· 药咖论坛 ·

肿瘤干细胞生态位驱动肿瘤发展与治疗抵抗的机制及靶向策略研究进展

邓欣鑫[1,2]，韩淑燕[1,2*]

（1. 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所中西医结合科暨老年肿瘤科，北京 100142；2. 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室，北京 100142）

[摘要] 肿瘤干细胞（cancer stem cell，CSC）被认为是驱动肿瘤起始、转移与复发的核心细胞亚群，其生存和干性维持依赖于所处的特定微环境即生态位。该生态位由多种细胞成分与非细胞基质共同构建，通过经典信号通路调控、细胞外基质（extracellular matrix，ECM）介导的力学信号转导，以及代谢-表观遗传调控等机制，维持 CSC 的自我更新与干性特征，并形成兼具物理和化学屏障的治疗抵抗体系。尽管目前在破坏生态位结构、阻断关键信号网络、改善免疫抑制环境及诱导分化等方面已取得积极进展，但 CSC 高度异质性、靶点有限、药物递送受阻及潜在毒性风险仍是临床转化的主要瓶颈。随着多组学与空间技术的融合应用，人工智能辅助靶点与药物发现以及智能纳米递送系统的快速发展，精准靶向 CSC 生态位有望取得突破。系统梳理了 CSC 生态位在肿瘤进展与治疗抵抗中的关键机制，总结靶向生态位的最新治疗策略与转化前景，旨在为开发新型抗肿瘤治疗手段提供理论依据与思路。

[关键词] 肿瘤干细胞；生态位；靶向治疗

[中图分类号] R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094（2026）03-0197-11

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202509010679

Research Progress on Mechanisms of Tumor Development and Treatment Resistance Driven by the Cancer Stem Cell Niche and Related Targeting Strategies

DENG Xinxin[1,2], HAN Shuyan[1,2]

(1. Department of Integration of Chinese and Western Medicine & Geriatric Oncology, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China; 2. Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Beijing 100142, China)

[Abstract] Cancer stem cells (CSCs) are considered as a core cellular subpopulation that drives tumor initiation, metastasis, and recurrence. Their survival and stemness maintenance rely on a specific microenvironment, known as the niche. This niche is constructed by various cellular components and non-cellular matrices, and collectively maintains CSC self-renewal and stemness characteristics through multiple mechanisms, including the regulation of classical signaling pathways, extracellular matrix (ECM) -mediated mechanotransduction, and metabolic-epigenetic interplay. Furthermore, the niche forms a therapeutic resistance system that integrates both physical and chemical barriers. Despite encouraging progress in disrupting niche structure, blocking key signaling networks, alleviating the immunosuppressive environment, and inducing differentiation, major bottlenecks for clinical translation remain, including the high heterogeneity of CSCs, limited target availability, impeded drug delivery, and potential toxicity risks. With the integrated application of multi-omics and spatial technologies, and the rapid advances in artificial intelligence (AI) -assisted target and drug discovery as well as smart nanodelivery systems, precise targeting of the CSC niche is anticipated to achieve breakthroughs. This review systematically elucidates the key mechanisms of the CSC niche in tumor progression and therapeutic resistance, summarizes the latest therapeutic strategies and translational prospects of targeting the niche, aiming to provide a theoretical foundation and insights for developing novel anti-tumor therapeutics.

[Key words] cancer stem cell; niche; targeted therapy

肿瘤干细胞（cancer stem cell，CSC）具备自我更新和多向分化潜能，被认为是肿瘤起始、复发和治疗耐受的根本驱动力。近年来研究表明，CSC 并非孤立存在，而是依托于肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME）形成具有结构和功能特异性的生态位[1]。该生态位由肿瘤相关成纤维细胞（cancer-associated fibroblast，CAF）、免疫细胞亚群、内皮细胞、细胞外基质（extracellular matrix，ECM）、可溶性细胞因子及低氧环境等多维组分共同构成，并通过复杂的分子机制，维持 CSC 的干性、促进肿瘤的异质性、介导治疗抵抗和免疫逃逸，并驱动肿瘤的转移和侵袭[2-4]。随着其核心作用逐渐被揭示，靶向 CSC 生态位正成为克服肿瘤耐药与复发的重要策略[2]。系统解析 CSC 生态位的结构与功能机制不仅有助于拓展对 CSC 的生物学认知，更可为新型精准干预手段的开发提供理论依据。本文综述 CSC 生态位的关键组成、功能机制与靶向策略，

接受日期： 2025-11-04
基金项目： 国家自然科学基金资助项目（No. 82374083）
***通信作者：** 韩淑燕，教授
研究方向： 中药抗肿瘤药理作用及机制研究
E-mail： shuyanhan@bjmu.edu.cn

并探讨其治疗潜力与转化挑战，以期为清除 CSC 与改善患者预后提供新思路。

1 肿瘤干细胞生态位的特征

CSC 生态位并非传统 TME 的简单缩影，而是在空间结构、细胞组成、信号通路与理化特征上均高度特化的功能性微域。该生态位常定位于血管周隙、侵袭前沿及坏死边缘等空间亚区[5]，其核心任务不是普遍支持肿瘤细胞，而是选择性维持 CSC 干性、赋予其逃避免疫系统清除并抵抗放化疗和靶向治疗的保护性优势，并驱动肿瘤复发、耐药与转移[3]。

1.1 生态位组分的特异性

CSC 生态位在细胞亚群丰度、活化状态和空间分布上均与一般 TME 显著不同。在免疫细胞层面，肿瘤相关巨噬细胞（tumor-associated macrophage，TAM）是 CSC 生态位的主导型免疫调控者。在肝癌中，表达分泌型磷蛋白 1（secreted phosphoprotein 1）的 TAM（$SPP1^+$ TAM）特异性富集于 CSC 周围，构建免疫保护性生态位[6]。进一步研究显示，CSC 可分泌 C-C 基序趋化因子配体（C-C motif chemokine ligand，CCL）15 招募巨噬细胞并诱导其表达 SPP1，后者再经整合素 α9β1（integrin α9β1，ITGα9β1）轴反向增强干性与免疫治疗耐受，形成闭合的干性强化回路并提高对免疫检查点抑制剂的耐受性[7]。在基质细胞方面，CSC 生态位中的 CAF 维持高度活化状态，通过分泌血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）、肝细胞生长因子（hepatocyte growth factor，HGF）以及重塑胶原/纤连蛋白网络，主动形成有助于维持 CSC 干性的微环境[8]。此外，CAF 还可通过 Wnt5a－受体酪氨酸激酶样孤儿受体 2（receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 2，ROR2）/蛋白激酶 C（protein kinase C，PKC）/cAMP 反应元件结合蛋白 1（cAMP response element-binding protein 1，CREB1）轴驱动对称分裂与去分化，从源头扩增 CSC 群体数量[9]，而靶向溶质载体家族 14 成员 1（solute carrier family 14 member 1，SLC14A1）$^+$ CAF 可显著削弱干性并恢复化疗敏感性[10]。空间分布方面，CSC 倾向形成血管周生态位，通过与内皮细胞直接接触及旁分泌共同维持干性[11−13]。研究表明，乳腺癌 CSC 可激活溶血磷脂酸（lysophosphatidic acid，LPA）/蛋白激酶 D1（protein kinase D1，PKD1）信号，诱导内皮动脉分化并反向增强自身干性[14]；同时，内皮细胞分泌白细胞介素（interleukin，IL）-6 建立趋化梯度，引导 CSC 迁移至血管周位，并获得再生与耐药双重优势[11]。

