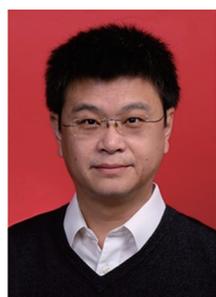


DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.07.001

· 专家论坛 ·

靶向肿瘤干细胞治疗肿瘤

杨婷, 冉宇靓(国家癌症中心, 国家肿瘤临床医学研究中心, 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 分子肿瘤学国家重点实验室, 北京 100021)



冉宇靓 博士, 研究员、博士生导师。现任中国食品药品监督管理局技术审评专家、北京肿瘤学会理事等, 入选2010年度教育部新世纪优秀人才支持计划、2011年度北京协和医学院协和学者特聘教授。主要从事肿瘤的靶向治疗及早期诊断的转化医学研究, 承担和参加国家863和973项目、国家支撑计划项目、国家重大科技专项、国家重点研发计划项目、国家自然科学基金项目、北京市科技计划课题等科研项目30余项。针对肿瘤细胞、肿瘤干细胞及肿瘤微环境相关细胞, 运用所建立的肿瘤新靶标研发的新平台——功能性抗体库技术, 研发了6种新型肿瘤靶向治疗抗体新药, 其中“用于治疗癌胚抗原阳性实体瘤的¹³¹I爱克妥昔单抗注射液”已获得国家临床研究批文并完成I期临床试验, 目前正在进行II期临床试验。已发表100余篇研究论文(其中SCI近40篇), 参与编写专著3部。先后获教育部科学技术进步一等奖、北京市科技进步二等奖、广西科技进步三等奖、华夏医学科技一等奖、中华医学科技二等奖和中国抗癌协会科技三等奖各1项。

[摘要] 具有独特的分子表达、表面标志物、干性相关信号通路和代谢模式等方面特征的肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)因其具有高致瘤、高转移、高治疗抵抗能力, 可能是多种类型恶性肿瘤生长、转移、治疗抵抗的关键因素, 也是肿瘤发生和复发的重要根源。正常干细胞在产生了第一个致癌突变之后将逐步发展成为癌前干细胞和CSC, 随后在突变和微环境的共同作用下进一步积累突变增加异质性, 并与CSC可塑性转变交织在一起推动肿瘤的发生和进展, 促进肿瘤的复发、转移及治疗抵抗。为了更好地治疗肿瘤, 现已研发了多种类型的靶向CSC的治疗策略, 包括靶向CSC的细胞表面标志物、信号转导途径、微环境、代谢模式等, 以及促CSC分化、靶向CSC的免疫治疗等其他策略。多个靶向CSC治疗肿瘤的新药在临床试验中已经展现出良好的治疗效果, 然而, 也有一些抗肿瘤新药的失败为未来研发提供了值得注意的教训。未来肿瘤治疗中, 特异性靶向患者肿瘤中所有异质性的CSC, 并同时清除癌前干细胞和子代肿瘤细胞, 将会更好地抑制肿瘤生长、转移和复发, 从而为治愈肿瘤带来新的希望。

[关键词] 肿瘤干细胞; 免疫治疗; 靶向治疗; 干性; 异质性; 可塑性

[中图分类号] R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)07-0651-08

Targeting cancer stem cells for cancer therapy

YANG Ting, RAN Yuliang (National Cancer Center, National Cancer Clinical Medical Research Center, State Key Laboratory of Molecular Oncology, Cancer Hospital of Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

[Abstract] Cancer stem cell (CSC) is characterized by unique molecular expression, surface markers, stemness-related signaling pathways, and metabolic patterns. CSC has been the key factor for the growth, metastasis and treatment resistance in various malignancies, as well as the important reason for the tumorigenesis and recurrence due to its high tumorigenicity, metastatic potential and resistance. Normal stem cells can develop gradually into pre-cancerous stem cell (pCSC) and CSC after incurring the first oncogenic mutation. Subsequently, under the co-influence of oncogenic mutations and tumor microenvironments, oncogenic mutations are accumulated in cells, which further aiding up to tumor heterogeneity, and eventually, promote the tumorigenesis, development, relapse, metastasis, and resistance in combination with CSC plasticity transformation. In order to improve clinical outcome in tumor treatment, various therapeutic strategies targeting CSC have been developed, including cell surface markers, signal pathways, microenvironment, and metabolic patterns. Other strategies such as the promotion of CSC differentiation and immunotherapy targeting CSC are also studied. In clinical trials, several new anti-cancer drugs targeting CSC have shown favorable outcomes in patients.

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 82073278); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(No. 2016-I2M-3-013); 分子肿瘤学国家重点实验室课题项目(No. SKLMO-2021-17)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82073278), the Medical and Health Science and Technology Innovation Project of Chinese Academy of Medical Sciences (No.2016-I2M-3-013), and the Independent Issue of State Key Laboratory of Molecular Oncology (No.SKLMO-2021-17)

[作者简介] 杨婷(1990—), 女, 博士, 主要从事肿瘤发生发展机制的研究, E-mail: yangting19901227@yeah.net

[通信作者] 冉宇靓(RAN Yuliang, corresponding author), E-mail: ran_yuliang@126.com

However, the failed attempt of some new anti-cancer drugs also holds noteworthy lessons for future development. Therefore, the specific targeting of all heterogeneous CSCs in tumor of patients and the simultaneous elimination of pCSC and progeny tumor cells will be conducive to inhibiting tumor growth, metastasis and recurrence, expecting to bring new hope for tumor therapy.

