

DOI: 10.3969/j.issn.1673-713X.2024.04.007

# 肿瘤干细胞在肿瘤治疗中的应用研究进展

高雨, 张国宁, 王玉成

**【摘要】** 肿瘤干细胞是一类具有自我更新与复制分化能力的干细胞, 在肿瘤组织中占比极小, 却能够影响肿瘤发生、发展和复发过程, 对肿瘤异质性起着至关重要的作用。因此, 在肿瘤的治疗过程中, 肿瘤干细胞也必须被纳入考虑。肿瘤干细胞不仅可以通过多种信号通路、基因调节和细胞间的相互作用来维持自身的干细胞特性, 同时还能够促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移, 故成为肿瘤治疗中的重要靶点。此外, 肿瘤干细胞的微环境也影响着肿瘤的复发、耐药、转移等过程。综上, 本文从肿瘤干细胞出发, 通过描述肿瘤干细胞的相关信号通路, 对靶向肿瘤干细胞的相关治疗手段, 如免疫疗法、促分化疗法与 miRNA 疗法作以综述, 以期能为肿瘤治疗提供新思路。

**【关键词】** 肿瘤干细胞; 靶向治疗; 肿瘤治疗

**【Abstract】** Cancer stem cells are a subset of cells with self-renewal, replication and differentiation abilities, accounting for a small proportion in tumor tissue. However, they can influence the process of tumor occurrence, development, and recurrence, playing a crucial role in tumor heterogeneity. Therefore, in order to completely cure tumors, treatment targeting cancer stem cells must be considered. Cancer stem cells can maintain their own stem cell characteristics through different signaling pathways, gene regulation, and cell interactions, while also promoting tumor cell proliferation, invasion, and metastasis, so it becomes an important target in tumor therapy. The microenvironment of cancer stem cells has a significant impact on tumor occurrence and development, including recurrence, drug resistance, metastasis and other events. In summary, starting from tumor stem cells and describing the relevant signaling pathways of tumor stem cells, this paper reviews the relevant therapies targeting cancer stem cells, such as immunotherapy, pro-differentiation therapy, and miRNA therapy, in order to provide new ideas for tumor therapy.

**【Key words】** cancer stem cells; targeted therapy; tumor treatment

肿瘤干细胞 (cancer stem cells, CSCs) 是一类具备自我更新、复制能力的干细胞。其概念的提出是借助胚胎干细胞 (embryonic stem cells, ESCs) 的分化能力来对肿瘤细胞进行比拟。但与 ESCs 不同的是, 肿瘤干细胞失去了对分化和复制过程的控制, 故而导致了癌变<sup>[1]</sup>。即 CSCs 被定义为具有无限增殖和分化能力的肿瘤细胞。CSCs 对肿瘤异质性稳定的维持作用是导致肿瘤难以治愈和经常性复发的根本原因<sup>[2]</sup>。同时更多的证据表明 CSCs 在癌症的形成中发挥着不容忽视的重要作用。

1997 年, Bonne 和 Dick<sup>[3]</sup> 从急性髓系白血病中分离并鉴定出了 CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup> 表型的白血病干细胞。这是一类能够成功在 NOD-SCID 小鼠中引发白血病的 CSCs, 并且具有自我更新的能力。也就是说, 只需要将这类癌细胞中的一小部分移植到免疫缺陷小鼠体内, 就可以引发白血病。这项研究首次证实白血病干细胞的存在, 也成为了“组织特异性干细胞是多种癌症的起源细胞”理论的直接证据。基于此, 20 世纪 90 年代以来, 肿瘤干细胞理论得到越来越多的研究支持<sup>[4]</sup>。目前的结果指出: CSCs 存在于多种实体肿瘤中 (如脑、前列腺、结肠、胰腺、卵巢和肺等), 可以通过移植诱发肿瘤的生成, 并具有连续传代与自我更新的能力, 同

时亦可表现出肿瘤异质性, 产生分化的、非致瘤的子细胞<sup>[5]</sup>。这也体现了 CSCs 的两种分裂方式, 即对称分裂与不对称分裂, 前者会形成两个相同的肿瘤干细胞或分化肿瘤细胞, 而后者之中, 只有一个能够保持 CSCs 特征, 另一个则会不可逆分化形成功能各异的子代细胞<sup>[6]</sup>。

