

TLRs 激动剂已进入临床前和临床实验中,这些激动剂可以快速诱导细胞因子的反应。因此,在 HCV 患者中使用 TLRs 激动剂可以提高抗病毒免疫^[18]。艾沙托立宾(isatoribine)是选择性 TLR7 的激动剂,HCV 患者使用后可以诱导免疫激活,能使血清中 HCV RNA 下降 2 倍,而且不良反应的发生率也随之下降^[19]。在 CHC 患者中使用 TLR7 的激动剂经历了三个阶段,即瑞喹莫德^[20]、选择性 TLR7 激动剂艾沙托立宾和小分子 TLR7 激动剂 RF-4878691^[21]。随着对 TLRs 研究的深入,必将对抗病毒感染取得新的突破,并对 HCV 的临床治疗提供一定的指导作用。

参考文献

- [1] Ashfaq UA, Javed T, Rehman S, et al. An overview of HCV molecular biology, replication and immune responses[J]. Virol J, 2011, 8: 161.
- [2] Gale M Jr, Foy EM. Evasion of intracellular host defence by hepatitis C virus[J]. Nature, 2005, 436(7053): 939-945.
- [3] Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors[J]. Annu Rev Immunol, 2003, 21: 335-376.
- [4] Slack JL, Schooley K, Bonnert TP, et al. Identification of two major sites in the type I interleukin-1 receptor cytoplasmic region responsible for coupling to pro-inflammatory signaling pathways[J]. J Biol Chem, 2000, 275(7): 4670-4678.
- [5] Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling[J]. Nat Rev Immunol, 2004, 4(7): 499-511.
- [6] Iwasaki A, Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses[J]. Nat Immunol, 2004, 5(10): 987-995.
- [7] Aderem A, Ulevitch RJ. Toll-like receptors in the induction of the innate immune response[J]. Nature, 2000, 406(6797): 782-787.
- [8] Barton GM, Medzhitov R. Toll-like receptor signaling pathways[J]. Science, 2003, 300(5625): 1524-1525.
- [9] Wang N, Liang Y, Devaraj S, et al. Toll-like receptor 3 mediates establishment of an antiviral state against hepatitis C virus in hepatoma cells[J]. J Virol, 2009, 83(19): 9824-9834.
- [10] Abe T, Kaname Y, Hamamoto I, et al. Hepatitis C virus nonstructural protein 5A modulates the toll-like receptor-MyD88-dependent signaling pathway in macrophage cell lines[J]. J Virol, 2007, 81(17): 8953-8966.
- [11] Wang JP, Zhang Y, Wei X, et al. Circulating Toll-like receptor

- (TLR) 2, TLR4, and regulatory T cells in patients with chronic hepatitis C[J]. APMIS, 2010, 118(4): 261-270.
- [12] Chang S, Kodys K, Szabo G. Impaired expression and function of toll-like receptor 7 in hepatitis C virus infection in human hepatoma cells[J]. Hepatology, 2010, 51(1): 35-42.
- [13] Dolganiuc A, Norkina O, Kodys K, et al. Viral and host factors induce macrophage activation and loss of toll-like receptor tolerance in chronic HCV infection[J]. Gastroenterology, 2007, 133(5): 1627-1636.
- [14] Chung H, Watanabe T, Kudo M, et al. Hepatitis C virus core protein induces homotolerance and cross-tolerance to Toll-like receptor ligands by activation of Toll-like receptor 2[J]. J Infect Dis, 2010, 202(6): 853-861.
- [15] Dolganiuc A, Chang S, Kodys K, et al. Hepatitis C virus (HCV) core protein-induced, monocyte-mediated mechanisms of reduced IFN-alpha and plasmacytoid dendritic cell loss in chronic HCV infection[J]. J Immunol, 2006, 177(10): 6758-6768.
- [16] Hoffmann M, Zeisel MB, Jilg N, et al. Toll-like receptor 2 senses hepatitis C virus core protein but not infectious viral particles[J]. J Innate Immun, 2009, 1(5): 446-454.
- [17] Khvalevsky E, Rivkin L, Rachmilewitz J, et al. TLR3 signaling in a hepatoma cell line is skewed towards apoptosis[J]. J Cell Biochem, 2007, 100(5): 1301-1312.
- [18] Thomas A, Laxton C, Rodman J, et al. Investigating Toll-like receptor agonists for potential to treat hepatitis C virus infection[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(8): 2969-2978.
- [19] Horsmans Y, Berg T, Desager JP, et al. Isatoribine, an agonist of TLR7, reduces plasma virus concentration in chronic hepatitis C infection[J]. Hepatology, 2005, 42(3): 724-731.
- [20] Pockros PJ, Guyader D, Patton H, et al. Oral resiquimod in chronic HCV infection; safety and efficacy in 2 placebo-controlled, double-blind phase IIa studies[J]. J Hepatol, 2007, 47(2): 174-182.
- [21] Fidock MD, Souberbielle BE, Laxton C, et al. The innate immune response, clinical outcomes, and ex vivo HCV antiviral efficacy of a TLR7 agonist (RF-4878691)[J]. Clin Pharmacol Ther, 2011, 89(6): 821-829.

