

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.11.013

根除休眠播散肿瘤细胞防止肿瘤转移的潜在治疗药物的研究进展

Research progress in the potential therapeutic drugs for eradicating dormant disseminated tumor cells to prevent tumor metastasis

阙祖俊^a综述; 田建辉^{ab}审阅(上海中医药大学附属市中医医院 a. 肿瘤研究所; b. 肿瘤临床医学中心, 上海 200071)

[摘要] 转移靶器官中休眠的播散肿瘤细胞(DTC)增殖是导致癌症早期根治术后患者临床转移和死亡的关键,因此靶向根除休眠DTC是防止肿瘤转移的重要治疗策略之一,但目前仍缺乏特异性的治疗药物。通过调控NK细胞和CD8⁺T细胞等免疫细胞清除休眠的DTC;靶向抑制细胞存活通路(MAPK和PI3K/AKT/mTOR等)根除休眠DTC;靶向线粒体氧化磷酸化能量代谢途径抑制休眠DTC的存活;羟氯喹靶向抑制细胞自噬或过度激活细胞自噬诱导休眠DTC凋亡等,都可能开发出具有靶向杀伤休眠DTC进而防止肿瘤转移的治疗药物。本文聚焦可靶向根除休眠DTC的潜在治疗药物,以期推动抗肿瘤转移药物的临床转化效率,进而提高癌症患者的临床疗效。

[关键词] 播散肿瘤细胞;肿瘤转移;正虚伏毒;肿瘤细胞休眠;治疗药物

[中图分类号] R730.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)11-1146-06

据国家癌症中心发布的统计资料数据^[1-2]显示,2022年中国癌症新发病例482万,死亡病例260万,均位居全球首位,其中超过半数患者死于肺癌、肝癌、胃癌或结直肠癌。肿瘤转移是导致癌症患者死亡的最主要原因^[3]。例如肺癌,早期患者的5年生存率可达63%,而对于发生远处转移的晚期患者的5年生存率却仅为8%^[4]。因此,早期筛查及术后转移的防治是提高癌症患者总体生存期的关键措施。

癌症患者通常在临床确诊之前,原发灶的肿瘤细胞就已经播散到淋巴结、肺、肝、脑、骨等部位,而这些播散的肿瘤细胞(disseminated tumor cell, DTC)可在原发肿瘤切除后,仍以休眠的形式长期存活于患者体内,并在适宜的条件下(如肿瘤免疫抑制微环境的形成)从休眠期激活为增殖期,进而生长至可被影像学检出的转移灶^[5-6]。因此,靶向根除癌症早期根治术后转移靶器官中的休眠DTC,是防止肿瘤转移发生的重要治疗策略之一。然而,当前临床上仍缺乏一种能够特异性根除休眠DTC进而防治肿瘤转移的治疗药物。为此,前期本研究团队已系统深入地DTC的休眠与存活机制^[7]以及具有休眠特征的DTC体内外研究模型的建立方法进行了综述^[8],本文在此基础上,继续就潜在的可靶向杀伤休眠DTC的治疗药物研究进展进行综述,以期推动特异性抗肿瘤转移药物的开发。

1 调控免疫根除休眠DTC

免疫治疗可以清除休眠的DTC,从而提高癌症治疗的疗效。例如将衰老的癌细胞作为癌症疫苗,

其可激活树突状细胞和细胞毒性T淋巴细胞的反应,从而抑制乳腺癌皮下移植瘤的生长和小鼠肺部休眠DTC的生长^[9]。然而,休眠的DTC不仅可通过下调主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) I类分子的表达来逃避CD8⁺T细胞的识别和攻击,还可通过过表达程序性死亡配体-1(PD-L1)和细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)等来逃避细胞毒性T淋巴细胞介导的杀伤^[10]。MALLADI等^[11]研究发现,具有转移性休眠的H2087-LCC细胞可通过下调NK细胞激活配体膜糖蛋白结合蛋白(membrane glycoprotein UL16 binding protein, ULBP)的表达,从而逃避NK细胞的清除。HU等^[12]研究发现,STING可抑制肺腺癌转移性休眠细胞的重新激活,而STING激动剂苯并噻吩氧丁酸可通过激活肺腺癌细胞中STING和CCL5、CXCL10的表达,促进NK和T细胞的浸润,进而抑制DTC增殖导致的转移灶形成。此外,CD8⁺T细胞与DTC间的距离也是休眠的DTC发生免疫逃避的一个重要因素,当距离大于500 μm时,CD8⁺T细胞就无法有效地清除休眠DTC^[13]。因此,通过增加CD8⁺T细胞的数量,可以有效缩短其与休眠DTC的距离,从而提高免