目前有几种假说: 上皮-间质的转化、胚胎干细胞致瘤突变的累积和肿瘤细胞的去分化, 均可以用来解释肿瘤干细胞的起源问题<sup>[7]</sup>。其中被广泛接受的 CSCs 上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 假说<sup>[8]</sup>可以简单理解为: 在肿瘤发生的早期, 异常增生的细胞第一次出现在表面上皮组织的时候, 一种使上皮细胞进入准间充质状态的表现遗传过程便得以发生, 在包括 SNAIL 和 SLUG 在内的 EMT 诱导转录因子 (EMT-TF) 调控与 Wnt 和 Notch 等信号通路诱导之下, 细胞开始表现出 CSCs 的特征, 这就是肿瘤启动的初始过程。

作者单位: 100050 北京, 中国医学科学院北京协和医学院医药生物技术研究所合成室

通信作者: 王玉成, Email: wyc9999@126.com

收稿日期: 2023-11-08

在肿瘤组织中占比极小的 CSCs, 常因其特殊的分化增殖能力影响着肿瘤的发生发展过程。因此, 想要彻底治愈癌症, 只考虑肿瘤细胞是远远不够的。也就是说, 靶向 CSCs 的治疗必须被纳入考虑。综上, 本文将聚焦于 CSCs 在肿瘤治疗中的具体应用, 对其进展与研究进行综述。

## 1 肿瘤干细胞的特性

CSCs 虽然在肿瘤组织中占比极低, 但不容忽视的是, 就算只有极少量的 CSCs 也可以快速增殖和分化细胞, 并以此组成为肿瘤。肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 是由异质细胞群组成, 包括肿瘤细胞和肿瘤募集的内源性基质细胞<sup>[9]</sup>, 以及神经先天免疫细胞、成纤维细胞等, 此外还包括一些可溶性产物, 如趋化因子、细胞因子、生长因子等信号分子<sup>[10]</sup>。肿瘤干细胞微环境在癌症的进展以及性质维持中起着重要作用, 主要表现在: ①CSCs 接收来自肿瘤边缘毗邻非肿瘤细胞的相关信号, 自我更新并产生祖细胞。例如胶质细胞会产生白介素-6, 并通过 STATA3 激活来支持 CSCs 生长, 同时非肿瘤细胞将表达程序死亡配体 1、转化生长因子- $\beta$  等细胞因子, 为 CSCs 提供友好的免疫抑制微环境, 使其逃避免疫反应<sup>[11]</sup>。②肿瘤细胞和内皮细胞共同促进新生血管生成, 以此促成肿瘤的生长。③代谢应激和缺氧的特征会上调免疫抑制因子, 再次增强 CSCs 的免疫逃避能力<sup>[12]</sup>等。可以说, 癌症特征的获得与维护一定程度上取决于 TME 的贡献。正因如此, 靶向 TME 的肿瘤治疗方法得以应运而生。

肿瘤干细胞是目前肿瘤复发导致治疗效果不佳且极易产生耐药的研究壁垒, 这一方面是因为肿瘤干细胞对肿瘤异质性的维持作用, 另一方面则是其自身原因导致。CSCs 通过灵活有效的平衡模式管理活性氧与活性氮, 以此维持休眠状态 (即处于 G0 期), 从而增加 DNA 修复能力、防止损伤死亡, 同时关闭凋亡途径, 并操纵 TME 逃避常规治疗<sup>[13]</sup>。作为 CSCs 鉴定的表面标志物之一的 ABC 转运蛋白, 具有转运药物的能力, 将进一步增加 CSCs 的药物耐受性。Sun 等<sup>[14]</sup>发现, 当 ABC 转运蛋白阻断剂与药物联合使用时, CSCs 则会表现出增强的化学敏感性, 这一现象也反证了上述理论。

肿瘤转移和干细胞转移是癌症高达 90% 相关死亡率的原因<sup>[9]</sup>。在肿瘤转移的过程中, CSCs 首先通过 EMT 转化为能降解的运动细胞穿过基底膜, 随后接受 EMT 的细胞才会进一步穿透周围组织并迁移至靶器官<sup>[15]</sup>。此外, 为了能够有效形成转移瘤, 癌细胞在扩散并随之外渗后通常还会经历间质-上皮转换 (MET, EMT 的逆过程)<sup>[16]</sup>。这就形成了 EMT-MET 的动态过程, 也被称为上皮-间质的可塑性。

肿瘤干细胞在肿瘤治疗中的作用日渐突出, 其表面特有的标志物也成为了研究所关注的精准靶标。不仅促进了针对多种癌症类型 CSCs 有效治疗方法的开发, 而且也对 CSCs 自身的分离与鉴定有着重要意义。表 1 归纳列举出部分癌症中已被识别的标志物。值得注意的是, 对于 CSCs 的分

