

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.01.044

Th17 细胞的分化、调节及其主要细胞因子和功能

陈和敏 申 婷 游 晶[△] 张茹意 杨 波 陈思如

(昆明医科大学第一附属医院 感染性疾病科 云南 昆明 650032)

摘要:近几年来以分泌白介素 17(interleukin 17, IL-17)为特征的辅助性 T 细胞 Th17(T help cell 17, Th17)细胞被认为是区别于 Th1(T help cell 1, Th1)、Th2(T help cell 2, Th2)新型的细胞亚群,它的发现改变了以往人们只将 Th 细胞分为 Th1、Th2 的传统分类认识。Th17 细胞参与了自身免疫疾病、肿瘤的发生及机体各种炎症的发病机制,其分泌的细胞因子在生物学功能中发挥了极其重要的作用。同时 Th17 细胞的活化需要各种转化生长因子、IL-6(interleukin 6, IL-6)、IL-23(interleukin 23, IL-23)等细胞因子的参与,活化的 Th17 细胞同时再进一步的促进各种细胞因子的分泌,以通过分泌 IL-17、IL-21(interleukin 21, IL-21)、IL-22(interleukin 22, IL-22)、IL-26(interleukin 26, IL-26)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF) α 等细胞因子导致机体炎症等各种疾病的发生。

关键词: Th17 细胞; IL-17; IL-21

中图分类号: R392 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)01-191-04

Differentiation, Adjustment of Th 17 and it's Main Cytokines and Function

CHEN He-min, SHEN Ting, YOU Jing[△], ZHANG Ru-yi, YANG Bo, CHEN Si-ru

(Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan, 650032, China)

ABSTRACT: In recent years, Th17 cell characterized by secreting IL-17 is a cell subset supposed to be different from Th1 and Th2 cells, it is found that has changed people traditional classification recognition that Th cells are only classified into Th1 and Th2. Th17 cell are involved in the autoimmune disease, the occurrence of tumor and the pathogenesis of various inflammation, that secreting cytokines play an important role in biological functions of Th17. At the same time, the activation of Th17 cells needs various growth factors, cytokines such as IL-6 and IL-23, Th17 cell activated further promotes the secretion of various cytokines, and causes inflammation by secreting cytokines such as IL-17, IL-21, IL-22, IL-26 and TNF α .

Key words: T help cell 17; Interleukin 17; Interleukin 21

Chinese Library Classification(CLC): R392 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)01-191-04

在二十多年前,研究人员根据初始的 CD4⁺T 细胞被不同抗原刺激后增殖、分化为不同的细胞因子分为 TH1 型和 TH2 型效应 T 细胞。TH1 细胞是 CD4⁺T 被 IFN- γ 和 IL-12 诱导刺激下分化而来的,其主要分泌 IFN- γ ,介导机体细胞免疫,发挥抗感染和抗肿瘤的目的。TH2 细胞在 IL-4 诱导刺激下主要分泌 IL-4、IL-5 等细胞因子,介导机体体液免疫和超敏反应。近几年来,以分泌 IL-17 为主要细胞因子的 TH17 细胞被学者发现,且在研究 TH17 细胞的分化、调节及作用是比较热门的免疫研究方向,其得名于分泌特征性产物 -IL-17 细胞。TH17 细胞涉及很多疾病的发生、发展及转归,在免疫系统作用中引起了科研人员的广泛关注。在研究过程中,TH17 细胞选择性分泌 IL-17 细胞,并与自身免疫性疾病、炎症疾病和肿瘤的发生已被证实并被广泛接受,而其在基因编码和表达及生物学特性、功能上不同于 Th1、Th2 细胞亚群的区别已被越来越多的学者研究及比较,TH17 通过招募受感染组织的中性粒细胞、巨噬细胞发挥着免疫介导作用。本文就对 TH17 细胞的分化、调节及其所分泌

的细胞因子和功能做一综述。

1 Th17 细胞在小鼠实验中的发现

在未发现 Th17 细胞之前人们普遍将 CD4⁺T 细胞分为 Th1、Th2 细胞亚群,并认为由 Th1 类细胞介导组织损伤。但通过大量自身免疫反应疾病模型研究表明,他们并不起到维持和决定性的作用^[1]。Th17 细胞的发现主要来源于人们对鼠自身免疫疾病模型 EAE(Experimental autoimmune encephalitis)和 CIA(Collagen induced arthritis)的研究。

