中国科学: 生命科学 2026 年 第 56 卷 第 4 期: 782 ~ 800
SCIENTIA SINICA Vitae lifecn.scichina.com
《中国科学》杂志社 SCIENCE CHINA PRESS
评 述 中国知名大学及研究院所专栏 复旦大学生命科学学院100周年专题

靶向肿瘤干细胞阿喀琉斯之踵

黄梦林, 肖冰燕, 王燕苗, 唐晓宇, 王月桐, 侯宪玉*

复旦大学生命科学学院, 上海 200030
* 联系人, E-mail: stevenhou@fudan.edu.cn

收稿日期: 2025-08-16; 接受日期: 2025-11-06; 网络版发表日期: 2026-03-06
国家自然科学基金(批准号: 2023YFA1800202, 2024YFA1306000)资助

摘要 随着肿瘤细胞异质性及可塑性相关研究的不断深入, 肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)假说已逐渐被越来越多的肿瘤研究者所接受. CSCs作为一群具有自我更新和强可塑性能力的细胞亚群, 在肿瘤形成、转移、耐药、复发和免疫抑制性微环境中起到重要作用. 近期研究揭示了CSCs与微环境内细胞间互作的复杂过程. CSCs与CSCs微环境的重塑与互作, 以及基于靶向CSCs的肿瘤治疗措施, 已成为CSCs生物学研究的前沿领域. 本文系统综述现阶段CSCs的基本特征及重要功能、CSCs微环境重塑与细胞互作, 以及针对CSCs和调控CSCs微环境的靶向干预措施的最新进展.

关键词 肿瘤干细胞, 肿瘤免疫互作, 靶向肿瘤干细胞

肿瘤复发、转移及治疗抵抗是临床肿瘤学面临的核心挑战, 传统肿瘤进化模型在阐释这些恶性行为的生物学机制方面存在局限. 在这一背景下, 肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)理论为理解肿瘤生物学提供新的视角. 该理论认为, CSCs是一类具有自我更新能力和多向分化潜能的细胞亚群, 在肿瘤的发生、发展、耐药性产生及复发过程中发挥关键作用[1]. CSCs的核心功能包括介导肿瘤起始、促进治疗抵抗和驱动远处转移[2].

然而, 该领域仍存在诸多争议, 包括CSCs的细胞起源、特异性表面标志物的鉴定以及其在不同类型肿瘤中的普适性等问题[3]. 近年来, 研究重点已经从对CSCs的孤立分析, 转向探索其与肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)之间的动态互作. 尤其值得关注的是, CSCs与免疫细胞之间形成复杂的双向调控网络. 这种共生关系不仅是CSCs维持其干性的关键, 也是塑造免疫抑制微环境、促进肿瘤免疫逃逸的核心机制[4].

基于上述认识, 本综述旨在系统梳理CSCs的核心特征与功能, 深入探讨其与免疫微环境之间的相互作用网络, 并评述靶向CSCs及其生态位(包括相关免疫联合治疗策略)的最新进展, 以期为克服肿瘤耐药与复发提供新的视角.

1 肿瘤干细胞的定义

肿瘤干细胞是指一类具有自我更新、分化潜能和肿瘤形成能力的细胞, 通常被认为是肿瘤发生、进展和转移的关键驱动因素. Al-Hajj等人[5]首次通过实验

引用格式: 黄梦林, 肖冰燕, 王燕苗, 等. 靶向肿瘤干细胞阿喀琉斯之踵. 中国科学: 生命科学, 2026, 56: 782–800
Huang M L, Xiao B Y, Wang Y M, et al. Targeting the Achilles' heel of cancer stem cells (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2026, 56: 782–800, doi: 10.1360/SSV-2025-0271

© 2026《中国科学》杂志社 www.scichina.com
https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0271

确定乳腺癌中具有肿瘤形成潜力的细胞群体, 并提出肿瘤干细胞的概念.

CSCs概念经历从形态学猜想到分子机制验证的演进, 单细胞组学、活体成像与空间多组学等技术的融合, 正推动该理论从静态层级模型向动态生态系统范式转变, 为靶向CSCs提供新思路.

1.1 肿瘤干细胞的核心特征

CSCs的生物学特征具有高度异质性, 其核心属性涵盖分子标志物、信号通路、代谢模式、微环境依赖性及基因组不稳定性等多个层面(图1). 近年研究通过单细胞组学、空间转录组及功能基因组学技术, 揭示这些特征的动态调控网络及其临床意义.

1.1.1 分子标志物特征: 多维度鉴定与功能验证

CSCs的分子标志物涵盖表面蛋白、转录因子及表观遗传修饰等多层次特征. 经典表面标志物, 例如CD44通过激活PI3K/AKT信号促进肿瘤转移[6], 而CD133通过脂筏结构富集Wnt通路成分(如LRP6), 增强β-catenin信号转导[7]. 此外, ABC转运蛋白家族(如ABCB1, ABCG2)参与药物外排与耐药性形成, 已被认为是CSCs的重要生物标志物. 研究表明, ABC转运蛋白不仅通过增强肿瘤细胞对化疗药物的耐药性, 还可能通过调节细胞内外的药物平衡, 支持肿瘤干细胞的存活与扩增[8].

上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)是另一个重要的CSCs标志物, 参与细胞间黏附、增殖及信号转导. EpCAM的高表达与CSCs的自我更新及肿瘤的侵袭性密切相关[9]. 醛脱氢酶家族(aldehyde dehydrogenases, ALDHs)是一组与细胞代谢密切相关的酶,能通过反映CSCs的干性及代谢特征来帮助肿瘤干细胞的鉴定[10]. 醛脱氢酶1(aldehyde dehydrogenase 1, ALDH1), 尤其在乳腺癌和卵巢癌等肿瘤中被广泛用于标记具有干细胞特性的细胞群体, 可通过代谢酮类物质调控细胞内的氧化还原平衡, 帮助干细胞抵抗氧化压力和药物诱导的损伤[11].

此外, 多项研究证实多种细胞表面标志物在特定类型肿瘤干细胞中的特异性表达. CD117在胰腺癌和肝癌干细胞中特异性表达[12]; CD66c则被认为是胰腺癌和结直肠癌干细胞的标志物[13,14]; 而CD166则在结直肠癌及前列腺癌干细胞中特异性表达[15,16]; CD24是一种相对广泛的肿瘤干细胞标志物, 在胰腺癌、肝癌、胃癌、乳腺癌干细胞中均有表达[17]. 还有些膜蛋白显示出较强的癌种特异性, 例如CD29及CD176特异性表达于乳腺癌干细胞[18]; CD20特异性表达于黑色素瘤干细胞[19].

值得关注的是, 功能性标志物组合在识别具有特定生物学行为的肿瘤干细胞亚群中显示出重要价值, 例如, $LGR5^{+}EPCAM^{-}$标志物界定的细胞亚群在结直肠癌中显示出化疗抵抗特性, 其机制与Wnt通路配体R-spondin的自分泌相关[20]. 基于多个标志物的联合使用, 不仅有助于更精准地鉴定CSCs, 还为肿瘤的早期诊断和靶向治疗提供新的思路.

1.1.2 信号通路异常: 交互网络

CSCs的干性维持依赖多条信号通路的协同激活. Wnt/β-catenin通路的异常活化在结直肠癌中尤为突出, *APC*基因的缺失会导致$LGR5^{+}$干细胞群体的显著扩增[21]. Notch与Hedgehog通路在胶质瘤中形成交叉调控网络: GLI2(Hedgehog下游转录因子)直接结合*HES1* (Notch靶基因)启动子, 形成正反馈环路[22]. 新兴调控轴如Hippo-YAP/TAZ通路在微环境调控中发挥核心作用. 胰腺癌中, 基质刚度通过整合素-FAK信号激活YAP, 进而诱导*OCT4*和*SOX9*的表达[23]. 在胰腺癌中, JAK-STAT3信号通路在肿瘤微环境介导的癌症干性调控中起着关键作用. 研究表明, IL-6通过其受体gp130激活STAT3, 促进*ALDH1A1*的表达[24], 从而促进肿瘤的发生和发展. CSCs的休眠状态与治疗抵抗和复发密切相关, 其关键调控通路包括诱导细胞周期停滞的TGF-β/BMP信号[25], 以及作为休眠关键调控因子的NR2F1(通过抑制*SOX2*/*OCT4*等干性基因维持休眠状态)[26].

1.1.3 代谢重塑

CSCs的代谢呈现高度可塑性. 尽管传统观点认为其依赖糖酵解(Warburg效应), 但近年研究发现, 在反向Warburg效应中, 肿瘤干细胞通过释放活性氧(reactive oxygen species, ROS)诱导肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)进行有氧糖酵解并产生乳酸以支持肿瘤的生长和进展[27]. 这些代谢产物如乳酸和丙酮酸可通过单羧酸转运蛋白(monocarboxylate transporters, MCTs)被癌细胞摄取, 并进入三