[Key words] cancer stem cell (CSC); immunotherapy; targeted therapy; stemness; heterogeneity; plasticity

[Chin J Cancer Biother, 2021, 28(7): 651-658. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.07.001]

近年来,肿瘤的发病率不断上升,严重威胁着人类健康。虽然近20年来在肿瘤的早期诊断、靶向治疗和免疫治疗等领域取得了一系列革命性的突破,一系列靶向新药被广泛应用于临床,大大延长了肿瘤患者的生命,但是恶性肿瘤患者仍难以被“治愈”,目前肿瘤患者中仍然仅有30%左右的患者能获得长期生存,恶性肿瘤的总体死亡率依然很高^[1]。究其原因,这与现有肿瘤治疗手段和药物无法有效杀伤或抑制肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC),而躲过治疗生存下来的高致瘤性、高转移性、高治疗抵抗性的CSC将很容易导致肿瘤复发、转移^[1]或治疗抵抗^[2]。现已明确,CSC是导致肿瘤抵抗放化疗的最重要的“元凶”之一,它也是肿瘤抵抗靶向治疗和免疫治疗的“元凶”之一^[3];它还与肿瘤的临床复发和转移息息相关,从而最终影响患者的生存与预后。目前肿瘤治疗中总体生存率不高与现有治疗手段和药物难以杀伤或抑制CSC有着密不可分的关系。

1 几乎所有恶性肿瘤都存在CSC及其驱动生长的细胞层级结构

大部分的人体组织器官都可以发生恶性肿瘤,但是历数目前已经发现的人体肿瘤类型,不难发现,所有的可以发生恶性肿瘤的组织器官都具有正常干细胞。虽然所有恶性肿瘤的起源组织中均存在正常干细胞强烈地提示了肿瘤极可能起源于正常干细胞,而且肿瘤在进展及转移中表现出与正常干细胞驱动的组织修复过程多个方面的相似性也暗示了肿瘤发展与干细胞千丝万缕的联系,但CSC的存在与否也曾存在长时间的争论。2006年美国癌症研究协会定义CSC为存在于肿瘤中的一小群具有自我更新、多向分化潜能及高致瘤性的肿瘤细胞;后来更明确地从功能上定义了CSC就是可以以无限制增殖恶性克隆的方式维持肿瘤或起始并生长出一个相似的新肿瘤的一小群特殊的肿瘤细胞。现在发现,在体外培养的细胞系中CSC通常较少,而患者临床肿瘤样本的肿瘤细胞中CSC所占的比例则可多可少(0.2%~82.5%)。并且CSC并不是一成不变的特殊肿瘤细胞亚群,它总是随着微环境改变、肿瘤进展等因素时刻发生变化。实际上,CSC与肿瘤细胞在遗传学背景上是相同的,但其干细胞特征是受环境及表观遗传学调控的,并非一成不变,因此CSC具有高度的时、空特异的特征^[4]。

这些CSC的高度可变性因素加上人们当时对于CSC实际上是一个功能性概念的认识不足,对于CSC的异质性和可塑性更是缺乏深入的了解,这一切交织在一起为早期发现和鉴定CSC造成了极大的困难。1994年,LAPIDOT等^[5]首次鉴定了急性髓性白血病(acute myeloid leukemia, AML)的CSC。2003年,AL-HAJJ等^[6]又首次在实体瘤中鉴定了乳腺癌的CSC。近年来,CSC在各种肿瘤中不断被发现鉴定,例如前列腺癌、皮肤癌、结肠癌、肝癌、胰腺癌、头颈癌和肺癌等。在多种肿瘤中,由CSC自我复制产生持续存在的CSC,并衍生出瞬时增殖细胞和终末非增殖细胞,由此驱动肿瘤的长期生长,形成了特有的以CSC为金字塔尖的肿瘤生长层级结构^[7]。2012年,有研究者^[8]采用遗传谱系示踪技术研究发现,无论是良性的乳头状瘤还是恶性的皮肤鳞状细胞癌,均具有由一小群具有长期增殖且产生子代细胞能力的CSC驱动整个肿瘤生长的特征,首次提供了直接实验证据证明实体瘤中存在CSC并由其驱动肿瘤生长。随后SCHEPERS等^[9]进一步采用多色荧光谱系示踪技术提供了肠腺瘤CSC存在的证据。活体谱系示踪技术也显示仅有少数乳腺癌CSC能够长期扩增形成克隆,并最终生长成为乳腺癌^[10]。近年采用单细胞测序技术发现,神经胶质瘤中具有增殖特征的细胞在肿瘤的干和祖细胞中高度富集,且肿瘤内不同的亚克隆均具有相似的干和祖细胞驱动生长的细胞层级结构体系,这些证据支持CSC驱动肿瘤生长的模型^[11]。CHEN等^[12]还通过去除Nestin⁺的静息CSC阻断神经胶质瘤化疗后的复发,从而在肿瘤中彻底去除CSC,最终能导致肿瘤消退的这个证据证明了神经胶质瘤中CSC的存在。CSC具有与肿瘤子代细胞显著不同的生物学特性,正是这些特性决定了CSC可促进肿瘤的复发、转移和治疗抵抗,造成绝大多数肿瘤难以有效根治。

2 CSC的生物学特性决定其高致瘤、高转移、高抵抗

大多数CSC都具有多种干性相关基因和干性相关表面标志物的表达,例如干性相关基因Oct4、Sox2、c-Myc、Klf4、Nanog、Lin28、Bmi1、Nestin、Notch、ALDH、CD44、ABCG2、Smad4、CD133、CD24、EpCAM、CD166、SSEA-1、CD34、CD123、CD90、CD49f、ABCG2、CD87、CD20、ABCB5等,干性相关表面标志物CD133、CD44、CD24、EpCAM、CD166、SSEA-1、CD34、CD123、CD90、CD49f、ABCG2、CD87、CD20、ABCB5、a2b1