很多研究^[2]表明用 IL-12p40 的抗体或者 p40 缺失的鼠可以抵抗 EAE 和 CIA 等疾病,说明了 IL-12(interleukin 12, IL-12)可能诱发此类疾病,Th1 类细胞可能与此相关。但近几年来研究^[3]表明,和 IL-12 共有 p40 的 IL-23 缺失反而可以抵抗 EAE 和 CIA 的发生。在 2005 年, Lan-grish 的实验更证实了 IL-23 诱导产生的 IL-17 细胞因子可导致严重的 EAE 的产生,但 IL-12 诱导的 Th1 细胞却不会导致此效应^[4]的发生,充分说明在 Th1 和 Th2 细胞外存在其他的免疫细胞,且 IL-23 可促进细胞表达出现慢性炎症的其他反应因子,包括 IL-17A/F、IL-6、TNF- α ^[5]和相关的趋化因子,其作用不同于 IL-12^[6]。由此发现了能产生 IL-17 细胞因子并区别于 Th1、Th2 细胞的 T 细胞,并将其命名为 Th17 细胞。

作者简介:陈和敏(1984-)男,硕士研究生,从事肝病学研究,

电话:15288311949, E-mail:2385446167@qq.com

[△]通讯作者:游晶(1962-),女,医学博士,教授,主任医师,博士生导师, E-mail:jingyoukm@126.com

(收稿日期:2014-06-17 接受日期:2014-07-12)

2 Th17 细胞的分化及调节

2.1 Th17 细胞的分化

对于 Th17 细胞在机体中怎样被刺激和分化还没有一个准确的定论。很多人认为 DC 细胞产生的 IL-23 可以促使活化的 CD4⁺T 细胞分泌 IL-17^[4,7],但单独的 IL-23 却不能在体外诱导初始 CD4⁺T 细胞分化为产生 IL-17 的 T 细胞。研究证实,虽然 IL-23 基因缺陷 p19^{-/-} 小鼠对诱导 EAE 产生有抵抗性,但 T 细胞体外受到 IL-23 刺激后,能表达 IL-17 的 T 细胞数量仍非常低^[8,9],这表明尚需其他辅助因子诱导 Th17 细胞的生成。Veldhoen M, et al.^[10]研究表明,当有炎症因子存在时,Treg 细胞可以使初始 CD4⁺T 细胞产生分化同时促进 IL-17 的产生^[11]。这类炎症因子主要为转化生长因子 (TGF- β),其在 DC 细胞分泌的 IL-6 的协助下促进初始 CD4⁺T 分化为可产生 IL-17 的细胞。所以,初始 CD4⁺T 细胞只有在 TGF- β 和 IL-6 的共同作用机制下才能分化成 TH17 细胞,但 IL-23 只能使已经分化的 TH17 细胞生长。IL-6 缺陷的小鼠可发生对 EAE 和胶原诱导关节炎的抵抗,这与其在 Th17 分化中的作用一致。

2.2 Th17 细胞的调节

2.2.1 正向调节 国外学者研究^[12]发现,CD4⁺T 初始细胞被 T 细胞受体刺激时,给予 IL-23 可诱导 IL-17 的产生。IL-23 与其受体结合后可激活 JAK-STAT 信号途径,从而引起 Jak2、Tyk2 的磷酸化,进而促进信号转导转录激活子 1 (signal transducer and activator of transcription1,STAT1)、STAT3、STAT4 和 STAT5 磷酸化^[13],因 STAT3 是 IL-23 的重要信号转导分子,所以,当 IL-23 介导 STAT3 磷酸化后即可使 STAT3 信号途径激活,从而促进 IL-17 的分泌^[14]。

孤儿核受体 γ t (Orphan nuclear receptor gamma t, ROR γ t) 是 Th17 细胞分化的关键因素,TGF- β 和 IL-6 通过诱导大量 ROR γ t 的表达启动 ROR γ t 信号转导通路,进而促进 Th17 细胞的分化。在 IL-6 缺失的情况下,TGF- β 和 IL-21 同时存在也可促进 CD4⁺T 细胞分化成 Th17 细胞,释放 IL-21。在 Th1、Th2 中 IL-21 呈较低水平表达,相反的,在 Th17 中 IL-21 的增多可通过正反馈进一步促进 Th17 细胞分化,当然,这一通路实现需要 ROR γ t 的表达和 IL-23 受体的增量调节^[15]。TNF- α 亦可促进 TGF- β 和 IL-6 对 Th17 细胞分化的诱导^[16],但却不能替代其中任何一种细胞因子。

