

乳腺癌干细胞分选及培养的研究进展

董华英¹, 陈元文² 综述 吴诚义¹ 审校

(1. 重庆医科大学附属第一医院内分泌外科, 重庆 400016; 2. 重庆市第五人民医院普通外科, 重庆 400062)

摘要: 乳腺癌干细胞(BCSCs)的主要分选方法包括利用肿瘤干细胞的表面分子标记物及肿瘤干细胞的功能特性进行分选, 培养方法主要为无血清悬浮培养法。目前 BCSCs 的分选方法和培养方法尚不能满足 BCSCs 研究的需要。本文就 BCSCs 的各种分选和培养方法作一综述。

[中国普通外科杂志, 2010, 19(11):1234-1238]

关键词: 乳腺肿瘤; 肿瘤干细胞; 分选; 培养; 细胞表面标记

中图分类号: 737.9

文献标识码: A

乳腺癌干细胞(BCSCs)的发现证实乳腺癌是一种干细胞疾病, 这一发现为乳腺癌的防治提供了新的思路^[1]。研究 BCSCs 的生物学特性及其调控机制对明确乳腺癌的发病机制及研究乳腺癌的治疗新方法具有重要意义。目前 BCSCs 分选方法和培养方法都存在一些弊端, 难以纯化 BCSCs, 并且培养方法难以维持 BCSCs 的体外长期扩增。寻求 BCSCs 新的分选方法和培养方法是目前 BCSCs 研究亟待解决的问题。本文仅就此问题的研究进展作一综述。

1 BCSCs 的分选

目前 BCSCs 的分选方法可以分为两大类: 第一类是寻找 BCSCs 表达而大多数乳腺癌细胞不表达的特异性表面分子标记物, 通过荧光活化细胞分选系统(FACS)或磁性活化细胞分选(MACS)分选出 BCSCs; 第二类是利用肿瘤干细胞的功能特性, 借助 FACS 筛选出具有癌干细胞特性的亚群^[2]。

1.1 利用肿瘤干细胞的表面分子标记物分选

不同肿瘤组织的肿瘤干细胞表面标记物存在很大差异, 可以借助表面标记物将其分选出来。用作分选 BCSCs 的表面分子标记物主要包括

CD44⁺ CD24^{-/low}, CD133, PROCR, CXCR4 以及 ABCG2 等, 其中 CD44⁺ CD24^{-/low} 是目前分选 BCSCs 最常用的标记物。

1.1.1 CD44⁺ CD24^{-/low} 2002 年 Clarke 领导的研究小组首次从乳腺癌中分离出肿瘤干细胞。2003 年 Al-Hajj 等^[1]借助特异性分子表面标记物通过流式细胞术从乳腺癌细胞中分离出 CD44⁺ CD24^{-/low} 亚群, 其仅占有所有乳腺癌细胞的 2%。该亚群细胞具有自我更新能力和多向分化的潜能, 并且具有极强的成瘤能力。200 个该表型细胞即可在 NOD/SCID 小鼠体内形成与亲代相似的肿瘤, 恢复肿瘤的异质性; 而 20 000 个非 CD44⁺ CD24^{-/low} 表型细胞不能形成移植肿瘤。证实 CD44⁺ CD24^{-/low} 表型细胞具有肿瘤干细胞的特征。随后的研究从乳腺癌患者的外周血及多个乳腺癌细胞株中分离出 CD44⁺ CD24^{-/low} 表型的细胞, 并对调控该表型的细胞的信号通路及其与乳腺癌基因亚型的关系进行了研究。Theodoropoulos 等^[3]在转移性乳腺癌患者的外周血中发现了 CD44⁺ CD24^{-/low} 表型的 BCSCs。Sheridan 等^[4]通过流式细胞术检测 13 种乳腺癌细胞株 CD44⁺ CD24^{-/low} 表型细胞的表达情况, 发现其中 MDA-MB-231, MDA-MB-436, Hs578T, SUM1315 和 HBL-100 等 5 种细胞株中 CD44⁺ CD24⁻ 表型细胞的比例超过 30%; 这些细胞表达基底/间质或肌上皮标记物, 而不表达腔上皮标记物。与其他细胞株相比, 含有较多 CD44⁺ CD24⁻ 表型细胞的细胞株中白细胞介素-1 α (IL-1 α), 白细胞介素 6