表 1 一些癌症中 CSCs 的表面标志物<sup>[8]</sup>

| 肿瘤类型 | CSCs 标志物  |
|------|---|
| 乳腺癌  | CD44 <sup>+</sup> 、ALDH1、Sox2、NF- $\kappa$ B、Oct4   |
| 肺癌   | CD44 <sup>+</sup> 、CD133 <sup>+</sup> 、CD24 <sup>+</sup> 、ALDH1、Bcl-2、Sox2、Snail                                    |
| 肝癌   | CD44 <sup>+</sup> 、CD133 <sup>+</sup> 、CD24 <sup>+</sup> 、EpCAM、ALDH1、Bcl-2、Vimentin、Nanog、Sox2、Snail               |
| 结直肠癌 | CD44 <sup>+</sup> 、CD133 <sup>+</sup> 、ALDH1、EpCAM、Nanog、Sox2、Snail、Oct4  |
| 胰腺癌  | CD44 <sup>+</sup> 、CD133 <sup>+</sup> 、CD24 <sup>+</sup> 、EpCAM、HIF-1 $\alpha$ /HIF2- $\alpha$ 、Snai、NF- $\kappa$ B |
| 脑癌   | CD44 <sup>+</sup> 、CD133 <sup>+</sup> 、ALDH1、Bcl-2、Snail  |
| 前列腺癌 | CD44 <sup>+</sup> 、CD133 <sup>+</sup> 、EpCAM、ALDH1、Bcl-2、Vimentin、Sox2、Snail、NF- $\kappa$ B                         |
| 白血病  | ALDH1、Snail、NF- $\kappa$ B  |

离与鉴定, 不能只依靠于单一的标志物识别, 而应该采用尽可能多的组合筛选, 以最大程度地避免假阳性结果, 促进精准靶向治疗。

## 2 肿瘤干细胞相关的信号通路

为维持 CSCs 的存活, 一些和发育相关的信号通路常被异常激活, 并与其他致癌信号通路产生相互交织作用, 形成复杂的信号通路网络。以下将简单介绍三种经典信号通路: Wnt、Notch、Hedgehog, 其中相应的关键信号分子将有机会作为针对肿瘤 CSCs 治疗的潜在药物设计方向。

### 2.1 Wnt 信号通路

由 Wnt 家族分泌的糖脂蛋白所承载的信号转导是胚胎发育中直接决定细胞增殖、极性与命运的基本机制之一。Wnt 信号通路通常分为经典路径 (Wnt/ $\beta$ -catenin) 与非经典路径 (Wnt-Ca<sup>2+</sup>/Wnt-PCP)。

在 Wnt 信号调控过程中, 分泌细胞中 Wnt 配体的产生是一个重要且复杂的步骤: 首先内质网驻留酰基转移酶 porcupine 会介导棕榈烯酸与 Wnt 配体的连接, 随后脂质体修饰的 Wnt 配体才会与跨膜蛋白 Evi/Wis 发生结合, 结合物在 p24 蛋白的辅助下通过高尔基体被转运到质膜, 并最终根据相应的发展附于质膜上, 或以不同的机制释放<sup>[17]</sup>, 其中的 Evi/Wis 则会借助胞吞作用回收, 与再次分泌的 Wnt 配体重新发生结合。

在没有 Wnt 配体时, 由于泛素依赖的蛋白酶发生降解, 细胞中的  $\beta$ -catenin 蛋白水平将维持在一种低浓度的状态。此时, 由支架蛋白轴蛋白 (Axin)、APC、酪氨酸激酶 (CK1 $\alpha$ ) 和糖原合成酶激酶 (GSK3 $\alpha/\beta$ ) 组成的降解复合物起到关键作用, 即催化  $\beta$ -catenin N 端高度保守的丝/苏氨酸磷酸化, 之后, 标记的  $\beta$ -catenin 会被招募到 SCF $\beta$ -TRCP E3-泛素连接酶中, 最终由蛋白酶体降解<sup>[18]</sup>。

分泌型糖蛋白 Wnt 细胞表面受体, 是由 Frizzled 家族成员 (Fzd) 和 Wnt 共同受体 LRP5 或 LRP6 之一的异二聚体组成。当 Wnt 配体存在时, 整个过程<sup>[19]</sup>描述为: Frizzled 卷曲蛋白家族以 7 个跨膜受体提供了胞外半胱氨酸丰富域 (CRD) 作为 Wnt 的专性结合面, 同时 Wnt 配

