

· 综述 ·

肿瘤干细胞与肿瘤微环境相互作用的研究进展

喻杨, 王喻义, 王乙钦, 蒋明

四川大学华西医院肿瘤中心肿瘤一病房(成都 610041)

【摘要】 肿瘤干细胞作为肿瘤发生、发展、复发、耐药的根源, 在近些年受到广泛关注。随着研究的不断深入, 人们慢慢发现, 肿瘤干细胞与肿瘤微环境在肿瘤发展过程中进行着复杂的对话, 肿瘤干细胞不仅可以适应肿瘤微环境的变化, 还可以改变、影响肿瘤微环境; 而肿瘤微环境不仅可以影响干细胞的自我更新能力, 还可以诱导正常小细胞和非肿瘤干细胞向肿瘤干细胞转变。

【关键词】 肿瘤干细胞; 微环境; 血管形成; 细胞外基质; 低氧

肿瘤是一种世界范围内常见的致死性疾病, 肿瘤细胞具有持续增殖信号、生长抑制缺失、抗细胞凋亡、无限自我复制、促新生血管形成、侵袭转移以及通过肿瘤微环境招募、诱变众多非肿瘤细胞成为促进肿瘤生长的因素的能力^[1]。这些能力涉及许多机制或理论, 其中肿瘤干细胞理论逐渐受到重视。随着对干细胞研究的不断深入, 人们慢慢发现在肿瘤发展过程中, 肿瘤干细胞与肿瘤微环境相互作用, 彼此依赖, 共同促进肿瘤发展。现就肿瘤干细胞与肿瘤微环境相互作用研究进展作一文献综述。

1 肿瘤干细胞理论

肿瘤干细胞理论认为, 肿瘤组织中存在一类或几类具有干细胞特性的细胞亚群, 即肿瘤干细胞。肿瘤组织存在着分级, 而肿瘤干细胞在肿瘤分级中位于最高级, 并在肿瘤的发生、发展、复发、耐药中起着关键作用。肿瘤干细胞具有自我更新和多向分化潜能。其可以根据肿瘤微环境的不同分裂产生新的肿瘤干细胞, 也可以分化成具有不同生物学特点、不同分化程度的肿瘤细胞, 甚至可以分化成为肿瘤组织中的其他非肿瘤细胞。肿瘤干细胞最早是在急性髓源性白血病中被发现^[2], 随后在多种实体瘤有发现存在肿瘤干细胞亚群, 如: 脑癌、胃癌、结肠癌、肝癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌。近年有文献显示肿瘤干细胞可以转化为非肿瘤细胞^[3], 而非肿瘤干细胞也可以转化为肿瘤干细胞, 这让许多学者逐渐意

识到肿瘤干细胞是一种动态变化的“状态”, 而不是固定不变的, 而肿瘤干细胞与非干细胞之间的动态变化, 受肿瘤微环境的调节^[4]。

2 肿瘤微环境

肿瘤微环境是指肿瘤细胞与邻近正常组织之间的部分, 主要包括间质干细胞、细胞外基质、肿瘤相关成纤维细胞、脂肪细胞、内皮细胞、免疫细胞^[5]。在肿瘤微环境中肿瘤细胞与微环境中的细胞通过相互接触或分泌细胞因子的方式相互作用, 二者之间发生了极其精细而复杂的对话^[6]。并且, 肿瘤微环境中的细胞在维持肿瘤干细胞的干性、肿瘤生长、转移等过程中起着重要的作用^[1, 7-8]。肿瘤干细胞的生存需要称为干细胞龛的特定的肿瘤微环境。肿瘤干细胞与肿瘤微环境关系紧密, 肿瘤不仅可以适应肿瘤微环境的变化, 还可以改变、影响肿瘤微环境; 而肿瘤微环境不仅可以影响肿瘤干细胞的自我更新能力, 还可以诱导正常小细胞和非肿瘤干细胞向肿瘤干细胞转变^[4]。近年来关于肿瘤干细胞与肿瘤微环境的相互作用已成为研究热点。

