

## ·综述·

## 肿瘤干细胞与辐射抗性的研究进展

储小飞 赵舒怡 樊赛军

**【摘要】** 放射治疗是治疗肿瘤的常规手段,而辐射抗性的产生是限制放射治疗广泛应用的重要因素之一。笔者简述了辐射耐受乳腺癌和多形性成胶质母细胞瘤的特异性肿瘤干细胞特征的研究进展,为与放射治疗相结合的肿瘤靶向治疗提供新的研究思路。

**【关键词】** 肿瘤干细胞;乳腺肿瘤;胶质母细胞瘤;靶向治疗;辐射抗性

**Advance progress of cancer stem cells and radioresistance** Chu Xiaofei, Zhao Shuyi, Fan Saijun.  
Tianjin Key Laboratory of Radiation Medicine and Molecular Nuclear Biology, Institution of Radiation  
Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300192, China  
Corresponding author: Fan Saijun, Email: fansaijun@irm-acms.ac.cn

**【Abstract】** Radiotherapy is a routine strategy for cancer treatment, however, occurrence of therapy resistance limits wide application of radiotherapy. This review summarizes the radioresistance of breast cancer and glioblastoma multiforme that is conferred by cancer stem cells, to order to provide a new idea for exploration of tumor targeting therapy with radiotherapy.

**【Key words】** Cancer stem cells; Breast neoplasms; Glioblastoma; Targeted therapy; Radioresistance

放射治疗(简称:放疗)应用于临床已有一千多年的历史,它起源于上世纪伦琴发现X射线和居里夫妇发现镭。现代放射疗法始于20世纪50年代放射性钴远距离治疗的应用。1971年,CT的出现实现了辐射传导从二维到三维的转变,从而实现了将电子束能量准确地定位于肿瘤。虽然放疗能有效控制一定类型的肿瘤生长,但是受照肿瘤随后出现适应性反应导致产生辐射耐受性<sup>[1]</sup>。越来越多的研究表明,肿瘤组织存在肿瘤干细胞亚细胞群,正是由于这群亚细胞群的存在导致了对临床放疗耐受性的产生<sup>[2]</sup>。另外,肿瘤放疗也可能导致肿瘤干细胞扩增、基因突变或表观遗传改变,从而使肿瘤细胞获得治疗性耐受。因此,了解肿瘤干细胞在肿瘤组织固有和获得性辐射耐受过程中所发挥的作用,以及肿瘤干细胞维持其干性的分子机制对提高肿瘤患者放疗的疗效具有非常重要的作用。

## 1 肿瘤干细胞与辐射

肿瘤干细胞是由一群可自我更新和分化为成熟

肿瘤细胞能力的一小群肿瘤细胞构成的肿瘤细胞层次结构<sup>[3]</sup>。从临床角度讲,目前肿瘤干细胞假说是不同特性的细胞群共存于同一肿瘤内,而肿瘤干细胞能够产生细胞异质性。过去研究认为,肿瘤细胞异质性仅由高遗传不稳定性肿瘤细胞克隆进化产生,与之相比,肿瘤干细胞导致肿瘤细胞异质性的假说具有重要意义。人类白血病患者少量细胞转移到免疫缺陷小鼠体内后发现,其具有无限自我更新能力,这一重要研究发现奠定了肿瘤干细胞假说<sup>[3]</sup>。基因追踪研究证实,小鼠肿瘤内肿瘤干细胞确实存在,并且在肿瘤生长中起到重要作用<sup>[4]</sup>。肿瘤干细胞的一个重要特征是其对化疗药物和放疗具有潜在的抵抗性<sup>[2,5]</sup>。

