

Main Cellular Components and Their Combination Models of Stem Cell Niches

Jianxin Zhang

Jiangsu Runhua Frozen Foods Co., Ltd., Xinghua Jiangsu
Email: azjxa@163.com

Received: Sep. 15th, 2018; accepted: Oct. 11th, 2018; published: Oct. 18th, 2018

Abstract

Meridians are the giant system for communication and co-evolution of human committed stem cells, adult stem cells, pluripotent stem cells and embryonic stem cells. It is mainly manifested by the appearance of stem cell niches and the orderly distribution of different kinds of stem cell niches. There are $7 \times 4 \times 2 \times 8 \times 7 = 3136$ kinds of human adult stem cells, where 7 is seven levels; 4 is four basic tissues (connective tissue, muscle tissue, nervous tissue and epithelial tissue); 2 is symmetry between the left and right sides; 8 is eight kinds of cells; 7 is seven evolutionary grades of the pyramid-shaped cumulative superposition from low to high grade. The main cells for constructing stem cell niches are various types of committed stem cells, which are also often called transit amplifying cells. Its source and its combined method of building stem cell niches are regular. The specific structure of parent stem cell niches can generally be inherited in the niches of daughter stem cells. In the interaction system of stem cells and their stem cell niches, the regional characteristics of stem cell niches determine the specific functions of stem cells. Introducing the plate tectonics in geology mainly reflects the stable static components of the stem cell niches. In the same plate, the main cellular components and their combination models (6 + 3 + 1) of stem cell niches in pluripotent stem cells C_{448}^1 and their adult stem cells C_{448n}^1 ($2 \leq n \leq 7$) are identical. This determines that pluripotent stem cell C_{448}^1 has a highly similar stem cell niche structure to that of first-grade and even n-grade adult stem cells C_{448n}^1 .

Keywords

Stem Cell Differentiation, Stem Cell Niche Distribution, Meridian Doctrine, Epigenetics, Stem Cell Niche Models, Plate Tectonics, Cancer Stem Cell Niches, Trophoblast Stem Cells

干细胞巢的主要细胞成分及其组合模型

张建新

江苏润华冷冻食品有限公司，江苏 兴化

Email: azjxa@163.com

收稿日期: 2018年9月15日; 录用日期: 2018年10月11日; 发布日期: 2018年10月18日

摘要

经络是人体中定向干细胞、成体干细胞、多能干细胞和胚胎干细胞等活动交流、协同进化的巨系统, 主要表现为干细胞巢的出现以及不同种类干细胞巢的有序分布。人体成体干细胞有 $7 \times 4 \times 2 \times 8 \times 7 = 3136$ 种: 7为7个层次, 4为4大基本组织(结缔组织、肌肉组织、神经组织和上皮组织), 2为左右两侧对称, 8为8类细胞, 7为从低等级到高等级金字塔式累积叠加的7个进化等级。构建干细胞巢的主要细胞是多种类型的定向干细胞, 也常被称为过渡倍增细胞等, 其来源及其构建干细胞巢时的组合方式是有规律可循的, 亲本干细胞的干细胞巢特定结构一般能够遗传出现在子代干细胞的干细胞巢中。在干细胞与其干细胞巢的互作体系中, 干细胞巢的区域性特征决定了干细胞的特异性功能特征, 引进地质学中的板块概念主要反映干细胞巢基本稳定不变的静态成分, 同一板块内多能干细胞 C_{448}^1 及其成体干细胞 C_{448n}^1 ($2 \leq n \leq 7$)的干细胞巢主要细胞成分及其组合模型(6 + 3 + 1)是完全相同的, 这决定了多能干细胞 C_{448}^1 与其所辖第一等级乃至第 n 等级成体干细胞 C_{448n}^1 拥有高度相同相似的干细胞巢结构。

关键词

干细胞分化, 干细胞巢分布, 经络学说, 外遗传, 干细胞巢模型, 板块学说, 癌症干细胞巢, 滋养层干细胞

Copyright © 2018 by author and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