3 肿瘤微环境中的主要细胞与肿瘤干细胞的相互作用

3.1 间质干细胞与肿瘤干细胞的相互作用

从理论上说, 间质干细胞可抑制肿瘤生长, 但在肿瘤微环境中的间质干细胞的抗肿瘤生长能力却存在争议^[9]。作为肿瘤微环境的重要组成部分, 间质干细胞在肿瘤发展的过程中起着重要作用^[10]。在肿瘤生长过程中, 间质干细胞被招募到肿瘤微环境中, 它可以改变肿瘤微环境原来的平衡, 建立新的平衡, 并促进肿瘤生长; 通过分化为血管内皮细胞和周细胞和(或)分泌促血管生长因子如: 血管内皮生长因

DOI: 10.7507/1002-0179.20150511

基金项目: 国家自然科学基金(81201786)

作者简介: 喻杨(1988 -), 女, 四川资阳人, 在读硕士, Email: 183932834@qq.com

通讯作者: 蒋明, Email: 307048372@qq.com

网络出版时间: 2015-09-12 11:48

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1356.R.20150912.1148.094.html>

子(VEGF)、血小板源性生长因子(PDGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)和基质细胞衍生因子-1(SDF-1),从而促进肿瘤血管生成^[11];通过分泌大量细胞因子发挥免疫抑制功能,如:表皮生长因子(EGF)、FGF、PDGF、SDF-1、胰岛素样生长因子(IGF)-1、IGF-2、转化生长因子- β (TGF- β)、胰岛素样生长因子结合蛋白-2,抑制肿瘤细胞凋亡;促进肿瘤发生上皮间质转化,促进肿瘤转移;可以分化为肿瘤相关成纤维细胞和脂肪细胞^[11-12];越来越多的证据显示间质干细胞也可以调整肿瘤干细胞的增殖。

Shinojima 等^[13]报道,神经胶质瘤肿瘤微环境中 TGF- β 能够介导间质干细胞向肿瘤干细胞迁移。到达肿瘤干细胞周围的间质干细胞可以调节肿瘤干细胞的增殖。肿瘤细胞可以分泌白细胞介素(IL)-6,促进间质干细胞分泌大量的 CXC 类趋化因子配体(CXCL)7,而 CXCL7 又可以促进肿瘤细胞分泌 IL-6,如此形成循环,并且在这个过程中间质干细胞和肿瘤细胞产生大量细胞因子包括: CXCL1、CXCL5、CXCL6、IL-8、IL-6,促进肿瘤干细胞自我更新^[14]。Li 等^[15]的研究发现,在肿瘤微环境中,肿瘤细胞分泌 IL-1 可促进间质干细胞分泌前列腺素 E₂(PGE₂),而旁分泌的间质干细胞以及自分泌的 PGE₂ 可以促进间质干细胞分泌大量细胞因子。间质干细胞大量分泌的细胞因子和 PGE₂ 共同作用可以激活 β -catenin 信号通路,从而促进肿瘤干细胞形成。Mclean 等^[16]研究显示,肿瘤相关的间质干细胞可以通过改变骨成型蛋白质(BMP)的表达影响卵巢癌干细胞的增殖,影响肿瘤干细胞的致瘤性。