收稿日期:2010-06-25; 修订日期:2010-09-20。

作者简介: 董华英, 重庆医科大学附属第一医院博士研究生, 主要从事乳腺癌的基础与临床方面的研究。

通讯作者: 吴诚义 E-mail: NFMWK1192@hospital-cqmu.com

(IL-6), 白细胞介素 8 (IL-8) 和尿激酶纤维蛋白溶酶原激活剂 (UPA) 等促进侵袭转移的基因表达水平增高, 具有更高的侵袭性。Honeth 等^[5] 通过免疫组化双染定量 CD44 和 CD24 在 240 例乳腺癌患者肿瘤中的表达, 发现 35% 的乳腺癌组织不表达 CD44 和 CD24, 仅在 31% 的乳腺癌组织含有 CD44⁺ CD24⁻ 表型细胞, 含量从百分之几到 100% 不等。CD44⁺ CD24⁻ 表型常见于基底亚型乳腺癌, 尤其是 BRCA1 遗传性乳癌, 94% 含有 CD44⁺ CD24⁻ 细胞。以上两项研究提示 CD44⁺ CD24⁻ 表型细胞可能与基底样型乳腺癌相关, 而管腔型 (luminal) 乳腺癌和 ErbB2 阳性乳腺癌的 BCSCs 标记物尚待鉴定。Liu 等^[6] 研究发现 Hedgehog 信号通路和 Bmi-1 在调控 CD44⁺ CD24^{-low} 表型 BCSCs 的自我更新中起着重要作用。

1.1.2 CD133 CD133 是人造血干/祖细胞的一种跨膜糖蛋白, 最早被认为是造血干细胞的特异性标记物, 尔后发现其也存在于神经干细胞、表皮干细胞及内皮祖细胞等多种干/祖细胞中。近年来证实 CD133 在白血病、脑肿瘤、结肠癌、前列腺癌、肝癌等多种肿瘤的癌干细胞中表达, 提示 CD133 可能是肿瘤干细胞的一种广谱标志物^[7]。目前利用 CD133 分选 BCSCs 的研究较少。Wright 等^[8] 研究了来源于 5 种不同的 *Breca1*^{Δexon11} / p53^{+/-} 小鼠乳腺肿瘤的 16 个乳腺癌细胞系, 发现其中一种乳腺肿瘤来源的所有细胞系中均包含 CD44⁺ CD24⁻ 和 CD133⁺ 两个亚群, 并且两者不相互重叠, 在体外非黏附培养都能形成富含 BCSCs 的球体状结构 (mammospheres), 对化疗药物耐药, 具有很强的致瘤性。而来源于另外一种乳腺肿瘤的所有细胞系中仅含有 CD44⁺ CD24⁻ 表型的 BCSCs。提示某些 *Breca1* 基因缺陷小鼠乳腺肿瘤含有具有肿瘤干细胞特性的异质性亚群。Hwang-Verslues 等^[9] 的一项研究发现, 在人乳腺癌 MDA-MB-468 及少数的人乳腺癌原代细胞中同样存在 CD133⁺ 表型细胞。提示乳腺癌原代细胞中可能存在不同表型的 BCSCs 亚群。

1.1.3 PROCR 基因 PROCR 基因是造血、神经和胚胎干细胞的标记物之一, Shipitsin 等^[10] 曾用其鉴定原发乳腺癌的基因表达谱。Hwang-Verslues 等^[9] 在 MDA-MB-231 和 MDA-MB-361 细胞株中分离出 PROCR⁺/ESA⁺ 亚群细胞, 较 PROCR⁻/ESA⁻ 亚群细胞具有更强的克隆形成能力; 并且 MDA-MB-231 中的 100 个 PROCR⁺/ESA⁺ 细胞即可于 50 d 内在 NOD/SCID 小鼠体内形成肿瘤, 而