经络学说是中医基础理论的核心之一, 中医的整体观念正是建立在经络理论的基础之上。腧穴是构成经络系统的基本结构单位, 彼此离散地分布在组织的特定位置上。作者认为, 腧穴就是干细胞巢, 《黄帝内经》中阐述的重要穴位一般是由众多干细胞巢依一定规律排列组合形成的群落[1][2]。经络系统的高级结构单位为板块——一个个类似于伞状分布的腧穴群落, 伞柄中的成体干细胞 C_{448n}^1 持续分化产生定向干细胞, 后者产生的各级分化细胞直接参与组织器官的构建; 伞盖内诸外来的成体干细胞 C_{448n}^1 分化产生定向干细胞, 后者主要功能是参与构建伞柄中 C_{448n}^1 成体干细胞巢[3]。本文章节2就文献[3]中的表1进行补充说明, 在此基础上, 作者通过对比动物细胞和植物细胞在细胞分化、分化潜能方面的差异, 根据生物重演律、物种进化树和中医经络学说等进一步探讨构建干细胞巢的主要细胞成分及其组合模型。

2. 脊椎动物的干细胞分化谱系

从细胞的功能特征角度来看细胞分化: 结缔组织中, 血细胞划分为髓系细胞和淋巴系细胞两大类, 软骨细胞与骨细胞紧密共生, 存在两大类纤维细胞分别隶属于疏松结缔组织和致密结缔组织; 肌肉组织中, 骨骼肌细胞划分为红肌纤维和白肌纤维两大类; 上皮组织中, 外分泌细胞划分为消化腺细胞(肝细胞等)和泪腺等两大类细胞; 神经组织中, 副交感神经元和交感神经元两者相反相成, 躯体感觉神经元和躯体运动神经元两者必须紧密伴生才能高效地行使各自的功能。根据上述部分客观事实和经络学说中“蹻

脉有阴阳”等的论述，根据动物左右两侧大脑半球具有不同的功能、不可能相互替代等客观事实，作者认为脊椎动物存在 32 种多能干细胞，约定表示为 C_{32}^1 ，后者包含左右对称的两种造血干细胞[3]。

多能干细胞 $C_{32}^1 = C_4^1 \times C_2^1 \times C_4^1$ 中，第一个 C_4^1 约定表示隶属于四大基本组织， C_2^1 约定表示左右两侧，第二个 C_4^1 约定表示四大类细胞。相应地存在 $C_{32}^1 \times C_2^1 = 64$ 种多能干细胞，约定用 C_{64}^1 表示，髓系祖细胞和淋巴系祖细胞是 C_{64}^1 中的成员。造血干细胞移植是目前治疗血液系统恶性肿瘤和非恶性肿瘤公认的有效手段[4]，因为有机体中存在左右对称的两种造血干细胞，若能确定癌症干细胞隶属于左右的哪一侧，主要采集供体同侧的造血干细胞进行移植，作者认为，由于后续出现的移植排斥反应相对较小等原因，使得供体造血干细胞在竞争中较易存活，成功重建血液系统的可能性将显著增大，从而达到相对较好的治疗效果。

多能干细胞 C_{64}^1 进一步分化产生 448 种子代多能干细胞 $C_{448}^1 = C_{64}^1 \times C_7^1$ ，例如髓系祖细胞分化产生红细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、巨噬细胞、嗜碱性粒细胞、肥大细胞和巨核细胞共七个亚系干细胞，淋巴系祖细胞分化产生自然杀伤细胞(NK 细胞)、滤泡树突状细胞、B 淋巴细胞、淋巴样树突状细胞、T 淋巴细胞、朗格罕树突状细胞和杀伤细胞(K 细胞)共七个亚系干细胞[2]。最明显的表现是，从鱼类至人类的所有脊椎动物都具有五部脑，加上脊髓和周围神经系统两部分，神经系统清晰地划分为七大组成部分[2]。在经络系统中，十二皮部、十二经水和十二经脉等反复地出现十二，根据其中阴脉和阳脉的划分，就有 $12 \div 2 = 6$ ，又因为色素细胞、汗腺细胞以及毛细血管的内皮细胞等如同周围神经一样分布于全身，即这里同样是一分为七。特别是人类消化腺七个层次的划分[3]，其分泌的消化液酸碱特性泾渭分明，作者对细胞所隶属的层次作出判断的依据之一就是其嗜酸或嗜碱特性。

