

# 肿瘤干细胞及肝癌肿瘤干细胞

张世光 成 玉 高英堂<sup>1</sup> 杜 智<sup>1</sup> 陈 力\*

(南开大学生命科学学院, 天津 300071; <sup>1</sup>天津市第三中心医院, 天津 300170)

**摘要** 肿瘤干细胞理论认为只有存在于肿瘤中的少量干细胞性质的细胞群体对肿瘤发生和发展起着决定作用, 肿瘤是由干细胞突变积累而形成的无限增殖的异常组织, 这一理论的提出使人们对肿瘤发生机制的认识上升到了一个新的高度, 也引起了研究者的广泛关注; 肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 我国肝癌死亡率居世界之首, 目前对肝癌的研究是我国恶性肿瘤防治的重点工作, 现对当前肿瘤干细胞与肝癌肿瘤干细胞相关方面的最新研究进展作一概述。

**关键词** 肿瘤; 干细胞; 肿瘤干细胞; 肝癌

在以往肿瘤研究过程中, 传统理论认为肿瘤的发生和发展是所有肿瘤细胞共同增殖的结果, 因此研究一直集中于这些大量的肿瘤细胞群体, 但是近年来研究发现并非所有肿瘤细胞都具有无限增殖潜能, 只有存在其中的少量干细胞性质的细胞群体具有自我更新和无限增殖潜力, 是肿瘤产生的根源。由此提出了肿瘤干细胞学说, 认为肿瘤可能是正常干细胞在长期自我更新过程中, 由于多基因突变导致自我更新失调, 最终形成的无限增殖的异常组织<sup>[1]</sup>。存在于肿瘤细胞中的一类具有干细胞性质的对肿瘤发生与发展起决定作用的细胞群体称为肿瘤干细胞, 其具有肿瘤细胞和干细胞特征。特别是白血病及某些实体瘤肿瘤干细胞的相继发现, 这一理论得到了进一步证实, 使人们对肿瘤发生机制的认识上升到了一个新高度。

## 1 干细胞和肿瘤细胞

干细胞是一类具有自我更新能力和多向分化增殖潜能的原始细胞。这些细胞不仅可以通过细胞分裂维持自身细胞数量, 还可以进一步分化成各种不同的组织细胞, 构成机体中各种组织器官。肿瘤是机体某部位通过异常增殖形成的组织, 肿瘤细胞指形成肿瘤组织的细胞。随着肿瘤发生机制与干细胞生物学的不断深入, 越来越多的证据显示肿瘤细胞和干细胞存在着很多相似性, 这些相似性与肿瘤发生与发展有着紧密的联系。

### 1.1 增殖潜力

正常干细胞和肿瘤细胞均具有无限增殖潜力并能够分化成正常或异常组织。干细胞和肿瘤细胞在

体外培养过程中都可以产生大量子代细胞, 干细胞群体可通过自我更新保持自身的稳定性, 以维持形态发生、组织修复等生物学功能。肿瘤则被认为是一种自我更新失调导致的疾病, 在自我更新过程中不具有稳定性的特点。干细胞可以在更新同时产生祖细胞, 祖细胞可以产生具有短暂增殖能力的细胞群体并在组织内进一步分化为成熟细胞, 维持组织正常功能; 肿瘤细胞也可以通过增殖与分化产生表型不同的肿瘤细胞, 形成异常组织。

### 1.2 信号通路

干细胞和肿瘤细胞的自我更新都是由一些相似的信号通路进行调节, 如 Wnt<sup>[2, 3]</sup>、OCT-4<sup>[4, 5]</sup>、Sonic hedgehog(shh)<sup>[6]</sup>与 Notch<sup>[7]</sup>等信号通路, 这些调节干细胞自我更新的信号通路与肿瘤的发生密切相关。如乳腺癌上皮干细胞自我更新受到 hedgehog、Notch 和 Wnt 等信号通路的调控。以 Wnt/ $\beta$  连环蛋白信号通路为例, Wnt 信号蛋白是一种胞间信号转导分子,  $\beta$  连环蛋白为 Wnt 信号通路的下游激活子, Wnt/ $\beta$  连环蛋白信号通路对某些组织发育过程中干细胞自我更新、增殖与分化具有调节作用, 一般来说 Wnt/ $\beta$  连环蛋白信号通路可以激活增殖并抑制凋亡, 而这些都是癌细胞的典型特征。 $\beta$  连环蛋白基因突变与过表达在绝大部分肝母细胞瘤及 50% 的肝癌中均有发现, 同时研究发现  $\beta$  连环蛋白表达与细胞中周期蛋白