肿瘤干细胞与通常的肿瘤细胞相比,出现辐射耐受性的主要机制在于其具有更强的DNA修复、清除活性氧和自我更新能力。采用电离辐射的放疗以及DNA损伤药物都会导致DNA双链结构的破坏,从而引起DNA损伤应答。当细胞的DNA损伤应答不能有效修复断裂的DNA双链时,细胞就不能进行正常的有丝分裂,这是放疗以及DNA损伤药物导致细胞死亡的一个主要机制。当然,也可能存在其他的作用机制,包括基因组不稳定性、旁效应和适应性辐射抗性等<sup>[6]</sup>。2006年,研究人员首次在多形性成胶质细胞瘤和乳腺癌的研究中提出,肿

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.05.019

基金项目:国家自然科学基金(8117217, 81572969);中国医学科学院放射医学研究所发展基金(1549)

作者单位:300192 天津,中国医学科学院北京协和医学院放射医学研究所,天津市放射医学与分子核医学实验室

通信作者:樊赛军(Email: fansaijun@irm-acms.ac.cn)

瘤干细胞具有辐射抗性的原因,一方面在于能更有效地清除电离辐射产生的自由基,另一方面具有更强的DNA损伤修复能力<sup>[7]</sup>。与非干细胞相比,正常干细胞和肿瘤干细胞的共同特征是能更好地保护自身DNA免受外界刺激而受到损害。事实上,肿瘤干细胞的辐射抗性是导致肿瘤治疗失败和复发的重要原因<sup>[8]</sup>。

2009年,Diehn等<sup>[9]</sup>临床研究表明,肿瘤干细胞与化疗后肿瘤的复发存在相关性,乳腺癌患者在化疗后,肿瘤组织中的肿瘤干细胞比例明显增加。由于异质性肿瘤含有不稳定基因组,肿瘤组织内存在并伴随有不同基因突变或基因组转变的肿瘤干细胞亚细胞群,此假设可能是合理的。在放疗或化疗的过程中,肿瘤干细胞选择性地保留了有利于抵抗治疗相关突变基因,并继续维持肿瘤细胞的生长<sup>[9]</sup>。放疗可选择性地杀死对辐射敏感的肿瘤细胞群体,而耐辐射的肿瘤干细胞继续存活,存活的肿瘤干细胞选择性再生,导致肿瘤对辐射抗性产生适应性从而再生。当然,其他机制也同样导致癌细胞产生治疗抵抗,使肿瘤复发<sup>[10]</sup>。Wang等<sup>[11]</sup>最新研究表明,辐照可导致已分化的乳腺癌细胞重组为诱导的乳腺癌干细胞,与未受辐照的乳腺癌细胞相比,诱导的乳腺癌干细胞具有更强的肿瘤形成能力,其与肿瘤干细胞相关基因的表达也非常相似。

## 2 乳腺癌放疗与肿瘤干细胞

放疗是一种有效的乳腺癌治疗手段,能有效地提高乳腺癌患者的总体生存率<sup>[12]</sup>。然而,肿瘤对放疗的抵抗严重地影响了放疗患者的疗效,限制了放疗的广泛应用<sup>[13]</sup>。最新临床数据表明,放疗后的乳腺癌组织中乳腺癌干细胞的比例明显上升,而这些乳腺癌干细胞具有很强的辐射抗性<sup>[14]</sup>。

在实体瘤中,肿瘤细胞处于缺氧环境是限制放疗疗效的一个主要因素。氧气作为一种有效的辐射增敏剂,在一定剂量的电离辐射作用下能转化为造成DNA损伤的活性氧。因此,处于低氧环境中的肿瘤细胞具有更强的辐射抗性。事实上,在小鼠和人的乳腺癌组织中,正常的乳腺干细胞和乳腺癌干细胞的含氧量要明显低于正常的乳腺细胞和普通的乳腺癌细胞<sup>[15]</sup>。这表明干细胞和肿瘤干细胞有保护其基因组免受内源性和外源性活性氧损伤的特性。肿瘤干细胞中活性氧含量低与自由基清除系统的过