等^[13]。这些干性相关基因和干性相关表面标志物的表达往往可以显著促进CSC的干性,并为CSC的分离和鉴定提供了方便。然而,这些都并不是CSC最本质的干性特征,CSC最本质的干性特征仍然是其具有持续的自我更新能力和足够的维持肿瘤多向分化能力。CSC通常进行不对称分裂(更常见)和对称分裂,可持久保持自身增殖能力并最终发展出整个肿瘤种群的所有细胞,表现为体外形成肿瘤球以及体内高致瘤性^[14]。虽然CSC的分化能力是有严重缺陷并受到限制,不能产生良好的终末分化,但是CSC仍具有强大的多向分化能力,足以分化出整个肿瘤的所有构成细胞,从而独立地维持整个肿瘤的生长、转移和稳态^[15]。CSC具有借助类似组织修复机制促进迁移和侵袭的潜能,其经常发生上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),具备了间质型细胞特征的CSC更易发生迁移和侵袭,例如胃癌中CD44⁺CSC具有最强的侵袭能力,甚至CD90⁺CSC的侵袭能力也显著弱于CD44⁺CSC^[16]。CSC还可以通过多种相关机制提高其存活能力,包括激活Wnt/ β -catenin、Notch、Hedgehog等促进存活的信号通路、低氧微环境可诱导低氧诱导因子促进存活、上调抗凋亡基因表达、抑制凋亡机制、增强DNA损伤修复能力、全面处于静息状态、抵抗无基质凋亡、促进自噬增强存活、具有更低的活性氧(reactive oxygen species, ROS)和更强的氧化还原平衡体系,以及高内质网压力时细胞进入休眠等等。CSC的高存活能力不仅对于其干性非常重要,而且也决定了其具有更强的体内转移能力^[1]。CSC具有更强的抵抗放、化疗的能力。强耐受性并不是所有类型CSC的基本能力,但是干性越强的CSC,往往具有更强的多种相关机制抵抗放、化疗,这包括了CSC常处于静息^[17]、缺氧^[18]和低分化状态下具有更强的DNA损伤反应与抗氧化反应机制、抗凋亡和促存活的相关信号通路激活,还可以将药物代谢降解或泵出细胞外^[19]。CSC甚至具有某些特定的机制可以抵抗某些靶向治疗。例如Notch通路可以帮助肺癌干细胞抵抗针对EGFR的靶向治疗^[20],骨髓性白血病干细胞可以抵抗酪氨酸激酶抑制剂的靶向治疗。最近发现,CSC还具有更高的抵抗免疫治疗的能力,它可通过 β -catenin上调PD-L1抑制T细胞^[21],通过表达CD47,下调MHC I类分子、缺失大部分肿瘤抗原的表达,通过Treg诱导免疫抑制和免疫耐受从而抵抗绝大部分的免疫治疗^[22]。CSC甚至可以适应微环境的免疫编辑,使自己处于高效的免疫逃逸状态。CSC还具有不同于肿瘤细胞的独特代谢模式^[23],并且不同功能类别的CSC亚群之间也具有不同代谢模式^[24]。一般来说,CSC都比肿瘤子代细胞具有更强

的有氧糖酵解或氧化磷酸化的代谢特征^[25]。另外,CSC中围绕ROS的氧化还原代谢的调节对于维持CSC来说也是一个非常关键的方面^[26]。

3 CSC与临床肿瘤的发生、发展和治疗

众所周知的肿瘤发生学说——KNUDSON的二次打击理论中,二次打击为什么会发生在如此稀少的遭受了第一次打击的细胞之上,两次极小概率事件的叠加让人感到如此的巧合。但是,当大量研究者发现致癌的第一次突变几乎一定是发生在正常干细胞上时,这一切又变得如此容易理解。正常干细胞是这些组织中持续存在时间最长的细胞,其寿命甚至长达整个宿主的生命周期,并且它具有更强的存活能力,包括免受免疫细胞攻击的能力,它可以将最初始的突变长期保存下去,甚至在有限扩增后成为癌前干细胞,从而其后代细胞有着足够的时间和机会积累第二次打击,乃至其后的更多的致癌突变。早在2000年就已经发现,白血病治愈患者的正常造血干细胞大量携带AML1-ETO突变(白血病前突变),提示初始白血病前突变发生于正常造血干细胞;其后单细胞测序的研究结果也同样提示,初始的白血病前突变发生于正常造血干细胞。一项追踪了3 342例具有癌前突变克隆性造血的大概率发生白血病的患者的研究则为初始致癌突变发生于正常干细胞提供了更加坚实的证据^[27];而最新关于骨髓增生性肿瘤初始致癌突变早期发生于造血干细胞的研究为此提供了直接的证据^[28]。由临床肿瘤的初始致癌突变发生于正常干细胞的现象推断提出了“癌前干细胞”的新概念,就是说这些细胞在最终转化成癌之前,就一直在患者体内以“癌前干细胞”的形式存在和增殖,这个新概念将会促使人们重新认识癌症“治愈”的概念,进一步丰富对肿瘤靶向治疗的思路,改变未来的治疗策略。

癌前干细胞可以直接进一步积累突变发展成为CSC。另外,随着突变的积累,有些突变已经可以使“癌前”早期祖细胞^[29]甚至子代分化细胞^[30]重新获得长期增殖能力(自我更新)而成为CSC。并且,虽然是正常干细胞的突变驱动了恶性肿瘤的发生,但干细胞Niche信号也促进了该过程的进展^[31]。下一步,CSC在其初始突变和多种宿主微环境^[32]的作用下增殖并继续积累突变,扩增形成临床早期肿瘤;然后进一步按照CSC层级结构的模式增殖、扩增、积累突变,最终形成具有多样化异质性的晚期肿瘤^[33-34]。接着,肿瘤在内生因素和微环境因素的作用下,某些具有更大转移潜能的CSC发生EMT^[35],进入血管迁移至远处组织器官,再次发生MET后穿出血管定居,在经历了远处微转移灶的不同命运(休眠、死亡、克隆转化、生长)之后,最终长大,发生远处转移^[36]。当患者经

受临床治疗,尤其是放化疗时,不同于易于受到攻击的子代肿瘤细胞,某些(尤其是静息的)CSC可以抵抗绝大多数治疗和恶劣环境条件生存下来,躲过治疗的CSC可以重新分化、增殖,形成肿瘤,造成患者的治疗抵抗和复发。这些具有治疗抗性的CSC克隆往往在治疗前就已存在^[29],或者在治疗过程中由于子代细胞积累更多的突变获得干性转变为新的CSC克隆,从而引起复发^[30]。因此,基于以上CSC与临床肿瘤发生、发展、转移和治疗抵抗的关联,目前已经发现多种CSC标志物与临床肿瘤患者的复发、转移密切相关,是独立的预后因子。CSC影响临床肿瘤的治疗抵抗与复发,例如KEAP1-NRF2通路是CSC中ROS的主要调节因子,肺癌中该路径的突变使细胞对放疗产生抗性,携带KEAP1-NRF2突变的大部分II期或III期肺癌患者在放疗后会复发^[37]。CSC还可以通过预测预后指导临床治疗,例如临床发现在4%~7%的结肠癌患者中,CDX2阴性未成熟结肠癌细胞(代表未分化的CSC)所占比例>95%,而这些CDX2阴性II期结肠癌患者的预后非常差,但与大多数CDX2阳性II期结肠癌患者不同,CDX2阴性II期结肠癌患者似乎可从辅助化疗中受益,这使得对具有高危险因素(CSC比例高)的患者进行辅助治疗有了依据^[38]。

