

- [15] Rubattu S, Speranza R, Ferrari M, et al. A role of TNF- α gene variant on juvenile ischemic stroke: a case-control study[J]. Eur J Neurol, 2005, 12(12): 989-993.
- [16] Gupta V, Gupta A, Jafar T, et al. Association of TNF- α promoter gene G-308A polymorphism with metabolic syndrome, insulin resistance, serum TNF- α and leptin levels in Indian adult women[J]. Cytokine, 2012, 57(1): 32-36.
- [17] Wang X, Cheng S, Brophy VH, et al. A meta-analysis of candidate gene polymorphisms and ischemic stroke in six study populations: association of lymphotoxin- α in non-hypertensive patients[J]. Stroke, 2009, 40(3): 683-695.

(收稿日期: 2015-03-25 修回日期: 2015-08-15)

• 综 述 •

肿瘤细胞休眠的新机制研究进展

李明¹综述, 刘跃亮^{2△}审校(1. 重庆市巫溪县人民医院检验科 405800; 2. 重庆市中医院检验科 400000)

【关键词】 肿瘤转移; 肿瘤复发; 肿瘤细胞休眠

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2015. 22. 061 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)22-3437-03

生物细胞休眠是普遍存在于生物界的一种自然现象。近年来众多研究表明, 肿瘤细胞休眠是肿瘤复发和远处转移的主要原因。对肿瘤细胞休眠机制研究, 目前较明确的机制, 如各种因素激活休眠相关基因、暂时性抑制肿瘤血管生成、肿瘤细胞自身的免疫逃逸、生物体癌基因与抑癌基因之间的相互作用、信号转导的分子机制等因素。然而, 研究的主要目的是发掘更有效的肿瘤治疗方法与手段, 如通过有意地促进肿瘤细胞休眠, 延缓肿瘤转移与复发, 抑制恶性肿瘤的快速进展, 在早期即抑制肿瘤的发展等。本方通过阅读大量文献, 收集并整理针对肿瘤细胞休眠的新思路、新方法及通过建立各种实验动物模型并进行科学观察得出的最新进展, 为肿瘤治疗新方法、新思路提供有力的科学依据和理论支持, 现综述如下。

1 肿瘤转移和复发

肿瘤患者死亡的主要原因就是肿瘤转移和(或)抗肿瘤治疗后复发, 而且在早期并没有发现转移或复发的任何迹象。这种令人费解的临床现象, 成为现代肿瘤学理论研究人员的热点与重点。肿瘤细胞分散地存在并且播散到机体的其他部位或组织, 多数学者认为这可能在肿瘤诊断的早期就已经发生。对肿瘤患者实施辅助治疗, 通常被认为可以有效预防局部肿瘤复发或可以靶向抑制残留病灶内的肿瘤细胞。临床数据表明部分患者通过辅助治疗得到一定的治疗效果, 但是, 不是所有患者都能获得同样的效果。有研究数据证实, 残留病灶内散在的肿瘤细胞, 其生物学特性与原发肿瘤或已经发生转移的肿瘤细胞的生物学特性有很大差异, 造成这种差异的主要原因是分散于病灶内的肿瘤细胞可以使患者无任何临床症状和不表达可检测到的肿瘤分子标记, 而且可以进入休眠状态, 对靶向治疗药物或常规抗肿瘤药物不敏感或逃避。如乳腺癌患者中, 大约有 62% 的患者在 5 年内再次产生可检测到的肿瘤标记物^[1], 这些结果或许在暗示分散的肿瘤细胞可以引起复发。因此, 通过靶向抑制分散的休眠中的肿瘤细胞, 或许可以延长更多肿瘤患者的生存期。