表达有关。Diehn等<sup>[16]</sup>研究发现,在正常干细胞和富含肿瘤干细胞的肿瘤细胞群中,活性氧的含量存在显著的异质性,这将影响富含肿瘤干细胞的肿瘤细胞群对放疗的抵抗程度。该研究利用体内和体外照射实验,证明了在富含肿瘤干细胞的肿瘤细胞群体中,照射引起DNA单、双链断裂明显减少;另外,DNA损伤的减少与肿瘤干细胞的持续增加相关,这与活性氧调节肿瘤干细胞辐射抗性模型的实验结果一致;与此同时,富含肿瘤干细胞的肿瘤细胞群体的辐射抗性还与谷胱甘肽合成相关基因的表达有关,包括谷氨酸半胱氨酸连接酶(Gclm)、谷胱甘肽合成酶(Gss)以及Forkhead转录因子1(FoxO1),但与Forkhead转录因子4(FoxO4)、低氧诱导因子1 $\alpha$ (Hif1 $\alpha$ )或内皮PAS1蛋白(Epas1)表达无关;利用丁硫氨酸亚砷胺抑制肿瘤干细胞中谷胱甘肽的表达能够显著降低其克隆形成能力,明显增强了肿瘤干细胞的辐射敏感性。

辐照引起的细胞DNA损伤和氧化应急反应能激活该细胞的特定信号通路,根据细胞的DNA损伤程度不同,细胞凋亡或者细胞存活信号通路将被激活<sup>[17]</sup>。Phillips等<sup>[18]</sup>最先提出CD44<sup>+</sup>CD24<sup>-低</sup>的乳腺癌肿瘤干细胞的辐射抗性更强,这一发现强有力支持了肿瘤干细胞比非肿瘤干细胞放射耐受性更强的观点<sup>[19]</sup>。乳腺癌细胞在受辐射的过程中,乳腺癌起始细胞的比例增加,在此过程中伴随着辐射诱导的Jagged-1表达增加,以及Notch信号通路通过磷脂酰肌醇-3激酶(phosphoinositide-3 kinase, PI3K)途径被激活。此外,在放疗过程中,活性氧的降低与细胞内自由基清除剂的表达水平升高密切相关<sup>[18]</sup>。目前,在多种抑制Notch信号的药物中, $\gamma$ -分泌酶抑制剂已进入乳腺癌治疗I、II期临床试验阶段,有望用于乳腺癌放疗过程中乳腺癌干细胞介导的辐射抗性。

Zhang等<sup>[20]</sup>在研究p53缺陷的乳腺癌模型中发现,与普通的肿瘤细胞相比,肿瘤起始细胞对辐射引起DNA损伤具有更强的修复能力,且辐照后肿瘤起始细胞中(p)-Akt表达增加,以及 $\beta$ -catenin 522位丝氨酸的磷酸化证实电离辐射选择性激活了肿瘤起始细胞中蛋白激酶B(Akt)信号通路和典型的Wnt信号通路。同时有研究表明,与阴性对照组相比,表达HER的乳腺癌干细胞具有更强的辐射抗性和侵袭能力<sup>[21]</sup>。HER2过度表达的乳腺癌干

细胞会使 HER2<sup>-低</sup>的乳腺癌产生辐射抗性；与 HER2<sup>-</sup>/CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-低</sup>乳腺癌细胞相比，HER2<sup>+</sup>/CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-低</sup>乳腺癌干细胞具有更强的侵袭性、成瘤性和辐射抗性<sup>[22]</sup>，这为提高乳腺癌细胞的辐射敏感性提供了潜在的治疗靶点。