CSC在肿瘤发展、转移、抵抗治疗中的演进,既有由积累突变带来的自身内在因素变化所致的演进,也有因肿瘤长大、转移和治疗带来的外环境因素改变所致的演进,它们均导致CSC异质性的加剧演进。CSC的异质性演进可分为2种类型:遗传学异质性和功能表型异质性。随着肿瘤的发展、转移和抵抗治疗,CSC一方面将继续积累突变,增加具有不同突变模式的遗传学异质性亚群;另一方面将因外界微环境的不断变化,随之不断地改变不同功能亚群之间的平衡和肿瘤的层级结构。CSC的异质性包括了分子标志物表型的异质性^[39]、功能表型的异质性^[40]、代谢表型的异质性^[39]、细胞周期状态的异质性等,这些异质性还往往交织在一起,使得特定的标志物CSC亚群具有特定的自我更新和分化功能,以及特定的分子表达特征^[41]。可以说肿瘤发生、发展、转移及抵抗治疗的演进过程,本质上也是CSC的异质性不断积累和改变的过程,也正是CSC异质性的不断演进推动了肿瘤的发展、转移、抵抗治疗和复发。与CSC临床演进中的异质性演进相伴,CSC在肿瘤发展、转移、治疗抵抗中的演进还具有强大的可塑性,包括CSC与祖细胞或早期子代细胞之间的可塑性^[39,42],以及不同分子标志物的CSC亚群之间、不同功能表型CSC亚群之间^[25]、不同代谢表型^[23]亚群之间、不同细胞增殖状态的CSC亚群之间^[43]的可塑性。CSC亚群的各种可塑性

之间往往相互交织、存在关联^[44],并与CSC异质性交织在一起共同促进肿瘤的复发、转移及治疗抵抗^[45],而也正是CSC的可塑性极大地促进了CSC更容易在各种临床治疗中存活下来,更难以被消灭。

4 靶向CSC治疗肿瘤的策略与方法

4.1 靶向CSC标志物治疗肿瘤

靶向CSC标志物的治疗方法主要依赖于单克隆抗体对CSC表面标志物的特异识别和结合衍生出相应的单抗药物、抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)、双特异抗体、嵌合抗原受体T(chimeric antigen receptor T, CAR-T)细胞^[46]和纳米微粒药物^[47]等等。目前已经有很多靶向标志物的单克隆抗体进行了动物实验或者临床试验,例如靶向CD44、CD47、CD123、EpCAM、CD133、IGF1等蛋白的单克隆抗体^[48]。一些靶向CD44的单克隆抗体药物,如P245、H4C4、GV5,能够有效地减少甚至消除某些肿瘤中的干细胞。一种靶向CD133的单克隆抗体对CD133⁺胶质瘤干细胞表现出显著的杀伤作用^[49]。多个研究报道,靶向DLL4的单克隆抗体可以有效消除CSC。

4.2 靶向CSC相关异常信号通路治疗肿瘤

这是目前开发中最庞大的一类靶向CSC的药物。靶向信号通路治疗CSC通常采用的方法是阻断CSC异常的信号通路,主要包括Wnt、NF- κ B、Notch、Hedgehog、JAK-STAT、PI3K/AKT/mTOR、TGF/SMAD和PPAR通路^[50-51]。信号通路Notch与CSC息息相关,所以Notch通路激活所必需的 γ -分泌酶的抑制剂可以有效消除乳腺癌、髓母细胞瘤和胶质瘤中的CSC。Hedgehog通路的激活是多种CSC生存维持所必需的,例如多发性骨髓瘤、髓性白血病、结肠癌、胃癌和胶质瘤,Hedgehog通路的共受体Smoothed的拮抗剂环巴胺可以降低CSC的比例,甚至消除CSC,导致某些类型的肿瘤消退,如胰腺癌和脑肿瘤^[52-53]。在许多CSC中Wnt/ β -catenin通路的异常激活与肿瘤发生密切相关。一种靶向Wnt受体frizzled7的特异性抗体,能够有效减少肿瘤的克隆形成并降低其致瘤性^[54];抗生素盐飞霉素可通过阻断LRP6的磷酸化抑制Wnt途径激活,从而抑制乳腺癌中CSC的发生发展^[55]。

4.3 靶向促CSC的微环境治疗肿瘤

肿瘤微环境中涉及的各种因素包括癌症相关的成纤维细胞、内皮细胞、血管生成性细胞和炎性细胞,这些因素直接影响了CSC的性能。人源化单克隆抗体西罗珠单抗(sibrotuzumab)在非小细胞肺癌中显示了良好的临床疗效,它通过抑制肿瘤微环境中癌症相关成纤维细胞所表达的成纤维细胞活化蛋白 α 的活性而发挥其作用。同时,抗血管生成疗法也进入了临床前

研究和临床试验,例如抗血管内皮生长因子抗体和酪氨酸激酶抑制剂。抗炎药在肿瘤预防和治疗中的应用也有大量临床实验和数据的支持。因此,靶向肿瘤微环境似乎是消除CSC的关键附加手段之一。

4.4 诱导CSC分化治疗肿瘤

越来越多的例子表明,如果诱导CSC分化,肿瘤的生长将是不可持续的。全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, ATRA)是一种源自维生素A的天然化合物,被认为是有效的促分化剂,ATRA目前已广泛应用于消除胶质母细胞瘤和头颈癌中的CSC^[56]。与IL-6相关的细胞因子抑瘤素M可诱导肝癌干细胞的分化,从而降低肝癌干细胞数量。骨形态发生蛋白在人胶质母细胞瘤中能够产生有效的治疗作用,引发CSC分化并降低了干细胞比例。

4.5 靶向CSC代谢治疗肿瘤

CSC具有显著不同的代谢特征,并且它们还极度依赖这些特征性的代谢模式。目前针对CSC的糖代谢、脂代谢、氨基酸代谢和氧化还原代谢均开发了一系列的潜在治疗药物^[26]。LUO等^[25]报道了通过氧化还原代谢靶向乳腺癌干细胞的状态平衡,可以更有效地治疗乳腺癌。JONES等^[57]发现,抑制氨基酸代谢可以选择性地靶向人白血病干细胞治疗白血病,他们采用维奈妥拉(venetoclax)联合阿扎胞苷(azacitidine)抑制氨基酸代谢,减少三羧酸循环,从而一定程度上选择性地抑制了白血病干细胞的氧化磷酸化(OXPHOS),最终有效杀灭了白血病干细胞,达到持久治疗白血病的良好效果。这些研究为特异靶向CSC治疗肿瘤提供了一条新颖的靶向途径。