注意到部分内分泌腺单独组成一个器官如脑垂体和胸腺，其独木成林的极端特征表明 C_{448}^1 仍然属于多能干细胞。作者认为，多能干细胞 C_{448}^1 能够分化产生第一等级、第二等级至第 n 等级成体干细胞 C_{448n}^1 ($2 \leq n \leq 7$)，鱼类拥有两个等级(第一等级和第二等级， $n = 2$)，两栖类拥有三个等级，爬行类拥有四个等级，鸟类拥有五个等级，哺乳类的有袋类等拥有六个等级，哺乳类的真兽亚纲如灵长类等拥有全部的七个等级；成体干细胞 C_{448n}^1 有着严格的先后等级之分，使得生物从简单到复杂、从低等级到高等级发展变化的达尔文进化论思想不仅是定性描述，也是符合可操作性原则的定量描述[3]。

节肢动物和鱼类等的成体干细胞均能约定用 C_3^3 表示，分化产生的三种定向干细胞均能约定用 C_3^1 表示，后者都能够经脱分化转变为成体干细胞 C_3^3 。定向干细胞 C_3^1 自我更新能力有限，大多数常被称为过渡倍增细胞，位于真正的干细胞和分化性衍生细胞之间，是构建干细胞巢的主要细胞[3] [5] [6]。

ES 胚胎干细胞具有全能性，约定用 C_1^1 表示；作者认为，EG 胚胎干细胞划分为七种，一一对应于七个层次，约定用 C_7^1 表示，EG 胚胎干细胞同样具有全能性，昆虫等生殖腺内的精原细胞和卵原细胞都是直接来源于 C_7^1 的增殖分化； C_1^1 能分化产生 C_7^1 ，又能与 C_7^1 一起控制 $C_1^1 \rightarrow C_7^1$ 的开启与关闭以及 C_7^1 的增殖[3]。作者认为，若把造血干细胞巢中的造血干细胞抽离，将 ES 胚胎干细胞 C_1^1 注入到空巢中， C_1^1 与周围微环境相互作用，能够通过不对称分裂大概率直接诱导分化产生相应的造血干细胞。更一般地说，ES 胚胎干细胞 C_1^1 随机性存在于 C_{32}^1 、 C_{64}^1 干细胞巢之中[7]，通过 $C_1^1 \rightarrow C_{32}^1$ 诱导分化途径补充特定的 C_{32}^1 ；EG 胚胎干细胞 C_1^1 随机性存在于所辖的 C_{448}^1 、 C_{448n}^1 干细胞巢之中[7]，通过 $C_1^1 \rightarrow C_{4m}^1 \rightarrow C_{448}^1 \rightarrow C_{448n}^1$ 诱导分化途径补充特定的 C_{448}^1 。

3. 干细胞巢的主要细胞成分及其组合模型

植物细胞组织没有明显的七个层次划分，据此推断植物没有 C_7^1 ，所有细胞都直接来自于 C_1^1 ，这是植物细胞具有全能性的原因[3]。动物成体干细胞在其干细胞巢中具有自我更新复制能力，远不及植物细胞具有的潜在全能性。作者先将动物成体干细胞在其干细胞巢中才能长期具有的自我更新复制特性，理

解为其相对于自身而言获得了全能性[8]，其次认为这实质是其与巢环境中的主要细胞等存在相互作用而出现的遗传现象。

对比植物细胞具有全能性的原因，作者提出脊椎动物成体干细胞巢的 6 + 3 + 1 组合模型：成体干细胞隶属于七个层次之一，只有来自于其余六个层次的定向干细胞参与构建其干细胞巢，才能通过外遗传方式使其暂时性获得该层次基因组表达(一分为七，对应于 G 蛋白偶联受体等)上的全能性；同理，成体干细胞隶属于四大基本组织之一，只有来自于其余三大基本组织的定向干细胞参与构建其干细胞巢，才能通过外遗传方式使其暂时性获得该层次基因组表达(一分为四，对应于蛋白质合成系统等)上的全能性；成体干细胞隶属于左右两侧之一，只有来自于另一侧的定向干细胞参与构建其干细胞巢，才能通过外遗传方式使其暂时性获得该层次基因组表达(一分为二，对应于通道环围多体等)上的全能性。因为动物细胞都能不同程度地表达“八类细胞”功能对应的管家基因组群，所以物种进化史上四大基本组织、左右对称和七个层次三者依序独立产生和八类细胞功能的三次对分是完全不同的[3]，后者不能成为构建干细胞巢的第四要素。

因为一种定向干细胞有可能兼具两个角色(1 + 1)，甚至是三个角色(1 + 1 + 1)，所以构建成体干细胞巢的主要细胞最少是 6 种定向干细胞。这里由 10 (6 + 3 + 1)种定向干细胞构建成体干细胞巢的情形占比最大，其次是大于 10 种定向干细胞构建成体干细胞巢的情形(存在 2 种或 2 种以上的定向干细胞竞争一个角色等)。