### 3 多形性胶质细胞瘤放疗与肿瘤干细胞

多形性胶质母细胞瘤是一种具有强侵袭性的人类恶性肿瘤，其具有生长快、侵袭能力和血管形成能力强、治疗耐受和预后差等特点。对于多形性胶质母细胞瘤的治疗，放疗可单独使用，也可以作为术后综合治疗的辅助治疗。然而，由于胶质母细胞瘤对放疗和其他疗法都具有治疗抗性，患者治疗预后仍然较差<sup>[23]</sup>。虽然多形性胶质母细胞瘤治疗耐受的确切分子机制还未被完全了解，但有研究发现，神经胶质瘤干细胞具有高效 DNA 损伤修复作用，因此对放疗表现出高度的耐受性<sup>[24]</sup>。事实上，具有强致瘤性的脑肿瘤细胞亚种群的发现为实体瘤的肿瘤干细胞起源假说提供了理论依据<sup>[25-28]</sup>。与乳腺癌干细胞一样，神经胶质瘤干细胞通过提前激活 DNA 损伤检查位点反应，增强 DNA 损伤修复能力，降低其对辐射诱导的细胞损伤的敏感性。同时，也有证据表明神经胶质瘤干细胞具有更高效的同源重组修复能力，从而产生辐射抗性<sup>[29]</sup>。

CD133 是一种正常神经干细胞的生物标志物，因为仅脑肿瘤活检标本的 CD133 阳性细胞能激活异种移植小鼠模型肿瘤再生，所以，CD133 也可作为恶性脑瘤干细胞的一种重要的生物标志物<sup>[26-27]</sup>。并且，在神经胶质瘤放疗的患者中，肿瘤组织中 CD133 表达量越高，患者预后越差<sup>[25-27,30]</sup>。放、化疗尽管对恶性胶质瘤血管造成损伤，但 CD133 阳性神经胶质瘤干细胞能幸存并转变为增生表型，引起肿瘤复发<sup>[31]</sup>。Bao 等<sup>[7]</sup>研究发现，CD133 阳性肿瘤细胞表现出抵抗辐射细胞群特性，可能是放疗后肿瘤复发造成的；这些神经胶质瘤干细胞通过提前激活 DNA 损伤检查位点反应和增强 DNA 损伤修复能力，使神经胶质瘤产生辐射抗性；在对细胞培养模型和免疫功能不全小鼠的神经胶质瘤模型的研究中发现，CD133 阳性的神经胶质瘤细胞的辐射敏感性要远远低于 CD133 阴性的神经胶质瘤细胞；此外，同 CD133 阴性神经胶质瘤细胞相比，CD133 阳性神经胶质瘤细胞能更大程度地激活

Chk2 依赖型检查位点反应。

Cheng 等<sup>[32]</sup>在后续研究中发现，L1CAM(CD171)可以通过细胞质结构域向细胞核内移位，从而调节神经胶质瘤干细胞的 DNA 损伤检查位点反应和辐射敏感性；此外，L1CAM 通过癌基因 c-Myc 调节核酶 11-三磷酸腺苷酶 50-奈酶亨断裂综合征蛋白 1 [MRE11-RAD50-NBS1 (MRN)] 的关键组成部分 NBS1 的表达，而 NBS1 能激活毛细血管扩张共济失调突变蛋白激酶(ATM)和早期检查位点反应。由于神经胶质瘤干细胞能高度表达蛋白磷酸化检测位点，因此与非神经胶质瘤干细胞相比，其具有更强的耐辐射性。例如，Squattrito 等<sup>[33]</sup>研究发现，破坏毛细血管共济失调突变蛋白激酶/检查点激酶 2/p53(ATM/Chk2/p53)信号通路中的任意组成部分都会加速肿瘤的发展，使神经胶质瘤产生辐射耐受；Chk2 是体内神经胶质瘤产生辐射耐受和神经元干细胞 DNA 损伤检查位点反应的关键因素。此外，神经胶质瘤干细胞进行 INK4A/ARF(inhibitor of CDK4/ alternative reading frame)非依赖型自我更新时，需要通过 BMI1 在转录水平抑制其他抑制肿瘤生长信号通路，BMI1 通过募集 DNA 损伤应答元件，使得恶性神经元干细胞具有辐射抗性；另外，BMI1 在 CD133 阳性神经母细胞瘤中呈现高水平表达<sup>[34]</sup>。