1.2 信号通路的特异性激活

CSC 生态位形成正反馈式干性信号环路，这是区别于普通 TME 的关键标志。例如，在三阴性乳腺癌（triple-negative breast cancer，TNBC）中，CSC 与 TAM 可建立 $VEGF_A$/神经纤毛蛋白-1（neuropilin-1，NRP-1）/GTP 酶激活蛋白和 VP 结构域蛋白 1（GTPase-activating protein and VPS9 domain-containing 1，GAPVD1）/Wnt/β-连环蛋白（β-catenin）正反馈回路，由生态位细胞共同维持持续性干性信号输出[15]。在胃癌中，卷曲类受体 8（frizzled class receptor 8，FZD8）-β-catenin 通路同样构成自增强机制，稳定性别决定区 Y 框蛋白 4（sex-determining region Y-box 4，SOX4）表达并巩固干性表型[16]。与一般炎症型 TME 不同，CSC 生态位存在低剂量、持续性、方向明确的炎症信号，其功能高度专一，主要用于维持干性而非普遍促增殖。例如，CSC 生态位中富含 IL-6、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）等炎症因子，通过持续激活核因子 κB（nuclear factor κB，NF-κB）和信号转导与转录激活因子 3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）信号通路，增强 CSC 的自我更新能力[17−19]；同时 IL-6 还能增强 Notch-Jagged 通路，诱导 CSC 形成杂交上皮样/间质样（epithelial/mesenchymal，E/M）表型，赋予高度可塑性和侵袭能力[20]。

1.3 物理化学特性的特异性

CSC 生态位常处于高度缺氧、低 pH、高 ECM 刚度的环境中。与普通弥散性缺氧不同，CSC 生态位的缺氧伴随结构性 ECM 重排，可稳定缺氧诱导因子（hypoxia-inducible factor，HIF）信号并诱导八聚体结合转录因子 4（octamer-binding transcription factor 4，OCT4）、SOX2、Nanog 同源盒（Nanog homeobox，NANOG）表达，从而赋予耐药与干性表型[3, 21−22]。此外，缺氧还驱动代谢重编程，使 CSC 更依赖于糖酵解途径。大量乳酸积累导致局部 pH 降至 6.4 以下，既促进免疫逃逸，又协同维持干性[23−25]。生态位中 ECM 组分富含胶原蛋白、蛋白多糖及糖胺聚糖等成分，通过胶原纤维交联密度增加及蛋白多糖表达谱重塑，为 CSC 的侵袭与远端播散提供“物理捷径”[21]。此外，ECM 中的硫酸化糖胺聚糖可特异性激活受体酪氨酸激酶通路，触发 CSC 增殖、上皮-间质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）以及干性维持[26]。ECM 刚度增加还可通过细胞骨架-自身免疫调节因子（autoimmune regulator，AIRE）信号轴传导机械刺激，进一步强

化乳腺癌 CSC 干性，实现机械信号与生化信号的协同调控[27]。

1.4 功能支持的独特性

不同于普遍支持肿瘤增殖的传统 TME，CSC 生态位的核心功能在于选择性维持干性并赋予 CSC 治疗抵抗性，其生物学任务具有高度特异性和优先级，而非普遍性支持作用。CSC 生态位通过多层级保护机制——包括致密 ECM 构建的物理屏障、ATP 结合盒转运蛋白介导的药物外排增强、DNA 损伤快速修复能力提升以及细胞周期延缓所带来的“休眠保护”——显著提高 CSC 在放化疗和靶向药物压力下的生存概率，使其得以长期潜伏并成为肿瘤复发和远处转移的真正“种子细胞”[28]。同时，CSC 生态位通过精细调控 EMT 与 MET 的动态转换，赋予 CSC 高度的表型可塑性，使其能够根据微环境变化在迁移、增殖和休眠状态之间快速切换，从而适应肿瘤进展过程中的不同选择压力[29]。这种高度的适应性和可逆性，是普通肿瘤细胞所不具备的特征，也是 CSC 能够在生态位庇护下持续驱动复发的根本原因。

总体来看，CSC 生态位是一个功能高度特化的保护性微环境单元，通过独特细胞亚群、特定信号激活模式、异常理化特征与优先支持的生存机制，选择性维持 CSC 的干性、免疫逃逸能力和治疗抵抗性。阐明这些功能差异，对于构建真正意义上靶向 CSC 生态位的治疗策略具有关键理论价值，并为突破复发难题提供新的干预方向。

2 生态位调控肿瘤干细胞的分子机制

CSC 生态位并非一个被动状态的庇护所，而是一个主动塑造并维持干性特性的动态环境。其调控机制不仅涉及经典信号通路[如 Wnt/β-catenin、Notch、转化生长因子-β（transforming growth factor-β，TGF-β）等]，还涵盖机械信号转导及代谢物介导的表观遗传调控，从而形成一个支持 CSC 功能的复杂网络。

2.1 经典信号通路的生态位调控

2.1.1 Wnt/β-catenin 信号通路　Wnt/β-catenin 信号通路的激活是维持 CSC 干性及肿瘤起始潜能的核心机制。生态位内的多种细胞组分可通过分泌 Wnt 配体或相关细胞因子，直接或间接调控该通路的活性。例如，$SLC14A1^+$ CAF 通过旁分泌性 Wnt5a 信号激活乳腺癌细胞内的 Wnt/β-catenin 通路，从而增强 CSC 干性并提高肿瘤的耐药性[10]。此外，肿瘤内皮细胞来源的分泌型卷曲相关蛋白 1（secreted frizzled-related protein 1，Sfrp1）在血管周富集，可通过调节 Wnt/β-catenin 信号强度支持 CSC 自我更新并维持其群体稳定性[30]。

2.1.2 Notch 信号通路　Notch 信号依赖细胞-细胞接触，是生态位精确塑造 CSC 功能状态和表型可塑性的关键机制[31]。生态位中的内皮细胞高表达 Jagged-1，可与 CSC 表面的 Notch 受体结合，触发解整合素-金属蛋白酶（a disintegrin and metalloproteinase，ADAM）10/17 及 γ-分泌酶介导的级联切割反应，从而释放 Notch 胞内结构域并转位入核，激活干性相关转录程序，促进 CSC 的自我更新[32-33]。在乳腺癌中，为维持这一通路，CSC 与内皮细胞共同构建 Jagged-1/Notch1/锌指 E 盒结合同源框蛋白 1（zinc finger E-box-binding homeobox 1，Zeb1）/VEGFA 正反馈环：Zeb1 促进 CSC 分泌 VEGFA，而 VEGFA 反向增强内皮细胞 Jagged-1 表达，使干性信号得以持续放大；破坏 Zeb1 即可显著抑制肿瘤起始能力[34]。

2.1.3 TGF-β 信号通路　TGF-β 在 CSC 生态位中发挥重要作用。在鳞状细胞癌模型中，TGF-β 应答的肿瘤起始细胞（即 CSC）主要位于侵袭边缘，其分布与邻近基质中的 TGF-β 配体浓度呈正相关。值得注意的是，生态位中的高亲和力 IgE 受体 α 链（high-affinity immunoglobulin ε receptor subunit α，FcεRIα）$^+$巨噬细胞是 TGF-β 的主要细胞来源，通过空间上靠近 CSC 的位置，建立了一个局部的 TGF-β 富集环境[35]。这种细胞来源的 TGF-β 不仅促进 CSC 的干性维持，还诱导 EMT，增强 CSC 的侵袭能力[36–37]。此外，生态位中 TGF-β 与 IL-33 形成正反馈环路：TGF-β 促进 CSC 中 IL-33 表达，而 IL-33 通过招募及分化巨噬细胞进一步增加局部 TGF-β 水平，构建自我强化的干性维持机制[35]。这种自我强化的信号环路是 CSC 生态位主动维持的核心机制。