3.2 肿瘤相关成纤维细胞与肿瘤干细胞

成纤维细胞有静息状态和激活状态,激活状态的成纤维细胞最早是在伤口愈合中被发现,有研究显示在伤口愈合的过程中,静止状态的纤维细胞会发生形态上的改变从而转变为激活状态的纤维细胞^[17]。肿瘤细胞可以旁分泌一些信号分子,改变肿瘤微环境中的纤维细胞的表型,但具体机制仍不清楚^[16]。肿瘤相关成纤维细胞和伤口相关的激活的成纤维细胞基因表达上很类似,而这些基因通常与预后不佳有关^[18-19]。Vermeulen 等^[20]发现,在结肠癌中,Wnt 信号通路被高度激活的肿瘤细胞在组织结构分布上常常靠近成纤维细胞,深入研究表明,成纤维细胞可以分泌肝细胞生长因子(HGF)激活肿瘤细胞的 Wnt 信号通路,调节肿瘤干细胞干性。成纤维细胞可以产生 FGF,Fillmore 等^[21]的研究显示,用雌激素或 FGF9 可以诱导乳腺癌细胞系中的肿瘤干细胞增加,而加入雌激素抑制剂他莫昔芬或 FGF 受体

(FGFR)的小分子抑制剂后乳腺癌细胞系中的肿瘤干细胞减少,进一步研究表明雌激素或 FGF9 可以通过 FGF/FGFR/Tbx3 信号通路诱导乳腺癌干细胞增加。肿瘤相关成纤维细胞可以产生 SDF-1 可以促进表达 CXC 类趋化因子受体 4(CXCR4)的肿瘤细胞增殖^[22],而 Jung 等^[23]的研究显示,CXCR4 可能作为肿瘤干细胞的表面标志之一。

3.3 免疫抑制细胞与肿瘤干细胞

免疫系统可以抑制肿瘤生长,但肿瘤内部的免疫抑制细胞如肿瘤相关巨噬细胞(TAM)和调节 T 细胞(Treg 细胞)却抑制了免疫系统的功能。

3.3.1 TAM 细胞 肿瘤相关巨噬细胞在许多实体瘤中都有发现,并且与肿瘤预后较差有关^[24]。肿瘤相关巨噬细胞主要包含抑制肿瘤生长的 M1 和促进肿瘤生长的 M2 两种亚型。在肿瘤微环境中 M2 型更为多见,它可以分泌大量免疫抑制细胞因子,如: IL-10、CC 类趋化因子配体(CCL)17 和 CCL22;还分泌促肿瘤血管生长因子和肿瘤组织重塑因子,如: VEGF、胎盘生长因子(PIGF)和^[25]。目前也有数据显示肿瘤相关巨噬细胞也可以与肿瘤干细胞相互作用,如在胰腺癌肿瘤中,降低肿瘤相关巨噬细胞的表达可以明显降低肿瘤中肿瘤干细胞的比例^[26];肿瘤相关巨噬细胞通过分泌 TGF- β 促进肝癌干细胞发生上皮间质转化,从而增强肿瘤的侵袭能力^[27];TAM 可以通过旁分泌 EGF 通过表皮生长因子受体(EGFR)/信号转导和转录激活因子(STAT)3/Sox-2 信号通路促进表达小鼠乙醛脱氢酶的肿瘤干细胞增殖^[28];将肿瘤相关巨噬细胞与乳腺癌细胞融合杂交后的细胞获得乳腺癌干细胞表型(CD44⁺CD24^{low})并且上皮间质转化相关基因表达亦明显增加^[29];肿瘤相关巨噬细胞可以分泌乳脂球表面生长因子 8、IL-6 激活 STAT3 信号通路和刺猬信号通路,从而影响干细胞的自我更新和化疗耐药^[30]。

3.3.2 Treg 细胞 肿瘤微环境招募 Treg 细胞,被招募的 Treg 细胞可以通过促进 VEGFA,从而促进肿瘤血管形成,而减少 Treg,VEGFA 也随之降低^[31]。Treg 还可以产生 TGF- β 通过协同白细胞抑制因子激活 Janus 激酶(JAK)-STAT 信号通路促进胶质瘤干细胞自我更新^[32];肿瘤干细胞可影响 Treg 细胞的招募和功能,Wei 等^[33]研究发现恶性胶质瘤干细胞通过 B7-H1 信号通路直接与 Treg 细胞相互作用。