2 500 个 PROCR⁻/ESA⁻ 细胞只能形成体积很小的肿瘤。进一步研究发现, PROCR⁺/ESA⁺ 细胞可以分化产生 PROCR⁺/ESA⁺ 和 PROCR⁻/ESA⁻ 细胞, 重新获得亲代肿瘤的异质性。表明 PROCR⁺/ESA⁺ 细胞具有自我更新和多向分化能力, 并有很强的成瘤性, 具肿瘤干细胞的特点。PROCR 可用以分选 BCSCs。

1.1.4 CXCR4 CXCR4 是一个 G 蛋白偶联的 7 次跨膜受体, 在促进乳腺癌转移中起着重要作用。Hermann 等^[11] 发现在胰腺癌中存在 CD133⁺ 表型胰腺癌干细胞; 胰腺癌的浸润边缘含有 CD133⁺ CXCR4⁺ 的肿瘤干细胞亚群, 其在胰腺癌的转移中起着重要作用。Hwang-Verslues 等^[9] 在乳腺癌细胞株 ZR75 和少数乳腺癌原代细胞中分离出 CXCR4⁺ 表型细胞。但是, CXCR4 对分选 BCSCs 的有用性还待进一步证实。

1.1.5 ABCG2 ABCG2 是 ABC 转运蛋白超家族的成员之一, 该蛋白在细胞中的表达相当保守。ABCG2 在视网膜母细胞瘤、肺癌、肝癌及胰腺癌的肿瘤干细胞中表达增高^[12], 故推测 ABCG2 可能是肿瘤干细胞的新的标记物。Zen 等^[13] 报道在肝癌细胞株 HuH7 和 PLC5 中存在 ABCG2⁺ 亚群, 其可以分化产生 ABCG2⁺ 和 ABCG2⁻ 两个亚群, 具有较高的增殖活性, 并且 CK19 及 α -甲胎蛋白等与祖细胞相关的标记物主要在 ABCG2⁺ 亚群中表达。Hwang-Verslues 等^[9] 证实乳腺癌细胞株 MCF-7 中存在 ABCG2⁺ 亚群, 在少数乳腺癌标本的原代细胞中也含有 0.1% ~ 2.2% 的 ABCG2⁺ 细胞。

1.2 利用肿瘤干细胞的功能特性分选 BCSCs

利用肿瘤干细胞的功能特性分选肿瘤干细胞的方法, 尤其适用于肿瘤干细胞分子标记不确定的肿瘤。主要包括 SP 法和 ALDEFLUOR 实验。

1.2.1 SP 法 (染料外排法) 肿瘤干细胞因带有 ATP 结合蛋白和 ABCG2/Bcrp1 转运蛋白等跨膜转运蛋白而能将染料 Hoechst33342 或罗丹明 123 泵出, 从而表现为染料淡染的特征; 通过流式细胞仪可将其分选出来, 所分选出的淡染细胞被称为侧群细胞 (side population, SP)。Patrawala 等^[14] 从多个肿瘤细胞株及异种移植肿瘤中分选出 SP 细胞, 其中包括乳腺癌细胞株 MCF-7。SP 细胞比非 SP 细胞具有更强的成瘤能力, 可以在体内重建肿瘤, 产生 SP 细胞和非 SP 细胞, 并且表达某些“干性”基因, 如 Notch-1 和 β -catenin 等。Nakanishi 等^[15] 研究发现, 在乳腺癌原代细胞及细胞株中, SP 细胞最常见于管腔型乳腺癌, 其具有肿

瘤干细胞特性,受 Her2 信号通路的调控。目前,SP 法被用来鉴定多种肿瘤干细胞,尤其适用于尚未发现特定标记物的肿瘤干细胞的分选。但其存在以下局限性:SP 细胞并不等同于肿瘤干细胞,其中既存在肿瘤干细胞也有非肿瘤干细胞;用以分选 SP 细胞的染料 Hoechst33342 具有细胞毒性。Hoechst⁺ 细胞在体外不能增殖及体内不能致瘤可能是其毒性所致。因此比较 SP 细胞和非 SP 细胞的差异便显得不够精确。此外有研究发现,肾上腺皮质癌细胞系 NCI h295R 中的 SP 细胞无肿瘤干细胞的特性^[16]。以上研究提示该方法并不具有普遍适用性。