2.2 细胞外基质与机械信号介导的调控

近年来，大量研究揭示了 ECM 及其机械物理信号在 CSC 生态位中的关键作用。CSC 生态位中的 ECM 不仅提供结构支架，还通过刚度、空间组织及力学输入参与干性调控。研究表明，生态位通常表现出较高的基质刚度，这种机械变化可通过 Ras 同源基因家族成员 A（Ras homolog gene family member A，RhoA）-Rho 关联卷曲螺旋形成蛋白激酶（Rho-associated coiled-coil containing protein kinase，ROCK）-细胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase，ERK）信号轴及细胞骨架重塑调控自噬与药物敏感性，从而赋予 CSC 更强的存

活与耐药能力[38]。在肝细胞癌中，过度增强的基质强度同样被证实能诱导干性相关基因表达，抑制索拉非尼诱导的凋亡，从而促进 CSC 适应性存活[39]。

ECM 衍生的机械信号还可通过整合素及下游通路直接影响 CSC 动态状态。适度机械力（约 45 Pa）激活整合素 β1/β3，增强细胞骨架/AIRE 轴信号，促进干性维持及肿瘤形成潜能；过高机械应力（约 450 Pa）则通过盘状结构域受体酪氨酸激酶 2（discoidin domain receptor tyrosine kinase 2，DDR2）/STAT1/P27 通路诱导 CSC 静止状态，体现机械信号对干性调控的双向性[27]。此外，在口腔鳞状细胞癌中，整合素 β1（integrin subunit β1，ITGB1）/FERM 结构域包含蛋白 1（FERM domain containing 1，FERMT1）机械激活轴通过非经典信号途径诱导 $CD44^+$ CSC 形成，并协同激活 Wnt/β-catenin 信号，强化干性表型[40]。综上，ECM 物理属性与机械信号的耦合构成 CSC 生态位的重要调控节点，为干性靶向治疗及微环境干预提供潜在策略。

2.3 代谢物介导的表观遗传调控

生态位特征性代谢物可直接重塑 CSC 表观遗传状态和干性特征。CAF 经糖酵解产生的乳酸被 CSC 通过单羧酸转运蛋白 1（monocarboxylate transporter 1，MCT1）摄取后，可驱动组蛋白乳酸化修饰，促进干性基因转录并增强耐药性[41−44]。此外，CAF 提供的谷氨酰胺可在 CSC 中转化为 α-酮戊二酸，调控赖氨酸去甲基化酶（lysine demethylase，KDM）6A/KDM6B 活性及组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸三甲基化（histone H3 lysine 27 trimethylation，H3K27me3）水平，从而激活干性相关转录程序[45−46]。脂肪酸代谢产物（如单不饱和脂肪酸与多不饱和脂肪酸）也可通过 Wnt/β-catenin 信号通路调控 CSC 的自我更新与分化潜能[47]。这些代谢-表观遗传互作构成生态位对 CSC 干性维护的关键机制。

3 生态位介导的肿瘤干细胞治疗抵抗

CSC 生态位不仅维持 CSC 干性和自我更新能力，还通过多种机制赋予 CSC 治疗抵抗性。与普通 TME 提供的相对泛化的保护不同，CSC 生态位通过物理屏障、细胞间相互作用和免疫微环境重塑等方式构建高度针对性的“精准庇护系统”，使 CSC 能够在化疗、放疗或靶向治疗压力下依然存活，从而成为耐药、复发与远处播散的根本来源。

3.1 物理屏障效应

CSC 倾向定位于血管周区、侵袭前沿及深度缺氧区域[5]。尽管局部血管密集，但由于血管畸形、灌注紊乱与基底膜缺失，系统给药难以有效到达 CSC 生态位[48]。与此同时，生态位中高度交联、胶原富集的 ECM 形成致密三维屏障，显著阻碍药物扩散[49−51]。缺氧既是维持 CSC 干性的关键信号来源，也是诱导治疗抵抗的重要驱动力。一方面，缺氧促使 CSC 进入静止或缓慢周期状态（G_0 期），降低其对周期依赖型化疗药物（如 5-氟尿嘧啶、吉西他滨）的敏感性[52−53]；另一方面，缺氧通过诱导 CSC 中 HIF-1α 表达，上调多药耐药蛋白 1（multidrug resistance protein 1，MDR1）、乳腺癌耐药蛋白（breast cancer resistance protein，BCRP）等外排泵蛋白水平，增强药物外排能力并降低细胞内药物蓄积，从而增强耐药性[54-55]。

3.2 细胞互作介导的保护网络

CSC 生态位中的细胞互作构成强韧的促生存与抗凋亡网络。TAM-CSC 是核心环路之一：CSC 分泌集落刺激因子-1（colony stimulating factor-1，CSF-1）、CCL2，招募并极化单核细胞，而 TAM 反向提供炎症因子与外泌体，重塑 CSC 代谢与干性程序，促进耐药基因表达持续上升[2, 56]。内皮细胞也参与构建化疗保护效应。其分泌胰岛素样生长因子（insulin-like growth factor，IGF）、VEGF 和成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factor，FGF）等生长因子，为 CSC 持续提供促存活信号。有研究表明，化疗可抑制内皮细胞胰岛素样生长因子结合蛋白 7（insulin-like growth factor-binding protein 7，IGFBP7）的表达，从而解除其对胰岛素样生长因子 1 受体（insulin-like growth factor 1 receptor，IGF1R）通路的抑制，并促使 FGF4-成纤维细胞生长因子受体 1（fibroblast growth factor receptor 1，FGFR1）-ETS 原癌基因 2（ETS proto-oncogene 2，ETS2）轴过度活化，进一步增强化疗抵抗[57]。与此同时，活化的 CAF 通过 ECM 重塑提高基质硬度与致密度，从组织力学层面阻断药物渗透，进一步增强 CSC 生存优势[58−59]。

3.3 免疫抑制与免疫逃逸

免疫逃逸是 CSC 抵抗治疗的关键“盾牌”。CSC 通过 CCL22、C-X-C 基序趋化因子配体 12（C-X-C motif chemokine ligand 12，CXCL12）等趋化因子招募并驯化调节性 T 细胞（regulatory T cell，Treg）、髓源性抑制细胞（myeloid-derived suppressor cell，MDSC）和 TAM，营造富含 TGF-β、IL-10 的免疫抑制微环境，削弱 $CD8^+$ T 细胞与自然杀伤细胞（natural killer cell，NK 细胞）的杀伤功能[2]。同时，CSC 高表达多种免疫检查点分子[如程序性死亡配体 1（programmed death-ligand 1，PD-L1）、程序性死亡配体 2（programmed death-ligand

2，PD-L2）、B7 同源物 3（B7 homolog 3，B7-H3）、B7 同源物 4（B7 homolog 4，B7-H4）、CD47 等]，构建类似“免疫特权”的保护屏障，使其即便在免疫活化背景下仍能逃逸清除[2, 60]。

4 靶向肿瘤干细胞生态位的治疗策略与临床转化挑战

鉴于 CSC 生态位在肿瘤恶性进展中的重要地位，靶向这一特殊微环境已成为抗肿瘤研究的核心前沿。然而，生态位的结构复杂性、功能高度专一性以及动态适应性，也使其临床转化面临显著障碍。

4.1 靶向肿瘤干细胞生态位的治疗策略

4.1.1 靶向生态位物理特性　以 ECM 结构、缺氧和机械应力等物理属性为突破口削弱 CSC 干性，是近年来备受关注的策略。例如，使用仿生生物材料可模拟生态位的机械特征，可以帮助筛选针对 CSC 的靶向药物[61]。此外，靶向 ECM 重塑酶[如基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase，MMP）、赖氨酰氧化酶（lysyl oxidase，LOX）]或阻断整合素信号轴，可破坏 CSC 生态位，改善化疗药物递送，从而抑制肿瘤进展[62]。