4.6 靶向CSC的免疫治疗

针对CSC的表面特征和微环境中免疫细胞特征,现在已经开发了为数众多的靶向CSC的免疫治疗手段。这些主要包括靶向CSC膜表面标志物的双特异性抗体、抗体偶联药物以及CAR-T细胞;调节肿瘤免疫相关分子表达的抗CD123抗体,以及CD47、PD-L1、HDAC、STAT3、IL-6R、CXCR1等的抑制剂;另外,还包括一些靶向CSC的疫苗^[58]。目前这些免疫治疗尚处于研发或临床试验中。

4.7 其他靶向CSC的治疗方法

除了上述靶向CSC的治疗策略外,近年来还提出了其他治疗策略,例如二甲双胍、端粒酶抑制剂、天然化合物、溶瘤病毒、miRNA抑制相关癌基因和干扰素等等。例如,有人发现低剂量的二甲双胍可选择性杀死CSC。抑制端粒酶的伊美司他(imetelstat)已被用于乳腺癌、非小细胞肺癌、多发性骨髓瘤和慢性淋巴细胞性白血病的临床治疗^[59]。一些天然化合物,包括萝卜硫烷、槲皮素、姜黄素、小檗碱、 γ -生育三

烯酚和小白菊内酯,在针对CSC的抗肿瘤治疗中也显示出相应的生物活性。

5 靶向CSC治疗肿瘤的临床现状与展望

肿瘤的传统治疗、靶向治疗,包括新兴的免疫治疗,走到今天已经面临着一个总体上的瓶颈,由于CSC的存在和发挥着关键治疗抵抗作用,其总体临床疗效已较难在现有基础上进一步显著提升。尽管关于CSC的起源和其对于临床肿瘤发生发展的作用仍存在一些争议,但毫无疑问,靶向CSC的新型治疗策略将为未来的肿瘤治疗带来新的希望。如上所述,不同特性的CSC亚群之间的可塑性与CSC不断积累的异质性交织在一起,成为推动肿瘤发生发展的关键因素之一,促进了肿瘤的转移、治疗抵抗及复发,同时也向如何安全有效地靶向治疗CSC提出了诸多挑战。目前全世界许多大型药厂和研究人员都致力于开发新的抗癌治疗药物,许多抗CSC新药已经完成了不同的测试阶段,至少已经有数十种成功地进入了不同的临床试验阶段^[58,60],而还有上百种处在临床前或实验室研发之中。到目前为止,至少有4种可靶向CSC的新药已被批准上市,包括2016年被批准用于治疗胃交界癌和胰腺癌的STAT3抑制剂napabucasin,用于治疗晚期基底细胞癌的Hedgehog信号通路抑制剂维莫德吉(vismodegib),用于治疗复发性AML白血病的IDH1抑制剂艾伏尼布(ivosidenib),用于治疗慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的BCL2抑制剂维奈克拉(venetoclax)。但这几种新药最早并不是特定针对CSC进行开发的,只是在临床试验或临床研究中才发现其对CSC有较好的疗效,从而“无心插柳成荫”。

鉴于未来靶向CSC新药巨大的临床应用潜力,制药公司曾大力研发地靶向CSC的热门药物,并将注意力几乎全部集中到CSC信号通路抑制剂方面。Bayer公司研发阻断Wnt通路的万替妥单抗(vantictumab)、Celgene公司研发阻断Notch通路登赛珠单抗(demcizumab)、GSK公司研发阻断Notch通路的他瑞妥单抗(tarextumab)和Squibb公司研发阻断Notch通路BMS-906024,这些公司纷纷斥资推进临床研究。然而在随后II、III期临床试验中,这些简单靶向正常干细胞和CSC共有的关键信号通路(Notch、Wnt通路等)的新药却一一表现出致命的缺陷,导致取消了进一步的研发。其实早在10多年前,美国国立癌症研究所已经对于干细胞中的活跃信号通路,例如Wnt、Notch通路进行过小规模临床药物试验,以检验其安全性,结果发现这类药物会损伤正常干细胞,从而很容易引起严重的不良反应。而这些新药也正是由于严重的不良反应,一方面导致患者无法耐受,另一方面限制了体内药物用量,使得患者无法接受到

有效剂量药物有效的治疗,从而大大降低了疗效,严重限制了这类新药的临床应用。临床试验和数据表明,只有彻底消除CSC,肿瘤治疗才会真正有效。然而不幸的是,目前报道的疗法对CSC的特异性都不是很高。原因之一是CSC和正常干细胞共用了许多信号通路,很难找到肿瘤中CSC的显著差异;另一个原因可能是肿瘤可能由多种致癌突变触发,CSC中也可能存在着多种突变,异质性较高。因此,需要进一步提高对CSC特性和肿瘤生物学的认识和理解,未来研发靶向CSC的新药需要采用新型的CSC治疗靶点,要具有靶向CSC的高度特异性,避免对正常干细胞的杀伤和严重的不良反应。

某些热门药物前期临床治疗肿瘤失败的教训还在于,没有正确理解CSC的异质性和可塑性,因而治疗并没有靶向患者体内所有的CSC,并同时干扰阻断相互之间的可塑性转变,导致治疗失败。例如表达Lgr5定义的结肠癌干细胞可由其他癌细胞可塑性再生,Lgr5⁺和Lgr5⁻细胞群均可以再生肿瘤,因此靶向Lgr5⁺结肠癌干细胞的治疗方案几乎注定失败。CSC可主要分为间质型和上皮型CSC,在接受治疗或受恶劣环境影响时发生可塑性转化,增加间质型CSC以增强生存能力。单纯靶向易增殖的上皮型CSC虽可有效抑制肿瘤近期生长,但却更容易引起远期的复发,导致治疗失败。循环和休眠干细胞中活化的信号通路可能不同,增殖的干细胞依赖Wnt信号,而休眠干细胞并不依赖Wnt信号。因此,通过靶向Wnt信号治疗皮肤癌的药物可能可以清除处于细胞周期中增殖的CSC,但不能清除休眠的CSC,也必将导致复发。未来,同时靶向所有CSC的组合治疗或组合药物将有望显示出其非凡的疗效^[61]。