体的棕榈酸部分会插入 CRD 的疏水缝中。也就是说, Wnt 配体与 Fzd-LRP5/6 复合物结合后, 影响了散乱蛋白 (dishevelled, Dvl) 细胞质蛋白的募集, 这将抑制降解复合物的生成, 加之 GSK3 和 Cdk14 (PFTK1) 细胞周期蛋白 Y 有丝分裂激酶复合物会磷酸化 LRP5/6 细胞区域内的 PPPSP 基元, 最终导致被膜锚定的酪蛋白激酶 1 $\gamma$  发生磷酸化。又因为 LRP5/6 磷酸化的 C 端与 Axin 高亲和力结合, 造成了降解复合物的破坏,  $\beta$ -catenin 因此保持稳定。随后, 积累的  $\beta$ -catenin 将转位至细胞核中, 在其中结合和调节 DNA 结合蛋白 T 细胞因子/淋巴样增强因子 (TCF/LEF) 家族, 使得下游基因开始发生转录, 产物包含 c-myc、cyclin D 等与细胞周期相关的蛋白。这一过程如图 1 所示。另外, 当  $\beta$ -catenin 与细胞膜上的 Cadherin 蛋白结合并附着于肌动蛋白上时, 还会参与细胞的黏附作用<sup>[20]</sup>。

类似地, 非经典途径如 Wnt-Ca<sup>2+</sup> 通路<sup>[21]</sup>则是通过钙离子依赖性蛋白激酶、钙调蛋白与转录因子 NFAT 发挥作用。Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的异常激活与癌症的复发、侵袭转移与免疫逃逸相关<sup>[22]</sup>。现有研究表明, Wnt/ $\beta$ -catenin 通路的异常激活是造成多种癌症发生的重要原因。以结肠癌为例, 其致病机制中最经典的一个途径是所谓的染色体不稳定 (CIN) 途径<sup>[23]</sup>, 而这个途径会使参与维持正常细胞功能的关键基因 APC 发生突变, 从而导致  $\beta$ -catenin 转位到细胞核, 进一步驱动肿瘤的发生与相关侵袭基因的转录过程, 这也意味着 Wnt 通路确实参与其中发挥着一定作用。此外, 卷曲受体 7 (Fzd7) 也在多种癌症中发挥促进细胞增殖和侵袭的作用。据报道, Fzd7 在临床胃癌标本中过表达, 而利用 RNA 干扰其表达则可以抑制胃癌细胞的增殖、迁移与侵袭, 并降低 EMT 与 CSC 标志物的表达水平, 这一抑制机制

也与经典 Wnt 信号通路作用的减弱相关<sup>[24]</sup>。

## 2.2 Hedgehog 信号通路

Hedgehog (Hh) 信号传导被证明具有维持干细胞的增殖的作用。根据效应的发生是否依赖于 Gli 转录因子, 可将这一信号通路分为经典与非经典两种信号途径。本节仅对 Hh 经典信号通路作简单介绍。

在缺少 Sonic Hedgehog 配体 (SHH) 的情况下, Patched 受体 (PTCH-1) 会抑制 Smoothed (Smo) 蛋白, 并阻止其累积, 同时激活相关蛋白激酶, 如 PKA、CK1 $\alpha$  等, 导致 Gli 的裂解。此后, 被激活的融合同源物抑制因子 (SUFU) 将会与细胞核中的 Gli 结合, 进一步阻断 Hh 相关靶基因的激活。而当 SHH 存在时, PTCH-1 则与相关 Hh 配体产生结合, 以此激活并累积 Smo, 激酶家族成员 7 (Kif7)、SUFU 与 Gli 组成细胞质蛋白复合物, 共同传递 Hh 信号, 并在此基础上释放出 Gli 激活剂 GliA。最终, 迁移到细胞核的 GliA 才会激活靶基因的表达<sup>[12, 16]</sup>。

有研究表明, Hh 信号通路的异常激活可能与某些 CSCs 表面标志物的表达和调控过程相关, 这对 CSCs 细胞干性维持、化学耐药以及癌症发展具有直接的促进作用<sup>[25]</sup>。

## 2.3 Notch 信号通路

Notch 信号通路在进化中高度保守, 故而在胚胎发育调控中至关重要。当 Notch 受体 (Notch1/2/3/4) 与 Notch 配体 (DLL1/3/4; JAG1/2) 结合后, 经过酶切会释放出相应具有转录活性的 Notch 蛋白片段 (NICD), 随后进入细胞质中与转录因子 (CSL) 发生作用, 以此调节下游基因表达<sup>[12, 16]</sup>。