2.2.2 负向调节 Park, et al.^[17]发现,在诱导过程中加入 IL-4 的特异性抗体阻断 IL-4 的作用后,可产生高水平的 Th17。同时在诱导 CD4⁺T 分化时加入 IFN- γ 的特异性抗体阻断其自身的作用后,CD4⁺T 细胞会在 IL-23 诱导下产生高水平的 Th17 细胞。Chen, et al.^[12]发现,细胞因子信号蛋白抑制分子 3(Suppressor of cytokine signaling proteins, Socs3)是依赖 STAT3 磷酸化的重要调控因子,即使 TGF- β 、IL-6 和 IL-23 同时存在,Socs3 也可以抑制 Th17 细胞的分化,而当 Socs3 缺乏时则可诱导 Th17 的产生,并伴随 STAT3 高磷酸化。综上所述,Socs3 在 STAT3 磷酸化作用过程中是起负调节作用的,从而起到抑制 Th17 细胞的分化。

相关研究^[18]发现,IL-2 是抑制 Th17 细胞分化的细胞因子,当 IL-2 缺陷时,小鼠 IL-17 的表达增强,加入 IL-2 则会抑制

ROR γ t^[19]的表达,进而抑制 Th17 细胞的分化。IL-2 抑制 Th17 分化的机制是因为 IL-2 优先活化 STAT5,但与 STAT3 活化 ROR γ t 从而促进 Th17 细胞分化的功能相反,STAT5 磷酸化后可能抑制 ROR γ t 的活性进而抑制 Th17 的分化^[20]。

3 Th17 细胞分泌的因子

3.1 IL-17

IL-17 为 Th17 细胞分泌的细胞因子,IL-17 包括 6 个成员。当前,6 个家族成员的配体 (IL-17A~F) 和 5 个受体 (IL-17RA~IL-17RD 和 SEF) 已被证^[21]。IL-17A 主要为 CD4⁺T 细胞,即 Th17 细胞分泌^[22,23],固然,IL-17 在适应型免疫反应中产生,促进 IL-17 的经典功能却主要在固有免疫调节中发挥作用。IL-17 同 TNF α 、IL-1 β 或 Toll 样受体 (Tolllike receptors,TL-Rx) 激活剂细菌脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 功能相似^[24,25]。研究^[26]表明,IL-17 可以诱导急性反应蛋白、固有免疫炎症细胞因子 IL-6、粒-巨细胞刺激因子 (G-CSF) 和前列腺素 E2 的表达,并协同炎症因子 TNF- α 放大加强其致炎效应。因此,当 IL-17 在适应型免疫反应中产生后经一系列炎症因子放大并进一步促进固有免疫系统的炎症反应过程。但在体内不同的疾病环境中,同大多数致炎因子一样,也可能起截然相反的免疫调节效应^[22,24]。

3.2 IL-22

IL-22 同样是为 Th17 细胞分泌的细胞因子。IL-22 属于 IL-10 家族,介导上皮固有免疫,其受体在各种上皮组织中表达。IL-22 虽然介导上皮细胞与免疫系统的效应细胞因子^[27],但并不参与 Th17 细胞的分化调节^[28]。在自身免疫性疾病和各种组织炎症中 IL-22 信号通路和 IL-17 信号通路相互协同并相互作用^[28]。

也有文献^[29]报道,在急性肝炎过程中,IL-22 对肝细胞具有保护作用从而减轻肝脏炎症发展。但在不同的组织类型中,IL-22 也可能增强炎症作用或限制 IL-17 导致的组织损伤。

