1) 核转录因子 NF- κ B 在结肠癌化疗药物多西他赛刺激下活化, 而后抑制 CCSCs 凋亡, 并使其产生包括对多西他赛在内的多药耐药性^[38-39]; (2) 周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1(p21) 能阻碍抗癌药介导的凋亡, 存活素 (survivin) 通过抑制半胱天冬酶 (caspase) 活化而减少 CCSCs 凋亡^[40]; (3) 上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 所致的 CCSCs 表型改变, 即由增殖表型转换为侵袭表型^[41]。

此外, 耐药性的发生也与 CCSCs 的自噬相关。Wu 等^[42]发现, 同源框蛋白 CDX-1 在 CCSCs 引导多药耐药性机制中具有重要作用, 该蛋白激活下游的 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl2) 蛋白及自噬相关蛋白 LC3-II 从而启动自噬过程, 并通过拮抗凋亡, 引起化疗药物抵抗。该效应或许是由于自噬与凋亡之间存在共同通路, 自噬过程的增强将减弱凋亡通路的信号转导, 但具体机制仍待进一步探索。与此相反, 野生型 p53 则可介导凋亡而增强 CCSCs 对化疗的敏感性^[42]。Todaro 等^[43]研究表明, 白细胞介素 IL-4 也能通过抑制 CCSCs 凋亡而增强药物抵抗能力, 但是否是由于 IL-4 参与调节抗凋亡通路所致仍需进一步研究。由此, 不难发现 CCSCs 在维护结肠癌发生及发展过程中所起到的重要作用, 而靶向消灭 CCSCs 将在减少肿瘤转移的同时也降低肿瘤的耐药性, 这展现了以 CCSCs 为靶点的肿瘤治疗策略的前景。

4 总结与展望

当前关于 CCSCs 抑制剂的研究主要在细胞信

号通路方面, 但虽然细胞通路抑制剂众多, 实验证实能用于 CCSCs 来治疗结肠癌的药物仍有待更多的探索。除此之外, 目前还有许多其他类型的 CCSCs 拮抗剂, 如降脂药匹伐他汀^[44]、组蛋白去乙酰化酶抑制剂曲古抑菌素 A^[45] 以及翻译后 SUMO 化修饰通路抑制剂^[46]等, 或将在靶向 CCSCs 治疗结肠癌上发挥重要作用。针对 CCSCs 靶向抑制剂现状而言, 重要的是加强药物之间的协同作用, 通过将靶向 CCSCs 的药物与化疗药物相结合, 既阻止肿瘤转移, 又减少耐药性的发生, 这将提高现阶段治疗结肠癌的效果。CCSCs 靶向抑制剂作为一种新兴的结肠癌治疗手段, 尽管仍有许多不明确的机制尚待发现, 但可以期待的是, 未来这些药物在防止结肠癌复发以及治疗结肠癌转移方面将起到不可忽视的作用。

[参 考 文 献]

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66: 115-32
- [2] Zhu J, Tan Z, Hollis-Hansen K, et al. Epidemiological trends in colorectal cancer in China: an ecological study. *Dig Dis Sci*, 2017, 62: 235-43
- [3] Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67: 177-93
- [4] Wang Y, Yang J, Zheng H, et al. Expression of mutant p53 proteins implicates a lineage relationship between neural stem cells and malignant astrocytic glioma in a murine model. *Cancer Cell*, 2009, 15: 514-26
- [5] López-Lázaro M. Stem cell division theory of cancer. *Cell Cycle*, 2015, 14: 2547-8
- [6] Nouri M, Caradec J, Lubik AA, et al. Therapy-induced developmental reprogramming of prostate cancer cells and acquired therapy resistance. *Oncotarget*, 2017, 8: 18949-67
- [7] Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med*, 1997, 3: 730-7
- [8] O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S, et al. A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice. *Nature*, 2007, 445:106-10
- [9] Konstantinou D, Bertaux-Skeirik N, Zavros Y. Hedgehog signaling in the stomach. *Curr Opin Pharmacol*, 2016, 31: 76-82
- [10] Varnat F, Duquet A, Malerba M, et al. Human colon cancer epithelial cells harbour active HEDGEHOG-GLI signalling that is essential for tumour growth, recurrence, metastasis and stem cell survival and expansion. *EMBO Mol Med*, 2009, 1: 338-51
- [11] Chen JK, Taipale J, Cooper MK, et al. Inhibition of Hedgehog signaling by direct binding of cyclopamine to Smoothened. *Genes Dev*, 2002, 16: 2743-8
- [12] Batsaikhan BE, Yoshikawa K, Kurita N, et al. Cyclopamine