缺氧作为维系干性的关键因素，为低氧激活前药（hypoxia-activated prodrug，HAP）提供了选择性激活窗口。此类药物在正常氧张力组织中保持惰性，而在缺氧区域被激活，从而减少对正常细胞的毒性[22]。最新研究显示，Zhang 等[63]以褐藻糖胶为保护剂，构建负载 DNAzyme 与 HAP 替拉扎明（tirapazamine，TPZ）的 MnO_2 纳米片，形成多功能递送系统 MnO_2@DNAzyme-TPZ（MDT）。该系统在体内外表现出三重协同效应：1）MnO_2 纳米酶原位催化 O_2 生成高毒性活性氧（reactive oxygen species，ROS），直接杀伤肿瘤细胞；2）DNAzyme 靶向沉默转移驱动基因 *Twist*，阻断 EMT；3）TPZ 在低氧区域被选择性激活，协同下调 HIF-1α，进一步抑制 CSC 干性并遏制远处转移。临床前模型显示，MDT 显著抑制乳腺癌肿瘤生长和转移。该策略体现了“物理破壁＋精准递送”的优势方向。

4.1.2 靶向生态位关键信号通路　CSC 干性维持依赖 Wnt/β-catenin 与 Notch 等生态位赋能信号轴。小分子抑制剂在此领域表现突出：T 细胞因子（T-cell factor，TCF）/β-catenin 拮抗剂 CWP232228 可在乳腺癌模型中选择性清除 CSC，并协同增敏多西他赛[64]；PRI-724 则通过阻碍 β-catenin/CREB 结合蛋白（CREB-binding protein，CBP）相互作用，抑制 CSC 自我更新并提高化疗及靶向治疗的响应率[65–66]。在 Notch 信号通路上，γ-分泌酶抑制剂（γ-secretase inhibitor，GSI）及针对 Notch 受体的单克隆抗体可有效削减 CSC 比例，遏制肿瘤生长与转移[67–68]。此外，“破坏血管生态位”策略如贝伐珠单抗通过剥夺 CSC 氧供与营养实现抑瘤[69]。然而，单药应用易产生耐药。研究显示，与化疗或免疫治疗联合可有效增强抗血管生成治疗的效果，降低耐药发生率[69–70]。

4.1.3 免疫治疗策略　生态位中的免疫抑制网络是 CSC 重要的“保护罩”。利用小分子抑制剂或纳米药物，对 CSC 生态位中的免疫细胞实施靶向清除或表型重编程，从而瓦解维系 CSC 干性与耐药的微环境根基。研究表明，CSF-1 受体（CSF-1R）抑制剂可通过将 TAM 由 M2 促瘤极性逆转为 M1 抗瘤状态，解除其对 CSC 的免疫庇护，增强机体对残余 CSC 群体的清除能力[71]。C-X-C 趋化因子受体 2（C-X-C chemokine receptor type 2，CXCR2）归巢型免疫纳米颗粒可将药物精准递送至 MDSC，瓦解其介导的免疫抑制屏障[72]。最新研究显示，靶向 CAF 的纳米递药平台能够在病灶局部高效富集药物，抑制 CAF 激活并诱导其回归“静息”表型，从而显著阻断肿瘤转移[73]。

免疫检查点阻断（immune checkpoint blockade，ICB）也是目前肿瘤免疫治疗的重要策略之一。研究表明，CSC 高表达免疫检查点分子，这使其成为 ICB 的潜在靶标[74]。在膀胱癌中，高表达 MYB 原癌基因样蛋白 2（MYB proto-oncogene like 2，MYBL2）的 CSC 与 $SPP1^+$ TAM 之间的相互作用在 ICB 耐药形成中发挥关键作用，针对该通路的干预可显著提升 ICB 的治疗反应[7]。此外，双重靶向 TGF-β 和 PD-L1 的策略（如 bintrafusp α）也被证明可以有效恢复 TME 的免疫活性[75]。

CSC 表达独特的表面标志物和抗原，这些抗原可作为免疫治疗的靶点。例如，在乳腺癌中，CSC 特异性抗原[如 B7 同源物 6（B7 homolog 6，B7H6）、MHC I 类链相关蛋白 A/B（MHC class I chain-related protein A/B，MICA/B）、UL16 结合蛋白 1（UL16-binding protein 1，ULBP1）等]被用于开发 CSC 靶向疫苗和 T 细胞疗法[76]。类似地，在口腔癌中，嗅觉受体家族 7 亚家族 C 成员 1（olfactory receptor family 7 subfamily C member 1，OR7C1）被鉴定为 CSC 特异性抗原，并成为 $CD8^+$ T 淋巴细胞介导的免疫治疗的潜在靶点[77]。这些治疗策略通过直接靶向 CSC，有望从根本上消除肿瘤的复发与转移。

细胞疗法[如嵌合抗原受体 T 细胞（chimeric antigen receptor T cell，CAR-T）疗法和 NK 细胞疗

法]在CSC治疗中显示出巨大潜力。CAR-T通过表达针对CSC特异性抗原[如CD133、CD166、CD44、醛脱氢酶（aldehyde dehydrogenase，ALDH）1等]的嵌合抗原受体，能够有效杀伤CSC[78-79]。此外，NK细胞疗法通过识别CSC表面的应激配体[如MICA/B、Fas和死亡受体5（death receptor 5，DR5）等]，也能诱导CSC的死亡[80-81]。这些疗法通过增强免疫系统对CSC的识别和杀伤能力，为克服治疗抵抗提供了新的途径。

肿瘤疫苗是靶向CSC的另一种免疫治疗策略。与需离体制备的细胞疗法相比，疫苗可在体内直接诱导针对CSC特异性抗原的长期适应性免疫记忆。当前临床前及早期临床阶段的CSC疫苗主要包括3类：1）CSC裂解物疫苗。通过反复冻融富集的CSC制备全细胞裂解物，保留多价抗原与损伤相关分子模式。结直肠癌模型证实，该策略可显著抑制原发肿瘤生长并延长小鼠生存期[82]。2）树突状细胞（dendritic cell，DC）疫苗。利用DC的高效抗原提呈能力，将CSC裂解物或抗原肽（如ALDH肽）负载至DC中，回输后显著激活毒性T细胞，并抑制黑色素瘤体内生长[83]。3）基于CSC标志物的疫苗。这些疫苗通过靶向CSC表面或胞内的特征性抗原或功能相关分子，如黏蛋白1（mucin 1，MUC1）、CD133与ALDH1等，诱导特异性抗肿瘤免疫反应。在卵巢癌小鼠模型中，基于CSC的疫苗能够显著激发免疫反应从而抑制肿瘤生长，而下调该疫苗中的MUC1表达后，其抗肿瘤效果明显减弱，进一步证实了MUC1在该疫苗研发策略中作为关键靶点的价值[84]。

4.1.4 分化疗法　分化疗法旨在诱导CSC由干性状态向成熟分化表型转变，从源头削弱其自我更新能力和持久耐药特性，被认为是克服CSC复发和耐药的有力策略。作为维生素A的活性代谢产物，维甲酸（retinoic acid，RA）最早在急性早幼粒细胞白血病治疗中取得突破性成功，为肿瘤分化诱导治疗奠定了理论与实践基础[85]。研究表明，RA可激活维甲酸受体（retinoic acid receptor，RAR）/类视黄醇X受体（retinoid X receptor，RXR）复合体，下调核心干性调控网络，促使CSC退出干性程序，从而降低其自我更新潜能并增强对化疗和放疗的敏感性[86-87]。在胶质母细胞瘤、乳腺癌等实体瘤模型中，RA同样表现出抑制CSC标志物和削弱干性特征的能力[87]。全反式维甲酸（all-trans retinoic acid，ATRA）作为临床应用最广泛的RA药物形式，可进一步通过调控Wnt/β-catenin和Hedgehog等CSC核心干性通路促进其分化[88-89]。值得关注的是，研究人员开发了一种可在肿瘤深层缺氧区域实现“脉冲式序贯释放”的ATRA递药体系，不仅可诱导CSC分化，还可驱动MDSC向免疫促进型表型转化，从而协同重塑免疫微环境。在CT26结直肠癌模型中，该策略不仅显著增加$CD8^+$ T细胞浸润、降低单核样髓源性抑制性细胞（monocytic myeloid-derived suppressor cell，M-MDSC）比例，还明显提升了化疗及免疫治疗效能[90]。这一证据提示，靶向CSC分化与免疫重塑的联合分化疗法具有进一步转化潜力。