2 肿瘤细胞休眠的新机制

2.1 肿瘤细胞早期分散并进入休眠状态 肿瘤细胞早期就出

现分散现象, 而且具有异质性^[2], 这群细胞被从休眠中唤醒后, 在周围微环境适宜的条件下, 可能再次诱发肿瘤复发。肿瘤细胞进入休眠状态, 有其独特的机制, 与发生转移的肿瘤细胞不同。转移的肿瘤细胞, 先在经过上皮细胞与间叶细胞之间的过渡转换^[1], 这种过渡细胞可能会稍晚于肿瘤细胞发生分散。早期发生分散的肿瘤细胞, 先经过长时间的休眠, 再过渡为可转移的肿瘤细胞^[3]。关于肿瘤细胞团早期发生分散, 目前可获得的研究数据表明, 首先, 早期分散的肿瘤细胞经过独自的分化并最终发展为与原发肿瘤细胞不同的生物学特性^[1], 这解释了为什么常规抗肿瘤治疗没有明显的效果; 其次, 实验动物模型研究表明, 发生分散的肿瘤细胞处于休眠状态, 这得到了临床证据支持^[4], 长时间的休眠和分散, 使得这部分肿瘤细胞对常规抗肿瘤治疗不敏感, 成为后期复发的源头。此外, 转移生态位学说认为, 早期发生分散的肿瘤细胞在机体内其他部位获得了一定的营养物质支持^[5]。早期分散的肿瘤细胞会主动发展为肿瘤转移, 即使这部分细胞一直处于休眠状态, 这表现为早期分散的肿瘤细胞和发生转移的肿瘤细胞有着密切的关系, 早期分散的肿瘤细胞群可以逃避抗肿瘤药物而生存下来^[6], 成为晚期肿瘤转移的源头。原发肿瘤与复发肿瘤细胞之间, 其生物学特性是有差异的, 这种差异体现在残留于患者体内休眠的肿瘤细胞所表现出来的独特的生物学特征。

2.2 休眠中的肿瘤细胞

有关肿瘤休眠, 最早期是 20 世纪 40 年代由 Wilis 等人研究发现并命名; 后来, 被 Hadfield 等人再次进行了较详细的描述。这两篇文献都源于在研究中观察到肿瘤细胞有丝分裂周期停滞和细胞增殖抑制。休眠, 被形容为三种形式: 细胞休眠, 通过内在的或外在的机制使实体肿瘤细胞或分散的肿瘤细胞处于沉默状态^[7]; 血管生成休眠, 即肿瘤细胞团块内部, 存活的分散的肿瘤细胞与因血管生成不良而死亡的肿瘤细胞之间的平衡; 免疫介导的休眠, 即肿瘤细胞团块内细胞本身分泌的毒素物质的作用^[8]使该团块细胞数量保持相对平衡。临床研究表明, 散在的单个肿瘤细胞是不具有增殖能力的, 因为不能检测到任何细胞增殖相关标记物信息, 这可能是细胞休眠的真实表现方式。另有学者将这一现象描述

△ 通讯作者, E-mail: oliu6688@163. com。

为细胞沉默。沉默是一种稳定状态,即非增殖状态,与细胞衰老相比,这种状态是可逆的。

2.3 肿瘤细胞休眠是可逆的细胞周期抑制 细胞衰老,即生长抑制,发生衰老的细胞不会再活化为休眠状态的细胞,是不可逆的,而实验研究所观察到的细胞复制、增殖抑制,是通过癌基因诱导的应激状态^[9]。分散的肿瘤细胞处于一种非增殖状态或低度活跃的细胞周期状态,可能是 G₀/G₁ 期抑制^[10]。然而,休眠信号暗示晚期复发的可能性^[11],表明这可能不是简单的不同信号通路上的细胞生长因子的调节,而是部分基因参与的调节机制,如参与调节正常干细胞沉默的基因,如趋化因子 CXCL12 (又称基质细胞衍生因子-1, SDF-1)^[12],这些基因可诱导处于静止状态的正常肌细胞、毛囊细胞和造血干细胞等,这些细胞内大约 62% 的基因在处于休眠状态的头颈部肉瘤细胞中表现为表达上调^[13]。在正常干细胞内参与调节休眠状态的信号分子,同时抑制癌基因信号分子而诱导细胞沉默^[14]。或许正是这些分散的肿瘤细胞,具有可以使正常干细胞处于静止状态的调节程序,而且这群细胞既具有持久而潜在的肿瘤初始化功能,又具有多能干细胞所特有的细胞生物特性,这解释了为什么肿瘤细胞具有较高的适应能力和生存能力,从而加速肿瘤恶化。