3.3 IL-21

体外实验^[30]证明,小鼠 Th17 细胞被激活后能特异性表达 IL-21,在 IL-17 产生和 ROR γ t 的表达中起重要作用。在 Th17 细胞分化进程中,IL-21 能部分代替 IL-6 的功能,使已分化的 Th17 细胞促进邻近的细胞因子向 Th17 细胞分化^[31]。在不缺乏 IL-21 的 IL-6^{-/-} 小鼠中,Th17 主要是由 Foxp3⁺Treg、IL-21 联合 TGF- β 诱导产生 Th17 细胞,但在缺乏 IL-21 的 IL-6^{-/-} 小鼠中却不能产生 Th17 细胞^[32]。IL-6 能诱导表达 IL-21 并促进其自分泌,然后 IL-6 协同 IL-21 上调 IL-23 受体,IL-21 和 IL-23 联合 TGF- β 诱导不依赖于 IL-6 的 IL-17 表达,同时,IL-21 和 IL-23 诱导 ROR γ t 的表达,又联合 STAT3 促进 IL-17 表达^[33]。这样,IL-21 上调了 IL-17 细胞因子完成了促进 Th17 分泌的全部过程,与此同时也抑制 Foxp3 的表达^[34],但其机制尚有待阐明。

3.4 IL-6

IL-6 是机体活化的 T 细胞分泌的重要免疫调节因子,在机体各种免疫应答早期发挥着重要的作用,其功能由 IL-6 受体系统介导^[35],IL-6 受体系统由配基结合链 (IL-6R) 和非配基结合链 (gp130) 组成,因 IL-6R 仅存在于肝细胞和一些免疫细胞中,故 IL-6 及受体系统主要作用于肝脏和免疫系统中。在病毒性

肝炎患者的肝脏组织和血浆中,IL-6 的分泌和活性都明显增多和增高,这种情况伴随着大量肝细胞的坏死和病毒复制活跃。此外,IL-6 还是一个护肝因子,可通过肝细胞核因子 1 和 STAT3 协同发挥作用,上调与肝细胞代谢及急性期反应有关的因子。同时,在肝脏缺血-再灌注损伤中也有一定的保护作用,以协同维持肝脏细胞的修复和生长。IL-6 还可对抗由 ConA、局部缺血后再灌注及肝移植后导致的肝损伤^[6],所以,IL-6 因子在肝脏炎症恢复过程中发挥重要作用^[7]。

4 小结与展望

Th17 细胞亚群的发现是近几年来机体免疫学领域的重大发现及突破,是近几年研究的热门领域,它的发现引起了研究者们浓厚兴趣。这一 T 细胞亚群的发现,完善了 T 细胞分化的途径,同时也丰富了 T 细胞亚群的种类,更进一步加深了人们对 T 淋巴细胞的了解。Th17 细胞的发现对促进人们对免疫系统的研究机制及发病机理完善起到了至关重要的作用,并有助于在炎症、肿瘤及自身免疫性疾病的治疗中建立新的方法。但目前仍然有很多无法解释的问题,比如 IL-23 如何促进 Th17 细胞的致病性,Tregs 细胞和 Th17 细胞之间的转换关系,相信随着对 Th17 研究及认识的不断深入,这些问题终究会被人们所认识,而这一领域的发展必将为自身免疫系统及肿瘤的发生、发展和防治等方面提供全新的认识及有益的帮助。

参考文献(References)