新发展的CSC理论提出了“癌前干细胞”这个新的概念,更值得注意的是,这新概念向传统的肿瘤治愈理念提出了挑战。传统的肿瘤治愈的概念通常是指患者体内所有肿瘤细胞均得到了清除,即便患者再次发生肿瘤,新发的肿瘤也被认为是一个不同于以往肿瘤的一个全新的肿瘤。然而,临床早期肺癌以及一些血液系统肿瘤治疗的经验却表明,“治愈”的肿瘤患者新发的肿瘤虽然不同于原肿瘤,但也具有极为相近的亲缘上的联系。例如,许多治愈的白血病患者仍然会在多年之后再次发生白血病,并且前后两次的癌细胞会拥有大量共同的突变基因。这种已治愈患者的“远期复发”,现在来看,就是由于原来的癌前干细胞并没有从患者体内被消灭,随着长时间扩增并积累到新的突变之后,癌前干细胞又可以发生新的肿瘤^[62]。因此,为了避免这种“远期复发”,未来癌前干细胞也应同时得到有效的治疗。UCKELMANN等^[63]已经进行了有益的尝试,他们在遗传上倾向于发展为AML的小鼠中,通过使用已

被证明在晚期白血病模型中具有抗癌活性的表观遗传药物(VTP-50469)进行早期干预治疗,干扰第二次突变的积累,就可以在AML发生之前拦截癌症,在动物模型上证明了早期治疗癌前干细胞确能够消除白血病前干细胞并延长小鼠的生存期。这些研究提示,未来选择癌症“治愈”性治疗的药物时,也应充分考虑药物是否对于癌前干细胞有效。

靶向CSC的疗法主要旨在控制肿瘤细胞长期增殖、转移、复发和耐药,但无法根除已形成的肿瘤细胞;在单独应用时,对于某些具有较强瞬时增殖能力的子代肿瘤细胞也无效,造成近期疗效并不显著。因此,可能需要将靶向CSC的药物和靶向肿瘤子代细胞的药物组合在一起使用。例如,融合毒素新药SL-401可以同时识别母细胞性浆细胞样树突状细胞瘤(blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm, BPDCN)的CSC和子代肿瘤细胞,其治疗BPDCN具有良好的疗效和安全性,已被FDA授予孤儿药资格和临床新药突破性疗法认定。化疗和放疗可以带来更好的子代肿瘤细胞杀伤抑制效果和近期治疗反应,然而与单一疗法相比,经典化疗和放疗与靶向CSC的新疗法结合后必将产生更好的治疗效果。

深刻认识CSC在肿瘤发生发展中和在临床治疗抵抗、复发和转移中如何发挥其关键作用,寻找CSC特异的表面标志物、异常活化的信号通路、不同于正常细胞和子代肿瘤细胞的代谢模式等治疗靶点,从而特异性靶向CSC治疗肿瘤,这些都已经取得的一些成功,已经为临床迈向彻底治愈肿瘤的最终目标奠定了一块重要的基石。然而,CSC复杂多变的异质性和可塑性也向人们提出了巨大的挑战,未来进一步加深研究者对CSC异质性和可塑性及其如何推动肿瘤发展和抵抗治疗的理解,将会极大地推动研发新的既安全又有效的靶向CSC的治疗策略、手段和药物。

[参考文献]

- [1] GANESH K, MASSAGUÉ J. Targeting metastatic cancer[J]. *Nat Med*, 2021, 27(1): 34-44. DOI:10.1038/s41591-020-01195-4.
- [2] ALVES A L V, GOMES I N F, CARLONI A C, et al. Role of glioblastoma stem cells in cancer therapeutic resistance: a perspective on antineoplastic agents from natural sources and chemical derivatives [J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 206[2021-07-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7992331/>. DOI: 10.1186/s13287-021-02231-x.
- [3] SHEN C, YANG C, XIA B, et al. Long non-coding RNAs: Emerging regulators for chemo/immunotherapy resistance in cancer stem cells[J]. *Cancer Lett*, 2021, 500: 244-252. DOI:10.1016/j.canlet.2020.11.010.
- [4] MITCHELL K, TROIKE K, SILVER D J, et al. The evolution of the cancer stem cell state in glioblastoma: emerging insights into the next generation of functional interactions[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(2): 199-