4.2 靶向肿瘤干细胞生态位的临床转化挑战

4.2.1 临床研究概况　近年来，靶向CSC生态位的创新疗法已陆续迈入临床验证阶段。代表性药物贝伐珠单抗（bevacizumab）通过超选择性动脉内给药联合瞬时血脑屏障破坏，显著延长新诊断胶质母细胞瘤患者的无进展生存期（progression-free survival，PFS）与总生存期（overall survival，OS）[91]。与此同时，靶向Wnt、Notch和TGF-β等核心信号轴的小分子或生物制剂亦处于加速研发阶段[92]。近5年已完成及正在开展的CSC生态位干预临床试验汇总见表1。

表1 靶向肿瘤干细胞生态位的临床研究（2019—2025年）

靶点	治疗方案	癌症类型	临床试验状态	试验号	关键结果（已公布）	参考文献
VEGF	贝伐珠单抗+血脑屏障破坏+超选择性动脉内脑输注	胶质母细胞瘤	Ⅰ/Ⅱ期（完成）	NCT01811498	延长患者PFS与OS	[91]
$CD8^+$ T细胞	低剂量放疗+顺铂/卡铂+依托泊苷+阿替珠单抗	小细胞肺癌	Ⅰ/Ⅱ期（完成）	NCT04622228	改善肿瘤免疫微环境，增强瘤内$TCF1^+PD\text{-}1^+CD8^+$干细胞样T细胞的浸润；难治性小细胞肺癌患者客观缓解率为73.3%	[93]
CD19	CAR-NK细胞	B细胞恶性肿瘤	Ⅰ/Ⅱ期（完成）	NCT03056339	抑制肿瘤生长，延长患者PFS与OS	[94]
PD-L1、IL-15	sIL15_TRACKNK细胞	非小细胞肺癌	Ⅰ期	NCT05334329	激活肺癌组织中NK细胞，延缓晚期患者的恶性进展	[95]
B7H3	CAR-T	弥漫性脑干胶质瘤	Ⅰ期（招募受试者）	NCT04185038	延长患者中位OS	[96]

续表 1

靶点	治疗方案	癌症类型	临床试验状态	试验号	关键结果（已公布）	参考文献
BMP4	重组BMP4蛋白	胶质母细胞瘤	Ⅰ期（完成）	NCT02869243	3名患者对治疗应答，其中2人完全缓解且长期生存	[97]
TGF-β	vactosertib+pomalidomide	复发和/或难治性多发性骨髓瘤	Ⅰ期（完成）	NCT03143985	降低患者骨髓中的TGF-β水平以及表达PD-1的$CD8^+$T细胞水平；体外降低肿瘤细胞的活力，提高$CD8^+$T细胞的细胞毒性	[98]
PD-1、VEGF	经PD-1阻断处理的DC-CIK+XELOX（卡培他滨+奥沙利铂）+贝伐珠单抗	结直肠癌	Ⅲ期	NCT03950154	PFS和OS显著改善；既往未经治疗的转移性结直肠癌患者对该疗法具有良好耐受性	[99]
PD-1、VEGF	PD-1抑制剂+白蛋白紫杉醇+贝伐珠单抗	复发或转移TNBC	Ⅱ期	ChiCTR2200058567	客观缓解率为73.3%，疾病控制率为90.0%，中位PFS为6.0个月，中位OS为19.8个月	[100]
TGF-β、PD-L1	Bintrafusp alfa	晚期肝癌	Ⅰ期	NCT02517398	显示出中等的临床疗效和安全性	[101]
CSC	二甲双胍	卵巢癌	Ⅱ期（完成）	NCT01579812	降低$ALDH^+$ $CD133^+$ CSC群体数量，提高肿瘤细胞对顺铂的敏感性	[102]
CSC	doxycycline	乳腺癌	招募受试者	NCT06452394	-	-

VEGF：血管内皮生长因子；PFS：无进展生存期；OS：总生存期；TCF1：T细胞因子1；PD-1：程序性细胞死亡蛋白1；CAR：嵌合抗原受体；PD-L1：程序性死亡配体1；IL：白细胞介素；NK细胞：自然杀伤细胞；B7-H3：B7同源物3；CAR-T：嵌合抗原受体T细胞；BMP4：骨形态发生蛋白4；TGF-β：转化生长因子-β；DC-CIK：树突状细胞-细胞因子诱导的杀伤细胞复合物；TNBC：三阴性乳腺癌；CSC：肿瘤干细胞；ALDH：醛脱氢酶

4.2.2 临床转化中的挑战　尽管靶向CSC生态位的策略在临床前研究中展现出显著潜力，其临床转化面临多重障碍。首先，CSC靶点体系尚不完善。CSC具有高度异质性和显著耐药性，目前常用标志物[如CD133、ALDH1家族成员A1（ALDH1A1）、OCT4等]在不同肿瘤类型和患者间存在明显差异，特异性和稳定性均不足，难以形成统一的识别标准。这种表型不确定性削弱了精准靶向的可行性，也增加了候选药物筛选难度。同时，缺乏成熟、高通量的CSC药物筛选与疗效评价体系，进一步延缓了药物研发进程[103]。其次，生态位结构本身构成递药屏障。CSC常位于缺氧区或纤维化基质中，这些区域具有高间质压力、致密ECM、低灌注以及异常血管网络，显著限制了药物进入与分布[48-51]。最后，疗效与安全性难以兼顾。部分靶向药物虽在早期临床试验中显示出抑瘤效果，但仍存在对正常组织的脱靶毒性风险；尤其在对免疫抑制微环境进行干预时，可能诱导过度免疫激活并引发严重不良反应[60]。因此，靶点可靠性不足、递送受阻与安全性挑战共同构成CSC靶向治疗临床转化的核心瓶颈。

4.2.3 未来方向与转化路径　针对靶点不清、递送受阻和毒性控制困难等关键问题，未来应从靶点体系构建、递送策略优化和临床路径升级3个层面协同推进。其一，为应对CSC生态位的高度异质性，应建立精准靶点识别体系。多组学技术（如单细胞RNA测序、空间转录组学、代谢组学）的整合可解析不同患者生态位的分子共性与关键节点；结合患者来源类器官，可实现个体化药物敏感性验证，为治疗分层提供依据。其二，应突破递送难题，提高药物在生态位区域的富集效率。可通过智能纳米递送系统、ECM重塑策略与局部给药技术改善缺氧与基质屏障，并辅以影像导航实现动态监测，从而实现“可达、可控、高暴露”的精准递送。其三，应构建“联合治疗+患者分层”的临床转化模式。将CSC靶向药物与免疫治疗、抗血管治疗及放化疗按机制互补进行联合，同时依托多组学标志物与人工智能（artificial intelligence，AI）模型筛选敏感人群，有望提高转化成功率并降低毒性风险。总体而言，靶向CSC生态位的突破依赖系统化整合策略与精准医学体系的成熟，最终有望实现延缓复发、改善长期生存的临床目标。

5 结语与展望

本文系统总结了CSC生态位的细胞组成、结构特征与信号调控机制，揭示其在维持干性与驱动治疗抵抗中的核心地位。现有证据表明，CSC生态位并非被动屏障，而是具有“保护-赋能-重塑”特征的主动微环境系统，通过特化的细胞间相互作用、力学生物学信号及代谢-表观遗传偶联机制构建稳健网络，使CSC在治疗压力下仍具有持续存活与再生的能力。未来突破主要依赖三方面：1）利用多组学技术刻画生态位的异质性与动态性，并结合类器官、3D生物打印与器官芯片构建可预测、可操控的研究与药物筛选平台；2）发展智能递送与基质重塑技

术，突破“难进入、难富集、难清除”的递送瓶颈；3）以系统生物学和 AI 为核心，构建联合治疗与患者分层策略，实现疗效与安全性的双重优化。总体来看，CSC 生态位研究正从线性靶点思维迈向多维系统干预阶段。随着空间组学、纳米医学与精准医学的发展，靶向 CSC 生态位有望完成从机制探索到临床获益的关键跨越，为延缓肿瘤复发、改善长期生存提供全新路径。

[参考文献]

[1] Aponte P M, Caicedo A. Stemness in cancer: stem cells, cancer stem cells, and their microenvironment[J]. *Stem Cells Int*, 2017, 2017: 5619472.