[基金项目] 国家自然科学基金项目(No. 82174245, No. 82174017);上海市炎症转化病证生物学前沿研究基地项目(No. 2021科技03-12);上海市卫生健康领军人才项目(No. 2022LJ014);第五批全国中医临床优秀人才研修项目(国中医药人教函(2022)1号)

[作者简介] 阙祖俊(1988—),男,博士,副研究员,主要从事中医药抗肿瘤转移的研究。E-mail: zujunq@shutcm.edu.cn

[通信作者] 田建辉, E-mail: tjhhawk@shutcm.edu.cn

疫治疗的效果;通过恢复MHC-I和/或NK细胞配体,并抑制休眠DTC上的免疫检查点蛋白的表达,可能会促使休眠DTC对T细胞和/或NK细胞介导的细胞毒作用重新敏感。在调控免疫上中医药具有独特的优势,其作用具有多靶点、多环节的特点,可提高现有抗肿瘤治疗药物的疗效。

2 靶向存活通路根除休眠DTC

转移靶器官中休眠DTC的存活很大程度上依赖于自身生存信号的增强,如MAPK和PI3K/AKT/mTOR等信号通路的异常激活;而抑制这些信号通路可能是根除休眠DTC的有效方式之一。MCALONEY等^[14]研究发现,骨肉瘤细胞定植于小鼠肺部时,MAPK信号通路被激活,且抗凋亡蛋白MCL1显著上调,然而MEK抑制剂曲美替尼对骨肉瘤细胞的肺转移并无明显的抑制作用,但MCL1抑制剂(AZD5991)单独给药或与化疗药物环磷酰胺联合给药时,都可有效抑制骨肉瘤细胞介导的小鼠肺部转移灶的形成。EL TOUNY等^[15]研究发现,Src抑制剂(AZD0530)可有效防止休眠的乳腺癌细胞增殖激活和转移灶的形成,然而并不能有效地杀死休眠的癌细胞,但与MEK1/2抑制剂(AZD6244)联合处理时,则可诱导大量休眠的乳腺癌细胞凋亡,进而防止了乳腺癌细胞的转移性生长。PEI等^[16]研究发现,同时抑制CHK1和MEK1/2也可有效诱导静止期的多发性骨髓瘤细胞凋亡。此外,整合应激反应(integrated stress response, ISR)蛋白激酶RNA样内质网激酶(protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)是增殖和休眠癌细胞的生存因子,CALVO等^[17]开发出了一种新的临床级PERK抑制剂(HC4),其可选择性杀死静止/缓慢循环的ISR^{high}而不是增殖的ISR^{low}播散性癌细胞,进而显著阻断肿瘤的转移。此外,胰岛素样生长因子1受体信号通路抑制剂林西替尼^[18],Bcl-2/Bcl-X_L抑制剂ABT-737^[19],survivin蛋白抑制剂YM155^[20]等,都具有诱导休眠癌细胞凋亡的作用。上述研究提示,靶向细胞存活通路或存活蛋白的药物可能具有根除休眠DTC的作用,然而其中的大部分药物缺乏特异性,对增殖的癌细胞也具有细胞毒作用。

3 靶向线粒体能量代谢通路根除休眠DTC

3.1 靶向线粒体能量代谢的药物

休眠的肿瘤细胞通常会降低糖酵解途径,而更多地依赖于线粒体氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)来产生能量,这有助于其在低营养和低氧的微环境中存活,并减少能量的消