213. DOI:10.1093/neuonc/noaa259.
- [5] LAPIDOT T, SIRARD C, VORMOOR J, et al. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice[J]. *Nature*, 1994, 367(6464): 645-648. DOI:10.1038/367645a0.
- [6] AL-HAJJ M, WICHA M S, BENITO-HERNANDEZ A, et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(7): 3983-3988. DOI: 10.1073/pnas.0530291100.
- [7] SUVÀ M L, TIROSH I. The glioma stem cell model in the era of single-cell genomics[J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(5): 630-636. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.04.001.
- [8] DRIESSENS G, BECK B, CAAUWE A, et al. Defining the mode of tumour growth by clonal analysis[J/OL]. *Nature*, 2012, 488(7412): 527-530[2021-07-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5553110/>. DOI:10.1038/nature11344.
- [9] SCHEPERS A G, SNIPPERT H J, STANGE D E, et al. Lineage tracing reveals Lgr5⁺ stem cell activity in mouse intestinal adenomas[J]. *Science*, 2012, 337(6095): 730-735. DOI:10.1126/science.1224676.
- [10] ZOMER A, ELLENBROEK S I, RITSMA L, et al. Intravital imaging of cancer stem cell plasticity in mammary tumors[J/OL]. *Stem Cells*, 2013, 31(3): 602-606[2021-07-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3744756/>. DOI:10.1002/stem.1296.
- [11] TIROSH I, VENTEICHER A S, HEBERT C, et al. Single-cell RNA-seq supports a developmental hierarchy in human oligodendroglioma[J]. *Nature*, 2016, 539(7628): 309-313. DOI:10.1038/nature20123.
- [12] CHEN J, LI Y J, YU T S, et al. A restricted cell population propagates glioblastoma growth after chemotherapy[J/OL]. *Nature*, 2012, 488(7412): 522-526[2021-07-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3427400/>. DOI:10.1038/nature11287.
- [13] WALCHER L, KISTENMACHER A K, SUO H Z, et al. Cancer stem cells—origins and biomarkers: perspectives for targeted personalized therapies[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1280. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01280.
- [14] LYTTLE N K, BARBER A G, REYA T. Stem cell fate in cancer growth, progression and therapy resistance[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(11): 669-680. DOI:10.1038/s41568-018-0056-x.
- [15] VETRIE D, HELGASON G V, COPLAND M. The leukaemia stem cell: similarities, differences and clinical prospects in CML and AML [J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(3): 158-173. DOI:10.1038/s41568-019-0230-9.
- [16] SHU X, LIU H Q, PAN Y Z, et al. Distinct biological characterization of the CD44 and CD90 phenotypes of cancer stem cells in gastric cancer cell lines[J]. *Mol Cell Biochem*, 2019, 459(1/2): 35-47. DOI: 10.1007/s11010-019-03548-1.
- [17] PHAN T G, CROUCHER P I. The dormant cancer cell life cycle[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(7): 398-411. DOI:10.1038/s41568-020-0263-0.
- [18] XIONG Q X, LIU B Y, DING M X, et al. Hypoxia and cancer related pathology[J]. *Cancer Lett*, 2020, 486: 1-7. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.05.002.
- [19] SOTIROPOULOU P A, CHRISTODOULOU M S, SILVANI A, et al. Chemical approaches to targeting drug resistance in cancer stem cells [J]. *Drug Discov Today*, 2014, 19(10): 1547-1562. DOI: 10.1016/j.drudis.2014.05.002.
- [20] HU S, FU W Y, LI T, et al. Antagonism of EGFR and Notch limits resistance to EGFR inhibitors and radiation by decreasing tumor-initiating cell frequency[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(380): eaag0339. DOI:10.1126/scitranslmed.aag0339.
- [21] HSU J M, XIA W, HSU Y H, et al. STT3-dependent PD-L1 accumulation on cancer stem cells promotes immune evasion[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1908. DOI:10.1038/s41467-018-04313-6.
- [22] MACCALLI C, RASUL K I, ELAWAD M, et al. The role of cancer stem cells in the modulation of anti-tumor immune responses[J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 53: 189-200. DOI:10.1016/j.semcancer.2018.09.006.
- [23] JONES C L, INGUVA A, JORDAN C T. Targeting energy metabolism in cancer stem cells: progress and challenges in leukemia and solid tumors[J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(3): 378-393. DOI: 10.1016/j.stem.2021.02.013.
- [24] SESSIONS D T, KASHATUS D F. Mitochondrial dynamics in cancer stem cells[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(8): 3803-3816. DOI:10.1007/s00018-021-03773-2.
- [25] LUO M, SHANG L, BROOKS M D, et al. Targeting breast cancer stem cell state equilibrium through modulation of redox signaling[J]. *Cell Metab*, 2018, 28(1): 69-86.e6. DOI:10.1016/j.cmet.2018.06.006.
- [26] LUO M, WICHA M S. Targeting cancer stem cell redox metabolism to enhance therapy responses[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2019, 29(1): 42-54. DOI:10.1016/j.semradonc.2018.10.003.
- [27] JAISWAL S, FONTANILLAS P, FLANNICK J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes[J/OL]. *N Engl J Med*, 2014, 371(26): 2488-2498[2021-07-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4306669/>. DOI:10.1056/NEJMoa1408617.
- [28] VAN EGEREN D, ESCABI J, NGUYEN M, et al. Reconstructing the lineage histories and differentiation trajectories of individual cancer cells in myeloproliferative neoplasms[J/OL]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(3): 514-523. e9[2021-07-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7939520/>. DOI:10.1016/j.stem.2021.02.001.
- [29] LAN X, JÖRG D J, CAVALLI F M G, et al. Fate mapping of human glioblastoma reveals an invariant stem cell hierarchy[J]. *Nature*, 2017, 549(7671): 227-232. DOI:10.1038/nature23666.
- [30] SHLUSH L I, MITCHELL A, HEISLER L, et al. Tracing the origins of relapse in acute myeloid leukaemia to stem cells[J]. *Nature*, 2017, 547(7661): 104-108. DOI:10.1038/nature22993.
- [31] SUN Q, LEE W, MOHRI Y, et al. A novel mouse model demonstrates that oncogenic melanocyte stem cells engender melanoma resembling human disease[J/OL]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5023[2021-07-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6828673/>. DOI: 10.1038/s41467-019-12733-1.
- [32] SISTIGU A, MUSELLA M, GALASSI C, et al. Tuning cancer fate: tumor microenvironment's role in cancer stem cell quiescence and reawakening[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 2166[2021-07-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7609361/>. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02166.
- [33] SANCHO P, BARNEDA D, HEESCHEN C. Hallmarks of cancer stem cell metabolism[J/OL]. *Br J Cancer*, 2016, 114(12): 1305-1312[2021-07-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4984474/>. DOI:10.1038/bjc.2016.152.
- [34] AGLIANO A, CALVO A, BOX C. The challenge of targeting cancer stem cells to halt metastasis[J]. *Semin Cancer Biol*, 2017, 44: 25-42. DOI:10.1016/j.semcancer.2017.03.003.
- [35] LAMBERT A W, WEINBERG R A. Linking EMT programmes to normal and neoplastic epithelial stem cells[J]. *Nat Rev Cancer*,