一些主要的促细胞生存信号通路对神经胶质瘤干细胞也非常重要<sup>[35]</sup>，将其作为潜在的治疗靶点来提高神经胶质瘤放疗的疗效。例如，表皮生长因子受体(EGFR)是受体酪氨酸激酶(RTK)家族中的一员，其在神经胶质瘤的增殖和神经球的形成过程中起着关键作用。同非干细胞样神经胶质瘤细胞相比，在神经胶质瘤干细胞中，RKT 下游的促存活信号通路 PI3K/蛋白激酶 B(Akt)通路的激活更为重要。事实上，有研究已经证实了激活 PI3K/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)信号通路对成神经管细胞瘤细胞亚种群产生辐射耐受的重要性；有趣的是，髓母细胞瘤细胞的亚种群对辐射的敏感性是不同的，主要的亚种群是 p53 依赖的辐射敏感性细胞，其他亚种群也具有辐射耐受性，包括表达巢蛋白的干细胞和非增殖细胞<sup>[36]</sup>。

研究发现，肿瘤细胞 DNA 损伤能够激活核转录因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路，从而减少电离辐射引起的肿瘤细胞凋亡，提高肿瘤细胞的生存率<sup>[38]</sup>。

越来越多的研究表明, NF- $\kappa$ B 信号通路在辐射耐受的肿瘤细胞中发挥着重要的作用, 抑制肿瘤细胞中 NF- $\kappa$ B 信号通路的活性能够明显提高肿瘤细胞对电离辐射的敏感性<sup>[38]</sup>。Bhat 等<sup>[39]</sup>最新研究发现, 多形性胶质母细胞瘤患者的肿瘤组织中 CD44 表达、NF- $\kappa$ B 信号通路激活与患者放疗效果差、患者治疗后生存率低密切相关, 这表明抑制 NF- $\kappa$ B 的活性是一种有效治疗多形性胶质母细胞瘤的方法。

许多研究将转化因子  $\beta$  (transforming growth factor, TGF- $\beta$ ) 对 DNA 的损伤应答与辐射敏感性直接联系起来<sup>[40]</sup>。Pellicciotta 等<sup>[41]</sup>研究发现, 神经胶质瘤干细胞中 TGF- $\beta$  的表达量明显高于其他神经胶质瘤细胞, 其能够有效地促进 DNA 损伤应答和自我更新, 创建微环境介导的辐射耐受。Wang 等<sup>[42]</sup>结合放疗, 对 TGF- $\beta$  受体(TGF $\beta$ R)激酶 I 抑制剂 LY2109761 抗肿瘤效应的临床前研究发现, LY2109761 可以通过增加肿瘤干细胞样细胞凋亡, 阻遏电离辐射引起的 DNA 损伤修复、抑制肿瘤细胞侵袭、间充质转化以及肿瘤组织血管生成, 从而增强肿瘤细胞的辐射敏感性。

c-Jun N-端激酶(JNK)信号通路对神经胶质瘤干细胞的自我更新能力、致瘤性和辐射耐受性至关重要<sup>[43]</sup>。对许多恶性肿瘤的研究发现, Notch 信号通路被异常激活, 其中就包括神经胶质瘤<sup>[44]</sup>。Wang 等<sup>[45]</sup>研究发现, 通过 notch 蛋白胞内结构域介导的 Notch 信号通路激活, 能促进神经胶质瘤细胞系的生长和细胞球的形成, 并且赋予 CD133 阳性的神经胶质瘤干细胞辐射抗性; JNK 通过上调 Notch-2 的表达来维持神经胶质瘤干细胞的干性; 同时, 该研究还证明 PI3K 是位于 JNK 上游并且独立于 AKT 信号通路的一种激酶, 因此, PI3K/JNK 信号通路和 PI3K/Akt 信号通路可能在维持神经胶质瘤干细胞样细胞生长及其辐射耐受等功能方面发挥着彼此独立且关键性作用。Palaga 等<sup>[46]</sup>最新研究表明, Notch1 介导的 Mcl-1 蛋白能够提高神经胶质瘤起源细胞对电离辐射的敏感性。