(收稿日期: 2011-11-22)

• 综 述 •

间充质干细胞移植在肿瘤治疗中的应用

褚玉新, 宋启斌[△]综述, 姚 颀, 许 斌 审校

(武汉大学人民医院肿瘤中心, 武汉 430060)

关键词: 肿瘤; 间质干细胞; 干细胞移植

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2012. 12. 025

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)12-1463-04

癌症是世界范围内导致死亡的头号杀手。治疗癌症的传统方法是手术切除、化疗、放疗。随着生物医学技术不断进步,在分子、细胞、组织水平上出现了众多靶向治疗癌症的方法。但是,癌症患者的总体治愈率没有明显改善。大多数癌症患者依然死于肿瘤复发、转移,以及治疗相关的并发症。医学界迫

切需要更理想的癌症治疗策略。

间充质干细胞(MSC)是一类成体干细胞,可以从骨髓或脐带血中分离得到,在体外可以迅速扩增,高度自我复制,有强大的旁分泌功能。很多研究显示, MSC 参与特异性肿瘤转移,提示 MSC 可作为抗癌药物运输的载体。本文将综述近些年来

[△] 通讯作者, E-mail: 347952582@qq. com。

MSC 在癌症治疗中的新进展, MSC 生物学特性、肿瘤趋化性、抑癌机制、靶向运输抑癌基因, 以及 MSC 潜在的致癌性。

1 MSC 研究背景

MSC 是起源于中胚层的原始细胞, 可以分化为结缔组织、骨骼肌细胞以及血管系统的细胞。由于 MSC 能够自我复制, 有多向分化潜能, Caplan^[1] 在 1991 年首次将骨髓起源的间质细胞命名为间充质干细胞(MSC)。MSC 可分化为多种类型的细胞, 产生重要的细胞因子, 直接或间接参与组织损伤修复。最近, 一系列临床前研究结果显示, MSC 参与特异性肿瘤转移, 这就提示 MSC 可作为抗癌药物运输的载体^[2]。

2 MSC 的生物学特征

MSC 作为多能干细胞, 在特定条件诱导下可以分化为中胚层的成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞、心肌细胞、肌腱细胞等, 同时还可以向外胚层的神经细胞以及内胚层的卵圆形卫星细胞分化^[3]。根据国际细胞治疗学会制定的新标准, MSC 需符合下列条件^[4]: 可黏附于塑料培养皿上贴壁生长; 细胞表面抗原表型 CD14 或 CD11b、CD19 或 CD79 a、CD34、CD45、HLA-DR 为阴性, CD73、CD90、CD105 为阳性; 具有向脂肪细胞、成骨细胞和软骨细胞分化的能力。

人们普遍认为人 MSC 可表达不同水平的 CD44、CD71、CD73、CD90、CD105、神经节苷脂 GD2、CD271, 然而 MSC 不表达造血标记 CD14、CD34、CD45 或共刺激分子 CD80、CD86、CD40。由于物种、组织来源和培养条件的差异, 导致这些标记物的表达水平有所不同。目前通过细胞的物理特征、表型和功能特征就可以鉴定出 MSC。MSC 有一些特性使其成为一种很好的细胞治疗手段。从骨髓抽吸物中很容易提取到 MSC, 然后在体外可扩增几亿倍, MSC 很容易转染。MSC 也可用于同种异体移植, 因为 MSC 低表达组织相容性复合物(MHC) I 和 MHC II, 因此几乎不产生免疫排斥反应。越来越多的证据表明, MSC 移植可治疗多种与细胞缺损相关的疾病, 如心肌梗死、创伤性脑损伤、帕金森病、1 型糖尿病、肝病^[5]。最近, 很多临床研究模型以 MSC 为载体将抗癌基因靶向运输到特定的肿瘤部位。MSC 移植即将成为癌症治疗领域中很有前途的方法之一。