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0271

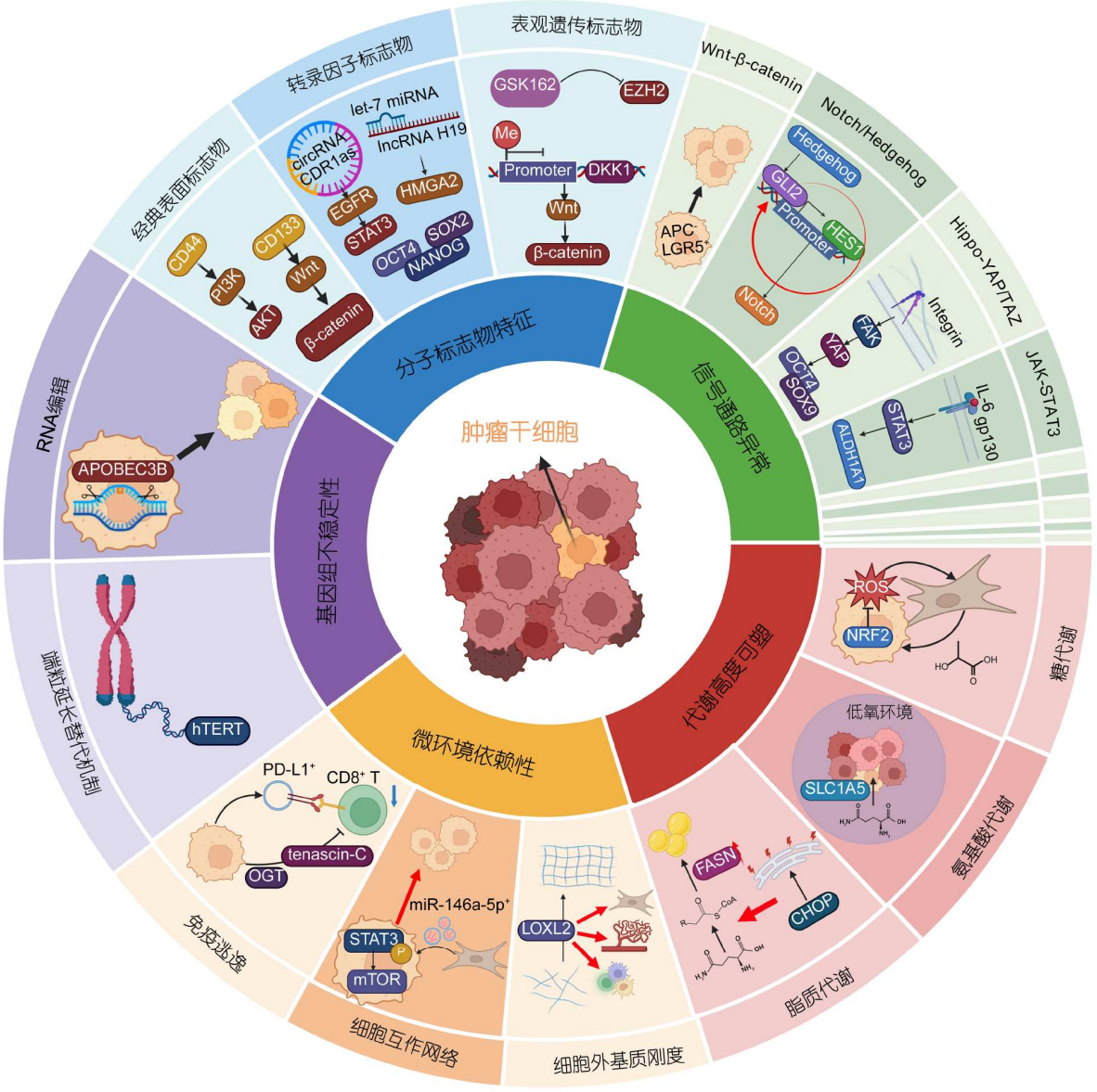


图 1 肿瘤干细胞特征
Figure 1 Characteristics of CSCs

羧酸循环，通过氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)高效生成ATP，从而为肿瘤干细胞的自我更新和转移提供能量支持，完整呈现代谢支持的双向性. 氨基酸代谢方面，胶质瘤CSCs依赖SLC1A5转运谷氨酰胺，以适应低氧环境[28]. 此外脂质代谢也具有重要作用. 脂质代谢中的脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FASN)在CSCs中高表达，通过促进脂肪酸的合成来支持肿瘤的生长和进展[29].

1.1.4 微环境依赖性: 生态位调控与双向互作

缺氧微环境通过缺氧诱导因子1α(HIF-1α)调控CSCs的干性. 乳腺癌中，HIF-1α诱导甲基转移酶METTL3表达，通过m^{6}A修饰增强*SOX2* mRNA稳定性，进而维持干细胞特性[30]. 细胞外基质(extracellular matrix, ECM)刚度则通过机械信号影响CSCs. 肝癌中LOXL2介导的胶原交联会增加基质刚度，进而促进CAFs的激活、血管生成以及免疫细胞的招募等[31].

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0271

细胞互作网络是CSCs维持的关键. CAFs通过分泌携带miR-146a-5p的外泌体激活STAT3/mTOR信号轴, 显著增强结直肠癌细胞的干性特征并诱导化疗耐药[32]. 免疫逃逸方面, CSCs分泌的外泌体可通过携带PD-L1抑制$CD8^+$ T细胞功能, 并通过递送OGT或tenascin-C等分子直接或间接抑制T细胞活性[32].

1.1.5　基因组不稳定性: 驱动与耐受的双重机制

CSCs通过端粒酶(telomerase)激活或端粒延长替代机制(alternative lengthening of telomeres, ALT)维持复制永生. *ATRX*/*DAXX*突变通过破坏染色质重塑, 诱导端粒复制应激和ALT途径的激活, 进而促进肿瘤的侵袭性生长[33]. APOBEC3B[34]通过RNA编辑(如介导长链非编码RNA NEAT1和MALAT1的C>U编辑)促进乳腺癌异质性形成. 这种异质性可能通过增强肿瘤细胞的适应性和多样性, 间接驱动克隆演化[35].

1.2　肿瘤干细胞的核心功能

1.2.1　致癌性

CSCs的核心功能之一是其独特的致瘤性, 表现为极低数量的CSCs即可启动肿瘤发生并维持长期生长. 经典研究模型(如免疫缺陷小鼠移植)证实, 仅需少量CSCs即可形成肿瘤, 而同等数量的非肿瘤干细胞则完全丧失成瘤能力.

1.2.2　驱动肿瘤异质性

CSCs通过不对称分裂和表观遗传调控的双重机制, 主导肿瘤异质性的形成. 不对称分裂使CSCs能够生成功能各异的分化亚群. 在结直肠癌中, CSCs通过miR-34a与长链非编码RNA Lnc34a的相互作用调控不对称分裂, 导致分化亚群的形成[36,37]. 这种动态调控不仅维持CSCs的干性, 还通过分化形成功能各异的子代细胞(如高增殖性细胞或耐药性细胞), 加剧肿瘤内部的异质性.

1.2.3　转移与侵袭

肿瘤干细胞的动态可塑性和循环播散能力是驱动肿瘤转移和侵袭的核心机制. 上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)作为肿瘤细胞获得迁移和侵袭特性的关键过程, 其可塑性调控与肿瘤干细胞特性密切相关. 值得注意的是, EMT并非单向过程, 肿瘤干细胞可通过表观遗传重编程在间质与上皮表型间动态转换, 形成转移过程中的异质性群体[38,39].

循环肿瘤干细胞(circulating tumor stem cells)作为癌症血行转移的“种子”, 其存活与定植能力依赖于独特的表观遗传适应机制. 处于转移性休眠状态的肿瘤干细胞可通过NR2F1介导的H3K27me3和H3K4me3标记富集, 维持*SOX9*和*RARβ*基因的转录抑制, 从而在远端器官(如骨髓)中长期潜伏[26]. EMT的可塑性调控与循环肿瘤干细胞的适应性表观重编程共同构成肿瘤转移的分子基础, 深入解析其机制将为开发靶向肿瘤干细胞的抗转移疗法提供新方向.

1.2.4　治疗抵抗与免疫逃逸

CSCs通过多维度分子机制介导治疗抵抗, 其化疗耐药性主要依赖于ABC转运蛋白家族(如ABCG2)介导的药物外排作用. 乳腺癌CSCs中高表达的ALDH1不仅可作为干性标志物, 还可通过调控氧化还原稳态协同ABCG2增强化疗药物外排能力, 导致治疗失败[40]. 其次, CSCs通过异常激活DNA损伤应答(DNA-damage response, DDR)信号实现生存优势: 胶质母细胞瘤CSCs中PRC2介导的H3K27me3修饰通过表观沉默促凋亡基因(如*BAX*)进一步维持放疗后克隆存活[41]. 而放疗抵抗的机制涉及CSCs内DNA损伤修复能力的增强[42], 如HIF1α通过STAT3通路上调同源重组修复关键蛋白(RAD51等). 免疫逃逸机制则呈现多层次调控特征, CSCs通过TGFβ信号诱导CD80表达, 直接结合CTLA4驱动$CD8^+$ T细胞耗竭[43], 同时WNT-β-catenin通路活化抑制趋化因子CCL4分泌并上调PD-L1/B7-H3, 形成免疫排斥表型[44]; 在代谢方面, CSCs的高糖酵解活性导致乳酸积累, 通过抑制$CD8^+$ T细胞功能、促进Tregs分化及MDSCs扩增重塑免疫抑制微环境[45,46].

1.2.5　复发与休眠调控

CSCs因其自我更新、多向分化及耐药特性, 成为肿瘤治疗后复发的核心驱动因素. 传统化疗和放疗虽能杀伤大部分肿瘤细胞, 但CSCs通过多种机制(如ALDH[47])逃逸清除, 最终导致疾病复发.

与病毒潜伏感染类似, 癌细胞在应激条件下可进入休眠状态, 显著降低治疗敏感性. 研究表明, 肿瘤干细胞的休眠特性是导致转移和治疗抵抗的关键因

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0271

素[48]. 尽管机体免疫监视能识别危险信号并触发癌细胞的清除机制, 但在代谢异常、缺氧等微环境压力下, 肿瘤干细胞通过激活抗凋亡通路、增强失巢凋亡抵抗、提高DNA修复能力以及进入休眠状态等适应性改变, 使其存活率呈指数级上升[49]. 从分子机制来看, 肿瘤微环境中的缺氧条件和活性氧簇可特异性激活肿瘤干细胞相关信号通路, 不仅促进癌细胞存活, 还维持其干性特征. 这些肿瘤干细胞又能分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和趋化因子CXCL12等促血管生成因子, 通过重塑转移前微环境, 诱导肿瘤干细胞向可逆性休眠表型转化, 这一过程对播散性肿瘤细胞的长期存活和肿瘤复发具有决定性作用[50].

1.3 肿瘤干细胞争议

肿瘤干细胞的鉴定技术中仍存在一些争议, 主要包含技术优化及实践应用两方面. 在鉴定技术优化方面, 首先, 包括细胞外基质及其他成分的复杂肿瘤微环境会对肿瘤内各种基因及通路(包括前述标志膜蛋白)的表达产生复杂影响. 此外, 当前常规方法需要将肿瘤组织消化后重悬成单细胞悬液以进行后续流式分选和细胞皮下移植, 这一过程必然会影响甚至破坏肿瘤与微环境之间的相互作用, 因而可能导致流式检测或移植瘤结果的不准确性, 可能难以复现适合肿瘤干细胞生长的生态位(niche)状态[51]. 此外, 对于前述细胞标志物也存在一定争议, 例如CD44存在多种亚型, 有研究报道可能仅有CD44v这一亚型与细胞干性相关[52]. 同时, 在一些研究中显示, 前述标志物阳性细胞比例(11%~35%)与功能性成瘤实验数据(常需约一万个未分选细胞才能成瘤, 提示CSCs频率可能在~0.01%)之间存在显著矛盾, 也提示研究者单纯依赖肿瘤干细胞阳性标志物鉴定CSCs的方式存在局限性, 亟待更深入的研究[5].

在临床应用及实践方面, 一些被广泛使用的肿瘤干细胞标志物和临床预后没有良好的相关性. 虽然在脑肿瘤中, 研究人员发现CD133与不良预后相关[53], 但有研究表明, 脑胶质瘤中CD133阴性的肿瘤细胞与阳性细胞的胶质纤维酸性蛋白染色水平没有差异, 且CD133阴性的肿瘤细胞也表现出典型的干细胞表型[54]. 此外, 靶向肿瘤干细胞的药物疗法因为显著的药物毒性及不同肿瘤干性通路之间的代偿作用而无明显效果[55], 而一些常见的药物靶向性治疗甚至可能导致非肿瘤干细胞获得干细胞表型[56], 增加治疗难度.

2 肿瘤干细胞与免疫细胞的互作

肿瘤微环境中CSCs与免疫细胞间存在拮抗与协同并存的双向互作(表1), 其动态平衡深刻影响肿瘤命运[57].且CSCs可通过主动策略来削弱免疫攻击或塑造有利于自身的免疫抑制微环境, 从而实现免疫逃逸.

2.1 DC细胞

树突状细胞(dendritic cells, DCs)作为专职抗原呈递细胞, 在抗肿瘤免疫应答中扮演核心角色. DCs通过摄取、加工肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen, TAA)或肿瘤特异性抗原(tumor-associated antigen, TSA), 经MHC-Ⅰ/Ⅱ分子呈递给T细胞, 并上调共刺激分子(如CD80, CD86)的表达及分泌细胞因子(如IL-12), 从而有效激活初始T细胞分化为细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTLs)和辅助T细胞(helper T cells, Th), 驱动特异性抗肿瘤免疫反应或者免疫耐受[58].

