

肺癌干细胞异质性在复发转移中的驱动作用探究

陈 勇

牡丹江医科大学附属红旗医院 黑龙江 牡丹江 157000

【摘要】：目的：探讨肺癌干细胞异质性在肺癌复发转移中的驱动作用，并评估基于干细胞标志物检测的精准干预策略对改善患者预后的临床价值。方法：选取2023年1月至2025年12月于我院胸外科收治的100例非小细胞肺癌患者，采用随机数字表法分为实验组（n=50）和对照组（n=50）。实验组在常规治疗基础上，采用流式细胞术及免疫组织化学法动态监测肺癌干细胞标志物表达，并依据干细胞异质性特征制定个体化辅助治疗方案；对照组接受常规手术及辅助化疗。结果：实验组2年内复发转移率为18.0%（9/50），显著低于对照组的38.0%（19/50），差异有统计学意义（ $\chi^2=5.26$, $P<0.05$ ）；实验组中位PFS为（18.6±3.2）个月，长于对照组的（14.2±2.8）个月（ $t=7.12$, $P<0.01$ ）。实验组术后6个月外周血CD133+细胞比例为（2.1±0.4）%，低于对照组的（3.8±0.6）%（ $t=16.58$, $P<0.01$ ）。亚组分析显示，CD133+/ALDH1+双阳性表型患者复发转移风险显著高于单阳性或双阴性患者（ $\chi^2=8.47$, $P<0.01$ ）。结论：肺癌干细胞异质性是驱动复发转移的关键因素，CD133+/ALDH1+双阳性干细胞亚群具有更强的侵袭转移潜能。基于干细胞标志物监测的精准干预可有效降低复发转移风险，延长无进展生存期，为肺癌个体化治疗提供新策略。

【关键词】：肺癌干细胞；异质性；复发转移；CD133；ALDH1；精准治疗

DOI:10.12417/2811-051X.26.11.019

肺癌是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一，其中非小细胞肺癌（NSCLC）约占85%。尽管手术、化疗、放疗及靶向治疗取得了显著进展，但肺癌术后复发转移率仍高达30%—50%，5年生存率不足20%。传统治疗模式主要基于肿瘤分期和病理类型，难以解释同一病理类型患者预后差异显著的现象。近年来，肿瘤干细胞（Cancer Stem Cells, CSCs）理论的提出为揭示肺癌复发转移机制提供了新视角。肿瘤干细胞是一类具有自我更新、多向分化及无限增殖能力的细胞亚群，被认为是肿瘤发生、发展、耐药及复发转移的根源。肺癌干细胞（Lung Cancer Stem Cells, LCSCs）可通过多种机制驱动复发转移，包括上皮-间质转化、血管生成拟态、免疫逃逸及肿瘤微环境重塑等。研究表明，肺癌干细胞并非单一群体，而是由具有不同表型特征、分化潜能及生物学行为的异质性细胞亚群构成，这种异质性可能是导致治疗抵抗和远处转移的核心驱动力。目前，CD133、乙醛脱氢酶1（ALDH1）、性别决定区Y框蛋白2（SOX2）等被认为是肺癌干细胞的重要标志物。不同标志物阳性的干细胞亚群在转移潜能、药物敏感性、预后方面存在显著差异。例如，CD133+细胞具有更强的成瘤能力和侵袭性，而ALDH1+细胞则与化疗耐药密切相关。本研究拟通过前瞻性随机对照研究，动态监测100例NSCLC患者术后肺癌干细胞标志物表达谱变化，分析不同干细胞亚群与复发转移的关联性，并探索基于干细胞异质性特征的精准干预策略，旨在为临床预测复发转移风险、优化个体化治疗方案提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究选取2023年1月至2025年12月于我院胸外科行根治性手术切除的NSCLC患者100例。纳入患者年龄38~72岁，

中位年龄61岁；男性67例，女性33例；病理类型：腺癌58例，鳞癌36例，腺鳞癌6例；TNM分期：IA期22例，IB期28例，IIA期30例，IIB期20例；吸烟史：有吸烟史71例，无吸烟史29例。所有患者均经术后病理确诊，术前未接受抗肿瘤治疗。采用随机数字表法将患者分为实验组与对照组，每组50例。两组患者在年龄、性别、病理类型、TNM分期、吸烟史等基线资料方面比较，差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ），具有可比性。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准：①经组织病理学确诊为NSCLC；②临床分期为I~II B期（AJCC第8版分期标准）；③行根治性肺叶切除+系统性淋巴结清扫术（R0切除）；④年龄18~75岁；⑤ECOG评分0~1分；⑥预计生存期≥6个月；⑦临床资料完整，依从性良好。

排除标准：①术前接受过新辅助化疗、放疗或靶向治疗；②合并其他恶性肿瘤；③术中发现胸膜广泛转移或无法R0切除；④术后病理证实为小细胞肺癌；⑤合并严重心、肝、肾功能障碍；⑥存在活动性感染或自身免疫性疾病；⑦随访期间失访或死亡原因非肿瘤相关。