3 MSC 的肿瘤趋向性

研究发现, MSC 可以趋向性迁移到原发肿瘤以及转移瘤部位。肿瘤可以连续不断地产生细胞因子、趋化因子和其他的炎症介质。这些信号可以吸引免疫细胞, 包括 MSC。很多临床前研究, 包括体外跨膜迁移试验和体内动物肿瘤模型, 都证实肿瘤可吸引 MSC 浸润。几乎所有的癌细胞株, 如肺癌、恶性胶质瘤、Kaposi's 肉瘤、乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、黑色素瘤、卵巢癌, 经研究发现, 其中的 MSC 都有定向迁移的能力。体外共培养和体内移植肿瘤中都发现有大量的 MSC 浸润。

MSC 有明确的肿瘤微环境趋向性, 但是, 其分子机制还尚未完全阐明。这种现象的先决条件是肿瘤组织要产生化学诱导分子, 并且 MSC 上必须表达相应的受体。肿瘤细胞能产生大量的趋化因子和细胞因子, 可作为 MSC 受体的配体。有很多受体/配体对, 包括 SDF-1/CXCR4、SCF/c-Kit、HGF/c-Met、VEGF/VEGFR、MCP/CCR2、HMGB1/RAGE、黏附分子、 β 1 和 β 2 整合素、L-选择素, 这些都与 MSC 趋化性有关^[6]。其他一些炎症因子和生长因子, 例如 IL-8、神经生长因子-3、转化生长因子(TGF)- β 、IL-1 β 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、血小板衍生生长因子(PDGF)、表皮细胞生长因子(EGF)都会增强 MSC 的迁移。很多化学因子都是肿瘤细胞分泌的, 这些因子的浓度梯

度决定了 MSC 的迁移率和方向。MSC 也会表达很多化学因子受体, 有证据显示, 小剂量照射会促进 MSC 向肿瘤微环境迁移, 在某种程度上是趋化因子受体(CCR)2 上调所介导的^[7]。

4 MSC 的抗肿瘤作用

很多动物肿瘤模型都显示, MSC 可抑制肿瘤生长。Mae-stroni 等^[8]建造了 Lewis's 肺癌和 B16 黑色素瘤小鼠模型, 发现将鼠 MSC 和肿瘤细胞共同注射到小鼠体内后, 明显抑制了原发肿瘤的生长和转移。对 Kapsi's 肉瘤、肝癌和胰腺癌的研究发现, MSC 也有抗肿瘤作用。

4.1 MSC 下调 Wnt 信号通路 虽然干细胞和肿瘤细胞的起源不同, 但是, 它们有很多相似的生物学特征。有相似的信号通路来调控自我复制和分化, 包括 Wnt、Notch、Shh 和 BMP 信号通路, 这些通路决定了细胞的不同分化方向。Wnt 信号通路在干细胞自我更新和分化中起关键性作用。Wnt 信号通路异常激活后, 容易导致肿瘤演进^[9]。

Qiao 等^[10]研究了肝癌模型中 MSC 对 Wnt 信号通路的抑制作用。动物移植模型显示, 对 SCID 小鼠同时注入肝癌 H7420 细胞和等量的 MSC 之后, 成瘤时间延长, 并且肿瘤的体积缩小。肝癌 H7420 细胞和 MSC 共培养之后, H7420 增殖减缓, 细胞凋亡增多, Wnt 信号通路的相关基因(Bcl-2、cMyc、PCNA、survivin)表达量都下调。MSC 下调 Wnt 信号通路可能是因为 MSC 的旁分泌效应。MSC 分泌 DKK-1 蛋白, 可导致乳腺癌中 Wnt 信号通路下调, 癌细胞增殖减少。