4 肿瘤血管和肿瘤干细胞

肿瘤血管生成在肿瘤整个生长和转移过程中起着重要作用^[34]。首先,其在肿瘤生长过程中为肿瘤

提供营养;其次,内皮细胞与肿瘤细胞相互作用,调节肿瘤生长;最后,肿瘤组织中分散的血管也为肿瘤转移提供途径。在肿瘤生长初期肿瘤组织无血管生成能力,主要通过炎症激活核因子- κ B 信号通路促进肿瘤血管生成,同时肿瘤细胞也可以通过分化为血管内皮细胞类似细胞来模拟肿瘤血管(称为“血管拟态”),也有研究报道肿瘤干细胞可以分化为肿瘤内皮细胞^[35]。肿瘤血管与正常血管组织存在差异,有文献报道,肿瘤组织血管与正常组织血管有1 000余个基因表达不一样,其中包括:FGFR、基质金属蛋白酶(MMP)、JAK3^[36]。随着对肿瘤血管研究的不断深入,肿瘤干细胞与肿瘤血管相互之间的联系也慢慢被认识。

首先,肿瘤干细胞可以作用于内皮细胞,促进肿瘤血管生成。Bao等^[37]的研究表明与普通肿瘤细胞相比,干细胞样胶质瘤细胞分泌VEGF增加,增加的VEGF可以促进肿瘤新生血管形成,从而促进肿瘤细胞生长。Grange等^[38]研究发现人CD105⁺肾癌干细胞在体外实验和小鼠体内实验中都可以通过分泌微囊泡促进人脐静脉内皮细胞增殖并形成管样结构、促进肺部转移灶的形成;进一步研究发现CD105⁺微囊泡中含有较多的EGF、FGF、MMP2、MMP9、血管生成素1等,而这些因子在CD105⁻微囊泡中没有。Folkins等^[39]在研究中含肿瘤干细胞高的胶质瘤细胞系C6与含肿瘤干细胞低的C6分别接种于实验动物,发现肿瘤干细胞含量高的C6所形成的肿瘤微血管密度、血液灌注均较肿瘤干细胞含量低的C6增加,并且肿瘤组织中招募的髓源性内皮祖细胞增加,内皮细胞增殖活跃,并形成管型;体外实验显示肿瘤干细胞含量高的C6高表达VEGF和SDF-1,阻断两者中任意一者,都会使微血管密度、血液灌注、髓源性内皮祖细胞的招募、内皮细胞增殖活性下降。Wang等^[3]研究发现,CD133⁺干细胞样细胞恶性胶质瘤细胞中含有CD133⁺/CD144⁻细胞亚群,其可分化为肿瘤细胞;也可分化为内皮祖细胞,再分化为成熟内皮细胞。其中使用c-secretase抑制剂或沉默NOTCH1,可以抑制CD133⁺干细胞样细胞转化为内皮祖细胞;用贝伐珠单抗或c-secretase抑制剂阻断VEGF或短发卡RNA沉默VEGFR2均可以抑制内皮祖细胞转变为成熟内皮细胞。其次,内皮细胞会对肿瘤干细胞产生影响,Calabrese等^[40]的研究发现Nestin⁺/CD33⁺肿瘤干细胞与内皮细胞关系密切。内皮细胞可以维持肿瘤干细胞的自我更新,维持肿瘤干细胞的干性、促进肿瘤生长,使用贝伐珠单抗不能直接杀伤肿瘤细胞,但可以使Nestin⁺/CD33⁺