近年研究表明, DCs可能直接靶向并抑制肿瘤干细胞. DCs能够识别CSCs表达的特定抗原, 激活针对CSCs的特异性T细胞反应. cDC1亚群在此过程中发挥核心作用, 其高效的交叉呈递能力将CSCs抗原呈递给$CD8^+$ T细胞, 驱动其分化为CTLs, 通过分泌穿孔素和颗粒酶B直接杀伤CSCs[58]. 值得注意的是, 靶向CSCs的代谢脆弱性可将其转化为“内源性疫苗”. 研究表明, 消融CSCs中关键的脂质代谢调节因子ADP-核糖基化因子1(ADP-ribosylation factor 1, Arf1), 可诱导线粒体缺陷和内质网应激, 最终导致细胞坏死并释放损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)[59]. 这些DAMPs(如HMGB1、氧化低密度脂蛋白oxLDL、基因组DNA)在肿瘤微环境中形成“超级信号复合物”, 强力募集并激活DCs[59,60]. 激活的DCs同时触发NF-κB、NLRP3炎性体及cGAS-STING通路, 大量分泌CCL5, IL-1β, Ⅰ型干扰素(interferon, IFN)和CXCL10等效应分子, 显著促进DCs成熟、交叉呈递活化、T细胞(尤其是$CD8^+$ T细胞)的肿瘤浸润和干性维持, 从而引发强大的抗肿瘤免疫应答[59,60]. 在多种癌症模型中, 敲除Arf1通路不仅直接杀死CSCs, 还能将

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0271

表 1　肿瘤干细胞与免疫细胞互作

Table 1　The crosstalk of cancer stem cells with immune cells

免疫细胞类型		免疫细胞对CSCs的作用	核心机制	CSCs的免疫逃逸	核心机制	参考文献
DCs		抑制: 启动特异性免疫	交叉呈递CSCs抗原	抑制DCs分化和形成 干扰抗原提呈	分泌FGL2, 抑制NF-κB/STAT/p38通路 下调MHC-Ⅰ/TAP1; 利用HLA-G抑制共刺激分子	[19,58,61~64]
T细胞	CTLs	抑制: 直接杀伤CSCs	识别CSCs特异性抗原, 并通过穿孔素/颗粒酶B、FasL-Fas通路诱导凋亡	避免识别与激活 诱导CTLs耗竭	下调MHC-Ⅰ类分子; 异常上调CD80削弱共刺激信号 高表达PD-L1, CTLA-4配体; 分泌抑制性外泌体; 缺氧诱导; 诱导EMT、招募免疫抑制细胞	[43,45,65~74]
	Th1	抑制	分泌IFN-γ和TNF-α, 激活抗肿瘤免疫	CSCs及其生态位抑制Th1功能	通过缺氧, 分泌TGF-β, IL-10等抑制Th1	[81~83]
	Th2	促进	分泌IL-4, 可能增强CSCs干性	未报道	未报道	[84]
	Th17	双向(环境依赖)	分泌VEGF和IL-6分泌IL-17等促进CSCs 在特定癌症中招募细胞毒性免疫细胞抑制CSCs	驱动IL17极化	通过TGF-β和IDO1诱导Treg/Th17表型转换	[57,85~88]
	Tregs	促进: 驱动干性维持并塑造免疫抑制微环境	分泌TGF-β, CCL17/22; 上调VEGF	招募与诱导Tregs	分泌CCL5; 通过外泌体递送FOXP3; 通过IDO代谢激活Tregs	[91~96]
巨噬细胞	M1型	抑制	分泌TNF-α, ROS	促进巨噬细胞浸润	分泌CCL2/3/5, Periostin, FSTL1等	[97~100]
	M2型	促进	分泌IL-10, VEGF	诱导巨噬细胞M2型极化	分泌IL-6, TGF-β1, 乳酸等	[97,98,101~103]
NK		抑制: 直接杀伤CSCs	识别NKG2D配体	抑制NK细胞毒性	缺氧环境激活FADS1/DDA代谢轴	[104,106]
		抑制: 抑制CSCs干性基因表达	分泌IFN-γ	削弱NK识别与信号	下调NKp46, NKG2D; 上调HLA-G或分泌sULBP2	[96,104,105]
MDSCs		促进	分泌IL-6, TGF-β等维持干性与恶性进展; 驱动EMT促CSCs侵袭与转移	CSCs招募MDSCs CSCs诱导MDSCs分化	分泌CCL20, GM-CSF, PGE2等 代谢调节	[46,107~109]
中性粒细胞	N1型	抑制	释放ROS, TNF-α等	招募中性粒细胞	分泌CXCL1/2等趋化因子	[110,112]
	N2型	促进	分泌IL-6, IL-17等; 激活CSCs EMT	诱导N2型极化	通过外泌体等介质	[111~115]

垂死的CSCs转化为有效的治疗性疫苗, 产生持久的抗肿瘤免疫记忆[59,60].

CSCs也通过多种机制主动抑制DCs功能, 逃避免疫监视. 首先, CSCs通过抑制DCs分化和生成, 显著减少DCs在肿瘤部位的浸润[61]. 例如, 神经胶质瘤干细胞和原代胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)细胞中高表达的纤维蛋白原样蛋白2(fibrinogen-like protein 2, FGL2), 可通过抑制NF-κB, STAT1/5和p38的激活来抑制DCs分化, 进而促进中枢神经系统(central nervous system, CNS)肿瘤的进展[62]. 其次, CSCs通过多重机制损害DCs抗原呈递. 肾癌CSCs及其外泌体利用HLA-G抑制DCs共刺激分子表达[63], 而黑色素瘤[19]、胶质母细胞瘤CSCs[64]等则低表达MHC-Ⅰ与抗原加工相关分子(如TAP1), 使DCs无法有效加工呈递抗原.

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0271

2.2 T细胞

T细胞作为适应性免疫的核心组分，在肿瘤免疫中呈现动态且矛盾的双重作用. T细胞各亚群与CSCs的复杂互作网络深刻影响肿瘤进展、复发及免疫治疗响应.

2.2.1 CTLs

CTLs作为抗肿瘤免疫的核心效应细胞，通过免疫突触释放穿孔素/颗粒酶B诱导靶细胞膜损伤及DNA氧化应激; 同时, 还可以通过激活Fas-FasL通路和促凋亡因子触发肿瘤细胞死亡[65]. CTLs具有识别和清除CSCs的潜力，其对CSCs的靶向性依赖于CSCs特异性抗原(如OCT4，SOX2，ASB4)和MHC-Ⅰ分子的表达[66]. 例如，结直肠癌CSCs表达的ASB4抗原可被CTLs特异性识别[67]. 但在肿瘤微环境等慢性炎症环境，常出现CTLs耗竭，表现为PD-1，CTLA-4，LAG-3等抑制性受体上调及效应功能丧失[45].

CSCs通过多重策略逃逸CTLs攻击并反向抑制其功能. 一方面, CSCs通过下调MHC-Ⅰ分子[68]及异常上调CD80与CTLs的CTLA-4结合[43]削弱抗原呈递与共刺激信号，同时高表达PD-L1[69]，CTLA-4配体[70]等免疫检查点分子, 直接诱导CTLs耗竭, 从而导致T细胞功能障碍. 例如，三阴性乳腺癌CSCs通过CHI3L1-MAF轴上调CTLA-4抑制CTLs功能[70]，而胶质瘤CSCs通过G9a-Fbxw7/Notch通路促进PD-L1表达[71]. 另一方面, CSCs通过分泌携带STAT3, OGT, TGF-β等分子的外泌体来增强PD-1/PD-L1轴活性[45], 其中CSCs来源的外泌体可通过递送O-GlcNAc转移酶[72]或miR-21[73]上调PD-1的表达来抑制CTLs活化信号(如STAT1). 缺氧诱导的HIF-1α信号可促进$CD44^{+}PD\text{-}1^{++}hiCD8^{+}$ T细胞或耗竭T细胞前体(precursor exhausted T cells，Tpex)转变为终末耗竭T细胞(terminally exhausted T cells, Tex), 并激活CD39依赖性的抑制功能限制抗肿瘤免疫[45,74]. 终末耗竭的CTLs不仅无法清除CSCs，反而促进其干性维持[75]，形成恶性反馈循环. CSCs还可通过生态位重塑建立物理屏障. CSCs通过诱导EMT[76]或招募免疫抑制细胞(如$PD\text{-}L1^{+}$ M2型巨噬细胞[77])形成保护性生态位，导致$CD8^{+}$ T细胞耗竭. 这些发现提示，靶向CSCs-CTLs互作需联合阻断免疫检查点、干预代谢重编程及破坏免疫抑制生态位，从而逆转T细胞功能障碍并恢复抗肿瘤免疫应答.

靶向CSCs的代谢脆弱性可有效逆转CTLs功能障碍, 并通过衰老转化使CSCs对免疫攻击更敏感 . 研究表明，CSCs高度依赖Arf1介导的脂肪分解途径维持生存[78]. 特异性阻断COPI-Arf1复合物(如Arf1抑制剂DU101/DU102)可诱导CSCs发生级联衰老(cascade senescence), 同时显著增强抗肿瘤免疫[79]. 机制上, 抑制Arf1会诱导不饱和脂肪酸(lysophosphatidylethanolamine，LPE)(18:1)积累，其通过隔离PPARγ来释放NF-κB；活化的NF-κB转位入核上调趋化因子CCL5表达, 驱动CTLs肿瘤浸润[80]. 在临床前模型中，Arf1抑制剂将$CD8^{+}$ T细胞重编程为高效应、低耗竭表型，并促进肿瘤内$CD8^{+}/CD4^{+}$双阳性T细胞(double-positive T cells，DPTs)扩增[79]. 这些DPTs细胞可能源自CD8单阳性T细胞(single-positive T cells, SPTs), 具有更强的干性与细胞毒性，协同增强对CSCs的清除[79]. 这一策略突破传统免疫检查点抑制的局限，为联合治疗提供新方向.

2.2.2 Th1, Th2和Th17

$CD4^{+}$辅助性T细胞在抗肿瘤免疫中扮演多重角色，其功能异质性源于不同亚群的分化路径及特性. Th1，Th2和Th17作为核心效应亚群，分化过程受到细胞因子信号与转录因子的级联调控[81].

Th1细胞的分化由IL-12和IFN-γ通过STAT1/STAT4信号轴驱动. 活化的Th1分泌促炎因子(IFN-γ, IL-2和TNF-α), 进而刺激$CD8^{+}$ T细胞活化、增强肿瘤抗原呈递(通过上调MHC分子)以及诱导CXCL9/CXCL10-CXCR3轴介导的免疫细胞浸润，在多种癌症中与良好预后相关[81]. 尽管缺乏Th1与CSCs直接互作的明确证据，但其分泌的IFN-γ和TNF-α可通过旁分泌方式间接影响CSCs生物学行为[82]. 相反, CSCs及其生态位通过缺氧、细胞因子(如TGF-β，IL-10)[81]及囊泡介导的复合调控网络[83]等多重机制协同抑制Th1细胞功能.