目前, Notch 信号通路在结肠癌、乳腺癌、非小细胞肺癌、胰腺癌等多种实体瘤中的致癌作用均已经被报道<sup>[26]</sup>, 靶向 Notch 通路的治疗策略也因此受到了更多的关注。

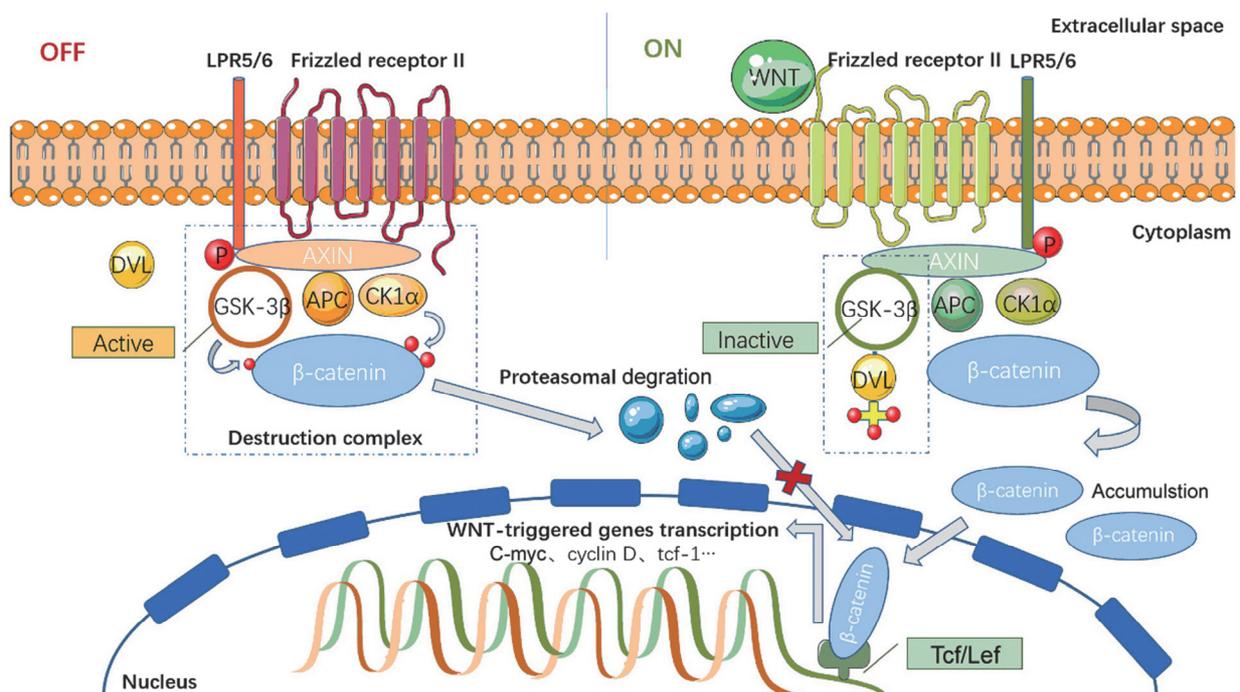


图 1 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路示意图<sup>[17-19]</sup>

### 3 肿瘤干细胞在肿瘤治疗中的应用

#### 3.1 免疫治疗

免疫疗法因其在各类癌症中的治疗潜力而引起广泛关注。其中 CSCs 表面存在的特异性标志物是关键靶标。嵌合抗原受体 T 细胞疗法 (CAR-T) 是这一领域的研究热点, 如针对急性髓系白血病的 CD33<sup>+</sup> 和胶质母细胞瘤的 EGFRvIII 所研发的药物在 I 期临床试验中均展示出一定疗效。这也不难看出靶向 CSCs 表面特异性免疫检查标志物的抑制剂设计是针对 CSCs 治疗的方向之一, 但如何实现精准识别仍然需要继续探索。此外, 近红外光免疫疗法作为一种新型治疗策略, 已经被证实可以靶向胶质母细胞瘤的 CD133<sup>+</sup>, 从而高度特异地消除 CSCs。单克隆抗体 (mAb) 则是一种更为成熟的策略, 如: H90 就被证明可以有效根除急性髓系白血病中的 CSCs<sup>[4]</sup>。

前文提到 TME 对 CSCs 至关重要, 但一般来说, TME 也具有免疫抑制的作用。因此, 靶向 CSCs 异常 TME 的治疗将有机会成为免疫治疗的新型策略。此外, 选择性靶向趋化因子与其受体的信号传导, 也能够潜在补充和提高当前免疫疗法的疗效, 如化疗停药后, 乳腺癌细胞产生的细胞因子会同时激活 Wnt/ $\beta$ catenin 和 NF- $\kappa$ B 通路, 进而又调节自身产生和分泌细胞因子, 形成自分泌炎症前反馈回路, 促进耐药乳腺 CSCs 的富集。但这种富集可以通过对 Wnt 信号通路的抑制而阻断<sup>[27]</sup>。