4.2 MSC 下调 Akt 信号通路 与肝癌模型中 Wnt 信号通路不同, MSC 下调 Akt 信号通路的活性需要直接的细胞接触。很多癌症中都存在 Akt 信号通路过度活跃。而且, 活跃的 Akt 是人 Kaposi's 肉瘤的分子标记^[11]。在 KS 体内模型中, 向原发肿瘤部位注入 MSC 之后, 肿瘤生长受抑。MSC 可抑制某些肿瘤和原发癌细胞中的 Akt 蛋白激酶的活性。但是, 这种抑制作用需要 MSC 与癌细胞直接接触。体内研究发现, 与 MSC 相邻的 KS 细胞中 Akt 活性明显下调。

Khakoo 等^[11]通过体外及体内实验证实, MSC 与肿瘤细胞接触时, 可通过抑制靶细胞磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶(PI3K-Akt)信号途径中 Akt 蛋白激酶活性, 直接抑制肿瘤细胞生长而不依赖宿主自身免疫系统。这种抑制作用依赖于 E-钙黏蛋白(Ecad)的参与, 并且与 MSC 的剂量有关。

4.3 MSC 诱导癌细胞周期负调节蛋白和凋亡因子 MSC 在体外可诱导肿瘤细胞产生细胞周期负调节蛋白 p21, 将肿瘤细胞暂时阻滞在细胞周期的 G0/G1 期; 同时下调抗凋亡因子 Bcl-2, 并诱导产生凋亡因子 caspase-3, 促进肿瘤细胞凋亡。MSC 还可分泌 Wnt 通路抑制因子 DKK-1, 抑制肿瘤细胞 Wnt/ β -catenin 信号通路, 从而抑制肿瘤细胞恶性表型, 削弱其增殖能力。

Ohlsson 等^[12]在研究早期肿瘤生长与周围环境的相互关系中, 将结肠癌细胞和 MSC 的混合物与基质共同接种到大鼠皮下, MSC 和结肠癌细胞数相等时可完全抑制肿瘤细胞生长, 肿瘤周围大量炎性细胞浸润, 而单独接种结肠癌细胞、MSC 或基质时肿瘤仍可生长。此外, 也有人发现 MSC 的培养上清液也能抑制肿瘤生长。

5 MSC 作为病毒载体转运抑癌基因

MSC 可特异性地靶向肿瘤细胞, 长期有效地表达转染基因而不影响自身干细胞特性, 且因其不表达 MHC-II 类抗原和 T 淋巴细胞共刺激分子 B7 等, 免疫原性低, 对宿主的不良

影响小,因此,作肿瘤靶向治疗的运载系统具有多方面优势,可用于抗肿瘤药物的运输、免疫应答的激活及新生血管的抑制。目前,将目的基因导入 MSC 较常用的方法是使用重组腺病毒进行感染。MSC 实际作为病毒载体的“伴侣载体”参与肿瘤的基因治疗。国内学者将编码 IL-12 的腺病毒或反转录病毒载入 MSC 后,给小鼠行腹腔注射,1 周后皮下注射 B16 黑素瘤、Lewis 肺癌(LLC)或肝癌细胞(HCC),结果肿瘤细胞的生长均受到了抑制,从而证实 IL-12-MSC 可有效抑制肿瘤生长^[13]。

通过反转录病毒将自杀基因 HSV-tk/ganciclovirus 导入 MSC 后给同源荷瘤小鼠静脉注射,MSC 可在肿瘤局部不断表达更昔洛韦而导致肿瘤细胞发生“自杀”,同时还可通过一个致死性的“旁观者效应”杀伤邻近区域的肿瘤细胞,使得肿瘤生长明显受抑^[14]。

NK4 是一种 HGF 拮抗剂,也是血管形成的抑制剂,将鼠 MSC 装载转染人 NK4 基因的腺病毒后,导入 C26 结肠癌肺多发转移的小鼠模型,NK4-MSC 通过抑制 HGF 及其受体蛋白 c-Met(HGF-c-met)信号途径,诱导肿瘤细胞凋亡并抑制肿瘤相关血管和淋巴管生成,明显抑制肿瘤转移,显著延长荷瘤小鼠生存期^[15]。人类腺病毒 5 型早期区域 1A(Ad5. E1A)是近年来发现的具有抑癌作用的基因,可通过多种途径抑制肿瘤的形成和转移。将条件复制腺病毒载入 MSC 后,静脉注入 MDA-MB-231 乳腺癌肺转移小鼠模型,MSC 在趋化因子受体 CXCR4 启动子调控下表达 E1A 蛋白,明显减少了肿瘤转移^[16]。肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TRAIL)是一种可引起肿瘤细胞选择性凋亡的跨膜蛋白,将转染 TRAIL 的 MSC 给小鼠注射后,MSC 可聚集在小鼠肺部肿瘤转移灶局部并持续表达 TRAIL,迅速降低肿瘤负荷^[17]。