Th2细胞的分化则依赖于IL-4激活的STAT6信号通路, 上调GATA3转录因子, 产生IL-4, IL-5和IL-13[81]. 虽然小鼠模型中Th2细胞可通过IL-4激活NK细胞或重塑肿瘤血管发挥抗肿瘤作用，但在人类癌症中，TME中的Th2细胞浸润通常与不良的临床结果有关. Th2细胞可能通过分泌IL-4在肿瘤微环境中发挥双重作用: 一方面直接增强CSCs的耐药性和干性[84], 另一方面驱

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0271

动免疫抑制性微环境的形成.

Th17细胞的分化受微环境中TGF-β联合IL-6/IL-21/IL-23的协同调控, 通过激活STAT3-RORγt轴驱动其分泌IL-17, IL-21和IL-22[81]. 这类细胞在肿瘤免疫中的作用呈现显著异质性: 在结直肠癌、胃癌等癌症中, Th17通过IL-17激活CSCs的STAT3/NF-κB通路促进CD133$^+$ CSCs的自我更新[85]; 同时, IL-17还可通过ROS/p38-MAPK信号促进胃癌CSCs的恶性转化[86], 或通过诱导VEGF和IL-6分泌在卵巢癌中形成促血管生成微环境, 协同支持CSCs转移[87]. 相反, 在前列腺癌等特定癌症中, Th17通过招募细胞毒性免疫细胞发挥抗肿瘤作用, 提示其功能具有微环境依赖性[88]. CSCs通过调控Th17细胞参与免疫逃逸网络的构建: 一方面, CSCs分泌的TGF-β和IDO1可诱导Tregs/Th17表型转换, 抑制抗肿瘤免疫[57]; 另一方面, 乳腺癌和胃癌CSCs通过与间充质干细胞(mesenchymal stromal cells, MSCs)互作, 驱动Th17极化并分泌IL-22, 进而以STAT3依赖性方式增强自身耐药性[89]. 此外, Th17与Tregs的可塑性(如TGF-β/IL-6诱导的分化)进一步增加CSCs免疫逃逸机制的复杂性[57].

2.2.3　Tregs

调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)是CD4$^+$ T细胞的关键的免疫抑制性亚群, 其通过细胞间接触依赖性抑制、分泌免疫抑制性细胞因子、代谢干扰和直接杀伤[90]等多种机制成为抗肿瘤免疫应答的主要障碍. 同时, Tregs还在TME中与CSCs形成动态互作网络, 驱动CSCs的干性维持和恶性进展. 研究表明, Tregs在肿瘤形成早期即浸润并随肿瘤发展持续扩增[91], 其分泌的TGF-β通过激活TGF-β-NF-κB-IL6-STAT3信号轴, 显著上调胶质瘤CSCs中*Sox2*, *Nanog*, *Oct4*等干性基因的表达[92]. 此外, Tregs通过上调VEGF信号促进血管生成, 并协同肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)分泌CCL17, CCL22等趋化因子, 共同塑造免疫抑制微环境, 间接支持CSCs的存活与耐药性[93]. CSCs通过主动重塑免疫微环境反向驱动Tregs的扩增与功能极化, 形成免疫逃逸循环. 首先, CSCs分泌的趋化因子通过结合Tregs表面受体(如CCL5-CCR5相互作用[94]), 直接招募Tregs至肿瘤核心区域. 其次, CSCs释放的外泌体携带FOXP3等调控分子, 可将CD4$^+$ T细胞重编程为免疫抑制性Tregs[95]. 此外, CSCs高表达的IDO酶通过色氨酸代谢产物激活Tregs, 同时其下调HLA-Ⅱ类分子(如HNSCC中HLA-A2和TAP2)以减少抗原呈递, 进一步促进Tregs扩增并抑制Th1反应[96].

2.3　巨噬细胞

巨噬细胞在TME中呈现动态功能极化, 分化为促进炎症的M1型或抑制炎症的M2型亚群. 其中M1型巨噬细胞通过释放TNF-α, ROS等发挥抗肿瘤作用, 而M2型巨噬细胞则通过分泌IL-10, VEGF等促进血管生成和免疫抑制[97].

单核细胞在CCL2, CSF-1等趋化因子驱动下浸润肿瘤组织, 分化为TAMs. TAMs通过分泌趋化因子、细胞因子及外泌体等, 特异性调控CSCs的干性维持、免疫逃逸及治疗抵抗[98].

CSCs通过分泌可溶性因子、外泌体及代谢产物, 主动招募单核/巨噬细胞并诱导其极化为促瘤的M2型TAMs, 从而构建利于自身干性维持与免疫逃逸的微环境. CSCs通过分泌多种趋化因子(如CCL2, CCL3, CCL5等)[98], 结合巨噬细胞表面CCR2, CCR5, CXCR4等受体, 驱动巨噬细胞向肿瘤部位浸润. 此外, 分泌的蛋白(如Periostin[99], FSTL1[100])通过整合素、TLR等信号通路进一步强化招募效应. CSCs分泌的细胞因子(如IL-6[98], TGF-β1[101]等)则主导驱动巨噬细胞向M2型极化, 同时CSCs来源的外泌体(携带lncRNAs, miRNAs等)[98]和代谢产物(如乳酸[102]、β2-微球蛋白[103])也通过靶向特定分子或稳定HIF-1α等方式重编程巨噬细胞表型.

2.4　NK细胞

自然杀伤细胞(natural killer cells, NK细胞)在靶向CSCs中展现出独特潜力, 其作用机制涉及多种受体-配体相互作用及免疫调节通路. CSCs因表观遗传异常或分化缺陷导致MHC-Ⅰ类分子表达下调, 削弱抑制性受体(如KIRs, NKG2A, TIGIT)的“刹车”信号, 同时高表达NKG2D配体(MICA/B, ULBP), 显著增强NK的激活性信号, 从而增强对NK细胞的敏感性[104]. NK细胞不仅直接清除CSCs, 还能分泌IFN-γ, 抑制CSCs干性基因(如*OCT4*, *NANOG*)的表达, 诱导其分化发挥长效抗肿瘤作用[105].

而CSCs通过多重机制削弱NK细胞的识别与杀伤

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0271

功能. 在物理层面, CSC生态位的缺氧环境通过激活FADS1/DDA代谢轴直接抑制NK细胞毒性[106], 同时下调NK细胞表面激活受体(NKp46, NKG2D)的表达[96]. CSCs也可以通过上调非典型MHC-Ⅰ分子(如HLA-G)的表达或分泌可溶性NKG2D配体(如sULBP2), 诱导NK细胞表面NKG2D受体内化降解[96,104].

2.5 髓系来源的抑制性细胞

髓系来源的抑制性细胞(MDSCs)通过分泌可溶性因子(如IL-6, TGF-β PGE2)和外泌体成分(如S100A9), 直接激活CSCs内的JAK/STAT3, NF-κB和Hedgehog等通路, 支持其自我更新、干性维持和化疗抵抗[107]等功能. 同时, MDSCs还能驱动上皮-间质转化, 增强CSCs的侵袭与转移潜能[107]. 此外, MDSCs还可通过表观遗传重编程(上调microRNA-101等方式[108])调控CSCs命运.

CSCs主动重塑MDSCs的免疫抑制功能以构建利于自身存活的微环境. CSCs通过分泌CCL20, GM-CSF、CSF2、骨桥蛋白(osteopontin)和PGE2等因子主动招募MDSCs并在肿瘤局部驱动其扩增[107]. CSCs通过代谢调节[46]和释放特定分子[109], 诱导MDSCs分化并增强其免疫抑制功能.

2.6 中性粒细胞

中性粒细胞在肿瘤免疫中的功能高度依赖于表型极化及微环境信号. 类似巨噬细胞的M1/M2极化, 部分研究将肿瘤相关中性粒细胞(tumor-associated neutrophils, TANs)分为抗肿瘤N1型和促肿瘤N2型. N1型TANs通过释放ROS、细胞毒性颗粒(如弹性蛋白酶、髓过氧化物酶)及促炎因子(TNF-α, IFN-γ)直接杀伤肿瘤细胞, 并通过招募$CD8^+$ T细胞和NK细胞增强适应性免疫应答[110]. 相反, N2型TANs则通过分泌促瘤因子(如VEGFA, HGF)、免疫抑制分子(如PEG2, ARG1)等多种机制促进肿瘤增殖与和转移, 并抑制T细胞功能[111].

在免疫抑制性肿瘤微环境中, 中性粒细胞倾向于向N2促瘤表型转化, 通过多重机制直接调控CSCs的恶性行为[112]. 一方面, N2型TANs通过分泌IL-6和TNF-α等炎症因子激活CSCs的STAT3/NF-κB等信号通路, 进而上调CSCs的干性基因表达, 增强其干性和自我更新能力[112,113]. 另一方面, N2型TANs通过分泌的IL-17, IL-8及基质金属蛋白酶9(MMP9), 激活CSCs的EMT程序及Notch/Hippo通路, 增强其转移和耐药性[112,114].

CSCs通过趋化因子、外泌体及代谢产物主动招募并驯化中性粒细胞, 形成促转移的恶性循环. CSCs分泌趋化因子(如CXCL1, CXCL2)主动招募骨髓来源的中性粒细胞至肿瘤部位[112], 并借助外泌体等介质诱导中性粒细胞向N2型极化[115], 形成恶性循环. 此外, CSCs还可以通过释放可溶性蛋白(如DLL4[116])重塑免疫抑制的生态位.

3 靶向肿瘤干细胞的治疗策略

CSCs因其强大的自我更新、耐药及免疫豁免能力而构成肿瘤复发与转移的根本障碍, 目前针对其特异性标志物、关键信号通路、独特微环境、代谢重编程及分化治疗等治疗策略正不断涌现(图2).

3.1 靶向CSCs关键调控基因

3.1.1 现有靶点

CSCs作为肿瘤复发、转移和耐药的核心群体, 其特异性标志物的靶向治疗已成为重要的治疗策略. CD44、CD133、ABC转运蛋白、EpCAM和ALDHs等标志物对于CSCs的鉴定、功能调控及治疗干预中具有关键作用, 其靶向治疗在临床前及早期临床试验中展现出广阔前景. 未来需进一步探索多标志物联合靶向、信号通路联合抑制及新型递送系统(如纳米颗粒、CAR-T细胞)的应用, 以提升CSCs清除效率及治疗特异性.