丝氨酸/苏氨酸激酶家族的蛋白激酶 C(PKC)成员在参与调节肿瘤细胞增殖、存活以及恶性转化等信号转导通路中发挥关键性作用<sup>[47]</sup>。Kim 等<sup>[48]</sup>研究表明, 蛋白激酶 C $\delta$ (PKC $\delta$ )的激活在神经胶质瘤干细胞的增殖、干性维持以及治疗抗性的获得是不可或缺的。Lomonaco 等<sup>[49]</sup>提出自噬是 CD133<sup>+</sup>神经胶

质瘤干细胞的另一种重要的辐射耐受机制, 与经电离辐射照射后的 CD133<sup>+</sup>神经胶质瘤干细胞相比, 经辐照后 CD133<sup>+</sup>神经胶质瘤干细胞中自噬相关蛋白 LC3、ATG5 和 ATG12 的表达量明显升高, 并且抑制自噬能有效地增强 CD133<sup>+</sup>细胞的辐射敏感性。

#### 4 小结

综上所述, 肿瘤干细胞通过其异质性和特异的微环境, 使得乳腺癌和神经胶质瘤放疗后肿瘤依然存在复发和转移能力。肿瘤干细胞可能与包括放疗在内的肿瘤固有和获得性治疗抗性密切相关。因此, 深入了解肿瘤干细胞维持其干性以及产生治疗抗性的机制, 对发展新的以肿瘤干细胞为靶向的治疗, 在乳腺癌和神经胶质瘤放疗疗效和预后中至关重要。今后函待解决: ①如何增强肿瘤干细胞辐射敏感性, 包括针对肿瘤干细胞的放射增敏药物的研发; ②放疗影响的干细胞微环境改变的治疗; ③与其他肿瘤相比, 乳腺癌和神经胶质瘤中肿瘤干细胞对放疗敏感性的差异和共同点何在; ④新靶向肿瘤干细胞基因治疗与放疗相结合的深入研究。这些关键科学问题的解决将势必为提高乳腺癌和神经胶质瘤放疗的疗效, 为防止复发提供研究基础和理论依据。

#### 参 考 文 献

- [1] Ahmed KM, Li JJ. ATM-NF-kappaB connection as a target for tumor radiosensitization [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2007, 7(4): 335-342.
- [2] Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, et al. Stem cells, cancer, and cancer stem cells[J]. *Nature*, 2001, 414(6859): 105-111.
- [3] Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell[J]. *Nat Med*, 1997, 3(7): 730-737.
- [4] Driessens G, Beck B, Caauwe A, et al. Defining the mode of tumour growth by clonal analysis[J]. *Nature*, 2012, 488(7412): 527-530.
- [5] Jordan CT, Guzman ML, Noble M. Cancer stem cells[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(12): 1253-1261.
- [6] Ch'ang HJ, Maj JG, Paris F, et al. ATM regulates target switching to escalating doses of radiation in the intestines[J]. *Nat Med*, 2005, 11(5): 484-490.
- [7] 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.
- [8] Shimura T, Noma N, Oikawa T, et al. Activation of the AKT/cyclin D1/Cdk4 survival signaling pathway in radioresistant cancer stem