借用地质学的板块概念反映伞状分布的腧穴群落具有不可分割的整体性特征，即同一板块内多能干细胞 C_{448}^1 及其成体干细胞 C_{448n}^1 的干细胞巢主要细胞成分及其组合模型(6 + 3 + 1)是完全相同的，这就决定了多能干细胞 C_{448}^1 与其所辖第一等级乃至第 n 等级成体干细胞 C_{448n}^1 拥有高度相同相似的干细胞巢结构。换一个角度来看，正是构建干细胞巢的主要细胞成分及其组合模型(6 + 3 + 1)存在地域性差异，决定了一种多能干细胞 C_{448}^1 能够在有机体中产生 n 个板块——第一板块(1~1)、第二板块(1~2)至第 n 板块(1~ n)，同时决定了 n 个板块又能各自具有数量不等的、相同的或相似的本版本存在于经络系统中[3]。

根据生物重演律和 C_{448}^1 多能干细胞巢的(6 + 3 + 1)组合模型，作者提出 C_{64}^1 多能干细胞巢的(3 + 1) × 7 组合模型和 C_{32}^1 多能干细胞巢的[(3 + 1) × 7] × 2 组合模型： C_{64}^1 多能干细胞巢是由七个片层状细胞团结构——与七个层次——对应——依序叠加组合形成， C_{64}^1 多能干细胞在特定的片层中分化产生相应层次的 C_{448}^1 多能干细胞， C_{448}^1 多能干细胞巢组合模型(6 + 3 + 1)中的(3 + 1)与 C_{448}^1 多能干细胞诞生地的片层状细胞团结构(3 + 1)一般是基本相同的。同理， C_{32}^1 多能干细胞巢可以视为主要是由两个 C_{64}^1 多能干细胞巢交融组合形成，因为一种定向干细胞有可能兼具两个角色(1 + 1)等原因而成为一个不可分割的有机整体。

根据生物重演律和类比上述脊椎动物的干细胞巢模型，作者提出无脊椎动物的干细胞巢模型：腔肠动物拥有 C_4^1 成体干细胞巢的(3)组合模型；扁形动物拥有 C_4^1 多能干细胞巢的(3 × 2)组合模型和 C_8^1 成体干细胞巢的(3 + 1)组合模型；原腔动物拥有 C_8^1 多能干细胞巢的(3 + 1) × 7 组合模型和 C_{56}^1 成体干细胞巢的(6 + 3 + 1)组合模型；环节动物拥有 C_8^1 多能干细胞巢的[(3 + 1) × 7] × 2 组合模型、 C_{16}^1 多能干细胞巢的(3 + 1) × 7 组合模型和 C_{112}^1 成体干细胞巢的(6 + 3 + 1)组合模型；软体动物拥有 C_{16}^1 多能干细胞巢的[(3 + 1) × 7] × 2 组合模型、 C_{32}^1 多能干细胞巢的(3 + 1) × 7 组合模型和 C_{224}^1 成体干细胞巢的(6 + 3 + 1)组合模型。

4. 癌症干细胞及其干细胞巢

换个角度来理解脊椎动物的两条干细胞分化链 $C_1^1 \rightarrow C_{32}^1 \rightarrow C_{64}^1 \rightarrow C_{448}^1 \rightarrow C_{448n}^1$ 和 $C_1^1 \rightarrow C_7^1 \rightarrow C_{4m}^1 \rightarrow C_{448}^1 \rightarrow C_{448n}^1$ ($2 \leq n \leq 7$) 以及其干细胞巢组合模型的演变：多能干细胞 C_{32}^1 分化产生 2 个独立平行的多能干细胞 C_{64}^1 ，表明两者互为最为紧密的共生关系，两者赖以更新复制的干细胞巢则先天性形成最为紧密的共生关系；多能干细胞 C_{448}^1 分化产生 n 个独立平行的成体干细胞 C_{448n}^1 ，后者后天生

存的干细胞巢主要成分与亲本的 C_{448}^1 干细胞巢主要成分完全相同,表明正是先天性干细胞巢主要成分的特异性决定了 n 的取值,可以认为 n 个独立平行的成体干细胞 C_{448n}^1 形成最为松散的共生关系。