耗。靶向线粒体能量代谢有可能是一种有效的根除休眠DTC的治疗策略^[21]。BUSCHHAUS等^[22]研究发现,播散到骨髓中处于休眠状态下的雌激素受体阳性(estrogen receptor positive, ER⁺)的乳腺癌细胞严重依赖于OXPHOS和Akt信号通路的激活,当用硫氧还蛋白还原酶(thioredoxin reductase, TrxR)抑制剂D9和Akt抑制剂MK-2206联合给药时,则可优先清除播散性休眠的ER⁺乳腺癌细胞,进而有效地阻断转移瘤的形成。在该研究中,Akt作为细胞存活通路的关键蛋白,其抑制剂在清除休眠DTC中可能也发挥了重要的作用。KONDOH等^[23]通过筛选发现,蛋白激酶C抑制剂UCN-01是一种通过抑制线粒体功能来靶向缓慢增殖或静止期卵巢癌细胞的治疗药物。此外,线粒体解偶联剂ESI-09^[24]和铁螯合剂VLX600^[25]也都具有靶向抑制线粒体功能进而杀伤休眠癌细胞的作用。这些研究结果提示,靶向抑制线粒体能量代谢可能是根除休眠DTC的重要途径,而将其与现有治疗药物联合使用时,有可能会提高临床上肿瘤转移防治的治疗效果。

3.2 靶向其他代谢途径的药物

除了靶向线粒体能量代谢之外,LIU等^[26-27]研究发现,IFN- β 和IFN- γ 可通过激活IDO-Kyn-AhR-p27信号通路,诱导黑色素瘤再生细胞进入休眠状态,而采用1-MT或DMF阻断IDO/AhR代谢通路时,则可打破这种休眠状态,增强IFN- β 和IFN- γ 对休眠的黑色素瘤再生细胞的杀伤作用,进而抑制黑色素瘤的生长。此外,溶酶体积累抑制剂、脂肪酸氧化抑制剂等药物也具有诱导DTC凋亡的作用^[28-29]。CHO等^[30]研究发现,磷酸二酯酶-5(phosphodiesterase type 5, PDE5)抑制剂西地那非可通过促进内质网应激诱导休眠/缓慢增殖的肺癌细胞凋亡。综上,靶向肿瘤细胞能量代谢有可能是有效根除休眠DTC的治疗策略之一,然而一些治疗药物有可能也会对正常细胞的线粒体功能产生不良影响,从而引起不良反应。

4 靶向自噬通路根除休眠DTC

自噬是细胞内一种分解和回收自身成分的过程,对于维持细胞的稳态和生存至关重要。休眠的肿瘤细胞会通过升高自噬水平,使其在营养缺乏、低氧等恶劣的肿瘤微环境中存活。AMPK、mTOR和Beclin 1等信号通路和分子常参与自噬的调控。VERA-RAMIREZ等^[31]在休眠的乳腺癌细胞中发现了高水平的自噬,其中自噬相关基因ATG7是休眠乳腺癌细胞存活和转移性肿瘤生长的重要调控因子,而自噬抑制剂羟氯喹(hydroxychloroquine, HCQ)可通过抑制线粒体自噬,诱导线粒体功能障碍和休眠

的乳腺癌细胞凋亡,进而抑制乳腺癌细胞的肺转移。与此类似,TIAN等^[32]的研究也发现,抑制自噬可诱导休眠的结直肠癌细胞凋亡。此外,FENG等^[33]研究发现,静止期前列腺癌细胞的自噬水平增加,而柴胡皂苷A可通过抑制Akt-mTOR信号通路进一步加剧细胞自噬的发生,进而触发静止期前列腺癌细胞发生凋亡,但对正常增殖的前列腺癌细胞却无明显的细胞毒作用。BLESSING等^[34]研究也发现,ALK抑制剂克唑替尼可通过抑制STAT3的磷酸化和BCL-2信号通路,进一步增强肿瘤细胞的自噬,进而诱导休眠、自噬、耐药的卵巢癌细胞凋亡,抑制卵巢癌的生长。以上研究发现提示,自噬的抑制剂或过度激活剂也具有根除休眠DTC的作用。

肿瘤细胞的自噬通路和细胞存活通路之间存在着相互作用和相互影响的关系,如AMPK的激活可通过抑制mTOR进而激活肿瘤细胞自噬,PI3K/Akt/mTOR信号通路的激活也会抑制肿瘤细胞自噬,而肿瘤细胞也可通过适度的细胞自噬来调节存活通路以维持自身的存活。因此,同时靶向自噬通路和细胞存活通路可能会更有效地根除休眠的DTC。