收稿日期: 2006-05-17 接受日期: 2006-10-10

天津市重点科技攻关专项 (No.05YFSJSF02500) 和天津市重点基金 (No.033801011) 资助

\* 通讯作者。Tel: 022-23500208, Fax: 022-23497010, E-mail: lichen16@eyou.com

D1、jun 和 myc 水平提高有关,一旦此信号通路失去调控可导致肿瘤发生<sup>[8]</sup>。

### 1.3 端粒酶活性

干细胞和肿瘤细胞均表达端粒酶而正常体细胞则不具有端粒酶活性,端粒酶是一种含有 RNA 链的逆转录酶,它以所含 RNA 为模板来合成 DNA 端粒结构。在缺乏端粒酶活性时,细胞连续分裂使端粒不断变短,短到一定程度则引起细胞凋亡,主要的肿瘤细胞中均发现存在端粒酶活性,胚胎干细胞和肿瘤细胞相似,也存在端粒酶活性<sup>[9]</sup>。

### 1.4 异质性

干细胞和肿瘤细胞都存在异质性,都产生表型不同的细胞,显示不同程度的分化。与干细胞的增殖与分化相似,早在 20 世纪 70 年代研究者就研究发现单一克隆来源的肿瘤细胞在生长过程中会形成表型特征与增殖分化潜能不同的细胞群体<sup>[10]</sup>,其中包括具有无限增殖能力的癌细胞,也存在着有限或不具有增殖能力的癌细胞。

由于肿瘤细胞和干细胞存在着惊人的相似性,研究者认为肿瘤为正常干细胞突变后形成的无限增殖的异常组织。此外与正常体细胞相比,干细胞可以在体内长时间存活,这就使干细胞在自我更新过程中更容易接受并积累突变从而形成肿瘤。研究发现肿瘤细胞分化后形成增殖能力不同的细胞群体,肿瘤的发生与发展仅与其中一部分具有无限增殖能力的细胞有关。

## 2 肿瘤干细胞

### 2.1 肿瘤干细胞理论的提出

早在 150 年前病理学家就发现肿瘤组织与胚胎组织之间存在相似性,提出了肿瘤来源于胚胎样组织的可能性;大鼠骨髓瘤细胞进行体外克隆培养后发现仅有 0.1%~1% 的细胞形成克隆细胞株,而不是所有细胞都具有形成克隆的能力,从而提出了肿瘤干细胞理论。肿瘤干细胞理论认为肿瘤干细胞是存在于肿瘤组织中的一类具有干细胞性质的细胞群体;肿瘤的发生与发展是由这一小部分细胞所决定,而不是全部肿瘤细胞共同决定,这也符合肿瘤细胞异质性的特点。肿瘤干细胞除了具有肿瘤细胞特征外,还具有干细胞性质,如自我更新、无限增殖能力和分化潜能等,研究发现干细胞和肿瘤干细胞具有某些相同标志物,CD133、ESA、nestin 等干细胞标志物均发现在肿瘤干细胞中表达。如 CD133 在造血干细胞与

脑癌肿瘤干细胞中均有表达,而 ESA 也是上皮祖细胞和乳腺肿瘤干细胞共有的表面标志物,同时肿瘤干细胞还具有与正常干细胞不同的标志物,如造血干细胞表达 Thy-1 而白血病干细胞则不表达。近年来肿瘤干细胞研究工作取得了长足的进展,在白血病、乳腺癌及脑癌等肿瘤中发现了肿瘤干细胞的存在。

### 2.2 白血病肿瘤干细胞

白血病是由造血干细胞引起的恶性肿瘤,对白血病肿瘤干细胞的研究工作较早也较为深入,1997 年, Bonnet 等<sup>[11]</sup>在研究人类急性骨髓性白血病(acute myeloid leukaemia, AML)的过程中发现,只有细胞表面标志为 CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup> 的细胞亚群注射到 NOD/SICD 小鼠体内才能产生 AML 细胞,产生的表型也与正常造血干细胞相似,而 CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> 细胞则不具备致瘤性。尽管类 CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup> 细胞在 AML 中仅占 0.2%,但在大多数情况下,它们是唯一能将 AML 从人类患者转移到 NOD/SICD 小鼠中的细胞。目前广泛承认以 CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup> 作为表面标志的 AML 细胞为 AML 肿瘤干细胞。Hope 等<sup>[12]</sup>将 AML 肿瘤干细胞移植到 NOD/SICD 小鼠中,发现导致人类急性骨髓性白血病形成的白血病干细胞具有不同的自我更新能力,通过与造血干细胞表型比较进一步研究证明其来源可能为正常造血干细胞突变。