[2] Bayik D, Lathia J D. Cancer stem cell-immune cell crosstalk in tumour progression[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(8): 526−536.

[3] Lam K H, Ma S. Noncellular components in the liver cancer stem cell niche: biology and potential clinical implications[J]. *Hepatology*, 2023, 78(3): 991−1005.

[4] Guo Z, Han S. Targeting cancer stem cell plasticity in triple-negative breast cancer[J]. *Explor Target Anti Tumor Ther*, 2023, 4(6): 1165−1181.

[5] Inukai M, Yokoi A, Ishizuka Y, *et al*. A functional role of S100A4/non-muscle myosin IIA axis for pro-tumorigenic vascular functions in glioblastoma[J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 46.

[6] Fan G, Xie T, Li L, *et al*. Single-cell and spatial analyses revealed the co-location of cancer stem cells and $SPP1^{+}$ macrophage in hypoxic region that determines the poor prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. *NPJ Precis Oncol*, 2024, 8(1): 75.

[7] Chen H, Jin Z, Peng Y, *et al*. Malevolent alliance of $MYBL2^{hi}$ cancer stem cell and $SPP1^{+}$ macrophage confers resistance to neoadjuvant immunotherapy in bladder cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2025, 13(7): e011319.

[8] Ren J, Ding L, Zhang D, *et al*. Carcinoma-associated fibroblasts promote the stemness and chemoresistance of colorectal cancer by transferring exosomal lncRNA H19[J]. *Theranostics*, 2018, 8(14): 3932−3948.

[9] Fang Y, Xiao X, Wang J, *et al*. Cancer associated fibroblasts serve as an ovarian cancer stem cell niche through noncanonical Wnt5a signaling[J]. *NPJ Precis Oncol*, 2024, 8(1): 7.

[10] Ma Z, Li X, Mao Y, *et al*. Interferon-dependent $SLC14A1^{+}$ cancer-associated fibroblasts promote cancer stemness *via* WNT5A in bladder cancer[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(12): 1550−1565.e7.

[11] Kim H S, Chen Y C, Nör F, *et al*. Endothelial-derived interleukin-6 induces cancer stem cell motility by generating a chemotactic gradient towards blood vessels[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(59): 100339−100352.

[12] Zhao L, Qiu Z, Yang Z, *et al*. Lymphatic endothelial-like cells promote glioblastoma stem cell growth through cytokine-driven cholesterol metabolism[J]. *Nat Cancer*, 2024, 5(1): 147−166.

[13] Wei X, Chen Y, Jiang X, *et al*. Mechanisms of vasculogenic mimicry in hypoxic tumor microenvironments[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20: 7.

[14] Jiang Y, Guo Y, Hao J, *et al*. Development of an arteriolar niche and self-renewal of breast cancer stem cells by lysophosphatidic acid/protein kinase D signaling[J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 780.

[15] Wang L, Zhang L, Zhao L, *et al*. VEGFA/NRP-1/GAPVD1 axis promotes progression and cancer stemness of triple-negative breast cancer by enhancing tumor cell-macrophage crosstalk[J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(2): 446−463.

[16] Tan X Y, Li Y T, Li H H, *et al*. WNT2-SOX4 positive feedback loop promotes chemoresistance and tumorigenesis by inducing stem-cell like properties in gastric cancer[J]. *Oncogene*, 2023, 42(41): 3062−3074.

[17] Zhang L, Chen W, Liu S, *et al*. Targeting breast cancer stem cells[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(2): 552−570.

[18] Deng X, Jiao Y, Hao H, *et al*. Dandelion extract suppresses the stem-like properties of triple-negative breast cancer cells by regulating CUEDC2/β-catenin/OCT4 signaling axis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 342: 119408.

[19] Isaac P, Cullen H, Emily T, *et al*. Prostate cancer-specific proinflammatory cytokines and chemokines impact on cancer stem cell development, lineage plasticity and heterogeneity in an Ancestral/racially diverse population: review[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2025, 44(2): 41.

[20] Bocci F, Gearhart-Serna L, Boareto M, *et al*. Toward understanding cancer stem cell heterogeneity in the tumor microenvironment[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(1): 148−157.

[21] Brassart-Pasco S, Brézillon S, Brassart B, *et al*. Tumor microenvironment: extracellular matrix alterations influence tumor progression[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 397.

[22] Zhang T Q, Lv Q Y, Jin W L. The cellular-centered view of hypoxia tumor microenvironment: molecular mechanisms and therapeutic interventions[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2024, 1879(5): 189137.

[23] Singh L, Nair L, Kumar D, *et al*. Hypoxia induced lactate acidosis modulates tumor microenvironment and lipid reprogramming to sustain the cancer cell survival[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1034205.

[24] Xiang S, Wei M, Zhao L, *et al*. Integrated analyses of the expression and prognostic value of EPHB6 in cervical cancer and its correlation with immune infiltrates[J]. *J Oncol*, 2023, 2023: 2258906.

[25] Vander Linden C, Corbet C. Therapeutic targeting of cancer stem cells: integrating and exploiting the acidic niche[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 159.

[26] Kuşoğlu A, Örnek D, Dansık A, *et al*. Extracellular matrix sulfation in the tumor microenvironment stimulates cancer stemness and invasiveness[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(36): e2309966.

[27] Li C, Qiu S, Liu X, *et al*. Extracellular matrix-derived mechanical force governs breast cancer cell stemness and quiescence transition through integrin-DDR signaling[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 247.

[28] Panda S K, Robinson N, Desiderio V. Decoding secret role of mesenchymal stem cells in regulating cancer stem cells and drug resistance[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2024, 1879(6): 189205.

[29] Fernando W, Cruickshank B M, Arun R P, *et al*. ALDH1A3 is the switch that determines the balance of $ALDH^+$ and CD24 $^-$ $CD44^+$ cancer stem cells, EMT-MET, and glucose metabolism in breast cancer[J]. *Oncogene*, 2024, 43(43): 3151−3169.

[30] Hayashi Y, Hashimoto M, Takaoka K, *et al*. Tumor endothelial cell-derived Sfrp1 supports the maintenance of cancer stem cells *via* Wnt signaling[J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2024, 60(10): 1123−1131.

[31] Kilmister E J, Koh S P, Weth F R, *et al*. Cancer metastasis and treatment resistance: mechanistic insights and therapeutic targeting of cancer stem cells and the tumor microenvironment [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(11): 2988.

[32] Liu L, Han F, Deng M, *et al*. Crosstalk between GLTSCR1-deficient endothelial cells and tumour cells promotes colorectal cancer development by activating the Notch pathway[J]. *Cell Death Differ*, 2025, 32(7): 1231−1243.

[33] Kim H, Jang B, Kim Y J, *et al*. Determination of blood $NOTCH_3$ extracellular domain and jagged-1 levels in healthy subjects[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(18): 10547.

[34] Jiang H, Zhou C, Zhang Z, *et al*. Jagged1-Notch1-deployed tumor perivascular niche promotes breast cancer stem cell phenotype through Zeb1[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5129.