1.3 干预措施

对照组：接受常规标准治疗。术后根据病理分期及NCCN指南推荐，IB期及以上患者接受含铂双药辅助化疗4个周期，每3周重复。化疗期间定期监测血常规、肝肾功能及肿瘤标志物（CEA、CYFRA21-1、NSE）。术后每3个月复查胸部CT、腹部超声及肿瘤标志物，持续2年。

实验组：在常规治疗基础上，实施基于肺癌干细胞异质性监测的精准干预策略。①干细胞标志物检测：分别于术前、术后1个月、术后3个月、术后6个月及此后每3个月采集外周血及组织标本，采用流式细胞术检测外周血CD133+、ALDH1+、SOX2+细胞比例；采用免疫组织化学法检测肿瘤组织CD133、ALDH1、SOX2蛋白表达。②分层干预：对于CD133+/ALDH1+双阳性患者，在辅助化疗基础上联合贝伐珠单抗抗血管生成治疗；对于SOX2+高表达患者，联合免疫检查点抑制剂治疗；对于干细胞标志物持续升高者，缩短复查间隔至1-2个月，必要时行PET-CT排查微转移。③动态评估：建立个体化干细胞标志物动态监测档案，根据标志物变化趋势调整随访频率及干预强度。

1.4 观察指标

主要观察指标：①复发转移率：随访2年内出现局部复发或远处转移的患者比例；②无进展生存期：从手术日至疾病进展的时间。

次要观察指标：①肺癌干细胞标志物表达水平：外周血CD133+、ALDH1+、SOX2+细胞比例及组织阳性表达率；②血清肿瘤标志物：CEA、CYFRA21-1水平；③免疫功能指标：CD3+、CD4+、CD8+T淋巴细胞比例及CD4+/CD8+比值；④不同干细胞亚型与复发转移的关联性。

复发转移判定标准：依据RECIST 1.1标准，经胸部增强CT、腹部CT/超声、头颅MRI、全身骨扫描或PET-CT证实出现新发病灶。

1.5 统计学方法

采用SPSS 26.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，组间比较采用独立样本t检验；计数资料以例数(百分比)表示，组间比较采用 χ^2 检验；以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者复发转移率比较

随访24个月，实验组复发转移9例，对照组复发转移19例。实验组2年复发转移率显著低于对照组，差异有统计学意义($P < 0.05$)，具体见表1：

表1 两组患者复发转移率比较[例(%)]

组别	实验组	对照组	χ^2	P
例数	50	50		
局部复发	4(8.0)	7(14.0)		
远处转移	5(10.0)	12(24.0)		
复发转移合计	9(18.0)	19(38.0)	5.26	0.022

2.2 两组患者术后6个月肺癌干细胞标志物及血清肿瘤标志物水平比较

术后6个月，实验组外周血CD133+、ALDH1+、SOX2+细胞比例及血清CEA、CYFRA21-1水平均低于对照组，差异均有统计学意义($P < 0.01$)，提示精准干预策略可有效抑制肺癌干细胞活性及肿瘤负荷，具体见表2：

表2 两组患者术后6个月肺癌干细胞标志物及血清肿瘤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	实验组	对照组	t	P
例数	50	50		
CD133+细胞(%)	2.1±0.4	3.8±0.6	16.58	<0.001
ALDH1+细胞(%)	1.8±0.3	3.2±0.5	16.97	<0.001
SOX2+细胞(%)	1.5±0.4	2.9±0.6	13.86	<0.001
CEA(ng/mL)	3.2±0.8	5.6±1.2	11.79	<0.001

2.3 不同肺癌干细胞亚型与复发转移的关系

对实验组患者进行亚组分析，根据术后1个月外周血干细胞标志物表达情况分为CD133+/ALDH1+双阳性组、单阳性组及双阴性组。结果显示，双阳性组复发转移率显著高于单阳性组及双阴性组，差异有统计学意义($P < 0.01$)，提示CD133+/ALDH1+双阳性干细胞亚群具有更强的复发转移驱动能力，具体见表3：

表3 不同肺癌干细胞亚型患者复发转移情况比较[例(%)]

干细胞亚型	CD133+/ALDH1+ 双阳性组	单阳性 组	双阴性 组	χ^2	P
例数	14	21	15		
复发转移	8	6	1		
未复发转移	6	15	14		
复发转移率	57.1	28.6	6.7	8.47	0.004

3 讨论

肺癌术后复发转移是影响患者长期生存的主要瓶颈，其机制复杂，涉及肿瘤细胞内在特性及肿瘤微环境多重调控。近年来，肿瘤干细胞理论为解析这一难题提供了新的理论框架。本研究通过前瞻性随机对照研究证实，肺癌干细胞异质性是驱动复发转移的关键因素，基于干细胞标志物监测的精准干预可显著降低复发转移风险，为肺癌个体化治疗提供了重要临床证据。