2.4 唤醒并杀灭休眠中的肿瘤细胞 目前,临床抗肿瘤治疗主要是针对处于增殖状态的肿瘤细胞,并且取得了较显著的效果。因此,在缺乏高效而特异的抗肿瘤药物的情况下,处于休眠状态的分散的肿瘤细胞被唤醒,必将加速肿瘤患者结局恶化。如果分散的肿瘤细胞能够一直保持休眠状态或在休眠状态下将其杀灭,这将成为新的预防肿瘤转移的战略性思维。但是,这种思维缺乏足够的研究数据支持。正如那些已经产生耐药的肿瘤细胞,能够幸存于抗肿瘤药物的靶向作用,是通过激活应激信号机制或者通过变异产生耐药基因^[15]。此外,是否可以通过唤醒休眠状态下的肿瘤细胞,促进传统的抗增殖药物消灭肿瘤细胞呢?目前的临床数据显示,化疗药物对增殖中的肿瘤细胞和远处转移的肿瘤细胞的作用效果不是很理想。较多文献研究表明,从遗传学角度分析,残余的分散的肿瘤细胞具有极大的异质性^[16]。所以,唤醒处于休眠状态的、分散的肿瘤细胞,就等于扩大了其遗传变异特性,或激活其他尚不明确的肿瘤发生发展的分子机制,而产生不可想象的对其他疾病的抵抗治疗。因此,唤醒休眠的分散的肿瘤细胞反而能促进肿瘤复发^[17]。所以,不提倡唤醒休眠中的肿瘤细胞,继续保持或诱导肿瘤细胞休眠^[18-19]或在肿瘤细胞休眠下进行消灭,才是创新的治疗战略。

2.5 肿瘤细胞休眠的分子机制新进展 肿瘤细胞休眠的遗传表型与减弱的磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K-AKT)信号通路有密切关系^[20]。在细胞微环境营养刺激下,肿瘤细胞分泌细胞因子,这种细胞因子可以抑制 PI3K 信号通路^[21],导致细胞沉默和诱导细胞自吞噬。早期即发生分散的肿瘤细胞,因为缺乏细胞黏附作用而出现营养贫瘠,这种细胞微环境条件使肿瘤细胞呈现短暂的细胞周期抑制。研究表明,这种抑制是因为 EGFR-Y1086 (epidermal growth factor receptor) 自身磷酸化所造成的,以这种方式抑制 AKT 活化和细胞周期素 Cyclin D1 生物合成^[22]。Balz 等^[23]已经从人骨髓中获得了分散的乳腺癌细胞,研究发现这些细胞群增殖活性很低,但是给予充足的培养,这群细胞表现出明显的增殖活性。而且,这群细胞依旧携带有在活体时的肿瘤细胞遗传表型^[24]。在体外生长较

快的肿瘤细胞,在体内则表现为休眠状态^[25],并且在这些细胞中发现了较弱的甚至可检测到的 AKT-S473 磷酸化产物,在这种微环境中,不影响肿瘤细胞在体外的增殖,但是,AKT 信号通路的减弱,在一定程度上使分散的肿瘤细胞提前进入细胞沉默状态。骨髓中分散的肿瘤细胞处于非增殖状态,并且缺乏 Ki67、增殖细胞核抗原(PCNA)等细胞增殖相关因子,但是,在这些细胞中减弱的 AKT 信号通路可使 PI3K-AKT 受到抑制,都能促进分散的肿瘤细胞沉默。此外,在休眠中的头颈部肉瘤细胞中,AKT 磷酸化水平是明显减低的^[24]。另有研究表明,这些沉默的细胞群表现为独立于 AKT 信号通路的 mTOR 的过度活化,这一过程是通过上调小分子 GTP 酶 RHEB 和转录因子 ATF6α^[24]。小分子 GTP 酶 RHEB、血清溶血磷脂酸(LPA)^[26]和转录因子 ATF6α 共同使分散的头颈部肉瘤细胞在抗肿瘤治疗中生存下来,并且不受细胞凋亡程序的影响而发生凋亡^[27]。因此,细胞内信号通路的自我适应性调节,使调节分散的肿瘤细胞在休眠状态下不受抗肿瘤药物的影响而存活下来,成为日后肿瘤复发的源头。