1.2.2 ALDEFLUOR 实验 ALDEFLUOR 实验借助干/祖细胞的 ALDH(乙醛脱氢酶)活性,将 ALDH 的底物氟硼荧-氨基乙醛(BAAA)转化为荧光产物氟硼荧-氨基乙酸(BAA),高表达 ALDH 的细胞(ALDH^{br})呈现明亮的绿色荧光,可以通过流式细胞仪分选出 ALDH⁺ 细胞群。造血干/祖细胞以及白血病干细胞都具有较高的 ALDH1 活性^[17]。2007 年 Ginestier 等^[18]首次利用 ALDEFLUOR 实验分选乳腺干祖细胞以及乳腺癌干/祖细胞,发现在 BCSCs 中 ALDH1⁺ 和 CD44⁺ CD24⁻ 细胞有一小部分重合,大约占有所有肿瘤细胞的 1% 或更少。但 ALDH1⁺ CD44⁺ CD24⁻ 细胞具有更强的成瘤能力;20 个该表型细胞即可在免疫缺陷小鼠体内形成肿瘤,而 ALDH1⁻ CD44⁺ CD24⁻ 细胞不具有致瘤性。提示 CD44⁺ CD24⁻ 表型细胞是一个由 BCSCs 和非 BCSCs 组成异质性的细胞群。Crocker 等^[19]发现乳腺癌细胞株 MDA-MB-435, MDA-MB-231, MDA-MB-468 中存在 ALDH1⁺ 细胞;ALDH⁺ CD44⁺ CD24⁻ 和 ALDH⁺ CD44⁺ CD133⁺ 比 ALDH⁻ CD44⁻ 细胞具有更强的致瘤和转移能力。ALDH 联合细胞表面分子标记物的分选方法,进一步纯化了肿瘤干细胞。目前 ALDEFLUOR 实验已经广泛应用于各种肿瘤干细胞的鉴定与分选^[20-22]。

2 BCSCs 的培养

BCSCs 能在含有生长因子的无血清培养基中悬浮生长,形成由 BCSCs 和乳腺癌祖细胞构成的微球体状结构(mammospheres, MSs),并且 MSs 胰酶消化成单细胞后可以连续传代形成新的 MSs。MSs 细胞在含有血清的培养基中可以分化为乳腺癌细胞,重建肿瘤的异质性。2005 年 Ponti 等^[23]借鉴神经干细胞的培养方法,在添加生长因子

EGF 和 bFGF 的 DMEM-F12 中培养乳腺癌原代细胞及乳腺癌细胞株 MCF-7,成功获得了富集 BCSCs 的 MSs,建立了体外研究 BCSCs 的生物学模型。目前该方法已被广泛应用于 BCSCs 的富集^[24-25]。黄明主等^[26]研究发现,原代乳腺癌细胞及细胞株 MDA-MB-231 在无血清悬浮培养条件下不能形成乳腺癌干细胞球,但存在 CD44⁺ CD24⁻ 表型的细胞,在相同培养条件下 MCF-7 能形成富集 BCSCs 的 MSs。Dey 等^[27]在研究乳腺干细胞的微球体时发现,CK14、CK18 及 CK19 染色在球体中心和外周表达呈均一性,证实微球体由干/祖细胞及分化细胞共同组成。据此推测 BCSCs 微球体也可能由癌干/祖细胞及乳腺癌细胞组成,但尚待证实。Dey 的研究还发现,无血清培养条件难以维持乳腺干细胞微球体长期在体外生长,传至第 5 代后便不能再产生新的微球体。笔者等在 BCSCs 的培养过程中也发现了类似情况^[28]。说明目前无血清培养方法不能满足 BCSCs 在体外长期传代的需要,尚待改进或发明新的培养 BCSCs 的方法。Li 等^[29]用悬浮培养联合化疗药物的方法,从小鼠乳腺癌细胞 TM40D 中分选 BCSCs,提高了分选效率。获得的 MSs 细胞具有更高比例的 CD44⁺ CD24⁻ 表型细胞,并且小鼠体内致瘤性增强。