[35] Taniguchi S, Elhance A, van Duzer A, *et al*. Tumor-initiating cells establish an IL-33-TGF-β niche signaling loop to promote cancer progression[J]. *Science*, 2020, 369(6501): eaay1813.

[36] Golán-Cancela I, Caja L. The TGF-β family in glioblastoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(2): 1067.

[37] Suzuki H I. microRNA control of TGF-β signaling[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7): 1901.

[38] Li Y, Randriantsilefisoa R, Chen J, *et al*. Matrix stiffness regulates chemosensitivity, stemness characteristics, and autophagy in breast cancer cells[J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2020, 3(7): 4474−4485.

[39] Wei J, Yao J, Yang C, *et al*. Heterogeneous matrix stiffness regulates the cancer stem-like cell phenotype in hepatocellular carcinoma[J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 555.

[40] Li X, Zhao H, Jiang E, *et al*. ITGB1/FERMT1 mechano-activation enhances CD44 characteristic stemness in oral squamous cell carcinoma *via* ubiquitin-dependent CK1α degradation[J]. *Oncogene*, 2025, 44(20): 1530−1544.

[41] Ippolito L, Duatti A, Iozzo M, *et al*. Lactate supports cell-autonomous ECM production to sustain metastatic behavior in prostate cancer[J]. *EMBO Rep*, 2024, 25(8): 3506−3531.

[42] Takada T, Takata K, Ashihara E. Inhibition of monocarboxylate transporter 1 suppresses the proliferation of glioblastoma stem cells[J]. *J Physiol Sci*, 2016, 66(5): 387−396.

[43] Zhao H, Yan C, Hu Y, *et al*. Differentiated cancer cell-originated lactate promotes the self-renewal of cancer stem cells in patient-derived colorectal cancer organoids[J]. *Cancer Lett*, 2020, 493: 236−244.

[44] Chen H, Li Y, Li H, *et al*. NBS1 lactylation is required for efficient DNA repair and chemotherapy resistance[J]. *Nature*, 2024, 631(8021): 663−669.

[45] Schniewind I, Besso M J, Klicker S, *et al*. Epigenetic targeting to overcome radioresistance in head and neck cancer[J]. *Cancers*, 2024, 16(4): 730.

[46] Chen T, Xu Y, Yang F, *et al*. Crosstalk of glutamine metabolism between cancer-associated fibroblasts and cancer cells[J]. *Cell Signal*, 2025, 133: 111874.

[47] Murai T, Matsuda S. Fatty acid metabolites and the tumor microenvironment as potent regulators of cancer stem cell signaling[J]. *Metabolites*, 2023, 13(6): 709.

[48] Lin Q, Choyke P L, Sato N. Visualizing vasculature and its response to therapy in the tumor microenvironment[J]. *Theranostics*, 2023, 13(15): 5223−5246.

[49] Li X, Yong T, Wei Z, *et al*. Reversing insufficient photothermal therapy-induced tumor relapse and metastasis by regulating cancer-associated fibroblasts[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2794.

[50] Jiang Y, Zhang H, Wang J, *et al*. Targeting extracellular matrix stiffness and mechanotransducers to improve cancer therapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 34.

[51] Prakash J, Shaked Y. The interplay between extracellular matrix remodeling and cancer therapeutics[J]. *Cancer Discov*, 2024, 14(8): 1375−1388.

[52] Koka P, Mundre R S, Rangarajan R, *et al*. Uncoupling Warburg effect and stemness in $CD133^{+ve}$ cancer stem cells from Saos-2 (osteosarcoma) cell line under hypoxia[J]. *Mol Biol Rep*, 2018, 45(6): 1653−1662.

[53] Wu L, Katsube T, Li X, *et al*. Unveiling the impact of CD133 on cell cycle regulation in radio- and chemo-resistance of cancer stem cells[J]. *Front Public Health*, 2025, 13: 1509675.

[54] Schöning J P, Monteiro M, Gu W. Drug resistance and cancer stem cells: the shared but distinct roles of hypoxia-inducible factors HIF1α and HIF2α[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2017, 44(2): 153−161.

[55] Dong J, Yuan L, Hu C, *et al*. Strategies to overcome cancer multidrug resistance (MDR) through targeting P-glycoprotein (ABCB1): an updated review[J]. *Pharmacol Ther*, 2023, 249: 108488.

[56] Rodriguez-Baili M C, Palma-Cobo M, Prucca C G, *et al*. Intercellular communication between extracellular vesicles from conditioned macrophages and breast cancer cells drives endocrine therapy resistance[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2025, 13: 1548724.

[57] Cao Z, Scandura J M, Inghirami G G, *et al*. Molecular checkpoint decisions made by subverted vascular niche transform indolent tumor cells into chemoresistant cancer stem cells[J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(1): 110−126.

[58] Ilie M D, Vasiljevic A, Raverot G, *et al*. The microenvironment

of pituitary tumors-biological and therapeutic implications[J]. *Cancers*, 2019, 11(10): 1605.

[59] Zhan Y, Sun D, Gao J, *et al*. Single-cell transcriptomics reveals intratumor heterogeneity and the potential roles of cancer stem cells and myCAFs in colorectal cancer liver metastasis and recurrence[J]. *Cancer Lett*, 2025, 612: 217452.

[60] Zhong H, Zhou S, Yin S, *et al*. Tumor microenvironment as niche constructed by cancer stem cells: breaking the ecosystem to combat cancer[J]. *J Adv Res*, 2025, 71: 279−296.

[61] Luo C, Ding Z, Tu Y, *et al*. Biomaterial-based platforms for cancer stem cell enrichment and study[J]. *Cancer Biol Med*, 2021, 18(2): 458−469.

[62] Wang D, Li Y, Ge H, *et al*. The extracellular matrix: a key accomplice of cancer stem cell migration, metastasis formation, and drug resistance in PDAC[J]. *Cancers*, 2022, 14 (16): 3998.

[63] Zhang L, Diao Q, Li B, *et al*. Delivery system of nanozymes loaded with DNAzymes and hypoxia-activated prodrug for anti-tumor metastasis[J]. *Small*, 2025, 21(36): e2504778.

[64] Jang G B, Hong I S, Kim R J, *et al*. Wnt/β-catenin small-molecule inhibitor CWP232228 preferentially inhibits the growth of breast cancer stem-like cells[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(8): 1691−1702.

[65] Krishnamurthy N, Kurzrock R. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway in cancer: update on effectors and inhibitors[J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 62: 50−60.

[66] Li S, Wu H, Huang X, *et al*. BOP1 confers chemoresistance of triple-negative breast cancer by promoting CBP-mediated β-catenin acetylation[J]. *J Pathol*, 2021, 254(3): 265−278.

[67] Azzam D J, Zhao D, Sun J, *et al*. Triple negative breast cancer initiating cell subsets differ in functional and molecular characteristics and in γ-secretase inhibitor drug responses[J]. *EMBO Mol Med*, 2013, 5(10): 1502−1522.

[68] Majumder S, Crabtree J S, Golde T E, *et al*. Targeting Notch in oncology: the path forward[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20 (2): 125−144.

[69] Chitoran E, Rotaru V, Stefan D C, *et al*. Blocking tumoral angiogenesis VEGF/VEGFR pathway: bevacizumab-20 years of therapeutic success and controversy[J]. *Cancers*, 2025, 17 (7): 1126.

[70] Yan X, Zhao Z, Tang H. Current status and future of anti-angiogenic drugs in lung cancer[J]. *Clin Exp Med*, 2023, 23(6): 2009−2023.

[71] Yuan H, Qiu Y, Mei Z, *et al*. Cancer stem cells and tumor-associated macrophages: interactions and therapeutic opportunities[J]. *Cancer Lett*, 2025, 624: 217737.