- decreased the expression of Sonic Hedgehog and its downstream genes in colon cancer stem cells. *Anticancer Res*, 2014, 34: 6339-44
- [13] Wu C, Hu S, Cheng J, et al. Smoothed antagonist GDC-0449 (Vismodegib) inhibits proliferation and triggers apoptosis in colon cancer cell lines. *Exp Ther Med*, 2017, 13: 2529-36
- [14] Kolligs FT, Bommer G, Göke B. Wnt/ β -catenin/tcf signaling: a critical pathway in gastrointestinal tumorigenesis. *Digestion*, 2002, 66: 131-44
- [15] Chen B, Dodge ME, Tang W, et al. Small molecule-mediated disruption of Wnt-dependent signaling in tissue regeneration and cancer. *Nat Chem Biol*, 2009, 5: 100-7
- [16] Liu J, Pan S, Hsieh MH, et al. Targeting Wnt-driven cancer through the inhibition of Porcupine by LGK974. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 20224-9
- [17] Picco G, Petti C, Centonze A, et al. Loss of AXIN1 drives acquired resistance to WNT pathway blockade in colorectal cancer cells carrying RSPO3 fusions. *EMBO Mol Med*, 2017, 9: 293-303
- [18] Moon CM, Kwon JH, Kim JS, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs suppress cancer stem cells via inhibiting PTGS2 (cyclooxygenase 2) and NOTCH/HES1 and activating PPAR γ in colorectal cancer. *Int J Cancer*, 2014, 134: 519-29
- [19] Ordóñez-Morán P, Dafflon C, Imajo M, et al. HOXA5 counteracts stem cell traits by inhibiting Wnt signaling in colorectal cancer. *Cancer Cell*, 2015, 28: 815-29
- [20] Akiyoshi T, Nakamura M, Yanai K, et al. γ -secretase inhibitors enhance taxane-induced mitotic arrest and apoptosis in colon cancer cells. *Gastroenterology*, 2008, 134: 131-44
- [21] Timme CR, Gruidl M, Yeatman TJ. γ -secretase inhibition attenuates oxaliplatin-induced apoptosis through increased Mcl-1 and/or Bcl-xL in human colon cancer cells. *Apoptosis*, 2013, 18: 1163-74
- [22] Zhang F, Sun H, Zhang S, et al. Overexpression of PER3 inhibits self-renewal capability and chemoresistance of colorectal cancer stem-like cells via inhibition of notch and β -catenin signaling. *Oncol Res*, 2017, 25: 709-19
- [23] Ponnuram S, Mammen JM, Ramalingam S, et al. Honokiol in combination with radiation targets notch signaling to inhibit colon cancer stem cells. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11: 963-72
- [24] Yecies JL, Manning BD. mTOR links oncogenic signaling to tumor cell metabolism. *J Mol Med: Berl*, 2011, 89: 221-8
- [25] Francipane MG, Lagasse E. Selective targeting of human colon cancer stem-like cells by the mTOR inhibitor Torin-1. *Oncotarget*, 2013, 4: 1948-62
- [26] Chen J, Shao R, Li F, et al. PI3K/Akt/mTOR pathway dual inhibitor BEZ235 suppresses the stemness of colon cancer stem cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2015, 42: 1317-26
- [27] Kim MJ, Koo JE, Han GY, et al. Dual-blocking of PI3K and mTOR improves chemotherapeutic effects on SW620 human colorectal cancer stem cells by inducing differentiation. *J Korean Med Sci*, 2016, 31: 360-70
- [28] Dean M, Fojo T, Bates S. Tumour stem cells and drug resistance. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5: 275-84
- [29] Zhou S, Zong Y, Lu T, et al. Hematopoietic cells from mice that are deficient in both *Bcrp1/Abcg2* and *Mdr1a/1b* develop normally but are sensitized to mitoxantrone. *Biotechniques*, 2003, 35: 1248-52