干细胞表型比例下降。最后,内皮细胞可以通过分泌细胞因子VEGF、HGF作用于干细胞^[36,41-42]。

5 细胞外基质和肿瘤干细胞

细胞外基质作为实体瘤的一个重要组成部分,主要由成纤维细胞产生^[17]。细胞外基质不仅可以维持肿瘤的组织结构,还可以调整肿瘤细胞的功能,如细胞增殖、迁移、分化、血管生成和淋巴管的生成^[43]。目前越来越多的证据显示细胞外基质是干细胞的一个组成部分,并且干细胞中细胞外基质的改变可以调节干细胞在静止、自我更新、分化这3个不同生物状态之间的平衡^[44-45]。体外和体内实验都显示细胞外基质受体可用来富集干细胞^[46],从而表明干细胞与细胞外基质相互作用可以维持干细胞干性,无论是通过酶消化掉细胞外基质还是减少细胞外基质受体整合素或者减少细胞外基质的组成(糖蛋白、黏蛋白C或二聚糖)都可以减少干细胞的数量^[43]。肿瘤干细胞可以通过细胞外基质受体锚定在某一个特定的微环境中,这样不仅可以使干细胞中的细胞通过分泌细胞因子直接作用于干细胞维持干细胞的干性^[47],还可以维持干细胞的极性,促使不定向分化。细胞外基质可以作为一道机械屏障,阻挡药物作用,促使肿瘤干细胞耐药^[48]。细胞外基质中的纤维连接蛋白、波形蛋白、胶原蛋白、蛋白多糖等可和肿瘤微环境中的细胞因子如FGF、HGF、VEGF、BMP、TGF- β 等结合,使其失活,而MMP可以将细胞外基质酶解消化,从而释放以上因子,从而发挥对干细胞的调节作用^[46]。

6 低氧和肿瘤干细胞

氧分子作为一个重要的信号分子,在多个生物学过程中发挥着重要作用,如红细胞的生成、血管生成、细胞分化等方面。在实体瘤中虽然有丰富的血管生成,但这类血管与正常血管存在着差异,其排列紊乱,功能不足,使肿瘤组织中氧灌注不足,从而使局部组织缺氧。缺氧是实体瘤发展过程中常见的一种生物学现象,并且低氧常常为提示肿瘤预后的一个重要指标,越来越多的证据显示经过低氧选择后的细胞较正常肿瘤细胞更具侵袭力且对治疗耐药^[48]。低氧可以使胶质瘤细胞表达干细胞相关基因OCT4、Nang、C-myc增加,不仅可以维持肿瘤干细胞的干性,还可使已分化的细胞去分化,并增加肿瘤细胞的克隆形成能力和迁移能力^[49]。近些年,许多研究慢慢转向低氧诱导的基因表达和低氧相关信号通路上。现在关于低氧诱导干细胞形成已成为抗肿

瘤治疗耐药、促进肿瘤进展、复发的一个新机制^[50]。在缺氧微环境中细胞可以通过 IGF2/IGF1R、TGF- α /EGFR 和 PI3K/Akt 等信号通路增加缺氧诱导因子 (HIF) 表达,进而激活了一系列的基因、信号通路,在肿瘤适应缺氧微环境中发挥了重要作用。首先, HIF- α 可以通过上调 VEGF、葡萄糖转运蛋白 1、肾上腺髓质素 1、磷酸甘油酸激酶、TGF- α 和细胞周期蛋白 D1^[51] 的表达。其次, HIF- α 可以促进成体细胞转变为干细胞,有数据显示,在转基因小鼠模型中敲除了 HIF-1 α 基因,转入 HIF-2 α 基因后,胚胎组织中干细胞相关基因 POU5F1 (Oct3/4) 表达增加。这说明 HIF-2 α 可以直接促进 POU5F1 表达^[52],而 POU5F1 可以使成体细胞去分化转变为多能干细胞^[53]。最后 HIF- α 可以激活干细胞相关信号通路,促进干细胞自我更新^[54]。低氧可以激活 HIF-1 α ,从而激活 Wnt- β -catenin 信号通路,促进肿瘤干细胞增加。低氧可以促进 HIF-1 α 的表达,从而激活 Notch 信号通路,而 Notch 信号通路在低氧维持干细胞干性方面起到了重要作用^[55]。HIF-2 α 也与肿瘤干细胞息息相关,有研究报道, HIF-1 α 在非干细胞甚至正常的神经细胞中都有表达,而 HIF-2 α 只在干细胞中表达^[56]。HIF 与 BMP 和 Shh 信号通路相关的直接证据目前尚未见报道。