3.1.2 筛选新靶点

筛选肿瘤干细胞靶点可以整合多种实验技术与模型系统. 首先, 全基因组RNAi筛选是鉴定调控肿瘤干细胞命运的基因和通路的有效方法. 利用果蝇模型在特定干细胞类型中(如肠道干细胞ISCs)特异性表达RNAi, 可以系统性识别与CSCs维持、增殖、分化相关的关键基因, 从而为筛选潜在靶点提供丰富的候选分子. 侯宪玉实验室[117]在成年果蝇ISCs中系统性敲低约12705个基因(覆盖89.8%基因组), 结合初筛致死基因鉴定与干细胞特异性表型分析(如干细胞死亡、过度增殖或分化缺陷), 最终鉴定出405个调控ISC命运的

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0271

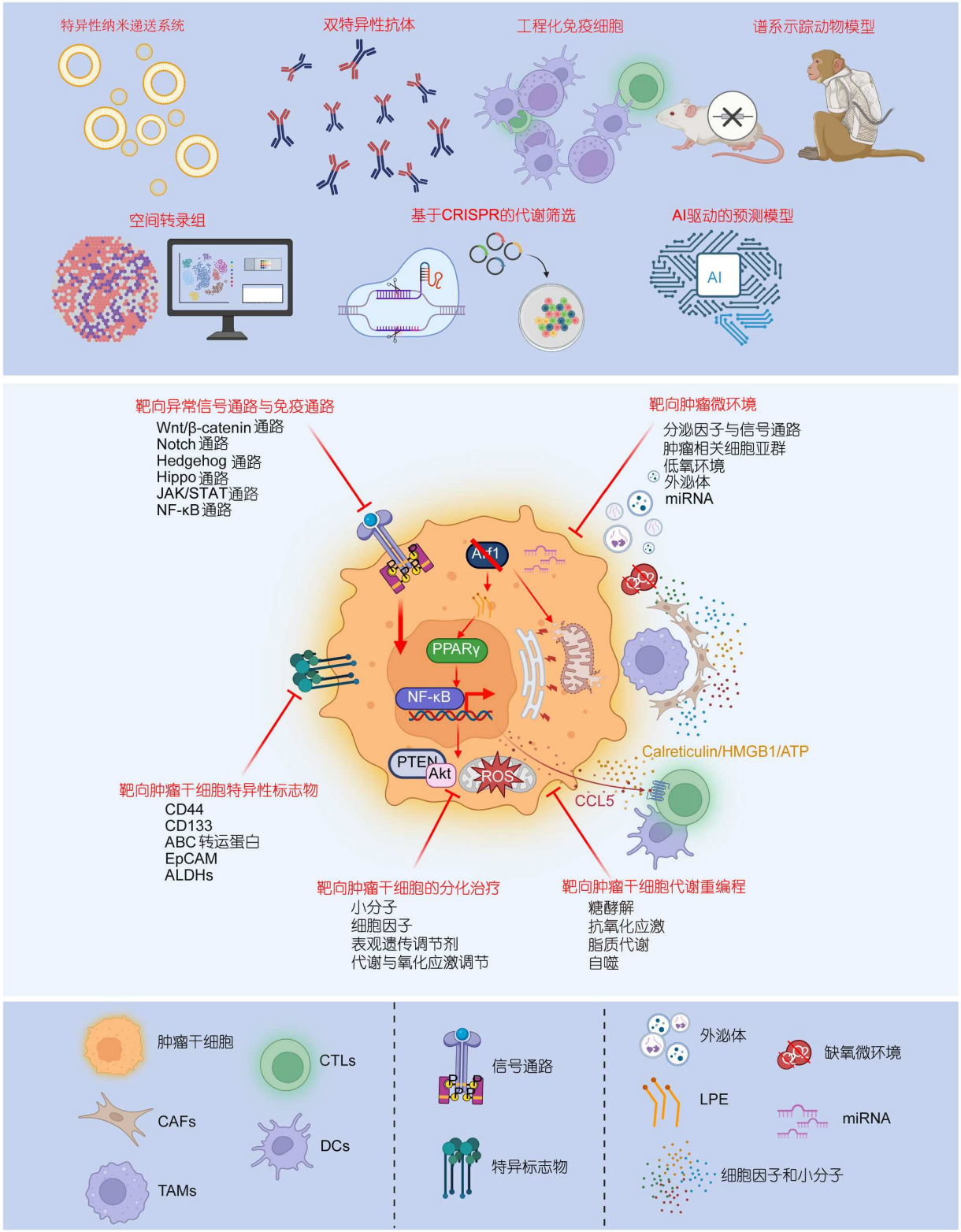


图 2　靶向肿瘤干细胞的治疗策略
Figure 2　Therapeutic strategies targeting cancer stem cells

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0271

关键基因, 它们的功能涉及多个关键蛋白复合物, 如COPI/Arf1复合物、CycT/Cdk9复合物及mediator复合物等. 通过研究果蝇模型中脂解通路的关键作用发现, COPI/Arf1复合物介导的脂代谢是CSCs维持的基础, 阻断这一通路可以有效杀死肿瘤干细胞. 因此, 脂解通路中的关键蛋白(如Arf1及其相关蛋白)可作为潜在靶点进行筛选.

利用患者来源的肿瘤组织或细胞构建类器官模型, 能有效模拟体内肿瘤微环境, 为系统性筛选肿瘤干细胞靶点提供新平台. 在结直肠癌研究中, 可从患者手术切除的肿瘤组织中分离细胞, 构建出能保留原代肿瘤基因组和转录组特征的类器官. 对这些类器官进行长期传代培养, 通过逐步增加5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)浓度诱导耐药类器官模型, 对比敏感与耐药类器官的转录组数据, 可鉴定出在耐药类器官中特异性高表达的基因(如*KHDRBS3*等). 进一步利用CRISPR/Cas9技术敲除*KHDRBS3*后, 能观察到类器官中CD44v等CSCs标志物表达下调, 且在裸鼠移植实验中成瘤能力显著减弱[118]. 此外, 利用高通量筛选平台, 将结直肠癌类器官接种于96孔板可针对化合物库进行高通量筛选[119].

3.2 靶向肿瘤干细胞干性相关通路

CSCs的干性维持依赖于多个关键信号通路的调控, 靶向这些通路已成为癌症治疗的重要策略. 针对Wnt/β-catenin通路、Notch通路、Hedgehog通路、Hippo信号通路、JAK/STAT和NF-κB通路的相关靶点研究, 在临床前和临床试验中展现出多样性, 但仍存在挑战. 通路间的交叉调控、耐药机制以及抑制剂的选择性需进一步探索. 联合用药、纳米递送系统和免疫疗法整合有望突破现有瓶颈, 为根除CSCs提供新方向.

3.3 靶向肿瘤微环境

TME作为CSCs生存与功能调控的核心场所, 通过复杂的细胞与分子网络维持CSCs的干性、耐药性及免疫逃逸能力. 靶向TME中关键成分的治疗策略已成为当前研究的热点, 其核心在于破坏CSCs与其生态位之间的相互作用, 从而削弱肿瘤的恶性表型. 联合靶向CSCs表型与微环境成分(如HIF抑制剂联合免疫检查点阻断)或将成为趋势. 目前多项临床试验(如NCT05341947和NCT02074046)聚焦于CXCR4, CAFs及TAMs的干预, 或探索DC疫苗与T细胞疗法. 然而, 大多数试验仍处于早期阶段, 需进一步验证其安全性与有效性.

CSCs通过多种机制逃避免疫监视, 包括下调MHC-Ⅰ分子表达、抑制抗原呈递、激活免疫检查点通路(如PD-1/PD-L1和CTLA-4)以及重塑免疫抑制微环境. 例如, 结直肠癌干细胞(colorectal cancer stem cells, CR-CSCs)通过上调PD-L1表达, 劫持Wnt/β-连环蛋白通路, 抑制$CD8^+$ T细胞功能, 同时分泌IL-4和外泌体miR-146a, 抑制T细胞增殖和浸润[120].

针对CSCs的免疫逃逸特性, 免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)成为重要策略. PD-1抑制剂如纳武利尤单抗(Nivolumab)和帕博利珠单抗(Pembrolizumab)在多项临床试验中显著延长黑色素瘤、非小细胞肺癌等患者的生存期[121]. CTLA-4抑制剂伊匹木单抗(Ipilimumab)已被FDA批准用于转移性黑色素瘤, 而巴替利单抗(Bintrafusp alfa, PD-1抑制剂)与泽弗利单抗(Zalifrelimab, CTLA-4抑制剂)联合治疗在晚期宫颈癌的Ⅱ期试验中显示高完全缓解率(complete response rate, CR Rate)[122]. 然而, ICIs的疗效受限于CSCs的MHC-Ⅰ低表达, 导致T细胞功能障碍. 联合使用表观遗传调节药物如 EZH2抑制剂(Tazemetostat, SHR2554)、组蛋白去乙酰化酶抑制剂(Abexinostat, Panobinostat, Entinostat)或DNMT抑制剂(地西他滨、阿扎胞苷), 可通过上调MHC-Ⅰ表达来增强肿瘤细胞对ICIs的敏感性[123].

DC疫苗通过负载CSCs抗原激活T细胞反应, 展现出治疗潜力. 负载MUC1抗原的DC疫苗(如特塞莫德, Tecemotide)使结直肠癌肝转移患者的中位总生存期达62.8个月, 显著优于传统化疗[124]. 此外, 基于ALDH高表达CSCs裂解物的DC疫苗(如$ALDH^{high}$-DC疫苗)联合PD-L1/CTLA-4抑制剂, 在小鼠模型中显著增强$CD8^+$ T细胞浸润和促进肿瘤消退[125]. Fu等人[126]开发的结直肠CSCs裂解物DC疫苗及Dribble疫苗(含自噬体囊泡)在临床前研究中抑制肿瘤生长并延长患者生存期.

过继细胞疗法中, CAR-T和CAR-NK细胞通过靶向CSCs表面标志物(如CD133, EpCAM, DCLK1)展现特异性杀伤能力. 抗CD133 CAR-T细胞(如CART-133)在一期临床试验中验证安全性, 并有效清除$CD133^+$ CSCs[127]. 抗EpCAM CAR-T细胞(如CNA3103)在转移性结直肠癌中进入Ⅰ/Ⅱa期试验, 而抗DCLK1 CAR-T

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0271

细胞在异种移植模型中可使肿瘤生长抑制率达42%[128]. CAR-NK细胞因低毒性和多机制杀伤特性备受关注, EpCAM特异性CAR-NK联合瑞戈非尼(Regorafenib)在结直肠癌模型中表现更强活性[129]. 适配体CAR-T平台(如UniCAR和RevCAR)通过模块化设计提高靶向灵活性, 针对CD123[130]和EpCAM[131]的临床试验已显示初步疗效.

溶瘤病毒旨在通过低毒性的病毒破坏肿瘤细胞. 其基本机制包括通过病毒增殖和病毒相关蛋白的毒性诱导细胞裂解, 激活非特异性和特异性免疫以及抑制血管生成[132]. 狂犬病毒衍生的溶瘤病毒在宫颈癌模型中抑制CSCs, 而联合化疗或放疗可增强其疗效.

综上, 靶向肿瘤干细胞微环境的治疗需整合多维度策略, 涵盖分泌因子调控、免疫重编程、代谢干预及表观遗传修饰等. 未来研究需深入解析CSCs与TME的动态交互, 开发高特异性的联合方案, 从而在临床中实现CSCs的根除与肿瘤长效控制.

3.4 靶向代谢重编程

肿瘤干细胞的代谢重编程已成为近年来癌症治疗研究的核心方向之一. 靶向脂质代谢、自噬、糖酵解等关键代谢通路, 可实现CSCs的耐药性和异质性的克服, 从而改善临床疗效.