- [1] Steinman L. A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1 / T(H)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage [J]. Nat Med, 2007, 13(2):139-145
- [2] Kroenke MA, Carlson TJ, Andjelkovic AV, et al. IL-12-and IL-23-modulated T cells induce distinct types of EAE based on histology, CNS chemokine profile, and response to cytokine inhibition [J]. J Exp Med, 2008,205(7): 1535-1541
- [3] Croxford AL, Mair F, Becher B. IL-23: one cytokine in control of autoimmunity[J]. Eur J Immunol, 2012, 42(9): 2263-2273
- [4] Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation [J]. J Exp Med, 2005, 201(2): 233-240
- [5] 赵宁. NF- κ B 信号通路介导的 TNF- α 抑制骨髓基质细胞成骨分化过程中的作用研究[D].山东大学,2012
Zhao Ning. Effects of NF- κ B Signaling Pathway on the Inhibitory Role of TNF- α in Osteogenic Differentiation of Bone Marrow Stromal Cells[D]. Shandong University,2012
- [6] Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin-17-producing helper T cells[J]. Nat Immunol, 2007, 8(9): 950-957
- [7] Ivanov IL, McKenzie BS, Zhou L, et al. The orphan nuclear receptor ROR γ directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells[J]. Cell, 2006,126(6): 1121-1133
- [8] Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, et al. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17[J]. J Biol Chem, 2003,278(3): 1910-1914
- [9] Murphy CA, Langrish CL, Chen Y, et al. Divergent pro- and anti-inflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation[J]. J Exp Med, 2003,198(12): 1951-1957
- [10] Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, et al. TGF β in the context of an inflammatory cytokine milieu Supports de novo differentiation of IL-17-Producing T Cells[J]. Immunity, 2006,24(2): 179-189
- [11] 王爱珍,彭国平. 慢性乙肝患者外周血 Treg/Th17 及相关细胞因子的变化[J].中国现代医生, 2013, 04: 108-110
Wang Ai-zhen, Peng Guo-ping. Change of peripheral blood Treg/Th17 and relevant cytokines levels in chronic hepatitis B [J]. China modern doctor, 2013,04: 108-110
- [12] 韩志君. IL-27 信号通路在原发性胆汁性肝硬化发病机制中的作用研究[D].第二军医大学, 2010
Han Zhi-jun. Study of IL-27 Signaling Pathway In The Pathogenesis Of Primary Biliary Cirrhosis[D]. Second Military Medical University, 2010
- [13] Parham C, Chirica M, Timans J, et al. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12R β 1 and a novel cytokine receptor subunit,IL-23R[J]. J Immunol, 2002, 168(11): 5699-5708
- [14] Chen Z, Laurence A, Kanno Y, et al. Selective regulatory function of Socs3 in the formation of IL-17-secreting T cells [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006,103(21):8137-8142
- [15] 李蓓, 王敏. CD4⁺T 细胞的新成员: Th17 细胞 [J]. 生命的化学, 2009,02: 172-175
Li Bei, Wang Min. Th17: a new member of CD4⁺T [J]. Chemistry of life, 2009,02: 172-175
- [16] Mandel A, Bajpai M, Agarwal S, et al. The role of urinary TGF- β 1, TNF- α , IL-6 and microalbuminuria for monitoring therapy in posterior urethral valves [J]. Pediatr Nephrol, 2013,28 (10): 1991-2001
- [17] Park H, Li Z, Yang XO, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin17 [J]. Nat Immunol, 2005, 6(11): 1133-1141
- [18] Fujimura K, Oyamada A, Iwamoto Y, et al. CD4 cell-intrinsic IL-2 signaling differentially affects Th1 and Th17 development [J]. J Leukoc Biol, 2013,94(2):271-279
- [19] 杨丽霞,黄朝峰. ROR γ t 基因启动子的鉴定和特征分析[J]. 免疫学杂志,2013, 01: 28-32
Yang Li-xia, Huang Cao-feng. Identification and characteristic analysis of ROR γ t gene promoter region[J]. Immunological journal, 2013, 01: 28-32
- [20] Yang XP, Ghoreschi K, Steward-Tharp SM, et al. Molecular immunology and inflammation Branch, National institute of Arthritis, Musculoskeletal and Skin Diseases, National institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA[J]. Nat Immunol, 2011,12(3):247-254
- [21] Moseley TA, Haudenschild DR, Rose L, et al. Interleukin-17 family and IL-17 receptors [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2003, 14 (2): 155-174
- [22] Harrington LE, Mangan PR, Weaver CT. Expanding the effector CD4 T-cell repertoire: the Th17 lineage [J]. Curr Opin Immunol, 2006,18 (3): 349-356
- [23] Weaver CT, Harrington LE, Mangan PR, et al. Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties [J]. Immunity, 2006,24(6): 677-688
- [24] Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, et al. Interleukin17-producing