3 小 结

不断更新的研究数据使对肿瘤分子机制的认识增添了更多新的内容,同时,也为肿瘤治疗提供新的思路和方法。众多新的问题,需要研究人员进行深入的探索,目前针对肿瘤细胞休眠的研究,主要是在研究过程中需要可以有效地说明肿瘤细胞处于休眠状态的可检测标记物或其他有意义的信号分子,这对于将来进行靶向性药物研究与开发是至关重要的,同时,也可以检测患者体内是否有休眠中的肿瘤细胞,作为评价肿瘤患者状况的危险因子;当然,并不是所有的肿瘤都具有休眠的生物特性,如部分乳腺癌、前列腺癌,早在治疗后前 3 年即复发,目前的研究数据没有发现有休眠的任何特征;复发时间与诊断时间是有关联的,即使肿瘤复发了,没有及时进行诊断也等于没有发现,所以建议肿瘤患者能够定期进行监测,以监视肿瘤复发与否。关于肿瘤细胞休眠研究中的其他问题,需要研究人员投入更多进行更深入的研究,为评估肿瘤患者治疗效果,以及肿瘤靶向治疗药物开发提供新思路、新观点和更有力的理论支持。

参考文献

- [1] Klein CA. Framework models of tumor dormancy from patient-derived observations[J]. Curr Opin Genet Dev, 2010,21(1):42-49.
- [2] White AC, Khuu JK, Dang CY, et al. Stem cell quiescence acts as a tumour suppressor in squamous tumours[J]. Nature Cell Biol, 2014,16(1):99-107.
- [3] Bragado P, Sosa MS, Keely P, et al. Microenvironments dictating tumor cell dormancy[J]. Recent Results Cancer Res, 2012,195:25-39.
- [4] Shiozawa Y, McGee S, Pienta MJ, et al. Erythropoietin supports the survival of prostate cancer, but not growth and bone metastasis[J]. J Cell Biochem, 2013,114(1):2471-2478.
- [5] Hüsemann Y, Geigl JB, Schubert F, et al. Systemic spread is an early step in breast cancer[J]. Cancer Cell, 2008,13(1):58-68.
- [6] 黄旭晖,王昌俊,张晓文,等. 小鼠肝癌休眠模型的建立