正常成体干细胞在其干细胞巢中实现自我更新复制,同时通过细胞分化、细胞周期和细胞凋亡等的有序进行,使其分化性衍生细胞群的新陈代谢维持恒态。当干细胞巢 a 中的成体干细胞 A 进入成体干细胞 B 的干细胞巢 b 中,成体干细胞 A 虽然不能长期在干细胞巢 b 中实现自我更新复制,但是能够通过外泌体或者细胞融合等方式将自身特有的基因表达性状(a)嫁接寄生在成体干细胞 B 上,在干细胞巢 b 中新出现的成体干细胞 $B(a)$ 一般没有明显的生存竞争优势,但其出现将有利于成体干细胞 A 在干细胞巢 b 中长期生存;正常情况下,多数成体干细胞 $B(a)$ 通过不对称分裂而分化产生成体干细胞 B ,只有少数成体干细胞 $B(a)$ 能够产生其分化性衍生细胞群,并且同样参与构建相应的组织器官,使得后者的结构功能具有一定的可塑性。

这里仅探讨下述继发的小概率情形:长期的累积效应能够导致干细胞巢 b 的周围微环境发生很大的变化,当构建干细胞巢 a 的部分定向干细胞@同样被招募、参与构建成体干细胞 B 的干细胞巢时,表明后者发生了质的变化,在新重组产生的干细胞巢($b@$)中,成体干细胞 $B(a)$ 获得了生存优势,其产生的分化性衍生细胞群也逐渐取得优势;成体干细胞 $B(a)$ 因为与干细胞巢($b@$)中的@同样发生外遗传互作而转变为成体干细胞 $B(a@)$,后者与成体干细胞 $B(a)$ 、成体干细胞 B 相比在生存竞争中取得明显优势,这意味着在干细胞巢($b@$)中多数成体干细胞 $B(a@)$ 不是通过不对称分裂产生成体干细胞 $B(a)$ 或者成体干细胞 B ,而是能够直接分化产生其分化性衍生细胞群;成体干细胞 $B(a@)$ 的更新复制、分化和凋亡等,不仅直接受其分化性衍生细胞群的调控(主要因为表达成体干细胞 B 特有的基因表达性状),还能间接地接受成体干细胞 A 分化产生的分化性衍生细胞群的调控(主要因为成体干细胞 A 特有的基因表达性状($a@$)寄生性表达),当两者的综合作用导致成体干细胞 $B(a@)$ 过度增殖分化时,作者认为成体干细胞 $B(a@)$ 已经成为人们熟知的癌症干细胞[9] [10] [11],其干细胞巢($b@$)成为癌症干细胞巢[12]。

类比板块学说中的板块碰撞现象,经络系统中的高级结构单位——伞状分布的干细胞巢群落——同样会出现板块碰撞,后者将深度影响所属细胞组织的结构功能,尤其是有的板块碰撞会导致肿瘤发生[3]。众所周知,恶性肿瘤的形成与微环境变化关系密切,恶性肿瘤总是优先地向特定的组织器官扩散转移,作者认为这正是板块和板块碰撞客观存在的证据。一个癌症干细胞巢中数量很少的 C_{448n}^1 癌症干细胞并不能增殖分化形成肿瘤,隶属同一板块与之相邻的正常干细胞巢内正常成体干细胞产生的分化性衍生细胞群将明显地抑制前者发生,一般会出现将癌症干细胞巢修复还原为正常干细胞巢等情形。

干细胞巢等级链相同的两板块内,诸成员间倘若发生上节描述的侵入寄生现象,由少数到多数,由局部到整体,量变导致质变,当受害方的多能干细胞 C_{448}^1 及其干细胞巢转变成为癌症干细胞 C_{448}^1 和癌症干细胞巢时,恶变进程将不可逆转,逐渐形成最初的原位癌。原位癌板块中的癌症干细胞 C_{448}^1 和所辖癌症干细胞 C_{448n}^1 将优先扩散侵入到其相同的、相似的克隆板块中(一般为近距离扩散),诱发后者的干细胞巢突变转化为癌症干细胞巢,同时自身相应地转化为各种版本的癌症干细胞 C_{448}^1 和癌症干细胞 C_{448n}^1 ,其次是向其紧邻的板块中扩散(一般为远距离扩散),同理诱发后者的干细胞巢转变为癌症干细胞巢,同时转化衍生出更多版本的癌症干细胞 C_{448}^1 和癌症干细胞 C_{448n}^1 。有机体中两板块之间的碰撞,也有可能诱发其他不同类型板块之间发生碰撞,从而能够出现两种或两种以上细胞类型发生癌变。