#### 3.2 miRNA 治疗

microRNAs (miRNAs) 是一类小型非编码 RNA 分子, 与肿瘤发生密切相关。例如在前列腺癌中, miRNA-145、148、185 均会参与前列腺癌干细胞的调控<sup>[28]</sup>。Du 等<sup>[29]</sup>指出, 在体外, 过表达的 miR-139-5p 能够抑制结直肠癌细胞增殖、迁移和侵袭。相应过程发生在体内时, 则会使肿瘤对化疗敏感性提高, 从而抑制肿瘤生长与转移。在 KRAS 突变细胞中, 异常激活的 Wnt 信号也会通过 TCF4 转录抑制 miR-139-5p, 形成 miR-139-5p/Wnt 信号双负反馈环路。同时他们还证明了 miR-139-5p 是一种存在于结直肠癌中影响 Ras 和 Wnt 信号通路相互干扰的新调控因子, 这为结直肠癌的治疗思路提供了新方向。此外, 低氧诱导的非编码 miR-675-5p 可以通过调节 GSK3 $\beta$  活性抑制  $\beta$ -catenin 的核定位, 由此推测 miR-675-5p 亦可以作为结直肠癌治疗的一个新靶点<sup>[30]</sup>。但不可否认的是, 这一治疗方法也存在着弊端, 即 RNA 分子很容易就被水解酶水解失活丧失药效。所以, 探索适合的药物递送系统在此治疗手段中就显得尤为重要。

#### 3.3 促分化治疗

为打破 CSCs 处于休眠状态时对传统化疗不敏感的现象, 促分化治疗策略应运而生。例如, 在乳腺上皮细胞过表达的 RANK 受体可以促进并诱导 CSCs 的产生与积累, 而与之相应的配体 RANKL 则多在肿瘤浸润淋巴细胞中表达, 抑制相应的 RANK 信号则可以诱导肿瘤细胞分化。已有研究证明, 抑制 RANK 信号可以作为乳腺癌的促分化治

疗手段, 在此过程中 CSCs 多被消耗, 肿瘤的复发情况得以减少<sup>[31]</sup>。

Zimmerli 等<sup>[32]</sup>认为 LGK974 会阻断 Wnt 配体的分泌, 从而导致癌细胞的分化, 抑制肿瘤干细胞的增殖。这再次印证干扰 Wnt 分泌对癌症具有干预治疗的潜力, 同时 LGK974 成为一种具有应用前景的治疗药物, 可以针对不同的癌种发挥作用。另外, Furukawa 等<sup>[33]</sup>还发现, 分化诱导因子 (DIF) 能够通过 GSK3 $\beta$  去磷酸化机制破坏 Wnt 信号通路, 以此干预肿瘤的形成。

#### 3.4 其他治疗

促进 CSCs 凋亡也是肿瘤治疗的策略之一。例如岩藻多糖可以在激活 Hippo 通路的同时, 下调  $\beta$ -catenin 通路, 从而诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤生长<sup>[34]</sup>。Huang 等<sup>[35]</sup>发现在结直肠癌中过表达的泛素特异性蛋白酶 44 (USP44) 会降低  $\beta$ -catenin、c-myc、cyclin D1 三种蛋白的水平、抑制结直肠癌中 CSCs 的细胞增殖, 并促进细胞凋亡。实验结果表明: 使用 Wnt 通路激活剂 LiCl、SKL2001 均可减弱由 USP44 介导的细胞凋亡过程, 这进一步证明了 USP44 是通过抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路而发挥治疗作用。于是他们提出: USP44 可能是结直肠癌治疗的一个潜在靶点。Fan 等<sup>[36]</sup>指出: 真菌衍生多酚 DHME 是通过抑制  $\beta$ -catenin 介导的 TCF 依赖转录活性, 来刺激结直肠癌中的 CSCs 细胞发生凋亡。研究中发现, 银杏内酯 C 能够以多种途径下调 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号、抑制 Wnt3a、 $\beta$ -catenin、pGSK3 $\beta$  及通路靶基因的表达, 并诱导细胞凋亡。由此说明银杏内酯 C 也是一种可用作肿瘤治疗的新型 Wnt 信号抑制剂<sup>[37]</sup>。在 Guo 等<sup>[38]</sup>的报道中, XAV939 的抑癌机制已经得到证实, 这仍是一种细胞凋亡的诱导模式, 即通过抑制 Wnt 信号通路, 增加了 G0/G1 期的细胞比例。Zarei 等<sup>[39]</sup>还设计出能够特异性针对 Fzd7 表位的抗体 scFvs, 并证明了其对肿瘤细胞具有较高的抗增殖和促凋亡作用, 为表达 Fzd7 受体的癌症提供了药物研发思路。