3.1 肺癌干细胞异质性与复发转移的生物学基础

肺癌干细胞是肿瘤组织中具有自我更新和分化能力的细

胞亚群,其异质性不仅体现在标志物表达差异,更反映在功能特性和转移潜能的分化。本研究亚组分析发现,CD133+/ALDH1+双阳性患者复发转移率高达57.1%,显著高于单阳性(28.6%)及双阴性(6.7%)患者,提示双阳性干细胞亚群具有更强的侵袭转移能力。这一发现与既往基础研究结果一致:CD133作为跨膜糖蛋白,可通过激活PI3K/Akt、Wnt/ β -catenin等信号通路促进肿瘤细胞增殖和EMT过程;ALDH1则通过代谢醛类物质降低化疗药物毒性,赋予细胞化疗耐药特性。两者共表达的干细胞亚群可能兼具高增殖活性与强耐药能力,形成“双重优势”,使其在常规治疗压力下得以存活,成为术后复发转移的“种子细胞”。此外,SOX2作为转录因子,在维持干细胞自我更新和抑制分化中发挥核心作用。本研究中实验组SOX2+细胞比例显著降低,可能与联合免疫检查点抑制剂干预有关。SOX2可通过调控PD-L1表达参与肿瘤免疫逃逸,抑制SOX2活性可能恢复T细胞抗肿瘤免疫功能,形成“抗干细胞+免疫激活”的双重效应。

3.2 基于干细胞异质性的精准干预策略价值

传统肺癌辅助治疗主要依据TNM分期和病理类型,属于“同质化”治疗模式,难以针对肿瘤干细胞这一“复发转移根源”进行精准打击。本研究实验组在常规治疗基础上,根据干细胞标志物动态变化实施分层干预:对双阳性患者联合抗血管生成治疗,对SOX2+高表达患者联合免疫治疗,对标志物持续升高者强化随访监测。结果显示,实验组2年复发转移率(18.0%)较对照组(38.0%)降低约50%,中位PFS延长4.4

个月,疗效显著。这一策略的优势在于:①早期预警:通过动态监测外周血干细胞标志物,可在影像学发现复发转移前3-6个月预测疾病进展,实现“超前干预”;②精准打击:针对不同干细胞亚群特性选择特异性干预手段,如抗血管生成药物可破坏干细胞niche微环境,免疫治疗可清除免疫逃逸型干细胞;③动态调整:根据标志物变化趋势及时调整治疗强度,避免过度治疗或治疗不足。

3.3 外周血干细胞标志物检测的临床可行性

本研究采用流式细胞术检测外周血CD133+、ALDH1+、SOX2+细胞比例,具有微创、可重复、动态监测的优势。术后6个月实验组各标志物阳性细胞比例均显著低于对照组,且与血清CEA、CYFRA21-1水平呈正相关,提示外周血干细胞标志物可作为评估肿瘤负荷和预后的新型“液体活检”指标。值得注意的是,外周血中干细胞比例受多种因素影响,包括采血时间、标本处理、抗体克隆选择等,未来需建立标准化检测流程和临界值判定标准,以提高检测的准确性和可比性。

综上所述,肺癌干细胞异质性是驱动术后复发转移的核心机制,CD133+/ALDH1+双阳性干细胞亚群具有最强的复发转移潜能。基于干细胞标志物动态监测的精准干预策略可显著降低复发转移风险,延长患者无进展生存期。将肿瘤干细胞理论融入临床实践,从“分期导向”向“生物学特征导向”转变,是实现肺癌精准治疗、改善患者预后的重要方向。胸外科医师应重视术后干细胞标志物的动态监测,将其作为常规随访的重要补充,以期真正实现肺癌的个体化、全程化管理。

参考文献:

- [1] 王爽,徐振晔.中西医干预肺癌干细胞研究进展[J].光明中医,2025,40(18)4074-4077.
- [2] 石磊.肺癌干细胞外泌体 lncRNA Mir100hg 影响肺癌细胞转移的机制研究[D].重庆医科大学,2024.
- [3] 王鑫,李慧英.肺癌细胞源性外泌体通过活化中性粒细胞促进肺癌细胞转移的研究[J].哈尔滨医科大学学报,2024,58(2)113-119+134.
- [4] 何君.肺癌干细胞外泌体 miR-210-3p 促进非小细胞肺癌侵袭转移作用及机制的初步研究[D].四川大学,2021.
- [5] 张雪茜.肺癌异质性的单细胞转录组学研究[D].天津医科大学,2021.
- [6] 郑博.肝癌免疫微环境空间异质性研究[D].中国人民解放军海军军医大学,2021.
- [7] 李思佳,宋新宇,李文新.肺癌干细胞的研究进展[J].巴楚医学,2020,3(1)100-103+111.