- [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(19): 1484-1486.
- [7] 王世岐, 杨乾坤, 刘祖娟, 等. 骨桥蛋白与肿瘤休眠关系研究进展[J]. 重庆医学, 2013, 42(8): 944-946.
- [8] 于正洪, 姜恩泽, 王新星, 等. 肿瘤休眠期细胞的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2014, 19(2): 172-175.
- [9] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674.
- [10] Sang L, Collier HA, Roberts JM. Control of the reversibility of cellular quiescence by the transcriptional repressor HES1[J]. Science, 2008, 321(5892): 1095-1100.
- [11] Kim RS, Avivar-Valderas A, Estrada Y, et al. Dormancy signatures and metastasis in estrogen receptor positive and negative breast cancer[J]. PLoS ONE, 2012, 7(4): 1-8.
- [12] Cheung TH, Rando TA. Molecular regulation of stem cell quiescence[J]. Nature Rev Mol Cell Biol, 2013, 14(6): 329-340.
- [13] Chatterjee M, van Golen KL. Farnesyl transferase inhibitor treatment of breast cancer cells leads to altered RhoA and RhoC GTPase activity and induces a dormant phenotype[J]. Int J Cancer, 2011, 129(1): 61-69.
- [14] El Touny LH, Vieira A, Mendoza A, et al. Combined SFK/MEK inhibition prevents metastatic outgrowth of dormant tumor cells[J]. J Clin Invest, 2014, 124(1): 156-168.
- [15] 林举择, 王昌俊. 肿瘤休眠防治肿瘤术后复发转移的策略[J]. 广东医学, 2013, 34(1): 157-158.
- [16] Smits BM, Haag JD, Rissman AI, et al. The gene desert mammary carcinoma susceptibility locus Msc1a regulates Nr2f1 modifying mammary epithelial cell differentiation and proliferation[J]. PLoS Genet, 2013, 9(6): 1-20.
- [17] Marlow R, Honeth G, Lombardi S, et al. A novel model of dormancy for bone metastatic breast cancer cells[J]. Cancer Res, 2013, 73(23): 6886-6899.
- [18] 乔京京, 辛彦. 节律化疗诱导肿瘤休眠的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(8): 750-754.
- [19] 王爱云, 樊贤超, 陆茵, 等. 以中药诱导肿瘤休眠作为肿瘤防治策略的探讨[J]. 中草药, 2011, 42(3): 598-601.
- [20] Kang Y, Pantel K. Tumor cell dissemination: emerging biological insights from animal models and cancer patients[J]. Cancer Cell, 2013, 23(5): 573-581.
- [21] Humtsoe JO, Kramer RH. Differential epidermal growth factor receptor signaling regulates anchorage-independent growth by modulation of the PI3K/AKT pathway[J]. Oncogene, 2010, 29(8): 1214-1226.
- [22] Giancotti FG. Mechanisms governing metastatic dormancy and reactivation[J]. Cell, 2013, 155(4): 750-764.
- [23] Balz LM, Bartkowiak K, Andreas A, et al. The interplay of HER2/HER3/PI3K and EGFR/HER2/PLC- γ 1 signalling in breast cancer cell migration and dissemination[J]. J Pathol, 2012, 227(2): 234-244.
- [24] Bragado PL, Estrada Y, Parikh F, Krause S, Capobianco C, et al. TGF- β 2 dictates disseminated tumour cell fate in target organs through TGF- β -R III and p38 α / β signaling[J]. Nature Cell Biol, 2013, 15(11): 1351-1361.
- [25] Lu X, Mu E, Wei Y, et al. VCAM-1 promotes osteolytic expansion of indolent bone micrometastasis of breast cancer by engaging α 4 β 1-positive osteoclast progenitors[J]. Cancer Cell, 2011, 20(6): 701-714.
- [26] 张小南, 卢祥珍, 颜永乾. 3 种肿瘤标志物联合检测对非小细胞肺癌诊断的临床应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(13): 1876-1777.
- [27] 陈惠, 渠景连, 龚婕宁. 现代医学对恶性肿瘤转移相关机制的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(15): 2823-2828.

(收稿日期: 2015-03-10 修回日期: 2015-09-21)

(上接第 3434 页)

参考文献

- [1] Meleod DH, Wang DH, Claridge RJ. Lateral popliteal sciatic nerve block compared with subcutaneous infiltration for analgesia following foot surgery[J]. Can J Anaesth, 1994, 41(8): 11-16.
- [2] Fanelli G, Gasati A, Aldegheri G. Cardiovascular effects of two different regional anaesthetic techniques for unilateral leg surgery[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 1998, 42: 80-84.
- [3] 庄心良, 曾因明, 陈伯銮. 现代麻醉学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 1080-1082.
- [4] 周子戎, 汪春英. 腰硬联合麻醉在 80 岁以上高危老年人骨科手术的应用[J]. 临床麻醉学杂志, 2008, 24(1): 40-41.
- [5] 吴强, 江伟. 经皮点刺激引导在下肢神经阻滞中的应用[J]. 临床麻醉学杂志, 2009, 25(6): 474-476.
- [6] 徐仲煌, 黄宇光, 任洪智, 等. 神经刺激器定位神经阻滞在临床麻醉中的应用[J]. 临床麻醉学杂志, 2001, 17(5): 278-279.
- [7] 黄宇光, 徐仲煌, 罗爱伦. 外周区域阻滞与术后镇痛的新观点和新方法[J]. 临床麻醉学杂志, 2001, 17(5): 275-277.
- [8] 徐仲煌, 黄宇光, 潘华, 等. 罗哌卡因用于腰丛-坐骨神经联合阻滞的临床观察[J]. 临床麻醉学杂志, 2002, 18(5): 235-238.
- [9] 范勇涛. 神经刺激仪辅助罗哌卡因阻滞麻醉用于老年下肢手术的效果[J]. 临床误诊误治, 2012, 27(2): 66-68.
- [10] 曹亲亲, 徐旭仲, 卢园园, 等. 老年患者股骨粗隆骨折手术中应用腰丛阻滞与硬膜外阻滞的效果比较[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(37): 2614-2617.

(收稿日期: 2015-04-12 修回日期: 2015-07-02)