### 4 总结与展望

肿瘤干细胞在肿瘤治疗中起着关键作用, 尽管占比微小, 但其引起的异质性与耐药性问题仍然不可忽视。可以说, 针对肿瘤干细胞的治疗是决定肿瘤能否被彻底治愈且避免复发的关键。肿瘤与 TME 之间存在着大量的相互作用, 这是少数肿瘤细胞群体逃避凋亡并产生耐药性的原因所在, 也是目前的治疗难点。通常, 体内多种信号通路 (如 Wnt、Notch 等) 还会形成交叉网络, 彼此之间产生互相影响, 共同对肿瘤的发生发展过程发挥作用。于是, 这些通路的相关信号分子也常被发现用作肿瘤治疗的靶点, 这为肿瘤的靶向治疗提供了新思路。针对肿瘤干细胞的治疗, 现多着手于免疫检查点的发现。但如何去规避正常细胞损伤并达到精准治疗, 仍值得我们进一步探究。此外, 针对肿瘤干细胞的各种治疗手法之间合理的联合应用, 还能够达到弥补单一治疗缺陷和增强治疗效果的作用。同时, 传统的肿瘤治疗, 如放射

疗法、化学疗法等也应该被纳入考虑,以便从尽可能多的角度规避肿瘤复发与转移问题,从而达到彻底治愈癌症的可能。但这一过程仍是蜿蜒且曲折的。

综上,本文从肿瘤干细胞出发,通过描述其在肿瘤治疗中的重要作用,对靶向肿瘤干细胞的相关治疗手段作了简单总结,以期作为靶向肿瘤的治疗药物研发提供新思路。

## 参考文献

- Ricci-Vitiani L, Fabrizio E, Palio E, et al. Colon cancer stem cells. *J Mol Med (Berl)*, 2009, 87(11):1097-1104.
- Zhu K, Xie V, Huang S. Epigenetic regulation of cancer stem cell and tumorigenesis. *Adv Cancer Res*, 2020, 148:1-26.
- Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med*, 1997, 3(7):730-737.
- Huang T, Song X, Xu D, et al. Stem cell programs in cancer initiation, progression, and therapy resistance. *Theranostics*, 2020, 10(19):8721-8743.
- Tang C, Ang BT, Pervaiz S. Cancer stem cell: target for anti-cancer therapy. *FASEB J*, 2007, 21(14):3777-3785.
- Todaro M, Francipane MG, Medema JP, et al. Colon cancer stem cells: promise of targeted therapy. *Gastroenterology*, 2010, 138(6):2151-2162.
- Munro MJ, Wickremesekera SK, Peng L, et al. Cancer stem cells in colorectal cancer: a review. *J Clin Pathol*, 2018, 71(2):110-116.
- Lim JR, Mouawad J, Gorton OK, et al. Cancer stem cell characteristics and their potential as therapeutic targets. *Med Oncol*, 2021, 38(7):76.
- Yin W, Wang J, Jiang L, et al. Cancer and stem cells. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2021, 246(16):1791-1801.
- Xiao Y, Yu D. Tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer. *Pharmacol Ther*, 2021, 221:107753.
- Murota Y, Tabu K, Taga T. Cancer stem cell-associated immune microenvironment in recurrent glioblastomas. *Cells*, 2022, 11(13):2054.
- Khalaf K, Hana D, Chou JT, et al. Aspects of the tumor microenvironment involved in immune resistance and drug resistance. *Front Immunol*, 2021, 12:656364.
- Li Y, Wang Z, Ajani JA, et al. Drug resistance and cancer stem cells. *Cell Commun Signal*, 2021, 19(1):19.
- Sun M, Yang C, Zheng J, et al. Enhanced efficacy of chemotherapy for breast cancer stem cells by simultaneous suppression of multidrug resistance and antiapoptotic cellular defense. *Acta Biomater*, 2015, 28:171-182.
- Akhmetkaliyev A, Alibrahim N, Shafiee D, et al. EMT/MET plasticity in cancer and Go-or-Grow decisions in quiescence: the two sides of the same coin? *Mol Cancer*, 2023, 22(1):90.
- Dongre A, Weinberg RA. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(2):69-84.
- Zhan T, Rindtorff N, Boutros M. Wnt signaling in cancer. *Oncogene*, 2017, 36(11):1461-1473.
- Steinhart Z, Angers S. Wnt signaling in development and tissue homeostasis. *Development*, 2018, 145(11):dev146589.
- Song L, Li Y, He B, et al. Development of small molecules targeting the Wnt signaling pathway in cancer stem cells for the treatment of colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*, 2015, 14(3):133-145.
- Teo CH, Soga T, Parhar IS. Brain beta-catenin signalling during stress and depression. *Neurosignals*, 2018, 26(1):31-42.
- Sebio A, Kahn M, Lenz HJ. The potential of targeting Wnt/ $\beta$ -catenin in colon cancer. *Expert Opin Ther Targets*, 2014, 18(6):611-615.