### 2.3 乳腺癌肿瘤干细胞

与淋巴造血系统恶性肿瘤相比,由于实验条件所限和实体瘤表面标志物的缺乏,为实体瘤肿瘤干细胞的研究带来了很大困难,目前只在少数几种实体瘤组织中发现了肿瘤干细胞的存在。2003 年, Al-Hajj 等<sup>[13]</sup>采用流式细胞分析方法,选取 4 种乳腺癌相关的表面标志物 CD44、CD24、B38.1 与 ESA 作为肿瘤干细胞筛选标志,并结合正常细胞标志物 Lineage 来区分正常细胞与肿瘤细胞,对 9 位乳腺癌患者肿瘤组织中的各种细胞进行分选,分选得到的各种类型的肿瘤细胞分别注入 NOD/SICD 小鼠体内,观察其致瘤性发现 ESA<sup>+</sup>CD44<sup>+</sup>CD24<sup>-/low</sup>Lineage<sup>-</sup> 细胞亚群致瘤能力是未分选肿瘤细胞致瘤能力的 50 倍,而 ESA<sup>-</sup>CD44<sup>+</sup>CD24<sup>-/low</sup>Lineage<sup>-</sup> 细胞则不具有致瘤能力。为了证明此 ESA<sup>+</sup>CD44<sup>+</sup>CD24<sup>-/low</sup>Lineage<sup>-</sup> 细胞具有干细胞的自我更新与分化的潜力,将此类细胞植入小鼠体内进行再生能力实验,结果发现形成第二代肿瘤与第一代肿瘤具有相似的表型,进一步证明了此类细胞的干细胞性质。并且此类细胞的表型特征与早期的多能上皮祖细胞相似,二者均表达 ESA 与 CD44。认为此类仅

占小鼠移植后所产生的乳腺癌细胞 2% 的以  $ESA^+CD44^+CD24^{low}$  Lineage 表面抗原为特异性标志的肿瘤细胞为乳腺癌肿瘤干细胞。

## 2.4 脑癌肿瘤干细胞

Singh 等<sup>[14]</sup>在对 14 名不同类型的幼儿脑部肿瘤患者研究中发现,将患者肿瘤组织制备成单细胞悬液,选用神经干细胞表面标志物 CD133 作为标志物进行细胞筛选,所获得的少量 CD133<sup>+</sup> 肿瘤细胞具有干细胞特征,将纯化后的 CD133<sup>+</sup> 细胞进行体外培养后,CD133<sup>+</sup> 细胞生长情况与肿瘤干细胞相似,均为非贴壁生长的肿瘤细胞球;通过增殖活性鉴定与有限稀释培养法,发现 CD133<sup>+</sup> 细胞具有很强的增殖和自我分化潜能,而 CD133<sup>-</sup> 细胞则不具备以上能力。通过组织化学染色与核型分析鉴定后发现此类细胞更接近于肿瘤细胞而不是正常的神经干细胞。之后为了进一步证明 CD133<sup>+</sup> 细胞为脑癌肿瘤干细胞, Singh 等<sup>[15]</sup>将分选得到的 CD133<sup>+</sup> 细胞与 CD133<sup>-</sup> 细胞分别注入 NOD/SICD 小鼠体内观察其致瘤性,经过 12~24 周观察,发现仅需要 100 个 CD133<sup>+</sup> 细胞就可以产生肿瘤,而高达 5 000~10 000 个的 CD133<sup>-</sup> 细胞仍然无法使肿瘤形成。并利用免疫组织化学方法对患者肿瘤组织与小鼠产生的异体移植物进行比较后发现,二者具有相同的细胞表型,利用荧光原位杂交鉴定了此异体移植物来源为人类细胞而不是小鼠本身的星细胞。证明了此类以 CD133<sup>+</sup> 为表面标志物的脑肿瘤细胞为脑癌肿瘤干细胞。Ignatova 等<sup>[16]</sup>也在人脑胶质瘤中发现了具有神经干细胞性质的细胞。国内实体瘤肿瘤干细胞研究工作才刚刚起步,研究多集中在神经系统肿瘤干细胞方面。姜晓兵等<sup>[17]</sup>从人脑胶质瘤中分离并利用免疫组化与核型分析技术鉴定了人脑胶质瘤肿瘤干细胞;李茗初等<sup>[18]</sup>也利用悬浮法培养 C6 胶质瘤细胞系并对该细胞系中的肿瘤干细胞进行了分离。