- cells[J/OL]. *Oncogenesis*, 2012, 1(6): 12[2015-08-30]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3412645/pdf/ncs201212a.pdf>.
- [9] Diehn M, Cho RW, Clarke MF. Therapeutic implications of the cancer stem cell hypothesis[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2009, 19(2): 78-86.
- [10] Kim JJ, Tannock IF. Repopulation of cancer cells during therapy: an important cause of treatment failure[J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(7): 516-525.
- [11] Wang Y, Li W, Patel SS, et al. Blocking the formation of radiation-induced breast cancer stem cells[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(11): 3743-3755.
- [12] Gebiski V, Lagleva M, Keech A, et al. Survival effects of postmastectomy adjuvant radiation therapy using biologically equivalent doses: a clinical perspective[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2006, 98(1): 26-38.
- [13] Gupta PB, Chaffer CL, Weinberg RA. Cancer stem cells: mirage or reality?[J]. *Nat Med*, 2009, 15(9): 1010-1012.
- [14] Yu VY, Nguyen D, Pajonk F, et al. Incorporating cancer stem cells in radiation therapy treatment response modeling and the implication in glioblastoma multiforme treatment resistance[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 91(4): 866-875.
- [15] Tothova Z, Gilliland DG. A radical bailout strategy for cancer stem cells[J]. *Cell Stem Cell*, 2009, 4(3): 196-197.
- [16] Diehn M, Cho RW, Lobo NA, et al. Association of reactive Oxygen species levels and radioresistance in cancer stem cells[J]. *Nature*, 2009, 458(7239): 780-783.
- [17] Spitz DR, Azzam EI, Li JJ, et al. Metabolic oxidation/reduction reactions and cellular responses to ionizing radiation: a unifying concept in stress response biology[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2004, 23(3/4): 311-322.
- [18] Phillips TM, McBride WH, Pajonk F. The response of CD24(-/low)/CD44<sup>+</sup> breast cancer-initiating cells to radiation[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2006, 98(24): 1777-1785.
- [19] l-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(7): 3983-3988.
- [20] Zhang M, Atkinson RL, Rosen JM. Selective targeting of radiation-resistant tumor-initiating cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(8): 3522-3527.
- [21] Cao N, Li S, Wang Z, et al. NF-kappaB-mediated HER2 overexpression in radiation-adaptive resistance[J]. *Radiat Res*, 2009, 171(1): 9-21.
- [22] Duru N, Fan M, Candas D, et al. HER2-associated radioresistance of breast cancer stem cells isolated from HER2-negative breast cancer cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(24): 6634-6647.
- [23] Huang PH, Cavenee WK, Furnari FB, et al. Uncovering therapeutic targets for glioblastoma: a systems biology approach[J]. *Cell Cycle*, 2007, 6(22): 2750-2754.
- [24] Kang MK, Hur BI, Ko MH, et al. Potential identity of multi-potential cancer stem-like subpopulation after radiation of cultured brain glioma[J/OL]. *BMC Neurosci*, 2008, 9: 15[2015-08-30]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2266936/pdf/1471-2202-9-15.pdf>
- [25] Hemmati HD, Nakano I, Lazareff JA, et al. Cancerous stem cells can arise from pediatric brain tumors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(25): 15178-15183.
- [26] Singh SK, Clarke ID, Terasaki M, et al. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors[J]. *Neurosurgery*, 2003, 53(2): 487-488.
- [27] Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, et al. Identification of human brain tumour initiating cells[J]. *Nature*, 2004, 432(715): 396-401.
- [28] Galli R, Binda E, Orfanelli U, et al. Isolation and characterization of tumorigenic, stem-like neural precursors from human glioblastoma[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(19): 7011-7021.
- [29] Lim YC, Roberts TL, Day BW, et al. A role for homologous recombination and abnormal cell-cycle progression in radioresistance of glioma-initiating cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(9): 1863-1872.
- [30] Uchida N, Buck DW, He D, et al. Direct isolation of human central nervous system stem cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(26): 14720-14725.
- [31] Tamura K, Aoyagi M, Ando N, et al. Expansion of CD133-positive glioma cells in recurrent de novo glioblastomas after radiotherapy and chemotherapy[J]. *J Neurosurg*, 2013, 119(5): 1145-1155.
- [32] Cheng L, Wu Q, Huang Z, et al. L1CAM regulates DNA damage checkpoint response of glioblastoma stem cells through NBS1 [J]. *EMBO J*, 2011, 30(5): 800-813.
- [33] Squatrito M, Brennan CW, Helmy K, et al. Loss of ATM/Chk2/p53 pathway components accelerates tumor development and contributes to radiation resistance in gliomas[J]. *Cancer Cell*, 2010, 18(6): 619-629.
- [34] Facchino S, Abdouh M, Chato W, et al. BMI1 confers radioresistance to normal and cancerous neural stem cells through recruitment of the DNA damage response machinery[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(30): 10096-10111.
- [35] Gray GK, Mcfarland BC, Nozell SE, et al. NF-kB and STAT3 in glioblastoma: therapeutic targets coming of age[J]. *Expert Rev Neurother*, 2014, 14(11): 1293-1306.
- [36] Hambardzumyan D, Becher OJ, Rosenblum MK, et al. PI3K pathway regulates survival of cancer stem cells residing in the perivascular niche following radiation in medulloblastoma in vivo[J]. *Genes Dev*, 2008, 22(4): 436-448.
- [37] Danial NN, Korsmeyer SJ. Cell death: critical control points [J]. *Cell*, 2004, 116(2): 205-219.
- [38] Ahmed KM, Nantajit D, Fan M, et al. Coactivation of ATM/ERK/NF-kappaB in the low-dose radiation-induced radioadaptive response in human skin keratinocytes[J]. *Free Radic Biol Med*, 2009, 46(11): 1543-1550.
- [39] Bhat KP, Balasubramanian V, Vaillant B, et al. Mesenchymal dif-