- Wang Z, Li Z, Ji H. Direct targeting of  $\beta$ -catenin in the Wnt signaling pathway: Current progress and perspectives. *Med Res Rev*, 2021, 41(4):2109-2129.
- Grady WM, Carethers JM. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology*, 2008, 135(4):1079-1099.
- Li G, Su Q, Liu H, et al. Frizzled7 promotes epithelial-to-mesenchymal transition and stemness via activating canonical Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in gastric cancer. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(3):280-293.
- Zheng Y, Wang L, Yin L, et al. Lung cancer stem cell markers as therapeutic targets: an update on signaling pathways and therapies. *Front Oncol*, 2022, 12:873994.
- Guenter R, Patel Z, Chen H. Notch signaling in thyroid cancer. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1287:155-168.
- Zhang D, Tang DG, Rycaj K. Cancer stem cells: Regulation programs, immunological properties and immunotherapy. *Semin Cancer Biol*, 2018, 52 (Pt 2):94-106.
- Coradduzza D, Cruciani S, Arru C, et al. Role of miRNA-145, 148, and 185 and stem cells in prostate cancer. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3):1626.
- Du F, Cao T, Xie H, et al. KRAS mutation-responsive miR-139-5p inhibits colorectal cancer progression and is repressed by Wnt signaling. *Theranostics*, 2020, 10(16):7335-7350.
- Saieva L, Barreca MM, Zichittella C, et al. Hypoxia-induced miR-675-5p supports  $\beta$ -catenin nuclear localization by regulating GSK3- $\beta$  activity in colorectal cancer cell lines. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11):3832.
- Yoldi G, Pellegrini P, Trinidad EM, et al. RANK signaling blockade reduces breast cancer recurrence by inducing tumor cell differentiation. *Cancer Res*, 2016, 76(19):5857-5869.
- Zimmerli D, Cecconi V, Valenta T, et al. WNT ligands control initiation and progression of human papillomavirus-driven squamous cell carcinoma. *Oncogene*, 2018, 37(27):3753-3762.
- Furukawa S, Yamaguchi M, Ooka A, et al. Differentiation-inducing factor-1 prevents hepatic stellate cell activation through inhibiting GSK3 $\beta$  inactivation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 520(1):140-144.
- Xue M, Liang H, Ji X, et al. Effects of fucoidan on gut flora and tumor prevention in 1,2-dimethylhydrazine-induced colorectal carcinogenesis. *J Nutr Biochem*, 2020, 82:108396.
- Huang T, Zhang Q, Ren W, et al. USP44 suppresses proliferation and enhances apoptosis in colorectal cancer cells by inactivating the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway via Axin1 deubiquitination. *Cell Biol Int*, 2020, 44(8):1651-1659.
- Fan HC, Hsieh YC, Li LH, et al. Dehydroxyhispolon methyl ether, a hispolon derivative, inhibits WNT/ $\beta$ -catenin signaling to elicit human colorectal carcinoma cell apoptosis. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22):8839.
- Yang MH, Ha IJ, Lee SG, et al. Ginkgolide C promotes apoptosis and abrogates metastasis of colorectal carcinoma cells by targeting Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *IUBMB Life*, 2021, 73(10):1222-1234.
- Guo W, Shen F, Xiao W, et al. Wnt inhibitor XAV939 suppresses the viability of small cell lung cancer NCI-H446 cells and induces apoptosis. *Oncol Lett*, 2017, 14(6):6585-6591.
- Zarei N, Fazeli M, Mohammadi M, et al. Cell growth inhibition and apoptosis in breast cancer cells induced by anti-FZD7 scFvs: involvement of bioinformatics-based design of novel epitopes. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 169(3):427-436.