- 2021, 21(5): 325-338. DOI:10.1038/s41568-021-00332-6.
- [36] STEINBICHLER T B, SAVIC D, DUDÁS J, et al. Cancer stem cells and their unique role in metastatic spread[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 60: 148-156. DOI:10.1016/j.semcancer.2019.09.007.
- [37] JEONG Y, HOANG N T, LOVEJOY A, et al. Role of KEAP1/NRF2 and TP53 mutations in lung squamous cell carcinoma development and radiation resistance[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(1): 86-101. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0127.
- [38] DALERBA P, SAHOO D, PAIK S, et al. CDX2 as a prognostic biomarker in stage II and stage III colon cancer[J/OL]. *N Engl J Med*, 2016, 374(3): 211-222[2021-07-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4784450/>. DOI:10.1056/NEJMoa1506597.
- [39] KUŞOĞLU A, BIRAY AVCİ Ç. Cancer stem cells: a brief review of the current status[J]. *Gene*, 2019, 681: 80-85. DOI: 10.1016/j.gene.2018.09.052.
- [40] GUPTA P B, PASTUSHENKO I, SKIBINSKI A, et al. Phenotypic plasticity: driver of cancer initiation, progression, and therapy resistance[J]. *Cell Stem Cell*, 2019, 24(1): 65-78. DOI: 10.1016/j.stem.2018.11.011.
- [41] ZHENG H P, POMYEN Y, HERNANDEZ M O, et al. Single-cell analysis reveals cancer stem cell heterogeneity in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Hepatology*, 2018, 68(1): 127-140[2021-07-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6033650/>. DOI: 10.1002/hep.29778.
- [42] CHAFFER C L, MARJANOVIC N D, LEE T, et al. Poised chromatin at the ZEB1 promoter enables breast cancer cell plasticity and enhances tumorigenicity[J]. *Cell*, 2013, 154(1): 61-74. DOI: 10.1016/j.cell.2013.06.005.
- [43] TAKEISHI S, NAKAYAMA K I. To wake up cancer stem cells, or to let them sleep, that is the question[J/OL]. *Cancer Sci*, 2016, 107(7): 875-881[2021-07-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4946711/>. DOI:10.1111/cas.12958.
- [44] LIN Y F, HAYNES C M. Metabolism and the UPR(mt)[J]. *Mol Cell*, 2016, 61(5): 677-682. DOI:10.1016/j.molcel.2016.02.004.
- [45] NAJAFI M, MORTEZAEI K, MAJIDPOOR J. Cancer stem cell (CSC) resistance drivers[J]. *Life Sci*, 2019, 234: 116781. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116781.
- [46] MIKKILINENI L, KOCHENDERFER J N. CAR T cell therapies for patients with multiple myeloma[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(2): 71-84. DOI:10.1038/s41571-020-0427-6.
- [47] KINOH H, QUADER S, SHIBASAKI H, et al. Translational nanomedicine boosts anti-PD1 therapy to eradicate orthotopic PTEN-negative glioblastoma[J]. *ACS Nano*, 2020, 14(8): 10127-10140. DOI:10.1021/acsnano.0c03386.
- [48] YADAV A K, DESAI N S. Cancer stem cells: acquisition, characteristics, therapeutic implications, targeting strategies and future prospects[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2019, 15(3): 331-355. DOI:10.1007/s12015-019-09887-2.
- [49] KIM J S, SHIN D H, KIM J S. Dual-targeting immunoliposomes using angioprep-2 and CD133 antibody for glioblastoma stem cells[J]. *J Control Release*, 2018, 269: 245-257. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.11.026.
- [50] YANG L, SHI P, ZHAO G, et al. Targeting cancer stem cell pathways for cancer therapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 8. DOI:10.1038/s41392-020-0110-5.
- [51] SONG K, FARZANEH M. Signaling pathways governing breast cancer stem cells behavior[J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 245[2021-07-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8052733/>. DOI:10.1186/s13287-021-02321-w.
- [52] ZHANG B, JIANG T, SHEN S, et al. Cyclopamine disrupts tumor extracellular matrix and improves the distribution and efficacy of nanotherapeutics in pancreatic cancer[J]. *Biomaterials*, 2016, 103: 12-21. DOI:10.1016/j.biomaterials.2016.06.048.
- [53] IOVINE V, MORI M, CALCATERRA A, et al. One hundred faces of cyclopamine[J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22(12): 1658-1681. DOI: 10.2174/1381612822666160112130157.
- [54] NICKHO H, YOUNESI V, AGHEBATI-MALEKI L, et al. Developing and characterization of single chain variable fragment (scFv) antibody against frizzled 7 (Fzd7) receptor[J/OL]. *Bioengineered*, 2017, 8(5): 501-510[2021-07-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5639855/>. DOI:10.1080/21655979.2016.1255383.
- [55] AN H, KIM J Y, LEE N, et al. Salinomycin possesses anti-tumor activity and inhibits breast cancer stem-like cells via an apoptosis-independent pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 466(4): 696-703. DOI:10.1016/j.bbrc.2015.09.108.
- [56] KARSY M, ALBERT L, MURALI R, et al. The impact of arsenic trioxide and all-trans retinoic acid on p53 R273H-codon mutant glioblastoma[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(5): 4567-4580. DOI: 10.1007/s13277-013-1601-6.
- [57] JONES C L, STEVENS B M, D'ALESSANDRO A, et al. Inhibition of amino acid metabolism selectively targets human leukemia stem cells[J]. *Cancer Cell*, 2018, 34(5): 724-740.e4. DOI:10.1016/j.ccell.2018.10.005.
- [58] CLARA J A, MONGE C, YANG Y Z, et al. Targeting signalling pathways and the immune microenvironment of cancer stem cells - a clinical update[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(4): 204-232. DOI:10.1038/s41571-019-0293-2.
- [59] KUBOTA K, YOSHIOKA H, OSHITA F, et al. Phase III, randomized, placebo-controlled, double-blind trial of motesanib (AMG-706) in combination with paclitaxel and carboplatin in east Asian patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(32): 3662-3670. DOI:10.1200/JCO.2017.72.7297.
- [60] SAYGIN C, MATEI D, MAJETI R, et al. Targeting cancer stemness in the clinic: from hype to hope[J]. *Cell Stem Cell*, 2019, 24(1): 25-40. DOI:10.1016/j.stem.2018.11.017.
- [61] 张蕙雯, 杨婷, 禹卓玥, 等. 抗ENO1抗体联合二甲双胍通过靶向肿瘤干细胞逆转人非小细胞肺癌A549细胞对西妥昔单抗的抵抗[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(3): 239-246. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2021.03.004.
- [62] CLARKE M F. Clinical and therapeutic implications of cancer stem cells [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(23): 2237-2245. DOI: 10.1056/nejmra1804280.
- [63] UCKELMANN H J, KIM S M, WONG E M, et al. Therapeutic targeting of preleukemia cells in a mouse model of NPM1 mutant acute myeloid leukemia[J/OL]. *Science*, 2020, 367(6477): 586-590[2021-07-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7754791/>. DOI: 10.1126/science.aax5863.

[收稿日期] 2021-07-05

[修回日期] 2021-07-16

[本文编辑] 党瑞山, 沈志超