- [30] Schinkel AH, Smit JJ, van Tellingen O, et al. Disruption of the mouse *mdr1a* P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood-brain barrier and to increased sensitivity to drugs. *Cell*, 1994, 7: 491-502
- [31] Dean M, Rzhetsky A, Allikmets R. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *Genome Res*, 2001, 11: 1156-66
- [32] Zhou S, Morris JJ, Barnes Y, et al. *Bcrp1* gene expression is required for normal numbers of side population stem cells in mice, and confers relative protection to mitoxantrone in hematopoietic cells *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 12339-44
- [33] Jonker JW, Buitelaar M, Wagenaar E, et al. The breast cancer resistance protein protects against a major chlorophyll-derived dietary phototoxin and protoporphyria. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 15649-54
- [34] Gottesman MM, Fojo T, Bates SE. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2: 48-58
- [35] Gamelin E, Mertins SD, Regis JT, et al. Intrinsic drug resistance in primary and metastatic renal cell carcinoma. *J Urol*, 1999, 162: 217-24
- [36] Park KS, Raffeld M, Moon YW, et al. CRIPTO1 expression in EGFR-mutant NSCLC elicits intrinsic EGFR-inhibitor resistance. *J Clin Invest*, 2014, 124: 3003-15
- [37] El Khoury F, Corcos L, Durand S, et al. Acquisition of anticancer drug resistance is partially associated with cancer stemness in human colon cancer cells. *Int J Oncol*, 2016, 49: 2558-68
- [38] Garg A, Aggarwal BB. Nuclear transcription factor- κ B as a target for cancer drug development. *Leukemia*, 2002, 16: 1053-68
- [39] Wang CY, Cusack JC Jr, Liu R, et al. Control of inducible chemoresistance: enhanced anti-tumor therapy through increased apoptosis by inhibition of NF- κ B. *Nat Med*, 1999, 5: 412-7
- [40] Mahyar-Roemer M, Roemer K. p21 Waf1/Cip1 can protect human colon carcinoma cells against p53-dependent and p53-independent apoptosis induced by natural chemopreventive and therapeutic agents. *Oncogene*, 2001, 20: 3387-98
- [41] Yang AD, Fan F, Camp ER, et al. Chronic oxaliplatin resistance induces epithelial-to-mesenchymal transition in colorectal cancer cell lines. *Clin Cancer Res*, 2006, 12: 4147-53
- [42] Wu S, Wang X, Chen J, et al. Autophagy of cancer stem cells is involved with chemoresistance of colon cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 434: 898-903
- [43] Todaro M, Perez Alea M, Scopelliti A, et al. IL-4-mediated drug resistance in colon cancer stem cells. *Cell Cycle*, 2008, 7: 309-13

- [44] Zhang ZY, Zheng SH, Yang WG, et al. Targeting colon cancer stem cells with novel blood cholesterol drug pitavastatin. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21: 1226-33
- [45] Huang TH, Wu SY, Huang YJ, et al. The identification and validation of Trichostatin A as a potential inhibitor of colon tumorigenesis and colon cancer stem-like cells. *Am J Cancer Res*, 2017, 7: 1227-37
- [46] Bogachek MV, Park JM, De Andrade JP, et al. Inhibiting the SUMO pathway represses the cancer stem cell population in breast and colorectal carcinomas. *Stem Cell Rep*, 2016, 7: 1140-51