6 关注 MSC 的潜在致癌性

6.1 MSC 与恶性肿瘤的相互作用 癌细胞并不单独存在,而是生活在一种很复杂的微环境中,称之为“肿瘤微环境”。实体瘤由癌细胞和肿瘤间质中的支持细胞组成,包括成纤维细胞、内皮细胞、周细胞、淋巴管等。这些间质成分会对肿瘤细胞产生的信号和因子作出反应,释放出肿瘤生长所必需的化学物质,包括支持结构、肿瘤血管、细胞外基质。MSC 作为肿瘤微环境的一部分,可通过趋化因子作用引起肿瘤细胞表型发生可逆性变化,促进肿瘤恶性行为。有研究表明,MSC 进入肿瘤组织后可分化为成纤维细胞,进而分化为肌纤维母细胞,在肿瘤生长、浸润与转移中起重要作用^[18]。

6.2 MSC 介导的免疫抑制 正常机体的免疫监视作用可以防止细胞恶变。众多体外研究发现,MSC 可以抑制原发性免疫和细胞免疫,从而抑制免疫应答。浸润到肿瘤微环境的 MSC 需要预先激活才能产生免疫抑制效应。免疫细胞分泌的干扰素 (IFN)- γ 、TNF- α 、白细胞介素 (IL)-1 α 、IL-1b 都可以激活 MSC^[19]。激活的 MSC 不仅可以抑制淋巴细胞增殖,也可以抑制 T 细胞的免疫功能。免疫细胞被 MSC 抑制后,癌细胞可能加速增殖。

6.3 MSC 促进肿瘤血管形成 肿瘤血管形成是肿瘤生长和转移的关键。MSC 通过分泌可溶性细胞因子,接触内皮细胞和癌细胞的方式来激活血管内皮细胞。MSC 可表达一些前血管源性因子,包括血管生成素 1(Ang1)、血管内皮生化因子 (VEGF)、PDGF、成纤维细胞因子 (FGF)-2、FGF-7。所有这些分子都协同刺激内皮细胞,促进肿瘤血管形成。而且 MSC 表达细胞因子,吸引内皮祖细胞聚集^[20]。

6.4 MSC 促进肿瘤上皮间质转化 (EMT) MSC 与肿瘤

EMT 的发展密切相关。Iwatsuki 等^[21]的研究证实,MSC 与乳腺癌细胞共培养之后,EMT 特异性标记明显升高,这说明 MSC 促进了肿瘤 EMT。这些变化主要通过细胞接触来介导,而且是 MSC 特异性的。EMT 相关的调节分子主要包括 Ecad、TGF- β 和微小 RNA(miRNA)。

由于 MSC 具有极好的靶向迁移能力和肿瘤趋向性,所以外源 MSC 进入体内后会聚集在肿瘤组织内,其低免疫原性使得 MSC 可在宿主体内长期存留。而且 MSC 在体外分离纯化后能大量扩增,易导入外源基因,并能长时间高效表达。MSC 的这些特性无疑为肿瘤基因治疗和细胞治疗提供了新的策略。用 MSC 作为生物载体携带并运送抗肿瘤基因或药物至恶性肿瘤内部,发挥其抗肿瘤作用,并能减少全身给药因非特异性分布所造成的不良反应,是当前 MSC 有望应用于肿瘤临床治疗的主要研究方向。在关注 MSC 抗肿瘤作用的同时,也不可忽视它潜在的促进肿瘤发展的可能。MSC 给未来的再生医学带来了新希望,进一步完善其作用机制和临床研究,在肿瘤治疗上将会拥有良好的应用前景。