7 结语

肿瘤干细胞作为肿瘤发生、发展、复发、耐药的根源,近些年在肿瘤界广受关注。随着肿瘤干细胞研究的不断深入,研究者们慢慢发现,不仅仅是肿瘤干细胞可以分化产生不同的子细胞,非肿瘤干细胞在一定的条件下也可以转变为肿瘤干细胞。这就提示我们肿瘤的发展不仅仅是单纯突变肿瘤细胞的累积,还受到肿瘤微环境的调节。正如前面所提到的,肿瘤干细胞和非肿瘤干细胞不是绝对的,他们是动态变化的,单纯针对肿瘤细胞的治疗或单纯针对肿瘤干细胞的治疗都存在局限性。只有综合考虑肿瘤组织中所有细胞亚群的特性,充分了解肿瘤中不同细胞亚群的相互作用机制,才可能根治肿瘤。因此,肿瘤干细胞与肿瘤微环境的相互机制的作用的研究势必会成为肿瘤研究中的热点,并在此过程中寻找肿瘤治疗的潜在靶点,为临床抗肿瘤治疗提供新思维。

参考文献

- 1 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674.
- 2 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.
- 3 Wang R, Chadalavada K, Wilshire J, et al. Glioblastoma stem-like cells give rise to tumour endothelium[J]. Nature, 2010, 468(7325): 829-833.
- 4 Chaffer CL, Brueckmann I, Scheel C, et al. Normal and neoplastic nonstem cells can spontaneously convert to a stem-like state[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(19): 7950-7955.
- 5 Korkaya H, Liu S, Wicha MS. Breast cancer stem cells, cytokine networks, and the tumor microenvironment[J]. J Clin Invest, 2011, 121(10): 3804-3809.
- 6 Polyak K, Haviv I, Campbell IG. Co-evolution of tumor cells and their microenvironment[J]. Trends Genet, 2009, 25(1): 30-38.
- 7 Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer[J]. Nature, 2002, 420(6917): 860-867.
- 8 Grivennikov SI, Greten FR, Immunity KM. Inflammation, and cancer[J]. Cell, 2010, 140(6): 883-899.
- 9 Dvorak HF. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing[J]. N Engl J Med, 1986, 315(26): 1650-1659.
- 10 Yang X, Hou J, Han Z, et al. One cell, multiple roles: contribution of mesenchymal stem cells to tumor development in tumor microenvironment[J]. Cell Biosci, 2013, 3(1): 5.
- 11 Bianchi G, Borgonovo G, Pistoia V, et al. Immunosuppressive cells and tumour microenvironment: focus on mesenchymal stem cells and myeloid derived suppressor cells[J]. Histol Histopathol, 2011, 26(7): 941-951.
- 12 Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells[J]. Science, 1999, 284(5411): 143-147.
- 13 Shinjima N, Hossain A, Takezaki T, et al. TGF- β mediates homing of bone marrow-derived human mesenchymal stem cells to glioma stem cells[J]. Cancer Res, 2013, 73(7): 2333-2344.
- 14 Liu S, Ginestier C, Ou SJ, et al. Breast cancer stem cells are regulated by mesenchymal stem cells through cytokine networks[J]. Cancer Res, 2011, 71(2): 614-624.
- 15 Li HJ, Reinhardt F, Herschman HR, et al. Cancer-stimulated mesenchymal stem cells create a carcinoma stem cell niche via prostaglandin E2 signaling[J]. Cancer Discov, 2012, 2(9): 840-855.
- 16 Mclean K, Gong Y, Choi Y, et al. Human ovarian carcinoma-associated mesenchymal stem cells regulate cancer stem cells and tumorigenesis via altered BMP production[J]. J Clin Invest, 2011, 121(8): 3206-3219.
- 17 Gabbiani G, Majno G. Dupuytren's contracture: fibroblast contraction? An ultrastructural study[J]. Am J Pathol, 1972, 66(1): 131-146.
- 18 Farmer P, Bonnefoi H, Anderle P, et al. A stroma-related gene signature predicts resistance to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. Nat Med, 2009, 15(1): 68-74.
- 19 Finak G, Bertos N, Pepin F, et al. Stromal gene expression predicts clinical outcome in breast cancer[J]. Nat Med, 2008, 14(5): 518-527.
- 20 Vermeulen L, Melo FD, Van Der Heijden M, et al. Wnt activity defines colon cancer stem cells and is regulated by the microenvironment[J]. Nat Cell Biol, 2010, 12(5): 468-U121.
- 21 Fillmore CM, Gupta PB, Rudnick JA, et al. Estrogen expands breast cancer stem-like cells through paracrine FGF/Tbx3 signaling[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(50): 21737-21742.
- 22 Orimo A, Gupta PB, Sgroi DC, et al. Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and

- angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion[J]. *Cell*, 2005, 121(3): 335-348.
- 23 Jung MJ, Rho JK, Kim YM, *et al.* Upregulation of CXCR4 is functionally crucial for maintenance of stemness in drug-resistant non-small cell lung cancer cells[J]. *Oncogene*, 2013, 32(2): 209-221.
 - 24 Mantovani A, Sica A. Macrophages, innate immunity and cancer: balance, tolerance, and diversity[J]. *Curr Opin Immunol*, 2010, 22(2): 231-237.
 - 25 Fischer C, Jonckx B, Mazzone M, *et al.* Anti-PlGF inhibits growth of VEGF(R)-inhibitor-resistant tumors without affecting healthy vessels[J]. *Cell*, 2007, 131(3): 463-475.
 - 26 Mitchem JB, Brennan DJ, Knolhoff BL, *et al.* Targeting tumor-infiltrating macrophages decreases tumor-initiating cells, relieves immunosuppression, and improves chemotherapeutic responses[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(3): 1128-1141.
 - 27 Fan QM, Jing YY, Yu GF, *et al.* Tumor-associated macrophages promote cancer stem cell-like properties via transforming growth factor-beta1-induced epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2014, 352(2): 160-168.
 - 28 Yang J, Liao D, Chen C, *et al.* Tumor-associated macrophages regulate murine breast cancer stem cells through a novel paracrine EGFR/Stat3/Sox-2 signaling pathway[J]. *Stem Cells*, 2013, 31(2): 248-258.
 - 29 Ding J, Jin W, Chen C, *et al.* Tumor associated macrophage × cancer cell hybrids May acquire cancer stem cell properties in breast cancer[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e41942.
 - 30 Jinushi M, Chiba S, Yoshiyama HA, *et al.* Tumor-associated macrophages regulate tumorigenicity and anticancer drug responses of cancer stem/initiating cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(30): 12425-12430.
 - 31 Yu X, Li H, Ren X. Interaction between regulatory T cells and cancer stem cells[J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(7): 1491-1498.
 - 32 Peñuelas S, Anido J, Prieto-Sánchez RM, *et al.* TGF-beta increases glioma-initiating cell self-renewal through the induction of LIF in human glioblastoma[J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(4): 315-327.
 - 33 Wei J, Barr J, Kong LY, *et al.* Glioma-associated cancer-initiating cells induce immunosuppression[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(2): 461-473.
 - 34 Kerbel RS. Tumor angiogenesis[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(19): 2039-2049.
 - 35 Ping YF, Bian XW. Concise review: contribution of cancer stem cells to neovascularization[J]. *Stem Cells*, 2011, 29(6): 888-894.
 - 36 Bhati R, Patterson C, Livasy CA, *et al.* Molecular characterization of human breast tumor vascular cells[J]. *Am J Pathol*, 2008, 172(5): 1381-1390.
 - 37 Bao S, Wu Q, Sathornsumetee S, *et al.* Stem cell-like glioma cells promote tumor angiogenesis through vascular endothelial growth factor[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(16): 7843-7848.
 - 38 Grange C, Tapparo M, Collno F, *et al.* Microvesicles released from human renal cancer stem cells stimulate angiogenesis and formation of lung pre-metastatic niche[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(15): 5346-5356.