5 其他潜在的可根除休眠DTC的药物

5.1 靶向肿瘤干细胞的药物

肿瘤干细胞通常处于静止期,其可通过激活抗凋亡信号通路、增强DNA修复能力等,来抵抗化疗和放疗带来的损伤。因此,靶向肿瘤干细胞的治疗药物可能对休眠的DTC也具有根除作用。CÁMARA-SÁNCHEZ等研究^[35]发现,8-羟基喹啉和氯硝柳胺具有选择性抗乳腺癌干细胞的活性,并且能够与紫杉醇协同抑制三阴性乳腺癌细胞移植瘤的生长和肺转

移。HARRINGTON等^[36]研究发现,靶向药物代谢和ROS反应的药物双硫仑和盐霉素具有诱导干细胞样的卵巢癌起始细胞凋亡,进而协同化疗药物预防卵巢癌复发的作用。AZIZI等^[37]研究发现,槲皮素可增强阿霉素对静止的或缓慢循环的乳腺癌干细胞的细胞毒性和凋亡诱导作用。此外,光辉霉素^[38]、比沙可啶^[39]、氯法齐明^[40]、双特异性酪氨酸磷酸化调节激酶1A/1B抑制剂骆驼蓬碱^[41]等都具有诱导肿瘤干细胞凋亡的作用。JIANG等^[42]还构建了一种由多西紫杉醇(docetaxel, DTX)和七肽(heptapeptide, P7)组成的肽-药物偶联物(DTX-P7),其通过特异性地与细胞膜Hsp90结合,主动靶向递送DTX,诱导未折叠蛋白反应和随后的细胞凋亡,同时能够唤醒并杀死休眠的癌症干细胞,最终发挥抑制肺癌生长的作用。上述研究提示,靶向肿瘤干细胞的治疗药物可能也具有根除休眠DTC的作用。

5.2 靶向休眠肿瘤细胞的药物

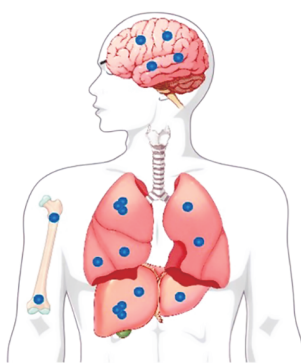
HURST等^[43]发现两个可靶向休眠的微转移瘤的先导化合物DT310和DT320,其可有效减少乳腺癌细胞在小鼠肺部微转移和大转移瘤的形成。TAKAHASHI等^[44]设计并合成了一种模拟抗癌肽的聚合物,其对休眠的前列腺癌细胞具有显著的杀伤作用,通过靶向癌细胞表面的阴离子脂质来破坏癌细胞膜。此外,DNA聚合酶β抑制剂FF-10502^[45]、RNA聚合酶II抑制剂夫拉平度、罗库溴铵和TG02^[46]也都具有诱导休眠肿瘤细胞凋亡的作用。综上,这些药物可能都具有靶向根除休眠DTC的作用,其作用机制与细胞周期的阻断和细胞凋亡信号通路的激活相关。

靶向细胞存活通路的药物:

Bcl-2/Bcl-XL抑制剂: ABT-737
MCL1抑制剂: AZD5991
PERK抑制剂: HC4
IGF-1受体抑制剂: 林司替尼
PDE5抑制剂: 西地那非
survivin抑制剂: YM155
SRC + MEK/2联合抑制剂:
AZD0530+AZD6244
CHK1 + MEK/2联合抑制剂:
AZD7762 + 司美替尼

靶向自噬通路的药物:

HCQ
ALK抑制剂: 克唑替尼
柴胡皂苷A



转移靶器官中休眠的DTC

靶向线粒体能量代谢的药物:

线粒体解偶联剂: ESI-09
蛋白酶C抑制剂: UCN-01
铁螯合剂: VLX600
TrxR抑制剂联合Akt抑制剂: D9+MK-2206

其他靶药物:

8-羟基喹啉, 比沙可啶, 氯苯吩嗪, 双硫仑,
去氢骆驼蓬碱, 夫拉平度, 罗斯科维汀,
光辉霉素, 氯硝柳胺, 盐霉素, 抗癌肽P-5,
DT310, DT320, DTX-P7, FF-10502, TG02