- CD4+effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages[J]. *Nat Immunol*, 2005,6(11): 1123-1132
- [25] Schnyder B, Schnyder-Candrian S, Pansky A, et al. IL-17 reduces TNF-induced Rantes and VCAM-1 expression [J]. *Cytokine*, 2005,31(3): 191-202
- [26] McAllister F, Henry A, Kreindler JL, et al. Role of IL-17A, IL-17F, and the IL-17 receptor in regulating growth-related oncogene-alpha and granulocyte colony-stimulating factor in bronchial epithelium: implications for airway inflammation in cystic fibrosis [J]. *J Immunol*, 2005, 175(1): 404-412
- [27] Mavroudis D, Bolonakis I, Cornet S, et al. A phase I study of the optimized cryptic peptide TERT (572y) in patients with advanced malignancies[J]. *Oncology*, 2006,70(4): 306-314
- [28] Bolonaki I, Kotsakis A, Papadimitraki E, et al. Vaccination of patients with advanced non-small-cell lung cancer with an optimized cryptic human telomerase reverse transcriptase peptide[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(19): 2727-2734
- [29] Elela MA, Hegazy RA, Fawzy MM, et al. Interleukin 17, Interleukin 22 and FoxP3 expression in tissue and serum of non-segmental vitiligo: A case- controlled study on eighty-four patients [J]. *Eru J Dermatol*, 2013
- [30] Duan MC, Huang Y, Zhong XN, et al. Th17 cell enhances CD8 T-cell cytotoxicity via IL-21 production in emphysema mice [J]. *Mediators Inflamm*, 2012,2012:898053
- [31] Wei L, Laurence A, Elias KM, et al. IL-21 is produced by Th17 cells and drives IL-17 production in a STAT3-dependent manner[J]. *J Biol Chem*, 2007,282(48): 34605-34610
- [32] Korn T, Bettelli E, Gao W, et al. IL-21 initiates an alternative pathway to induce pro- inflammatory T (H)17 cells [J]. *Nature*, 2007,448(7152): 484-487
- [33] Zhou L, Ivanov II, Spolski R, et al. IL-6 programs T(H)-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways[J]. *Nat Immunol*, 2007,8(9): 967-974
- [34] Nurieva R, Yang XO, Martinez G, et al. Essential autocrine regulation by IL-21 in the generation of inflammatory T cells [J]. *Nature*, 2007,448(7152): 480-483
- [35] Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. T (H)-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity[J]. *Nat Immunol*, 2007,8(4): 345-350
- [36] Gao B. Cytokines, STATs and liver disease [J]. *Cell Mol Immunol*, 2005,2(2): 92-100
- [37] Chou CH, Lai SL, Chen CN, et al. IL-6 Regulates Mcl-1L Expression through the JAK/P13K/Akt/CREB Signaling Pathway in Hepatocytes: Implication of an Anti-Apoptotic Role during Liver Regeneration[J]. *PLoS One*, 2013,8(6): e66268
-
- (上接第 180 页)
- [15] Dieter, C R Hoffmann, Herbst, et al. Distinct types of tumor-initiating cells form human colon cancer tumors and metastases [J]. *Cell Stem Cell*, 2011, 9:357-365
- [16] Hermann, PC Huber, S L Herrler, et al. Distinct populations of cancer stem cells determine tumor growth and metastatic activity in human pancreatic cancer[J]. *Cell Stem Cell*, 2007,1:313-323
- [17] Gilbertson, Rich J N. Making a tumour's bed: glioblastoma stem cells and the vascular niche. *Nat. Rev[J]. Cancer*, 2007,7:733-736
- [18] Heddleston, McLendon, R E Hjelmeland. The hypoxic microenvironment maintains glioblastoma stem cells and promotes reprogramming towards a cancer stem cell phenotype [J]. *Cell Cycle*, 2009, 8: 3274-3284
- [19] Charles, Ozawa, T Squatrito, et al. Perivascular nitric oxide activates notch signaling and promotes stem-like character in PDGF-induced glioma cells[J]. *Cell Stem Cell*, 2010, 6:141-152
- [20] Eyler, C E Wu, MacSwords, et al. Glioma stem cell proliferation and tumor growth are promoted by nitric oxide synthase-2 [J]. *Cell*, 2011,146:53-66
- [21] Ricci-Vitiani, L Pallini, R Biffoni, et al. Tumour vascularization via endothelial differentiation of glioblastoma stemlike cells [J]. *Nature*, 2010,468:824-828
- [22] Ozawa, T Squatrito, Goossens, et al. A vascular niche and a VEGF-Nrp1 loop regulate the initiation and stemness of skin tumours [J]. *Nature*, 2011,478:399-403
- [23] Vermeulen, L De Sousa E Melo, F van der Heijden, et al. Wnt activity defines colon cancer stem cells and is regulated by the microenvironment[J]. *Nat Cell Biol*, 2010,12:468-476
- [24] Li X Lewis, M T Huang, J Gutierrez, et al. Intrinsic resistance of tumorigenic breast cancer cells to chemotherapy [J]. *Natl Cancer Inst*, 2008,100:672-679
- [25] Creighton, X Landis, M Dixon, et al. Residual breast cancers after conventional therapy display mesenchymal as well as tumor-initiating features[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009,106:13820-13825