[72] Deshpande N U, Bianchi, Amirian H, *et al*. Cell-specific nanoengineering strategy to disrupt tolerogenic signaling from myeloid-derived suppressor cells and invigorate antitumor immunity in pancreatic cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2025, 74(8): 247.

[73] Zou L, Xian P, Pu Q, *et al*. Nano-drug delivery strategies affecting cancer-associated fibroblasts to reduce tumor metastasis[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2025, 15(4): 1841−1868.

[74] Zheng F, Zhang S, Chang A E, *et al*. Breaking immuno-suppression to enhance cancer stem cell-targeted immuno-therapy[J]. *Int J Biol Sci*, 2025, 21(4): 1819−1836.

[75] Kment J, Newsted D, Young S, *et al*. Blockade of TGF-β and PD-L1 by bintrafusp Alfa promotes survival in preclinical ovarian cancer models by promoting T effector and NK cell responses[J]. *Br J Cancer*, 2024, 130(12): 2003−2015.

[76] Quaglino E, Conti L, Cavallo F. Breast cancer stem cell antigens as targets for immunotherapy[J]. *Semin Immunol*, 2020, 47: 101386.

[77] Miyamoto S, Hirohashi Y, Morita R, *et al*. Exploring olfactory receptor family 7 subfamily C member 1 as a novel oral cancer stem cell target for immunotherapy[J]. *Cancer Sci*, 2023, 114 (9): 3496−3508.

[78] Masoumi J, Jafarzadeh A, Abdolalizadeh J, *et al*. Cancer stem cell-targeted chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy: challenges and prospects[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(7): 1721−1739.

[79] He S, Li S, Guo J, *et al*. CD166-specific CAR-T cells potently target colorectal cancer cells[J]. *Transl Oncol*, 2023, 27: 101575.

[80] Lopez D C, Fabian K P, Padget M R, *et al*. Chordoma cancer stem cell subpopulation characterization may guide targeted immunotherapy approaches to reduce disease recurrence[J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1376622.

[81] Ames E, Canter R J, Grossenbacher S K, *et al*. NK cells preferentially target tumor cells with a cancer stem cell phenotype[J]. *J Immunol*, 2015, 195(8): 4010−4019.

[82] Eini L, Naseri M, Karimi-Busheri F, *et al*. Preventive cancer stem cell-based vaccination modulates tumor development in syngeneic colon adenocarcinoma murine model[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(7): 4101−4116.

[83] Liao F, Zhang J, Hu Y, *et al*. Efficacy of an ALDH peptide-based dendritic cell vaccine targeting cancer stem cells[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(8): 1959−1973.

[84] Xu H, Zhao F, Wu D, *et al*. Eliciting effective tumor immunity against ovarian cancer by cancer stem cell vaccination[J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2023, 161: 114547.

[85] Flynn P J, Miller W J, Weisdorf D J, *et al*. Retinoic acid treatment of acute promyelocytic leukemia: *in vitro* and *in vivo* observations[J]. *Blood*, 1983, 62(6): 1211−1217.

[86] Brown G. Targeting the retinoic acid pathway to eradicate cancer stem cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2373.

[87] Fadera S, Chen P Y, Liu H L, *et al*. Induction therapy of retinoic acid with a temozolomide-loaded gold nanoparticle-associated ultrasound effect on glioblastoma cancer stem-like colonies[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(28): 32845−32855.

[88] Zhu X, Wang W, Zhang X, *et al*. All-trans retinoic acid-induced deficiency of the Wnt/β-catenin pathway enhances hepatic carcinoma stem cell differentiation[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0143255.

[89] Mei D, Lv B, Chen B, *et al*. All-trans retinoic acid suppresses malignant characteristics of CD133-positive thyroid cancer

stem cells and induces apoptosis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0182835.

[90] Liu F, Ning S, Wang X, *et al*. Pulsatile sequential drug release system for cascade tumor deep penetration and differentiation therapy to enhance chemoimmunotherapy[J]. *Sci Adv*, 2025, 11 (36): eadr8001.

[91] Patel N V, Wong T, Fralin S R, *et al*. Repeated superselective intraarterial bevacizumab after blood brain barrier disruption for newly diagnosed glioblastoma: a phase I/II clinical trial[J]. *J Neurooncol*, 2021, 155(2): 117−124.

[92] Lee H, Kim B, Park J, *et al*. Cancer stem cells: landscape, challenges and emerging therapeutic innovations[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 248.

[93] Wang H, Yao Z, Kang K, *et al*. Preclinical study and phase II trial of adapting low-dose radiotherapy to immunotherapy in small cell lung cancer[J]. *Med*, 2024, 5(10): 1237−1254.e9.

[94] Marin D, Li Y, Basar R, *et al*. Safety, efficacy and determinants of response of allogeneic CD19-specific CAR-NK cells in CD19^{+} B cell tumors: a phase 1/2 trial[J]. *Nat Med*, 2024, 30 (3): 772−784.

[95] Villalona-Calero M A, Tian L, Li X, *et al*. Interim report on engineered NK cell trial in lung cancer refractory to immune checkpoint inhibitors[J]. *JCI Insight*, 2025, 10(6): e186890.

[96] Vitanza N A, Ronsley R, Choe M, *et al*. Intracerebroventricular B7-H3-targeting CAR T cells for diffuse intrinsic pontine glioma: a phase 1 trial[J]. *Nat Med*, 2025, 31(3): 861−868.

[97] Bos E M, Binda E, Verploegh I S C, *et al*. Local delivery of hrBMP4 as an anticancer therapy in patients with recurrent glioblastoma: a first-in-human phase 1 dose escalation trial[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 129.

[98] Malek E, Rana P S, Swamydas M, *et al*. The TGFβ type I receptor kinase inhibitor vactosertib in combination with pomalidomide in relapsed/refractory multiple myeloma: a phase 1b trial[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 7388.

[99] Pan Q Z, Zhao J J, Liu L, *et al*. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin) plus bevacizumab (anti-VEGF-A antibody) with or without adoptive cell immunotherapy in the treatment of patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a multicenter, open-label, randomized, controlled, phase 3 trial [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 79.

[100] Chen M, Huang R, Rong Q, *et al*. Bevacizumab, tislelizumab and nab-paclitaxel for previously untreated metastatic triple-negative breast cancer: a phase II trial[J]. *J Immunother Cancer*, 2025, 13(4): e011314.

[101] Lim H Y, Heo J, Peguero J A, *et al*. Efficacy and safety of bintrafusp Alfa in 2 phase I expansion cohorts with advanced HCC[J]. *Hepatology*, 2025, 81(1): 32−43.

[102] Brown J R, Chan D K, Shank J J, *et al*. Phase II clinical trial of metformin as a cancer stem cell-targeting agent in ovarian cancer[J]. *JCI Insight*, 2020, 5(11): e133247.

[103] Mohan A, Raj R R, Mohan G, *et al*. Reporters of cancer stem cells as a tool for drug discovery[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 669250.



[专家介绍] 韩淑燕：北京大学医学部中西医结合学系副主任，北京大学肿瘤医院中西医结合科暨老年肿瘤科研究员，教授，博士生导师，博士后合作导师，美国马里兰大学（University of Maryland）访问学者。北京市“215”高层次卫生技术人才，青海省“昆仑英才·高端创新创业人才”领军人才，世界中医药学会联合会网络药理学专委会常务理事，中国民族医药学会经方药量效研究分会常务理事，北京中医药学会临床药学专委会常委。主持国家自然科学基金项目、北京市自然科学基金项目、青海省重点研发与转化计划项目“科技援青专项”、高等学校博士学科点专项科研基金项目等10余项课题；研究成果以第一作者或通信作者发表在*Pharmacol Res*, *Phytomedicine*, *J Ethnopharmacol*等本学科领域TOP期刊，他引2 000余次，其中1篇入选2025年“ESI高被引论文”。

（责任编辑：杨臻峥）