脂质代谢重编程是CSCs存活和耐药的关键. CD36作为脂质摄取关键蛋白, 其抑制剂(如2M14NQ、硫代琥珀酰亚胺油酸酯)可抑制胶质母细胞瘤和白血病CSCs的增殖[133]. 抑制脂肪酸合酶可抑制表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变型非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的肿瘤生长[134]. FASN抑制剂C75[135]及TVB-2640(NCT03179904)在抑制乳腺癌细胞增殖方面取得不错的效果. 奥利司他作为FDA批准的FASN抑制剂, 在多种癌症中发挥抗肿瘤作用[136,137]. Arf1基因的调控在脂质代谢中尤为重要, Arf1的敲除或抑制可以阻断CSCs的脂质代谢途径, 导致线粒体缺陷、内质网应激和DAMPs的释放. 这些DAMPs能够招募并激活DCs, 进而刺激T细胞的浸润和激活, 从而引发肿瘤特异性的免疫监视. 此外, Arf1的抑制还诱导产生不饱和脂肪酸(如PE 18:1), 这些脂肪酸与PPARγ结合, 释放NF-κB, 进而促进CCL5的转录与分泌, 促进T细胞向肿瘤迁移. 联合使用Arf1抑制剂和PD-1阻断疗法可以进一步增强抗肿瘤效果[63,80]. 自噬在CSCs中具有双重作用, 既支持其存活又可能被利用为治疗靶点. 临床试验中, 自噬抑制剂氯喹与紫杉烷类药物的联合应用(NCT00721877)已初步显示安全性, 为靶向自噬的联合策略奠定基础. 糖酵解作为肿瘤细胞主要的能量来源, 在CSCs中同样占据重要地位. 通过生酮饮食模拟葡萄糖剥夺可降低胶质瘤细胞的干细胞特性, 但其临床效果尚存争议[138]. 临床试验中, 脱氧葡萄糖(NCT00096707, NCT00633087)及二甲双胍联合放疗的应用, 进一步验证糖酵解靶向的潜力.

靶向肿瘤干细胞代谢重编程为癌症治疗提供新的策略和方法. 通过干扰CSCs的糖酵解、脂质代谢和自噬等代谢途径, 可以有效抑制CSCs的生长和耐药性, 并增强肿瘤对传统治疗的敏感性. 此外, 联合使用代谢靶向药物和其他治疗手段(如化疗、放疗和免疫疗法)可能进一步提高治疗效果. 未来的研究需要进一步探索这些代谢靶向药物的机制和疗效, 以开发更有效的癌症治疗方案.

3.5 分化疗法

CSCs因其无限自我更新能力和分化潜能, 在肿瘤发生、复发及耐药中扮演关键角色. 分化治疗通过诱导恶性未分化癌细胞向良性终末分化状态转化, 成为抑制肿瘤进展的重要策略. 维甲酸(retinoic acid, RA)、环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)、丁酸钠和细胞因子等几种药物已被证明可诱导特定类型癌症的细胞分化. 表观遗传调节剂是分化治疗的另一重要类别. 在实体瘤中已观察到IDH1/2突变, 目前正在进行临床试验以评估IDH1/2抑制剂在诱导实体瘤CSCs分化方面的有效性[139]. 代谢与氧化应激调节亦参与CSCs分化过程. 维生素D3通过促进急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)原始细胞分化减缓疾病进展[140]. 活性氧在适度水平下通过激活NF-κB或PTEN-AKT通路诱导分化[141].

尽管分化治疗在APL等血液肿瘤中成效显著, 其在实体瘤中的应用仍处于探索阶段. 临床试验需解决药物耐药性、治疗周期长及疗效评估标准缺乏等挑战. 未来研究应聚焦于联合疗法(如分化剂与细胞毒性药物或免疫调节剂联用), 并利用动物模型优化治疗方案. 分化治疗的潜力不仅在于直接靶向CSCs, 更可能

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0271

通过重塑肿瘤微环境和激活免疫应答实现全面抗肿瘤效应.

4 展望

CSCs作为驱动肿瘤进展的关键因素, 通过持续自我更新、分化以及与肿瘤微环境的动态相互作用, 主导肿瘤的发生发展. 一方面, CSCs通过挟持改变一些信号通路维持干性, 进行代谢重编程, 并建立免疫抑制性微环境; 另一方面, CSCs在与自身生态位的异质性成分(包括关键信号通路、黏附分子、基质细胞和免疫细胞)相互作用时, 可以克服压力进一步增强自身干性及药物耐受等属性.

深入了解CSCs特异性的生态位的组成部分及其组成, 结合CSCs的关键信号通路, 对于制定能够有效靶向和消除肿瘤、同时保护正常干细胞发育过程的策略至关重要. 当前针对肿瘤干细胞的治疗策略旨在靶向CSCs内部异常信号通路和免疫通路. 虽然目前对于肿瘤干细胞可塑性的调控机制尚未充分研究, 靶向肿瘤干细胞重塑肿瘤微环境诱发细胞协调死亡的机制的研究也刚起步, 但新型的双特异性抗体、特异性纳米递送系统、空间转录组学、基于CRISPR的代谢筛选、CSCs谱系示踪动物模型以及工程化免疫细胞的进展, 有望为针对CSCs的研究加速并同时提升CSCs治疗的精准度. 此外, 整合人工智能(AI)驱动的预测模型来定制疗法, 也有望助力将CSCs有效清除.

参考文献

1 Clarke M F, Dick J E, Dirks P B, et al. Cancer stem cells—perspectives on current status and future directions: AACR workshop on cancer stem cells. Cancer Res, 2006, 66: 9339–9344

2 Lytle N K, Barber A G, Reya T. Stem cell fate in cancer growth, progression and therapy resistance. Nat Rev Cancer, 2018, 18: 669–680

3 Visvader J E, Lindeman G J. Cancer stem cells: current status and evolving complexities. Cell Stem Cell, 2012, 10: 717–728

4 Plaks V, Kong N, Werb Z. The cancer stem cell niche: how essential is the niche in regulating stemness of tumor cells? Cell Stem Cell, 2015, 16: 225–238

5 Al-Hajj M, Wicha M S, Benito-Hernandez A, et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100: 3983–3988

6 Bourguignon L Y, Shiina M, Li J J. Hyaluronan-CD44 interaction promotes oncogenic signaling, microRNA functions, chemoresistance, and radiation resistance in cancer stem cells leading to tumor progression. Adv Cancer Res, 2014,123: 255–275

7 Karbanová J, Lorico A, Bornhäuser M, et al. Prominin-1/CD133: lipid raft association, detergent resistance, and immunodetection. Stem Cells Transl Med, 2018, 7: 155–160

8 Giddings E L, Champagne D P, Wu M H, et al. Mitochondrial ATP fuels ABC transporter-mediated drug efflux in cancer chemoresistance. Nat Commun, 2021, 12: 2804

9 El-Kholy M A, Abu-Seadah S S, Hasan A, et al. The role of epithelial cell adhesion molecule cancer stem cell marker in evaluation of hepatocellular carcinoma. Medicina, 2024, 60: 915

10 Ginestier C, Hur M H, Charafe-Jauffret E, et al. ALDH1 is a marker of normal and malignant human mammary stem cells and a predictor of poor clinical outcome. Cell Stem Cell, 2007, 1: 555–567

11 Liu C, Qiang J, Deng Q, et al. ALDH1A1 activity in tumor-initiating cells remodels myeloid-derived suppressor cells to promote breast cancer progression. Cancer Res, 2021, 81: 5919–5934

12 Klonisch T, Wiechec E, Hombach-Klonisch S, et al. Cancer stem cell markers in common cancers—therapeutic implications. Trends Mol Med, 2008, 14: 450–460

13 Strickland L A, Ross J, Williams S, et al. Preclinical evaluation of carcinoembryonic cell adhesion molecule (CEACAM) 6 as potential therapy target for pancreatic adenocarcinoma. J Pathol, 2009, 218: 380–390

14 Gemei M, Mirabelli P, Di Noto R, et al. CD66c is a novel marker for colorectal cancer stem cell isolation, and its silencing halts tumor growth *in vivo*. Cancer, 2013, 119: 729–738

15 Kristiansen G, Pilarsky C, Wissmann C, et al. ALCAM/CD166 is up-regulated in low-grade prostate cancer and progressively lost in high-grade lesions. Prostate, 2003, 54: 34–43

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0271

16 Dalerba P, Dylla S J, Park I K, et al. Phenotypic characterization of human colorectal cancer stem cells. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104: 10158–10163
17 Akbarzadeh M, Maroufi N F, Tazehkand A P, et al. Current approaches in identification and isolation of cancer stem cells. J Cell Physiol, 2019, 234: 14759–14772
18 Shackleton M, Vaillant F, Simpson K J, et al. Generation of a functional mammary gland from a single stem cell. Nature, 2006, 439: 84–88
19 Schatton T, Murphy G F, Frank N Y, et al. Identification of cells initiating human melanomas. Nature, 2008, 451: 345–349
20 Shimokawa M, Ohta Y, Nishikori S, et al. Visualization and targeting of LGR5a human colon cancer stem cells. Nature, 2017, 545: 187–192
21 Kelson C O, Zaytseva Y Y. Altered lipid metabolism in APC-driven colorectal cancer: the potential for therapeutic intervention. Front Oncol, 2024, 14: 1343061
22 Kumar V, Vashishta M, Kong L, et al. The role of Notch, Hedgehog, and Wnt signaling pathways in the resistance of tumors to anticancer therapies. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 650772
23 Bora-Singhal N, Nguyen J, Schaal C, et al. YAP1 regulates OCT4 activity and SOX2 expression to facilitate self-renewal and vascular mimicry of stem-like cells. Stem Cells, 2015, 33: 1705–1718
24 Huang B, Lang X, Li X. The role of IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway in cancers. Front Oncol, 2022, 12: 1023177
25 Kobayashi A, Okuda H, Xing F, et al. Bone morphogenetic protein 7 in dormancy and metastasis of prostate cancer stem-like cells in bone. J Exp Med, 2011, 208: 2641–2655
26 Sosa M S, Parikh F, Maia A G, et al. NR2F1 controls tumour cell dormancy via SOX9- and RARβ-driven quiescence programmes. Nat Commun, 2015, 6: 6170
27 Fu Y, Liu S, Yin S, et al. The reverse Warburg effect is likely to be an Achilles' heel of cancer that can be exploited for cancer therapy. Oncotarget, 2017, 8: 57813–57825
28 Wei Y, Geng S, Si Y, et al. The interaction between collagen 1 and high mannose type CD133 up-regulates glutamine transporter SLC1A5 to promote the tumorigenesis of glioblastoma stem cells. Adv Sci, 2024, 11: e2306715
29 Mancini R, Noto A, Pisanu M E, et al. Metabolic features of cancer stem cells: the emerging role of lipid metabolism. Oncogene, 2018, 37: 2367–2378
30 Zhang C, Samanta D, Lu H, et al. Hypoxia induces the breast cancer stem cell phenotype by HIF-dependent and ALKBH5-mediated m^6A-demethylation of NANOG mRNA. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113
31 Cano A, Eraso P, Mazón M J, et al. LOXL2 in cancer: a two-decade perspective. Int J Mol Sci, 2023, 24: 14405
32 Li Q, He G, Yu Y, et al. Exosome crosstalk between cancer stem cells and tumor microenvironment: cancer progression and therapeutic strategies. Stem Cell Res Ther, 2024, 15: 449
33 Gao J, Pickett H A. Targeting telomeres: advances in telomere maintenance mechanism-specific cancer therapies. Nat Rev Cancer, 2022, 22: 515–532
34 Du J, Qin H. Lipid metabolism dynamics in cancer stem cells: potential targets for cancers. Front Pharmacol, 2024, 15: 1367981
35 Zhang C, Lu Y J, Wang M, et al. Characterisation of APOBEC3B-mediated RNA editing in breast cancer cells reveals regulatory roles of NEAT1 and MALAT1 lncRNAs. Oncogene, 2024, 43: 3366–3377
36 Bu P, Chen KY, Chen JH, et al. A microRNA miR-34a-regulated bimodal switch targets Notch in colon cancer stem cells. Cell Stem Cell, 2013, 12: 602–615
37 Wang L, Bu P, Ai Y, et al. A long non-coding RNA targets microRNA miR-34a to regulate colon cancer stem cell asymmetric division. eLife, 2016, 5: e14620
38 Lu W, Kang Y. Epithelial-mesenchymal plasticity in cancer progression and metastasis. Dev Cell, 2019, 49: 361–374
39 Holohan C, Van Schaeybroeck S, Longley D B, et al. Cancer drug resistance: an evolving paradigm. Nat Rev Cancer, 2013, 13: 714–726
40 Huang E H, Hynes M J, Zhang T, et al. Aldehyde dehydrogenase 1 is a marker for normal and malignant human colonic stem cells (SC) and tracks SC overpopulation during colon tumorigenesis. Cancer Res, 2009, 69: 3382–3389
41 Bao S, Wu Q, McLendon R E, et al. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. Nature, 2006, 444: 756–760
42 Wei W, Tweardy D J, Zhang M, et al. STAT3 signaling is activated preferentially in tumor-initiating cells in claudin-low models of human breast cancer. Stem Cells, 2014, 32: 2571–2582