这里,癌症干细胞扩散转移方式远比原位癌产生的板块碰撞方式快速高效,但殊途同归,恶变的遗传物质基础等是相同相似的[13]。例如情形①两个分别隶属于 A 与 B 的第 3 板块之间发生碰撞,致使 B 的第 3 板块发生癌变(形成原位癌 M),后者中的癌症干细胞扩散导致与之紧邻的、 B 的第 4 板块同样发生癌变(形成转移癌 N);情形②两个分别隶属于 A 与 B 的第 4 板块之间发生碰撞,致使 B 的第 4 板块发生癌变(形成原位癌 n),后者中的癌症干细胞扩散导致与之紧邻的、 B 的第 3 板块同样发生癌变(形成转移

癌 m)。上述情形①与情形②相比较，原位癌和转移癌的角色出现颠倒，作者认为，情形①中的原位癌 M 和情形②中的转移癌 m 是高度相同相似的，同理情形①中的转移癌 N 和情形②中的原位癌 n 是高度相同相似的；并且因为癌症干细胞扩散转移和板块碰撞一般是协同进行的，所以原位癌的早期发现是最重要的。

多能干细胞 C_{32}^1 和 C_{64}^1 因为基因突变、肿瘤病毒侵入和细胞融合等原因能够直接转变为癌症干细胞 [14]，其干细胞巢同样必须经过后天性重组才能转变为癌症干细胞巢，癌症干细胞 C_{32}^1 、 C_{64}^1 及其癌症干细胞巢至少能够将其恶变特性遗传给子代中的一种多能干细胞 C_{448}^1 及其干细胞巢，后者派生的众多板块中至少有一个能够大概率发生癌变，即癌症干细胞 C_{448n}^1 产生的分化性衍生细胞为癌细胞。显而易见，这里所述末端的癌症干细胞 C_{448}^1 和癌症干细胞 C_{448n}^1 来源于先天性遗传，前文所述的 C_{448}^1 癌症干细胞和 C_{448n}^1 癌症干细胞来源于后天性板块碰撞，前者比后者(原位癌发生等)更加复杂多样，因而转移复发等的概率更大。

脊椎动物来源于第一条干细胞分化链 $C_1^1 \rightarrow C_{32}^1 \rightarrow C_{64}^1 \rightarrow C_{448}^1 \rightarrow C_{448n}^1$ 的大多数细胞丧失了潜在的全能性，一般不能产生 iPS 诱导多能干细胞，其所辖癌症干细胞 C_{448n}^1 分化产生的癌细胞也因此丧失了转变为癌症干细胞 C_{448n}^1 的潜能；来源于第二条干细胞分化链 $C_1^1 \rightarrow C_7^1 \rightarrow C_{4m}^1 \rightarrow C_{448}^1 \rightarrow C_{448n}^1$ 的大多数细胞具有潜在的全能性，具有产生 iPS 诱导多能干细胞的潜能[3] [15] [16] [17]，其所辖癌症干细胞 C_{448n}^1 分化产生的癌细胞具有逆分化为癌症干细胞 C_{448n}^1 的潜能[18]。作者认为，两种来源的成体干细胞 C_{448n}^1 能够在干细胞巢中同时存在，一般以来源于第一条干细胞分化链的为主，来源于第二条干细胞分化链的所占比例在物种个体处于性成熟繁殖阶段明显地增大；一般情况下，原位癌的癌症干细胞 C_{448n}^1 主要来源于第一条干细胞分化链，浸润癌的癌症干细胞 C_{448n}^1 主要来源于第二条干细胞分化链，并且在招募外来的定向干细胞形成新的癌症干细胞巢能力上后者较前者强。

干细胞巢是一个复杂开放的微系统，即外来的定向干细胞、成体干细胞和多能干细胞等的种类不是固定不变的，不是局域性的，而是既有基本稳定不变的静态成分，又有复杂可变的动态成分，是整体性的，并且两者在物种进化史上是可以相互转化的[2]。干细胞巢的区域性特征决定了干细胞的特异性功能特征，引进板块概念主要反映干细胞巢基本稳定不变的静态成分。前节阐述的 C_{32}^1 、 C_{64}^1 等正常的多能干细胞巢为片层结构平行组合模型，而癌症干细胞巢一般为片层结构镶嵌模型，作者认为可以用板块碰撞来形象化地描述癌症干细胞巢的形成。复杂可变的动态成分导致一些干细胞巢中以不同大小的概率出现最初的癌症干细胞，后者能否招募到相应的定向干细胞进一步重组产生癌症干细胞巢，癌症干细胞的功能行为等是否因此出现转化，是肿瘤发生发展的必要条件。