## 2.5 胰腺癌肿瘤干细胞

Heidt 等<sup>[9]</sup>将 8 例胰腺癌患者的肿瘤细胞注射到 NOD/SCID 小鼠体内,形成的肿瘤以 CD44、CD24 与 ESA 作为筛选标志物进行分选,并结合鼠表面标志物 H2K 来分离鼠细胞与肿瘤细胞,将分选得到的各种类型的肿瘤细胞亚群与未分选细胞分别注入 NOD/SICD 小鼠体内,研究发现 CD44、CD24 与 ESA 单个标记分选得到的细胞亚群占胰腺癌的 3%~8%,在传代过程中这类表达干细胞标志物的肿瘤细胞亚群仍保持着它的百分比。观察致瘤性发现注射至少 50

000 个未分选细胞才能在 12 周发现有肿瘤形成,而 6/9 注射 500 个 ESA<sup>+</sup> 细胞的小鼠体内和 3/11 注射 500 个 ESA<sup>+</sup>CD44<sup>+</sup> 细胞的小鼠体内在 12 周可观察到明显的肿瘤,致瘤能力是未分选细胞的 100 倍。

## 2.6 前列腺癌肿瘤干细胞

Collins 等<sup>[20]</sup>报道了从人前列腺癌中分离得到了具有 CD44<sup>+</sup> $\alpha_2\beta_1^m$ /CD133<sup>+</sup> 表型的肿瘤干细胞亚群并对此细胞进行了鉴定,证明了其具有自我更新能力,同时发现这种细胞经体外培养会形成表型不同的细胞群体,表达不同的细胞产物,如雄性激素受体和前列腺酸磷酸酶。使用这些标志物分离了不同 Gleason 分级的前列腺癌细胞,这些 CD44<sup>+</sup> $\alpha_2\beta_1^m$ /CD133<sup>+</sup> 表型的细胞亚群大约只占肿瘤细胞的 0.1%,同时研究发现前列腺癌中 CD44<sup>+</sup> $\alpha_2\beta_1^m$ /CD133<sup>+</sup> 细胞数量与癌症分级之间并未存在明显关系。

## 3 肝癌肿瘤干细胞

肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一,与世界其他国家相比,我国肝癌死亡率位居各国之首,占世界肝癌死亡人数的 45% 左右。当前对肝癌的防治工作仍是我国恶性肿瘤防治研究的重点<sup>[21]</sup>。由于肝脏细胞本身的特殊性,肝癌肿瘤干细胞的研究工作才刚刚起步,分离肝肿瘤干细胞的表面特异标志物仍未见报道。但近年来在肝干细胞研究方面已经取得重要进展,肝干细胞的存在目前也趋于肯定,得到广泛认同。Suzuki 等<sup>[22]</sup>等通过对胎鼠肝脏细胞进行分选后得到 c-Met<sup>+</sup>CD49f<sup>+/low</sup>c-Kit<sup>-</sup>CD45<sup>-</sup>TER119<sup>-</sup> 细胞,实现了肝干细胞分离。对分离所得细胞群体进行荧光活化细胞分选后验证其分化能力,单细胞培养发现既能同时产生两种分化细胞即肝实质细胞和胆管细胞的克隆,也有只产生其中一种分化细胞的较小克隆。说明在分离所得群体中既存在具有一定分化局限性的祖细胞,也存在多能性、强增殖的肝干细胞。经自我增殖能力验证 60% 分离所得细胞具有自我复制能力,远高于普通肿瘤细胞群体单细胞培养后的该比值<sup>[23]</sup>。肝干细胞的研究工作为肝肿瘤干细胞来源与肿瘤发生机制的研究提供了可能性,目前研究认为肝肿瘤干细胞的来源可能为肝干细胞或肝祖细胞,肝干细胞表达某些表面标志物可以作为今后肝肿瘤干细胞筛选的参考标志物。在肝癌肿瘤干细胞研究中, Melissa 等<sup>[24]</sup>利用 p53 基因剔除小鼠建立卵圆细胞细胞系,把获得的卵圆细胞注入裸鼠体内发现其具有致瘤性,表型与肝癌细胞相似,认为肝癌发生可能是由卵圆细胞引起