3 BCSCs 的分选与乳腺癌基因分型

乳腺癌根据基因表达谱的差异分为 5 种基因亚型:管腔 A 型、管腔 B 型、基底样亚型、Her2 过表达型和正常乳腺样型。不同基因亚型的乳腺癌免疫表型和临床病理学存在明显差异,可能起源于不同表型的 BCSCs^[10,30-31]。CD44⁺ CD24⁻ 表型的 BCSCs 多存在于基底样亚型的乳腺癌,而 Her2 过表达型的乳腺癌含有较高比例的 ALDH1⁺ 的 BCSCs^[5,32]。Hwang-Verslues 等^[9]检测原代乳腺癌标本中各种 BCSCs 标记物的表达情况,发现 CD44⁺ CD24⁻, ALDH1⁺, CD133, CXCR4 及 ESA 等表型细胞在各标本中所占比例存在较大差异。提示不同基因亚型的乳腺癌其 BCSCs 的表型有着较大差异,一种基因亚型的乳腺癌可能包含以一种表型 BCSCs 为主的多种表型的 BCSCs。

4 问题与展望

肿瘤干细胞是目前肿瘤学研究的热点之一,癌干细胞的分选和培养是其研究的首要前提和关键步骤^[33-35]。在过去的研究中,BCSCs 的分选和

培养技术取得了长足的进步。然而,目前 BCSCs 分选和培养的方法还不完善,阻碍了 BCSCs 深入的研究。虽然目前分选 BCSCs 的方法很多,但所有方法都不能将 BCSCs 与乳腺癌祖细胞分离,获取纯化的 BCSCs;各种 BCSCs 的分子标记物和分选方法与乳腺癌基因亚型的关系尚未确定;个别乳腺癌细胞株经培养并无 MSs 形成,并且目前的培养方法不能长期维持 BCSCs 的未分化状态,尚不能满足 BCSCs 培养的需要。尽管如此,相信在不久的将来,随着 BCSCs 分选和培养技术的提高,终究会探明 BCSCs 的生物学特性,研究出直接靶向 BCSCs 的药物,为乳腺癌的治疗提供新的手段,揭开乳腺癌治疗的新篇章。

参考文献:

- [1] Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, *et al.* Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100 (7): 3983 - 3988.
- [2] Charafe-Jauffret E, Ginestier C, Birnbaum D. Breast cancer stem cells: tools and models to rely on [J]. *BMC Cancer*, 2009, 9: 202.
- [3] Theodoropoulos PA, Polioudaki H, Agelaki S, *et al.* Circulating tumor cells with a putative stem cell phenotype in peripheral blood of patients with breast cancer [J]. *Cancer Lett*, 2010, 288 (1): 99 - 106.
- [4] Sheridan C, Kishimoto H, Fuchs RK, *et al.* CD44⁺/CD24⁻ breast cancer cells exhibit enhanced invasive properties: an early step necessary for metastasis [J]. *Breast Cancer Res*, 2006, 8 (5): R59.
- [5] Honeth G, Bendahl PO, Ringner M, *et al.* The CD44⁺/CD24⁻ phenotype is enriched in basal-like breast tumors [J]. *Breast Cancer Res*, 2008, 10 (3): R53.
- [6] Liu S, Dontu G, Mantle ID, *et al.* Hedgehog signaling and Bmi-1 regulate self-renewal of normal and malignant human mammary stem cells [J]. *Cancer Res*, 2006, 66 (12): 6063 - 6071.
- [7] Tirino V, Desiderio V, d'Aquino R, *et al.* Detection and characterization of CD133⁺ cancer stem cells in human solid tumours [J]. *PLoS One*, 2008, 3 (10): e3469.
- [8] Wright MH, Calcagno AM, Salcido CD, *et al.* Bra1 breast tumors contain distinct CD44⁺/CD24⁻ and CD133⁺ cells with cancer stem cell characteristics [J]. *Breast Cancer Res*, 2008, 10 (1): R10.
- [9] Hwang-Verslues WW, Kuo WH, Chang PH, *et al.* Multiple lineages of human breast cancer stem/progenitor cells identified by profiling with stem cell markers [J]. *PLoS One*, 2009, 4 (12): e8377.
- [10] Shipitsin M, Campbell LL, Argani P, *et al.* Molecular definition of breast tumor heterogeneity [J]. *Cancer Cell*, 2007, 11 (3): 259 - 273.
- [11] Hermann PC, Huber SL, Herrler T, *et al.* Distinct populations of cancer stem cells determine tumor growth and metastatic activity in human pancreatic cancer [J]. *Cell Stem Cell*, 2007, 1 (3): 313 - 323.
- [12] Ding XW, Wu JH, Jiang CP. ABCG2: A potential marker of stem cells and novel target in stem cell and cancer therapy [J]. *Life Sci*, 2010, 86 (17 - 18): 631 - 637.
- [13] Zen Y, Fujii T, Yoshikawa S, *et al.* Histological and culture studies with respect to ABCG2 expression support the existence of a cancer cell hierarchy in human hepatocellular carcinoma [J]. *Am J Pathol*, 2007, 170 (5): 1750 - 1762.
- [14] Patrawala L, Calhoun T, Schneider-Broussard R, *et al.* Side population is enriched in tumorigenic, stem-like cancer cells, whereas ABCG2⁺ and ABCG2⁻ cancer cells are similarly tumorigenic [J]. *Cancer Res*, 2005, 65 (14): 6207 - 6219.
- [15] Nakanishi T, Chumsri S, Khakpour N, *et al.* Side-population cells in luminal-type breast cancer have tumour-initiating cell properties, and are regulated by HER2 expression and signalling [J]. *Br J Cancer*, 2010, 102 (5): 815 - 826.
- [16] Lichtenauer UD, Shapiro I, Geiger K, *et al.* Side population does not define stem cell-like cancer cells in the adrenocortical carcinoma cell line NCI h295R [J]. *Endocrinology*, 2008, 149 (3): 1314 - 1322.
- [17] Pearce DJ, Taussig D, Simpson C, *et al.* Characterization of cells with a high aldehyde dehydrogenase activity from cord blood and acute myeloid leukemia samples [J]. *Stem Cells*, 2005, 23 (6): 752 - 760.
- [18] Ginestier C, Hur MH, Charafe-Jauffret E, *et al.* ALDH1 is a marker of normal and malignant human mammary stem cells and a predictor of poor clinical outcome [J]. *Cell Stem Cell*, 2007, 1 (5): 555 - 567.
- [19] Croker AK, Goodale D, Chu J, *et al.* High aldehyde dehydrogenase and expression of cancer stem cell markers selects for breast cancer cells with enhanced malignant and metastatic ability [J]. *J Cell Mol Med*, 2009, 13 (8B): 2236 - 2252.
- [20] Carpentino JE, Hynes MJ, Appelman HD, *et al.* Aldehyde dehydrogenase-expressing colon stem cells contribute to tumorigenesis in the transition from colitis to cancer [J]. *Cancer Res*, 2009, 69 (20): 8208 - 8215.
- [21] Su Y, Qiu Q, Zhang X, *et al.* Aldehyde dehydrogenase 1 A1-positive cell population is enriched in tumor-initiating cells and associated with progression of bladder cancer [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010, 19 (2): 327 - 337.
- [22] Dembinski JL, Krauss S. Characterization and functional analysis of a slow cycling stem cell-like subpopulation in pancreas adenocarcinoma [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2009, 26 (7): 611 - 623.
- [23] Ponti D, Costa A, Zaffaroni N, *et al.* Isolation and in vitro propagation of tumorigenic breast cancer cells with stem/progenitor cell properties [J]. *Cancer Res*, 2005, 65 (13): 5506 - 5511.
- [24] Kok M, Koornstra RH, Margarido TC, *et al.* Mammosphere-derived gene set predicts outcome in patients with ER-positive breast cancer [J]. *J Pathol*, 2009, 218 (3): 316 - 326.