参考文献

- [1] Caplan AI. Mesenchymal stem cells[J]. J Orthop Res, 1991, 9(5): 641-650.
- [2] Loeblinger MR, Janes SM. Stem cells as vectors for antitumor therapy[J]. Thorax, 2010, 65(4): 362-369.
- [3] 宋关斌, 李晓娜. 骨髓间充质干细胞对肿瘤细胞的生物学行为的影响[J]. 东北农业大学学报, 2010, 41(11): 143-147.
- [4] Dominici M, Le Blane K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy Position Statement[J]. Cytotherapy, 2006, 8(4): 315-317.
- [5] Dai LJ, Li HY, Guan LX, et al. The therapeutic potential of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on hepatic cirrhosis[J]. Stem Cell Res, 2009, 2(1): 16-25.
- [6] Son BR, Marquez-Curtis LA, Kucia M, et al. Migration of bone marrow and cord blood mesenchymal stem cells in vitro is regulated by stromal-derived factor-1-CXCR4 and hepatocyte growth factor-c-met axes and involves matrix metalloproteinases[J]. Stem Cells, 2006, 24(5): 1254-1264.
- [7] Klopp AH, Spaeth EL, Dembinski JL, et al. Tumor irradiation increases the recruitment of circulating mesenchymal stem cells into the tumor microenvironment [J]. Cancer Res, 2007, 67 (24): 11687-11695.
- [8] Maestroni GJ, Hertens E, Galli P. Factors from nonmacrophage bone marrow stromal cells inhibit Lewis lung carcinoma and B16 melanoma growth in mice[J]. Cell Mol Life Sci, 1999, 55(4): 663-667.
- [9] Moon RT, Kohn AD, De Ferrari GV, et al. WNT and beta-catenin signalling: diseases and therapies[J]. Nat Rev Genet, 2004, 5(9): 691-701.
- [10] Qiao L, Xu Z, Zhao T, et al. Suppression of tumorigenesis by human mesenchymal stem cells in a hepatoma model[J]. Cell Res, 2008, 18(4): 500-507.
- [11] Khakoo AY, Pati S, Anderson SA, et al. Human mesenchymal stem cells exert potent antitumorigenic effects in a model of Kaposi's sarcoma[J]. J Exp Med, 2006, 203(5): 1235-1247.
- [12] Ohlsson LB, Varas L, Kjellman C, et al. Mesenchymal progenitor cell-mediated inhibition of tumor growth in vivo and in vitro in gelatin matrix[J]. Exp Mol Pathol, 2003, 75(3): 248-255.

[13] Chen XC, Wang R, Zhao X, et al. Prophylaxis against carcinogenesis in 3 kinds of unestablished tumor models via IL-12 gene engineered MSCs[J]. Carcinogenesis, 2006, 27(12): 2434-2441.

[14] Uchibori R, Okada T, Ito T, et al. Retroviral vector-producing mesenchymal stem cells for targeted suicide cancer gene therapy[J]. Gene Med, 2009, 11(5): 373-381.

[15] Kanehira M, Xin H, Hoshino K, et al. Targeted delivery of NK4 to multiple lung tumors by bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. Cancer Gene Ther, 2007, 14(11): 894-903.

[16] Stoff-Khalili MA, Rivers AA, Mathis JM, et al. Mesenchymal stem cells as a vehicle for targeted delivery of CRAds to lung metastasis of breast carcinoma[J]. Breast Cancer Res Treat, 2007, 105(2): 157-167.

[17] Loebinger MR, Eddaoudi A, Davies D, et al. Mesenchymal stem cell delivery of TRAIL can eliminate metastatic cancer[J]. Cancer Res, 2009, 69(10): 4134-4142.

[18] Bagley RG, Weber W, Rouleau C, et al. Human mesenchymal stem cells from bone marrow express tumor endothelial and stromal markers[J]. Int J Oncol, 2009, 34(3): 619-627.

[19] Ren G, Zhang L, Zhao X, et al. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide[J]. Cell Stem Cell, 2008, 2(2): 141-150.

[20] Honczarenko M, Le Y, Swierkowski M, et al. Human bone marrow stromal cells express a distinct set of biologically functional chemokine receptors[J]. Stem Cells, 2006, 24(4): 1030-1041.

[21] Iwatsuki M, Mimori K, Yokobori T, et al. Epithelial-mesenchymal transition in cancer development and its clinical significance[J]. Cancer Sci, 2010, 101(2): 293-299.