《黄帝内经》曰：痛则不通，通则不痛。癌症干细胞巢形成早期，相应区域内的周围神经系统一般因为板块碰撞等而产生痛觉；随着癌症干细胞及其癌症干细胞巢的发展演化，一般因为原位癌周围环境中周围神经系统等功能行为发生适应性改变(例如发生神经麻痹或神经致死等)而不再产生明显的痛觉。让干细胞巢中正常隶属于动态成分者重新回归动态角色，可以最大限度地避免癌症干细胞的产生及其增殖更新，让正常隶属于干细胞巢稳定不变的静态成分者重新回归本位，可以最大限度地预防和阻止癌症干细胞巢的重组发生。《黄帝内经》曰：经脉者，所以能决死生、处百病、调虚实，不可不通。

5. 哺乳动物的滋养层干细胞

胎盘是哺乳动物中最具多样性的器官，例如人类和小鼠的滋养层发育存在着比较大的差异[19]。人们早就认识到胎盘的发育与肿瘤的生长两者可以类比，肿瘤的生长显然不遵守生物重演律，作者认为胎盘的发育演化同样不遵守生物重演律，哺乳动物滋养层干细胞 C_{448}^1 及其分化性衍生细胞群和母体中毛细血管的内皮细胞在细胞分类上都隶属于第七层次上皮组织的第一类细胞，左右对称的两种滋养层干细胞

C_{448}^1 分化产生 7 个进化等级的成体干细胞, 共有 $C_2^1 \times C_7^1 = 14$ 种成体干细胞。

作者认为, 哺乳动物胚泡期的滋养层细胞群和内细胞群都是“现代的”, 之后两者走上完全不同的道路: 内细胞群返回至远古的某个“原点状态”, 开启胚胎的生长发育, 第一等级至第 n 等级 ($2 \leq n \leq 7$) 的成体干细胞根据生物重演律严格地依进化等级顺序先后出现, 将物种进化史简洁地快速重演一遍; 滋养层细胞群始终是现代的, 其多能干细胞 C_{448}^1 分化产生 7 个进化等级的成体干细胞, 后者的增殖分化等主要依赖于胚胎发育过程中产生的生物信息——如成纤维生长因子信号传导等[20], 没有现代的、外来的定向干细胞等构建的干细胞巢与之相匹配, 因此胎盘是滋养层细胞适应性生长的产物。

滋养层细胞群始终是现代的, 决定了真兽类动物才能出现胎盘, 因为只有真兽类动物的多能干细胞 C_{448}^1 能够分化产生全部的、七个进化等级的成体干细胞。设想远古的一些低等生物如某些爬行类具有胎盘, 则在其高等后代的胚胎发育过程中, 胎盘的发育必须也遵守生物重演律, 即哺乳动物早期胎盘的形成本然是非常相似的, 这与观察到的事实是完全不符的。有袋类动物的多能干细胞 C_{448}^1 只能分化产生六个进化等级的成体干细胞, 所以即使是有袋类动物也没有真正的胎盘。

6. 讨论

脊椎动物和软体动物等无脊椎动物的成体干细胞巢组合模型是一致的, 这是物种进化论和生物重演律的必然要求。在 iPS 诱导多能干细胞和 ES 胚胎干细胞诱导分化研究中, 发现的一些前体细胞(癌症干细胞占比相对较大)和推测可能存在的一些前体细胞(例如成血管细胞 Hemangioblast), 不会出现在正常的胚胎发育快速重演过程中, 可能是因为在有机体中不能形成与之对应的干细胞巢; 癌症干细胞巢等的出现意味着经络系统中发生了板块碰撞, 后者显然是多种多样的, 并不具有种系特征性。