 - 39 Folkins C, Shaked Y, Man S, *et al.* Glioma tumor stem-like cells promote tumor angiogenesis and vasculogenesis via vascular endothelial growth factor and stromal-derived factor 1[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(18): 7243-7251.
 - 40 Calabrese C, Poppleton H, Kocak M, *et al.* A perivascular niche for brain tumor stem cells[J]. *Cancer Cell*, 2007, 11(1): 69-82.
 - 41 Pàez-Ribes M, Allen E, Hudock J, *et al.* Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(3): 220-231.
 - 42 Lyden D, Hattori K, Dias S, *et al.* Impaired recruitment of bone-marrow-derived endothelial and hematopoietic precursor cells blocks tumor angiogenesis and growth[J]. *Nat Med*, 2001, 7(11): 1194-1201.
 - 43 Lu P, Weaver VM, Werb Z. The extracellular matrix: a dynamic niche in cancer progression[J]. *J Cell Biol*, 2012, 196(4): 395-406.
 - 44 Lu P, Takai K, Weaver VM, *et al.* Extracellular matrix degradation and remodeling in development and disease[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011, 3(12): pii: a005058.
 - 45 Wong GS, Rustgi AK. Matricellular proteins: priming the tumour microenvironment for cancer development and metastasis[J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(4): 755-761.
 - 46 Li L, Cole J, Margolin DA. Cancer stem cell and stromal microenvironment[J]. *Ochsner J*, 2013, 13(1): 109-118.
 - 47 Li L, Xie T. Stem cell niche: structure and function[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2005, 21: 605-631.
 - 48 Casazza A, Di Conza G, Wenes M, *et al.* Tumor stroma: a complexity dictated by the hypoxic tumor microenvironment[J]. *Oncogene*, 2014, 33(14): 1743-1754.
 - 49 Li P, Zhou C, Xu L, *et al.* Hypoxia enhances stemness of cancer stem cells in glioblastoma: an *in vitro* study[J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(4): 399-407.
 - 50 Keith B, Simon MC. Hypoxia-inducible factors, stem cells, and cancer[J]. *Cell*, 2007, 129(3): 465-472.
 - 51 Raval RR, Lau KW, Tran MG, *et al.* Contrasting properties of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) and HIF-2 in von Hippel-Lindau-associated renal cell carcinoma[J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(13): 5675-5686.
 - 52 Covelto KL, Kehler J, Yu H, *et al.* HIF-2alpha regulates Oct-4: effects of hypoxia on stem cell function, embryonic development, and tumor growth[J]. *Genes Dev*, 2006, 20(5): 557-570.
 - 53 Meissner A, Wernig M, Jaenisch R. Direct reprogramming of genetically unmodified fibroblasts into pluripotent stem cells[J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(10): 1177-1181.
 - 54 Conley SJ, Gheordunescu E, Kakarala P, *et al.* Antiangiogenic agents increase breast cancer stem cells via the generation of tumor hypoxia[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(8): 2784-2789.
 - 55 Gustafsson MV, Zheng X, Pereira T, *et al.* Hypoxia requires notch signaling to maintain the undifferentiated cell state[J]. *Dev Cell*, 2005, 9(5): 617-628.
 - 56 Heddleston JM, Li Z, McLendon RE, *et al.* The hypoxic microenvironment maintains glioblastoma stem cells and promotes reprogramming towards a cancer stem cell phenotype[J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(20): 3274-3284.

收稿：2014-12-16 修回：2015-08-16
 本文编辑：孙艳梅