(收稿日期: 2012-02-01)

• 综 述 •

原发性肝癌的治疗进展

明 华¹综述, 车 平², 王雁飞²审校

(重庆市合川区人民医院: 1. 普外科; 2. 肝胆外科 401520)

关键词: 肝肿瘤; 肝移植; 肝切除术; 介入治疗

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2012. 12. 026

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)12-1466-02

原发性肝癌(HCC)是临床上较为常见的恶性肿瘤,其发病率和死亡率一直都很高。美国癌症协会(ACS)发布的2007~2008年癌症统计分析报告显示,全球HCC发病率和死亡率在恶性肿瘤中分别排第6位和第3位,主要分布在中国和非洲等一些国家和地区^[1]。目前HCC的治疗方法主要包括肝脏手术切除、肝移植、局部治疗(射频消融、介入治疗)等,针对不同患者,综合运用这些技术对提高患者总体生存率有明显效果。本文就上述治疗方式进行综述,为患者个体化治疗提供参考。

1 肝脏手术切除

早期肝癌以手术切除为主疗效明显。有临床随机对照报道,对于早期HCC(单发病灶、直径小于5 cm、无肝内转移和大血管侵犯)患者实施手术切除,5年存活率达74%^[2]。手术切除有以下几点问题:

1.1 肿瘤定位及肝脏功能储备 对于准备行肝脏手术切除肿瘤的患者,术前的检查和评估非常重要,主要包括肿瘤定位和肝脏储备功能评估等。术前通过影像学检查,了解肿瘤大小、部位、有无卫星灶、有无大血管侵犯及癌栓等。通过影像学肝脏三维重建技术,清晰显示肿瘤与肝内血管的关系,并推算出手术切除后余肝体积,为术中切除病灶范围及肿瘤的可切除性提供参考价值,但是国内约80% HCC患者均有不同程度的乙型肝炎后肝硬化,对于这些患者必须考虑肝硬化对剩余肝脏再生能力的影响。孙惠川等^[3]研究表明,对于乙型肝炎后肝硬化的患者,标准化余肝体积(SFLV)必须大于250 mL,余肝体积占标准化全肝比例(SFLVR)必须大于35%。可以手术切除的HCC,必须精确评估肝脏储备功能,预防术后肝衰竭。临床上常用Child-Pugh评分评估肝脏储备功能,但此方法不能准确

地反映肝脏储备功能及肝脏对手术切除范围的耐受度。一般情况下,对肝脏储备功能Child-Pugh A级的患者可耐受50%肝叶切除,Child-Pugh B级患者可耐受25%肝叶切除,Child-Pugh C级是手术禁忌证^[4]。目前常用吲哚菁绿(ICG)清除试验来评估肝脏储备功能。ICG试验可以准确提示肝脏切除的极限,显著降低围术期死亡率和并发症的发病率^[5]。肝脏生化指标检查、氨基比林呼吸试验、氨基酸清除试验也可用于肝脏储备功能的评估^[6]。

1.2 解剖性肝脏切除及肝脏血流控制 肝脏手术切除方式包括非解剖性切除和解剖性切除。非解剖性肝脏切除,不仅切除过多健康肝脏组织,还有可能病灶残留,甚至肝脏切缘阳性率增高,应用中B超能够准确定位肿瘤及其局部解剖结构,避免损伤重要的血管,还能够发现一些微小病灶^[7]。根据术中B超实施解剖性肝脏切除,不仅提高了手术的准确性,也对肝脏的损伤保持最低。有研究表明,实施解剖性肝脏切除的患者,5年总体存活率和5年无瘤存活率均高于非解剖性肝脏切除^[8]。

肝脏切除手术中减少术中失血和缺血再灌注损伤,可以有效提高术后肝功能恢复。手术中血流控制常采用常温下间歇性肝门阻断方法,阻断时间20 min内,对有明显肝硬化患者,阻断时间应控制在15 min内。肝门阻断方法虽然减少术中失血,但对肝细胞存在缺血再灌注损伤。随着超声刀、TissueLink电刀等特殊器械的出现,实现了在不断断肝血流情况下的“无血切肝”,从而使肝血流阻断的应用在肝脏切除术中逐渐减少。

腹腔镜下肝癌切除术是一项技术要求较高,难度较大的微创外科技术,其创伤小、恢复快^[9]。腹腔镜下肝癌切除术对位于左外叶和右叶前段较小且早期发现的肿瘤患者,通过严格筛