致 谢

研究本文所探讨的干细胞巢组合模型时, 与张建国进行了一些有益的交流讨论, 直接诱发了作者撰写本文, 在此表示感谢。

参考文献

- [1] 张建新. 经络是干细胞系——兼论物种的起源与干细胞系的进化[J]. 中国中医基础医学杂志, 2001, 7(4): 17-20.
- [2] 张建新. 不同种类干细胞巢的有序分布构成中医经络系统[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2006, 10(21): 189-192.
- [3] 张建新. 从进化论角度探讨干细胞分化及其干细胞巢分布规律[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(50): 7571-7578.
- [4] Mantel, C.R., O'Leary, H.A., Chitteti, B.R., *et al.* (2015) Enhancing Hematopoietic Stem Cell Transplantation Efficacy by Mitigating Oxygen Shock. *Cell*, **161**, 1553-1565. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.04.054>
- [5] Morrison, S.J. and Spradling, A.C. (2008) Stem Cells and Niches: Mechanisms That Promote Stem Cell Maintenance throughout Life. *Cell*, **132**, 598-611. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.01.038>
- [6] Pardo-Saganta, A., Tata, P.R., Law, B.M., *et al.* (2015) Parent Stem Cells can Serve as Niches for Their Daughter Cells. *Nature*, **523**, 597-601. <https://doi.org/10.1038/nature14553>
- [7] Lu, F. and Zhang, Y. (2015) Cell Totipotency: Molecular Features, Induction, and Maintenance. *National Science Review*, **2**, 217-225. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwv009>
- [8] 丁硕, 张琦, 刘战民, 等. 动物细胞全能性的研究[J]. 中国科学: 生命科学, 2012, 42(7): 517-527.
- [9] Kreso, A. and Dick, J.E. (2014) Evolution of the Cancer Stem Cell Model. *Cell Stem Cell*, **14**, 275-291. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.02.006>
- [10] Chakrabarti, R., Wei, Y., Hwang, J., *et al.* (2014) Δ Np63 Promotes Stem Cell Activity in Mammary Gland Development and Basal-Like Breast Cancer by Enhancing Fzd7 Expression and Wnt Signaling. *Nature Cell Biology*, **16**, 1-13. <https://doi.org/10.1038/ncb3040>
- [11] Torres, C.M., Biran, A., Burney, M.J., *et al.* (2016) The Linker Histone H1.0 Generates Epigenetic and Functional

- Intratumor Heterogeneity. *Science*, **353**, aaf1644. <https://doi.org/10.1126/science.aaf1644>
- [12] Plaks, V., Kong, N. and Werb, Z. (2015) The Cancer Stem Cell Niche: How Essential Is the Niche in Regulating Stemness of Tumor Cells? *Cell Stem Cell*, **16**, 225-238. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2015.02.015>
- [13] Varadhachary, G.R. and Raber, M.N. (2014) Carcinoma of Unknown Primary Site. *New England Journal of Medicine*, **371**, 757-765. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1303917>
- [14] Hanahan, D., and Weinberg, R.A. (2011) Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, **144**, 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- [15] Buganim, Y., Markoulaki, S., Van, W.N., *et al.* (2014) The Developmental Potential of iPSCs Is Greatly Influenced by Reprogramming Factor Selection. *Cell Stem Cell*, **15**, 295-309. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.07.003>
- [16] Salomonis, N., Dexheimer, P.J., Omberg, L., *et al.* (2016) Integrated Genomic Analysis of Diverse Induced Pluripotent Stem Cells from the Progenitor Cell Biology Consortium. *Stem Cell Reports*, **7**, 110-125. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2016.05.006>
- [17] Yang, Y., Liu, B., Xu, J., *et al.* (2017) Derivation of Pluripotent Stem Cells with *In Vivo* Embryonic and Extraembryonic Potency. *Cell*, **169**, 243-257. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.02.005>
- [18] Choi, Y.J., Ingram, P.N., Yang, K., *et al.* (2015) Identifying an Ovarian Cancer Cell Hierarchy Regulated by Bone Morphogenetic Protein 2. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **112**, E6882-6888. <https://doi.org/10.1073/pnas.1507899112>
- [19] Knox, K. and Baker, J.C. (2008) Genomic Evolution of the Placenta Using Co-Option and Duplication and Divergence. *Genome Research*, **18**, 695-705. <https://doi.org/10.1101/gr.071407.107>
- [20] 孙艳, 蔡雁. 碱性成纤维细胞生长因子在产科疾病中的研究进展[J]. 医学综述, 2016, 22(15): 2946-2949.

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8712, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>
期刊邮箱: acm@hanspub.org