文章编号:1005-6947(2010)11-1238-04

· 文献综述 ·

甲状腺肿物微创治疗的研究进展

郭文斌¹, 孙一云² 综述 章建全³ 审校

(1. 大连市中心医院 普外三科, 辽宁 大连 116033; 2. 大连市职业技术学院图书馆, 辽宁 大连 116035;
3. 第二军医大学附属长征医院 超声科, 上海 200024)

摘要: 甲状腺肿物是临床常见病, 多发于中青年女性。传统甲状腺切除手术虽然安全有效, 但在患者颈部留下较大的手术瘢痕。随着微创外科的飞速发展, 其技术及理念亦渗透到甲状腺外科中, 开始了甲状腺微创治疗时代, 并以其微创、美观效果好等优点在临床上显示了很好的应用前景。笔者对甲状腺肿物微创治疗进展进行综述。 [中国普通外科杂志, 2010, 19(11): 1238-1241]

关键词: 甲状腺肿物; 微创治疗; 文献综述

中图分类号: R 581.9 **文献标识码:** A

甲状腺肿物是临床常见病, 多发于中青年女性。传统甲状腺切除手术安全有效, 是甲状腺手术的“标准术式”, 但会在患者颈部留下 6~8 cm 的手术瘢痕。因此寻找安全可行, 又能达到不影响美观的手术方式, 一直是外科医生探索的目标之一。随着微创外科的飞速发展, 其技术及理念亦渗透到甲状腺外科中, 并开始了甲状腺微创治疗时代。甲状腺肿物微创治疗主要分为二类, 即:

腔镜甲状腺手术及甲状腺肿物介入治疗。笔者参阅了近年来国内外有关甲状腺肿物微创治疗的文献和报道, 作如下综述。

1 腔镜甲状腺手术

1997年 Huscher 等^[1]进行了首例腔镜甲状腺腺叶切除术并取得成功。随后, 学者们对这一技术进行探讨和研究。证明该手术安全、可靠, 且不影响美观^[2-5]。

1.1 适应证与禁忌证

目前腔镜甲状腺手术是应用最广泛的甲状腺微创手术, 其适应证至今尚未严格标化, 多数腔镜外科医生根据自己的经验和熟练程度选择合适

收稿日期: 2010-03-28; **修订日期:** 2010-10-17。

作者简介: 郭文斌, 大连市中心医院主任医师, 主要从事胃肠及乳腺、甲状腺肿瘤方面的研究。

通讯作者: 郭文斌 E-mail: drguowb@yahoo.com.cn

- [25] Grimshaw MJ, Cooper L, Papazisis K, et al. Mammosphere culture of metastatic breast cancer cells enriches for tumorigenic breast cancer cells[J]. Breast Cancer Res, 2008, 10(3): R52.
- [26] 黄明主, 张凤春, 张雁云. 乳腺癌干细胞微球体形成的影响因素[J]. 北京大学学报(医学版), 2008, 40(5): 500-504.
- [27] Dey D, Saxena M, Paranjape AN, et al. Phenotypic and functional characterization of human mammary stem/progenitor cells in long term culture[J]. PLoS One, 2009, 4(4): e5329.
- [28] 陈元文, 吴诚义, 陈鑫, 等. 长程无血清培养人乳腺癌细胞球的生物学特性[J]. 肿瘤, 2009, 30(4): 283-287.
- [29] Li HZ, Yi TB, Wu ZY. Suspension culture combined with chemotherapeutic agents for sorting of breast cancer stem cells[J]. BMC Cancer, 2008, 8: 135.
- [30] Hwang-Verslues WW, Chang KJ, Lee EY, et al. Breast cancer stem cells and tumor suppressor genes[J]. J Formos Med Assoc, 2008, 107(10): 751-766.
- [31] 韩明利, 吴诚义. 乳腺癌分子分型的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2009, 18(11): 1180-1183.
- [32] Korkaya H, Paulson A, Iovino F, et al. HER2 regulates the mammary stem/progenitor cell population driving tumorigenesis and invasion[J]. Oncogene, 2008, 27(47): 6120-6130.
- [33] 王吉明, 程勇. 肿瘤干细胞耐药机制及逆转策略[J]. 中国普通外科杂志, 2008, 17(8): 809-811.
- [34] 杨国华, 陈晓耕. 乳腺癌干细胞与乳腺癌转移相关因素的研究[J]. 中国普通外科杂志, 2009, 18(5): 454-456.
- [35] 俞继卫, 姜波健. 癌干细胞及其微生态环境与癌转移[J]. 中国普通外科杂志, 2009, 18(10): 1062-1065.