图1 靶向根除休眠DTC的潜在治疗药物

6 结语

本课题组长期聚焦于肺癌转移防治的理论、临

床与基础研究,前期创建了癌症转移亚临床阶段的核心病机“正虚伏毒”理论,认为在肺癌早期术后患者的体内,已经潜伏有影像学不可检出的“伏毒”——循

环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)、DTC和静止期肿瘤细胞等,当免疫衰老和压力应激等因素介导的机体免疫功能紊乱和免疫抑制微环境的形成——“正虚”,会导致转移靶器官中处于静止期的肿瘤细胞增殖激活,进而生长至临床可检出的转移性病灶^[47]。BORRIELLO等^[48]的研究也证实了进入外周循环的CTC和转移靶器官中的DTC都同时具有休眠和干细胞样的特性,这些特性会促进肿瘤的转移和耐药。本课题组前期通过研究也发现,小鼠Lewis肺癌细胞通过血液循环播散到小鼠的肺脏后,可形成肉眼可见的大转移灶,而播散到肝脏后,则以休眠的形式长期潜伏,当耗竭小鼠体内的NK细胞,或者通过压力应激刺激小鼠,则可显著促进肝内休眠DTC的增殖进而导致肝转移灶的爆发^[49],而具有扶正作用的中药复方金复康及其有效组分重楼皂苷VII联合黄芪甲苷IV,则可通过调控NK细胞显著抑制肺和肝转移的发生^[50-51]。此外,研究还发现,处于悬浮状态下的CTC具有休眠和干细胞样的特性,且对化疗药物不敏感,而重楼皂苷VII具有调控p53介导的DNA损伤通路诱导休眠状态下的CTC-TJH-01细胞凋亡的作用^[52],且能通过诱导CTC失巢凋亡进而抑制肺癌的转移^[53]。

尽管学者们已经逐步认识到转移靶器官中休眠的DTC增殖激活是造成临床肿瘤转移发生的关键环节,而靶向根除这些休眠的DTC是有效阻断肿瘤转移的重要治疗策略。然而受限于现有的检测技术,难以在单细胞水平对这些休眠的DTC进行检测,难以评估哪些术后患者需要接受靶向休眠DTC的治疗,以及难以明确治疗药物是在靶向根除休眠DTC阶段发挥作用,而非通过抑制转移瘤的生长而发挥抗肿瘤转移的作用。然而,将靶向根除休眠DTC的治疗药物与现有的临床治疗药物相联合,则有可能突破当前术后转移防治的瓶颈问题,进而显著提高肿瘤患者的生存。

总之,靶向根除休眠的DTC是防止肿瘤转移的重要治疗策略之一。随着对休眠DTC生物学特性的深入了解,以及药物研发技术的不断发展和进步,在不久的将来,相信会有特异性的治疗药物被开发出来,用于靶向根除休眠DTC,进而预防肿瘤转移的发生。

[参 考 文 献]

- BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.
- HAN B F, ZHENG R S, ZENG H M, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47-53. DOI: 10.1016/j.jncc.2024.01.006.
- GERSTBERGER S, JIANG Q W, GANESH K. Metastasis[J]. *Cell*, 2023, 186(8): 1564-1579. DOI: 10.1016/j.cell.2023.03.003.
- SIEGEL R L, GIAQUINTO A N, JEMAL A. Cancer statistics, 2024 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(1): 12-49. DOI:10.3322/caac.21820.
- HU Z, DING J, MA Z C, *et al.* Quantitative evidence for early metastatic seeding in colorectal cancer[J]. *Nat Genet*, 2019, 51(7): 1113-1122. DOI: 10.1038/s41588-019-0423-x.
- CRIST S B, GHAJAR C M. When a house is not a home: a survey of antimetastatic niches and potential mechanisms of disseminated tumor cell suppression[J]. *Annu Rev Pathol*, 2021, 16: 409-432. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032647.
- 阙祖俊, 席志超, 徐宏喜, 等. 播散肿瘤细胞的休眠与存活机制及其在防治实体瘤转移中的作用[J]. *肿瘤防治研究*, 2022, 49(2): 154-158. DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2022.21.0968.
- 阙祖俊, 刘佳君, 田建辉. 具有休眠特征的播散肿瘤细胞体内外研究模型的建立及应用[J]. *肿瘤防治研究*, 2023, 50(11): 1127-1132. DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2023.23.0585.
- LIU Y, PAGACZ J, WOLFGHEHER D J, *et al.* Senescent cancer cell vaccines induce cytotoxic T cell responses targeting primary tumors and disseminated tumor cells[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(2): e005862[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9933761/>. DOI: 10.1136/jitc-2022-005862.
- SAUDEMONT A, QUESNEL B. In a model of tumor dormancy, long-term persistent leukemic cells have increased B7-H1 and B7.1 expression and resist CTL-mediated lysis[J]. *Blood*, 2004, 104(7): 2124-2133. DOI: 10.1182/blood-2004-01-0064.
- MALLADI S, MACALINAO D G, JIN X, *et al.* Metastatic latency and immune evasion through autocrine inhibition of WNT[J]. *Cell*, 2016, 165(1): 45-60. DOI: 10.1016/j.cell.2016.02.025.
- HU J, SÁNCHEZ-RIVERA F J, WANG Z H, *et al.* STING inhibits the reactivation of dormant metastasis in lung adenocarcinoma[J]. *Nature*, 2023, 616(7958): 806-813. DOI: 10.1038/s41586-023-05880-5.
- ADAM-ARTIGUES A, VALENCIA SALAZAR L E, AGUIRRE-GHISO J A. Immune evasion by dormant disseminated cancer cells: a Fermi paradox? [J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(1): 13-15. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.12.017.
- MCALONEY C A, MAKKAWI R, BUDHATHOKI Y, *et al.* Host-derived growth factors drive ERK phosphorylation and MCL1 expression to promote osteosarcoma cell survival during metastatic lung colonization[J]. *Cell Oncol*, 2024, 47(1): 259-282. DOI: 10.1007/s13402-023-00867-w.
- EL TOUNY L H, VIEIRA A, MENDOZA A, *et al.* Combined SFK/MEK inhibition prevents metastatic outgrowth of dormant tumor cells[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(1): 156-168. DOI: 10.1172/JCI70259.
- PEI X Y, DAI Y, YOUSSEFIAN L E, *et al.* Cytokinetically quiescent (G0/G1) human multiple myeloma cells are susceptible to simultaneous inhibition of Chk1 and MEK1/2[J]. *Blood*, 2011, 118(19): 5189-5200. DOI: 10.1182/blood-2011-02-339432.
- CALVO V, ZHENG W, ADAM-ARTIGUES A, *et al.* A PERK-specific inhibitor blocks metastatic progression by limiting integrated stress response-dependent survival of quiescent cancer

- cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(24): 5155-5172. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-1427.
- [18] RAJBHANDARI N, LIN W C, WEHDE B L, *et al.* Autocrine IGF1 signaling mediates pancreatic tumor cell dormancy in the absence of oncogenic drivers[J]. *Cell Rep*, 2017, 18(9): 2243-2255. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.02.013.
- [19] ZEUNER A, FRANCESCANGELI F, CONTAVALLI P, *et al.* Elimination of quiescent/slow-proliferating cancer stem cells by Bcl-XL inhibition in non-small cell lung cancer[J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21(12): 1877-1888. DOI: 10.1038/cdd.2014.105.
- [20] OOKURA M, FUJII T, YAGI H, *et al.* YM155 exerts potent cytotoxic activity against quiescent (G0/G1) multiple myeloma and bortezomib resistant cells *via* inhibition of survivin and Mcl-1[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(67): 111535-111550. DOI: 10.18632/oncotarget.22871.
- [21] ZHANG X N, MILITO A D, DEMIROGLU-ZERGEROGLU A, *et al.* Eradicating quiescent tumor cells by targeting mitochondrial bioenergetics[J]. *Trends Cancer*, 2016, 2(11): 657-663. DOI: 10.1016/j.trecan.2016.10.009.
- [22] BUSCHHAUS J M, HUMPHRIES B A, ECKLEY S S, *et al.* Targeting disseminated estrogen-receptor-positive breast cancer cells in bone marrow[J]. *Oncogene*, 2020, 39(34): 5649-5662. DOI: 10.1038/s41388-020-01391-z.
- [23] KONDOH E, MORI S, YAMAGUCHI K, *et al.* Targeting slow-proliferating ovarian cancer cells[J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(10): 2448-2456. DOI: 10.1002/ijc.24919.
- [24] MAEDA Y, KIKUCHI R, KAWAGOE J, *et al.* Anti-cancer strategy targeting the energy metabolism of tumor cells surviving a low-nutrient acidic microenvironment[J/OL]. *Mol Metab*, 2020, 42: 101093[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7578269/>. DOI: 10.1016/j.molmet.2020.101093.
- [25] FRYKNÄS M, ZHANG X N, BREMBERG U, *et al.* Iron chelators target both proliferating and quiescent cancer cells[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 38343[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5141479/>. DOI: 10.1038/srep38343.
- [26] LIU Y Y, LIANG X Y, YIN X N, *et al.* Blockade of IDO-kynurenine-AhR metabolic circuitry abrogates IFN- γ -induced immunologic dormancy of tumor-repopulating cells[J/OL]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15207[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5436221/>. DOI: 10.1038/ncomms15207.
- [27] LIU Y Y, LV J D, LIU J Y, *et al.* STAT3/p53 pathway activation disrupts IFN- β -induced dormancy in tumor-repopulating cells[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(3): 1057-1073. DOI: 10.1172/JCI96329.
- [28] HAMPSCH R A, WELLS J D, TRAPHAGEN N A, *et al.* AMPK activation by metformin promotes survival of dormant ER⁺ breast cancer cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(14): 3707-3719. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0269.
- [29] ZANGROSSI M, CHAKRAVARTY P, ROMANI P, *et al.* A lung organotypic coculture reveals a role for TFEB-lysosomal axis in the survival of disseminated dormant cancer cells[J/OL]. *Cancers*, 2021, 13(5): 1007[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7957585/>. DOI: 10.3390/cancers13051007.
- [30] CHO J, MIN H Y, LEE H J, *et al.* RGS2-mediated translational control mediates cancer cell dormancy and tumor relapse[J/OL]. *J Clin Invest*, 2023, 133(10): e171901[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10178829/>. DOI: 10.1172/JCI171901.
- [31] VERA-RAMIREZ L, VODNALA S K, NINI R, *et al.* Autophagy promotes the survival of dormant breast cancer cells and metastatic tumour recurrence[J/OL]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1944[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5964069/>. DOI: 10.1038/s41467-018-04070-6.
- [32] TIAN X D, HE Y C, QI L S, *et al.* Autophagy inhibition contributes to apoptosis of PLK4 downregulation-induced dormant cells in colorectal cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(9): 2817-2834. DOI: 10.7150/ijbs.79949.
- [33] FENG J L, XI Z C, JIANG X, *et al.* Saikosaponin A enhances Docetaxel efficacy by selectively inducing death of dormant prostate cancer cells through excessive autophagy[J/OL]. *Cancer Lett*, 2023, 554: 216011[2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36442771/>. DOI: 10.1016/j.canlet.2022.216011.
- [34] BLESSING A M, SANTIAGO-O'FARRILL J M, MAO W Q, *et al.* Elimination of dormant, autophagic ovarian cancer cells and xenografts through enhanced sensitivity to anaplastic lymphoma kinase inhibition[J]. *Cancer*, 2020, 126(15): 3579-3592. DOI: 10.1002/encr.32985.
- [35] CÁMARA-SÁNCHEZ P, DÍAZ-RIASCOS Z V, GARCÍA-ARANDA N, *et al.* Selectively targeting breast cancer stem cells by 8-quinolinol and niclosamide[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11760[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9570236/>. DOI: 10.3390/ijms231911760.
- [36] HARRINGTON B S, OZAKI M K, CAMINEAR M W, *et al.* Drugs targeting tumor-initiating cells prolong survival in a post-surgery, post-chemotherapy ovarian cancer relapse model[J/OL]. *Cancers*, 2020, 12(6): 1645[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7352549/>. DOI: 10.3390/cancers12061645.
- [37] AZIZI E, FOULADDEL S, KOMEILI MOVAHHED T, *et al.* Quercetin effects on cell cycle arrest and apoptosis and doxorubicin activity in T47D cancer stem cells[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2022, 23(12): 4145-4154. DOI: 10.31557/APJCP.2022.23.12.4145.
- [38] VANNER R J, REMKE M, GALLO M, *et al.* Quiescent sox2(+) cells drive hierarchical growth and relapse in sonic hedgehog subgroup medulloblastoma[J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(1): 33-47. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.05.005.
- [39] ZENIOU M, FÈVE M, MAMERI S, *et al.* Chemical library screening and structure-function relationship studies identify bisacodyl as a potent and selective cytotoxic agent towards quiescent human glioblastoma tumor stem-like cells[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0134793[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4536076/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0134793.
- [40] KUMAR H, CHATTOPADHYAY S, DAS N, *et al.* Leprosy drug clofazimine activates peroxisome proliferator-activated receptor- γ and synergizes with imatinib to inhibit chronic myeloid leukemia cells[J/OL]. *Haematologica*, 2020, 105(4): 971-986. DOI: 10.3324/haematol.2018.194910.
- [41] ANTONICA F, SANTOMASO L, PERNICI D, *et al.* A slow-cycling/quiescent cells subpopulation is involved in glioma invasiveness[J/OL]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4767[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9378633/>. DOI: 10.1038/s41467-022-32448-0.
- [42] JIANG Y, HUANG W, SUN X J, *et al.* DTX-P7, a peptide-drug conjugate, is highly effective for non-small cell lung cancer[J/OL].