的。Tanaka 等<sup>[25]</sup>利用免疫组织化学的方法使用 CD34 与 c-kit 标志物对肝细胞癌及肝内胆管细胞癌进行鉴定,提出了肝癌来源于肝前体细胞的可能性,之后 Yamamoto 等<sup>[26]</sup>使用 CK7、CK19、CD34 等标志物利用免疫组织化学技术研究肝癌也得到了相似的结果。朱海英等<sup>[27]</sup>以肝癌细胞组织为材料进行体内体外培养建立人肝癌 P2-HCC 细胞系,并对该细胞系进行了增殖和体外诱导实验,研究发现该细胞系具有很强的增殖能力,同时发现该细胞系既具有肿瘤细胞特征也具有一定的干细胞性质。颜政等<sup>[28]</sup>通过对人肝癌细胞进行原代培养,分离得到了不同类型的肝癌异质性细胞亚群,确定了原发性肝癌中存在着异质性细胞亚群,并发现各个细胞亚群致瘤性有着明显不同,推测其来源可能是肿瘤干细胞的分化。本实验室目前正在对肝癌组织进行原代培养,发现所得到的肝癌细胞确实具有异质性的特点,产生了表型与增殖分化潜能不同的细胞群体,并准备利用细胞表面标志物通过免疫荧光与流式细胞分选技术对原代培养的细胞进行筛选与鉴定,希望在肝癌中找到此类具有干细胞性质的肿瘤细胞亚群。

#### 4 存在问题与展望

目前对肿瘤干细胞的分离广泛使用荧光活化细胞分选系统(fluorescence activated cell sorting, FACS),白血病、乳腺癌及脑癌等肿瘤干细胞的分离过程都应用 FACS 技术进行,此项技术需要细胞表面标志物进行识别,但是目前大多数实体瘤干细胞的表面标志物仍不能确定,由于肿瘤干细胞在肿瘤中含量很少,所以其分离工作仍然存在着很大困难。此外肿瘤干细胞鉴定工作多采用 NOD/SCID 小鼠异体瘤移植,小鼠本身可能残存的免疫功能对肿瘤产生的结果也将造成一定影响。

以往对肿瘤的研究工作大多集中在分子水平上研究基因表达调控对肿瘤发生机制的影响方面,而肿瘤干细胞是从细胞水平上研究肿瘤形成机制与生物学特征。肿瘤干细胞理论对肿瘤发生与发展过程进行了新的诠释,为今后肿瘤研究提供了新的方向,对癌症的预防、早期检测、等级评估及预后都有着重要意义,也为今后肿瘤治疗提供了新的思路。传统药物治疗往往是针对全部肿瘤细胞,此类治疗虽然可以大量杀死癌细胞,使肿瘤缩小,但无法杀死肿瘤中少量的肿瘤干细胞,研究发现肿瘤干细胞与正常干细胞都具有很强的抗药性,原因可能与细胞中抗凋亡蛋

白 Bcl-2 等<sup>[29]</sup>和 ABC 转运子如 Bcrp1/ABCG2<sup>[30]</sup>的过表达有关,残留的肿瘤干细胞通过增殖与分化形成新的肿瘤组织,终将导致癌症复发。与干细胞相似,肿瘤干细胞具有分化多潜能性,在一定条件下可以分化为不同类型的细胞,如研究发现胰岛素/氢化可的松、二甲亚砷可能具有诱导肝癌 P2-HCC 细胞系向成熟肝细胞分化的能力<sup>[26]</sup>,未来通过药物诱导肿瘤干细胞分化成正常细胞,将成为今后治疗癌症的重要途径之一。相信随着对肿瘤干细胞信号转导及基因表达调控机制研究的深入,寻找肿瘤干细胞生存必须的信号调节通路,以肿瘤干细胞作为治疗肿瘤的靶标研究新型抗癌药物,杀死这种对肿瘤发生起决定作用的肿瘤干细胞,为临床上彻底治愈癌症带来希望。