- ferentiation mediated by NF- $\kappa$ B promotes radiation resistance in glioblastoma[J]. *Cancer Cell*, 2013, 24(3): 331–346.
- [40] Wiegman EM, Blaese MA, Loeffler H, et al. TGF $\beta$ -1 dependent fast stimulation of ATM and p53 phosphorylation following exposure to ionizing radiation does not involve TGF $\beta$ -receptor I signalling[J]. *Radiother Oncol*, 2007, 83(3): 289–295.
- [41] Pellicciotta I, Marciscano AE, Hardee ME, et al. Development of a novel multiplexed assay for quantification of transforming growth factor- $\beta$ (TGF- $\beta$ )[J]. *Growth Factors*, 2015, 33(2): 79–91.
- [42] Wang X, Gao Z, Wu X, et al. Inhibitory effect of TGF- $\beta$  peptide antagonist on the fibrotic phenotype of human hypertrophic scar fibroblasts[J/OL]. *Pharm Biol*, 2015: 1–9[2015–08–30]. <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/13880209.2015.1059862>.
- [43] Yu DK, Lee B, Kwon M, et al. Phlorofucofuroeckol B suppresses inflammatory responses by down-regulating nuclear factor  $\kappa$ B activation via Akt, ERK, and JNK in LPS-stimulated microglial cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 28(2): 1068–1075.
- [44] Abel EV, Kim EJ, Wu J, et al. The notch pathway is important in maintaining the cancer stem cell population in pancreatic cancer[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9 (3): 91983 [2015–08–30]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3960140/pdf/pone.0091983.pdf>.
- [45] Wang J, Wakeman TP, Lathia JD, et al. Notch promotes radioresistance of glioma stem cells[J]. *Stem Cells*, 2010, 28(1): 17–28.
- [46] Palaga T, Ratanabunyong S, Pattarakankul T, et al. Notch signaling regulates expression of Mcl-1 and apoptosis in PPD-treated macrophages[J]. *Cell Mol Immunol*, 2013, 10(5): 444–452.
- [47] Griner EM, Kazanietz MG. Protein kinase C and other diacylglycerol effectors in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(4): 281–294.
- [48] Kim MJ, Kim RK, Yoon CH, et al. Importance of PKC $\delta$  signaling in fractionated-radiation-induced expansion of glioma-initiating cells and resistance to cancer treatment[J]. *J Cell Sci*, 2011, 124(Pt 18): 3084–3094.
- [49] Lomonaco SL, Finniss S, Xiang C, et al. The induction of autophagy by gamma-radiation contributes to the radioresistance of glioma stem cells[J]. *Int J Cancer*, 2009, 125(3): 717–722.

(收稿日期: 2015–09–01)