- J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 73[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9164557/>. DOI: 10.1186/s13045-022-01274-8.
- [43] HURST R E, HAUSER P J, YOU Y, *et al.* Identification of novel drugs to target dormant micrometastases[J/OL]. BMC Cancer, 2015, 15: 404[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4434572/>. DOI: 10.1186/s12885-015-1409-4.
- [44] TAKAHASHI H, YUMOTO K, YASUHARA K, *et al.* Anticancer polymers designed for killing dormant prostate cancer cells[J/OL]. Sci Rep, 2019, 9(1): 1096[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6355926/>. DOI: 10.1038/s41598-018-36608-5.
- [45] MIMA S, KAKINUMA C, HIGUCHI T, *et al.* FF-10502, an antimetabolite with novel activity on dormant cells, is superior to gemcitabine for targeting pancreatic cancer cells[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2018, 366(1): 125-135. DOI: 10.1124/jpet.118.248740.
- [46] PALLIS M, BURROWS F, WHITTALL A, *et al.* Efficacy of RNA polymerase II inhibitors in targeting dormant leukaemia cells[J/OL]. BMC Pharmacol Toxicol, 2013, 14: 32[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3685571/>. DOI: 10.1186/2050-6511-14-32.
- [47] 田建辉, 罗斌, 阙祖俊, 等. 癌症转移亚临床阶段核心病机“正虚伏毒”学说[J]. 上海中医药杂志, 2021, 55(10): 1-3, 13. DOI: 10.16305/j.1007-1334.2021.2105080.
- [48] BORRIELLO L, COSTE A, TRAUB B, *et al.* Primary tumor associated macrophages activate programs of invasion and dormancy in disseminating tumor cells[J/OL]. Nat Commun, 2022, 13(1): 626[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8811052/>. DOI: 10.1038/s41467-022-28076-3.
- [49] YU P, ZHANG L, TIAN J H, *et al.* NK cell depletion promotes liver metastasis of lung cancer cells[J]. Acta Biochim Biophys Sin, 2024, 56(2): 323-326. DOI: 10.3724/abbs.2023266.
- [50] QUE Z J, YAO J L, ZHOU Z Y, *et al.* Jinfukang inhibits lung cancer metastasis by upregulating CX3CL1 to recruit NK cells to kill CTCs [J/OL]. J Ethnopharmacol, 2021, 275: 114175[2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33933571/>. DOI: 10.1016/j.jep.2021.114175.
- [51] 于盼, 田建辉, 陆鑫熠, 等. 基于“正虚伏毒”理论探讨金复康有效组分调控NK细胞功能抑制Lewis肺癌细胞的转移[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2023, 30(11): 957-964. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.11.004.
- [52] 上官文姬, 于盼, 钱芳芳, 等. 重楼皂苷VII通过DNA损伤介导的p53信号通路诱导肺腺癌循环肿瘤细胞凋亡[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(7): 849-855. DOI: 10.7661/j.cjim.20220606.018.
- [53] QUE Z J, LUO B, YU P, *et al.* Polyphyllin VII induces CTC anoikis to inhibit lung cancer metastasis through EGFR pathway regulation [J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(16): 5204-5217. DOI: 10.7150/ijbs.83682.

[收稿日期] 2024-07-20

[修回日期] 2024-10-27

[本文编辑] 向正华