随着白血病与某些实体瘤肿瘤干细胞的相继发现,证明了肿瘤中确实存在小部分与癌症发生与发展密切相关的肿瘤干细胞,其他肿瘤中是否也有肿瘤干细胞的存在将成为今后肿瘤干细胞研究的热点。在肝肿瘤干细胞的研究过程中,越来越多证据表明肝癌组织中确有肿瘤干细胞存在。相信随着研究的深入及更多表面标志物的发现,将会实现对肝癌肿瘤干细胞的分离与鉴定,进一步揭示肝肿瘤发生发展和转移机制,为研究肝癌的诊断治疗方法提供理论依据。

#### 参考文献 (References)

- [1] Reya T *et al. Nature*, 2001, **414**: 105
- [2] Taipale J *et al. Nature*, 2001, **411**: 349
- [3] Austin TW *et al. Blood*, 1997, **89**: 3624
- [4] Brehm A *et al. Mol Cell Biol*, 1999, **19**: 2635
- [5] Oliver RT. *Curr Opin Oncol*, 1999, **11**: 236
- [6] Watkins DN *et al. Nature*, 2003, **422**: 313
- [7] Karanu FN *et al. J Exp Med*, 2000, **192**: 1365
- [8] Sell S. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2004, **51**: 1
- [9] Krtolica A. *Int J Biochem Cell Biol*, 2005, **37**: 935
- [10] Fialkow PJ. *Biochim Biophys Acta*, 1976, **458**: 283
- [11] Bonnet D *et al. Nat Med*, 1997, **3**: 730
- [12] Hope K *et al. Nat Immunol*, 2004, **5**: 738
- [13] Al-Hajj M *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100**: 3983
- [14] Singh SK *et al. Cancer Res*, 2003, **63**: 5821
- [15] Singh SK *et al. Nature*, 2004, **432**: 396
- [16] Ignatova TN *et al. Glia*, 2002, **39**: 193
- [17] 姜晓兵等. *脑与神经疾病杂志*, 2005, **13**: 6
- [18] 李茗初等. *中国现代医学杂志*, 2004, **24**: 57
- [19] Heidt DG *et al. J Surg Res*, 2006, **130**: 194
- [20] Collins AT *et al. Cancer Res*, 2005, **65**: 10946
- [21] 张思维等. *中华肿瘤杂志*, 1999, **21**: 245
- [22] Suzuki A *et al. Semin Cell Dev Biol*, 2002, **13**: 455
- [23] Suzuki A *et al. J Cell Biol*, 2002, **156**: 173
- [24] Melissa L *et al. Carcinogenesis*, 2002, **23**: 435

- [25] Tanaka S *et al. Hepatol Res*, 2005, **32**: 52  
[26] Yamamoto T *et al. Dig Surg*, 2005, **22**: 364  
[27] 朱海英等. *第二军医大学学报*, 2005, **26**: 247  
[28] 颜政等. *世界华人消化杂志*, 2006, **14**: 481  
[29] Domen J *et al. Blood*, 1998, **91**: 2272  
[30] Zhou S *et al. Nat Med*, 2001, **7**: 1028

## Cancer Stem Cells and Hepatocarcinoma Stem Cells

Shi-Guang Zhang, Yu Cheng, Ying-Tang Gao<sup>1</sup>, Zhi Du<sup>1</sup>, Li Chen\*

(*College of Life Sciences, Nankai University, Tianjin 300071, China; <sup>1</sup>The Third Center Hospital of Tianjin, Tianjin 300170, China*)

**Abstract** According to the tumor stem cell theory, a small portion of cell population that has the stem cell characters plays a dominant role in the tumor generating and developing process. Tumor is an abnormal tissue which have infinite proliferation potential and come into being because of the accumulation of stem cell mutations. This theory brought up the acknowledge of tumor pathogenesis to a higher degree, thus attracted great attention of researchers. Hepatocarcinoma is a common malignant tumor in China, the mortality rate of which is the highest in the world, and its research work is of great importance in our fight against malignant tumor. This paper focuses on the current academic work both in cancer stem cells and its correlated aspects of the hepatocarcinoma stem cells.

**Key words** tumor; stem cells; tumor stem cells; hepatocarcinoma

Received: May 17, 2006 Accepted: October 10, 2006

This work was supported by the Key Science and Technology Project of Tianjin City (No.05YFSJSF02500) and the Key Foundation of Tianjin City (No.033801011)

\*Corresponding author. Tel: 86-22-23500208, Fax: 86-22-23497010, E-mail: lichen16@eyou.com