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0271

43 Miao Y, Yang H, Levorse J, et al. Adaptive immune resistance emerges from tumor-initiating stem cells. Cell, 2019, 177: 1172–1186.e14

44 Spranger S, Bao R, Gajewski T F. Melanoma-intrinsic β-catenin signalling prevents anti-tumour immunity. Nature, 2015, 523: 231–235

45 Gholami A. Cancer stem cell-derived exosomes in $CD8^+$ T cell exhaustion. Int Immunopharmacol, 2024, 137: 112509

46 Yang X, Lu Y, Hang J, et al. Lactate-modulated immunosuppression of myeloid-derived suppressor cells contributes to the radioresistance of pancreatic cancer. Cancer Immunol Res, 2020, 8: 1440–1451

47 Muzio G, Maggiora M, Paiuzzi E, et al. Aldehyde dehydrogenases and cell proliferation. Free Radical Biol Med, 2012, 52: 735–746

48 Talukdar S, Bhoopathi P, Emdad L, et al., Dormancy and cancer stem cells: an enigma for cancer therapeutic targeting. Adv Cancer Res, 2019, 141: 43–84

49 Patel P, Chen E. Cancer stem cells, tumor dormancy, and metastasis. Front Endocrinol, 2012, 3: 125

50 Crea F, Nur Saidy N R, Collins C C, et al. The epigenetic/noncoding origin of tumor dormancy. Trends Mol Med, 2015, 21: 206–211

51 Hill R P. Identifying cancer stem cells in solid tumors: case not proven. Cancer Res, 2006, 66: 1891–1896

52 Jothy S. CD44 and its partners in metastasis. Clin Exp Metastasis, 2003, 20: 195–201

53 Singh S K, Hawkins C, Clarke I D, et al. Identification of human brain tumour initiating cells. Nature, 2004, 432: 396–401

54 Beier D, Hau P, Proescholdt M, et al. $CD133^+$ and $CD133^-$ glioblastoma-derived cancer stem cells show differential growth characteristics and molecular profiles. Cancer Res, 2007, 67: 4010–4015

55 Hiam-Galvez K J, Allen B M, Spitzer M H. Systemic immunity in cancer. Nat Rev Cancer, 2021, 21: 345–359

56 Sharma S V, Lee D Y, Li B, et al. A chromatin-mediated reversible drug-tolerant state in cancer cell subpopulations. Cell, 2010, 141: 69–80

57 Bayik D, Lathia J D. Cancer stem cell-immune cell crosstalk in tumour progression. Nat Rev Cancer, 2021, 21: 526–536

58 Del Prete A, Salvi V, Soriani A, et al. Dendritic cell subsets in cancer immunity and tumor antigen sensing. Cell Mol Immunol, 2023, 20: 432–447

59 Wang G, Xu J, Zhao J, et al. Arf1-mediated lipid metabolism sustains cancer cells and its ablation induces anti-tumor immune responses in mice. Nat Commun, 2020, 11: 220

60 Ma H, Fang W, Li Q, et al. Arf1 ablation in colorectal cancer cells activates a super signal complex in DC to enhance anti-tumor immunity. Adv Sci, 2023, 10: e2305089

61 Djouad F, Charbonnier L M, Bouffi C, et al. Mesenchymal stem cells inhibit the differentiation of dendritic cells through an interleukin-6-dependent mechanism. Stem Cells, 2007, 25: 2025–2032

62 Yan J, Zhao Q, Gabrusiewicz K, et al. FGL2 promotes tumor progression in the CNS by suppressing $CD103^+$ dendritic cell differentiation. Nat Commun, 2019, 10: 448

63 Grange C, Tapparo M, Tritta S, et al. Role of HLA-G and extracellular vesicles in renal cancer stem cell-induced inhibition of dendritic cell differentiation. BMC Cancer, 2015, 15: 1009

64 Di Tomaso T, Mazzoleni S, Wang E, et al. Immunobiological characterization of cancer stem cells isolated from glioblastoma patients. Clin Cancer Res, 2010, 16: 800–813

65 Russell J H, Ley T J. Lymphocyte-mediated cytotoxicity. Annu Rev Immunol, 2002, 20: 323–370

66 Zhang X, Hu F, Li C, et al. OCT4&SOX2-specific cytotoxic T lymphocytes plus programmed cell death protein 1 inhibitor presented with synergistic effect on killing lung cancer stem-like cells *in vitro* and treating drug-resistant lung cancer mice *in vivo*. J Cell Physiol, 2019, 234: 6758–6768

67 Miyamoto S, Kochin V, Kanaseki T, et al. The antigen ASB4 on cancer stem cells serves as a target for CTL Immunotherapy of colorectal cancer. Cancer Immunol Res, 2018, 6: 358–369

68 Morrison B J, Steel J C, Morris J C. Reduction of MHC-I expression limits T-lymphocyte-mediated killing of Cancer-initiating cells. BMC Cancer, 2018, 18: 469

69 Kursunel M A, Taskiran E Z, Tavukcuoglu E, et al. Small cell lung cancer stem cells display mesenchymal properties and exploit immune checkpoint pathways in activated cytotoxic T lymphocytes. Cancer Immunol Immunother, 2022, 71: 445–459

70 Ji S, Yu H, Zhou D, et al. Cancer stem cell-derived CHI3L1 activates the MAF/CTLA4 signaling pathway to promote immune escape in triple-negative breast cancer. J Transl Med, 2023, 21: 721

71 Cao Y, Liu B, Cai L, et al. G9a promotes immune suppression by targeting the Fbxw7/Notch pathway in glioma stem cells. CNS Neurosci Ther, 2023, 29: 2508–2521

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0271

72 Yuan Y, Wang L, Ge D, et al. Exosomal O-GlcNAc transferase from esophageal carcinoma stem cell promotes cancer immunosuppression through up-regulation of PD-1 in $CD8^+$ T cells. Cancer Lett, 2021, 500: 98–106

73 Seo N, Akiyoshi K, Shiku H. Exosome-mediated regulation of tumor immunology. Cancer Sci, 2018, 109: 2998–3004

74 Chakravarti M, Dhar S, Bera S, et al. Terminally exhausted $CD8^+$ T cells resistant to PD-1 blockade promote generation and maintenance of aggressive cancer stem cells. Cancer Res, 2023, 83: 1815–1833

75 Noh K H, Kim B W, Song K H, et al. Nanog signaling in cancer promotes stem-like phenotype and immune evasion. J Clin Invest, 2012, 122: 4077–4093

76 Akalay I, Janji B, Hasmim M, et al. EMT impairs breast carcinoma cell susceptibility to CTL-mediated lysis through autophagy induction. Autophagy, 2013, 9: 1104–1106

77 Lemaitre L, Adeniji N, Suresh A, et al. Spatial analysis reveals targetable macrophage-mediated mechanisms of immune evasion in hepatocellular carcinoma minimal residual disease. Nat Cancer, 2024, 5: 1534–1556

78 Singh S R, Zeng X, Zhao J, et al. The lipolysis pathway sustains normal and transformed stem cells in adult *Drosophila*. Nature, 2016, 538: 109–113

79 Wang Y, Li Q, Ding Y, et al. Novel Arf1 inhibitors drive cancer stem cell aging and potentiate anti-tumor immunity. Adv Sci, 2024, 11: e2404442

80 Wang N, Yao T, Luo C, et al. Blockade of Arf1-mediated lipid metabolism in cancers promotes tumor infiltration of cytotoxic T cells via the LPE-PPARγ-NF-κB-CCL5 pathway. Life Metab, 2023, 2: load036

81 Basu A, Ramamoorthi G, Albert G, et al. Differentiation and regulation of TH cells: a balancing act for cancer immunotherapy. Front Immunol, 2021, 12: 669474

82 Kozlowska A, Topchyan P, Kaur K, et al. Differentiation by NK cells is a prerequisite for effective targeting of cancer stem cells/poorly differentiated tumors by chemopreventive and chemotherapeutic drugs. J Cancer, 2017, 8: 537–554

83 Fracchia A, Khare D, Da'na S, et al. Mesenchymal stromal cell-derived small extracellular vesicles modulate apoptosis, TNF alpha and interferon gamma response gene mRNA expression in T lymphocytes. Int J Mol Sci, 2023, 24: 13689

84 Todaro M, Perez Alea M, Scopelliti A, et al. IL-4-mediated drug resistance in colon cancer stem cells. Cell Cycle, 2008, 7: 309–313

85 Borlongan M C, Saha D, Wang H. Tumor microenvironment: a niche for cancer stem cell immunotherapy. Stem Cell Rev Rep, 2024, 20: 3–24

86 Jiang Y X, Yang S W, Li P A, et al. The promotion of the transformation of quiescent gastric cancer stem cells by IL-17 and the underlying mechanisms. Oncogene, 2017, 36: 1256–1264

87 Xiang T, Long H, He L, et al. Interleukin-17 produced by tumor microenvironment promotes self-renewal of $CD133^+$ cancer stem-like cells in ovarian cancer. Oncogene, 2015, 34: 165–176

88 Shahid A, Bharadwaj M. The connection between the Th17 cell related cytokines and cancer stem cells in cancer: novel therapeutic targets. Immunol Lett, 2019, 213: 9–20

89 Patel S A, Dave M A, Bliss S A, et al. T_{reg}/Th17 polarization by distinct subsets of breast cancer cells is dictated by the interaction with mesenchymal stem cells. J Cancer Stem Cell Res, 2014, 1: 1

90 Tanaka A, Sakaguchi S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy. Cell Res, 2017, 27: 109–118

91 Vahidian F, Duijf P H G, Safarzadeh E, et al. Interactions between cancer stem cells, immune system and some environmental components: friends or foes? Immunol Lett, 2019, 208: 19–29

92 Liu S, Zhang C, Wang B, et al. Regulatory T cells promote glioma cell stemness through TGF-β-NF-κB-IL6-STAT3 signaling. Cancer Immunol Immunother, 2021, 70: 2601–2616

93 Yu X, Li H, Ren X. Interaction between regulatory T cells and cancer stem cells. Intl J Cancer, 2012, 131: 1491–1498

94 You Y, Li Y, Li M, et al. Ovarian cancer stem cells promote tumour immune privilege and invasion via CCL5 and regulatory T cells. Clin Exp Immunol, 2018, 191: 60–73

95 Basak U, Chakraborty S, Mukherjee S, et al. Breast cancer stem cells convert anti-tumor $CD4^+$ T cells to pro-tumor T regulatory cells: potential role of exosomal FOXP3. Cell Immunol, 2025, 409-410: 104931

96 Tsuchiya H, Shiota G. Immune evasion by cancer stem cells. Regen Ther, 2021, 17: 20–33

97 Brady R V, Thamm D H. Tumor-associated macrophages: prognostic and therapeutic targets for cancer in humans and dogs. Front Immunol, 2023, 14: 1176807

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0271

98 Luo S, Yang G, Ye P, et al. Macrophages are a double-edged sword: molecular crosstalk between tumor-associated macrophages and cancer stem cells. Biomolecules, 2022, 12: 850
99 Zhou W, Ke S Q, Huang Z, et al. Periostin secreted by glioblastoma stem cells recruits M2 tumour-associated macrophages and promotes malignant growth. Nat Cell Biol, 2015, 17: 170–182
100 Zhou F, Tao J, Gou H, et al. FSTL1 sustains glioma stem cell stemness and promotes immunosuppressive macrophage polarization in glioblastoma. Cancer Lett, 2024, 611: 217400
101 Yuan H, Qiu Y, Mei Z, et al. Cancer stem cells and tumor-associated macrophages: interactions and therapeutic opportunities. Cancer Lett, 2025, 624: 217737
102 Colegio O R, Chu N Q, Szabo A L, et al. Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid. Nature, 2014, 513: 559–563
103 Li D, Zhang Q, Li L, et al. β2-microglobulin maintains glioblastoma stem cells and induces M2-like polarization of tumor-associated macrophages. Cancer Res, 2022, 82: 3321–3334
104 Guo F, Zhang Y, Bai L, et al. Natural killer cell therapy targeting cancer stem cells: old wine in a new bottle. Cancer Lett, 2023, 570: 216328
105 Kaur K, Nanut M P, Ko M W, et al. Natural killer cells target and differentiate cancer stem-like cells/undifferentiated tumors: strategies to optimize their growth and expansion for effective cancer immunotherapy. Curr Opin Immunol, 2018, 51: 170–180
106 Terrén I, Orrantia A, Vitallé J, et al. NK cell metabolism and tumor microenvironment. Front Immunol, 2019, 10: 2278
107 Tanriover G, Aytac G. Mutualistic effects of the myeloid-derived suppressor cells and cancer stem cells in the tumor microenvironment. Crit Rev Oncog, 2019, 24: 61–67
108 Cui T X, Kryczek I, Zhao L, et al. Myeloid-derived suppressor cells enhance stemness of cancer cells by inducing MicroRNA101 and suppressing the corepressor CtBP2. Immunity, 2013, 39: 611–621
109 Shidal C, Singh N P, Nagarkatti P, et al. MicroRNA-92 expression in $CD133^+$ melanoma stem cells regulates immunosuppression in the tumor microenvironment via integrin-dependent activation of TGFβ. Cancer Res, 2019, 79: 3622–3635
110 Mackey J B G, Coffelt S B, Carlin L M. Neutrophil maturity in cancer. Front Immunol, 2019, 10: 1912
111 Fridlender Z G, Sun J, Kim S, et al. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF-β: “N1” versus “N2” TAN. Cancer Cell, 2009, 16: 183–194
112 Zhou S, Yin D, Hu Z, et al. A positive feedback loop between cancer stem-like cells and tumor-associated neutrophils controls hepatocellular carcinoma progression. Hepatology, 2019, 70: 1214–1230
113 Becerril-Rico J, Alvarado-Ortiz E, Toledo-Guzmán M E, et al. The cross talk between gastric cancer stem cells and the immune microenvironment: a tumor-promoting factor. Stem Cell Res Ther, 2021, 12: 498
114 Li S, Cong X, Gao H, et al. Tumor-associated neutrophils induce EMT by IL-17a to promote migration and invasion in gastric cancer cells. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38: 6
115 Zhang X, Shi H, Yuan X, et al. Tumor-derived exosomes induce N2 polarization of neutrophils to promote gastric cancer cell migration. Mol Cancer, 2018, 17: 146
116 Yan J, Xie Y, Liu Z, et al. DLL4-targeted CAR-T therapy sensitizes neoadjuvant chemotherapy via eliminating cancer stem cells and reshaping immune microenvironment in $HER2^+$ breast cancer. J Immunother Cancer, 2024, 12: e009636
117 Zeng X, Han L, Singh S R, et al. Genome-wide RNAi screen identifies networks involved in intestinal stem cell regulation in *Drosophila*. Cell Rep, 2015, 10: 1226–1238
118 Markstein M. Modeling colorectal cancer as a 3-dimensional disease in a dish: the case for drug screening using organoids, zebrafish, and fruit flies. Drug Discov Today Technol, 2013, 10: e73–e81
119 Ishiguro T, Ohata H, Sato A, et al. Tumor-derived spheroids: relevance to cancer stem cells and clinical applications. Cancer Sci, 2017, 108: 283–289
120 Cen B, Wei J, Wang D, et al. Mutant APC promotes tumor immune evasion via PD-L1 in colorectal cancer. Oncogene, 2021, 40: 5984–5992
121 Janjigian Y Y, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet, 2021, 398: 27–40
122 Hodi F S, O’Day S J, McDermott D F, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med, 2010, 363: 711–723

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0271

123 Shklovskaya E, Rizos H. MHC class I deficiency in solid tumors and therapeutic strategies to overcome it. Int J Mol Sci, 2021, 22: 6741
124 Sangha R, Butts C. L-BLP25: a peptide vaccine strategy in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res, 2007, 13: 4652s–4654s
125 Visus C, Wang Y, Lozano-Leon A, et al. Targeting ALDH^{bright} human carcinoma-initiating cells with ALDH1A1-specific CD8^{+} T cells. Clin Cancer Res, 2011, 17: 6174–6184
126 Fu C, Tian G, Duan J, et al. Therapeutic antitumor efficacy of cancer stem cell-derived dribble vaccine on colorectal carcinoma. Int J Med Sci, 2021, 18: 3249–3260
127 Wang Y, Chen M, Wu Z, et al. CD133-directed CAR T cells for advanced metastasis malignancies: a phase I trial. OncoImmunology, 2018, 7: e1440169
128 Sureban S M, Berahovich R, Zhou H, et al. DCLK1 monoclonal antibody-based CAR-T cells as a novel treatment strategy against human colorectal cancers. Cancers, 2020, 12: 54
129 Zhang Q, Zhang H, Ding J, et al. Combination therapy with EpCAM-CAR-NK-92 cells and regorafenib against human colorectal cancer models. J Immunol Res, 2018, 2018: 1–11
130 Cartellieri M, Feldmann A, Koristka S, et al. Switching CAR T cells on and off: a novel modular platform for retargeting of T cells to AML blasts. Blood Cancer J, 2016, 6: e458
131 Karches C H, Benmebarek M R, Schmidbauer M L, et al. Bispecific antibodies enable synthetic agonistic receptor-transduced T cells for tumor immunotherapy. Clin Cancer Res, 2019, 25: 5890–5900
132 Huang B, Yan X, Li Y. Cancer stem cell for tumor therapy. Cancers (Basel), 2021,13
133 Hale J S, Otvos B, Sinyuk M, et al. Cancer stem cell-specific scavenger receptor CD36 drives glioblastoma progression. Stem Cells, 2014, 32: 1746–1758
134 Ali A, Levantini E, Teo J T, et al. Fatty acid synthase mediates EGFR palmitoylation in EGFR mutated non-small cell lung cancer. EMBO Mol Med, 2018, 10: e8313
135 Tan S H, Shui G, Zhou J, et al. Induction of autophagy by palmitic acid via protein kinase C-mediated signaling pathway independent of mTOR (mammalian target of rapamycin). J Biol Chem, 2012, 287: 14364–14376
136 Papaevangelou E, Almeida G S, Box C, et al. The effect of FASN inhibition on the growth and metabolism of a cisplatin-resistant ovarian carcinoma model. Intl J Cancer, 2018, 143: 992–1002
137 Sokolowska E, Presler M, Goyke E, et al. Orlistat reduces proliferation and enhances apoptosis in human pancreatic cancer cells (PANC-1). Anticancer Res, 2017, 37: 6321–6327
138 Ji C, Hu Y, Cheng G, et al. A ketogenic diet attenuates proliferation and stemness of glioma stem-like cells by altering metabolism resulting in increased ROS production. Int J Oncol, 2019, 56: 606
139 Mai Y, Su J, Yang C, et al. The strategies to cure cancer patients by eradicating cancer stem-like cells. Mol Cancer, 2023, 22: 171
140 Hughes P J, Marcinkowska E, Gocek E, et al. Vitamin D3-driven signals for myeloid cell differentiation—implications for differentiation therapy. Leukemia Res, 2010, 34: 553–565
141 Abdel-Wahab O, Levine R L. Metabolism and the leukemic stem cell. J Exp Med, 2010, 207: 677–680

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0271

Targeting the Achilles' heel of cancer stem cells

HUANG MengLin, XIAO BingYan, WANG YanMiao, TANG XiaoYu, WANG YueTong & HOU Steven X*

School of Life Sciences, Fudan University, Shanghai 200030, China
** Corresponding author, E-mail: stevenhou@fudan.edu.cn*

Advances in understanding tumor cell heterogeneity and plasticity have led to increasing acceptance of the CSCs hypothesis. CSCs, a subset of cells with self-renewal and high plasticity, play critical roles in tumor initiation, metastasis, drug resistance, recurrence, and the establishment of immunosuppressive microenvironments. Recent studies have unveiled the complex regulation mechanisms underlying the interactions between CSCs and cells within the TME. The remodeling and mutual interactions between CSCs and their niche, as well as the CSCs-targeted therapeutic strategies, have now become frontiers in CSCs biology research. In this review, we summarize current advances in CSCs biology, focusing on their fundamental characteristics and key functions, their dynamic interactions with and remodeling of the TME, as well as therapeutic interventions targeting CSCs and their regulatory niche.

cancer stem cells, tumor immunology interactions, targeted cancer stem cell therapy

doi: 10.1360/SSV-2025-0271

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0271