· 药咖论坛 ·

肿瘤干细胞疫苗研究进展

李洁静[1, 2#]，张炬辰[1#]，林耀新[1, 2*]

（1. 国家纳米科学中心 中国科学院纳米生物效应与安全性实验室，北京 100190；2. 中国科学院大学纳米科学与工程学院，北京 101408）

[摘要] 肿瘤干细胞是肿瘤组织中具有自我更新与异常分化潜能的细胞亚群，在肿瘤治疗抵抗、转移及复发过程中发挥关键作用。传统癌症疗法对该细胞亚群的清除能力有限，难以从根本上改善患者术后预后。肿瘤干细胞疫苗通过特异性激活机体免疫反应靶向清除该细胞群体，为抑制肿瘤生长和复发提供了新策略，正逐渐成为癌症治疗的新范式。重点介绍肿瘤干细胞生物标志物，并总结肿瘤干细胞疫苗的主要类型与研究近况，以期为该领域的后续研究提供参考。

[关键词] 肿瘤干细胞；疫苗；生物标志物；靶向治疗

[中图分类号] R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094（2026）03-0208-11

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202511070871

Research Progress on Cancer Stem Cell Vaccines

LI Jiejing[1, 2#], ZHANG Juchen[1#], LIN Yaoxin[1, 2]

(1. CAS Key Laboratory for Biological Effects of Nanomaterials and Nanosafety, National Center for Nanoscience and Technology, Beijing 100190, China; 2. School of Nanoscience and Engineering , University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 101408, China)

[Abstract] Cancer stem cells are a subpopulation of cells within tumor tissues that possess self-renewal and aberrant differentiation potential, and they play a key role in tumor treatment resistance, metastasis and recurrence. Traditioanl cancer therapies have limited ability to eliminate this cell subpopulation, making it difficult to fundamentally improve postoperative prognosis. Cancer stem cell vaccines, by specifically activating the body's immune response to target and eliminate this cell population, provide a new strategy for suppressing tumor growth and recurrence, and gradually become a new paradigm in cancer therapy. This review highlights the biomarkers of cancer stem cells and summarizes the main types and current research advances of cancer stem cell vaccines, with the aim of providing a reference for subsequent research in this field.

[Key words] cancer stem cell; vaccine; biomarker; targeted therapy

肿瘤干细胞（cancer stem cell，CSC）是肿瘤组织中具有自我更新、分化潜能和致瘤能力的细胞亚群[1]，被认为是肿瘤发生、演进及复发的核心驱动因素[2-4]（见图 1）。靶向清除这一细胞群体，对于根除肿瘤具有重要意义[5-6]。近年来，癌症疫苗作为一种能够激活机体特异性免疫应答的干预策略，因其特异性强、安全性良好、应用潜力高等优势受到广泛关注[7]。然而，传统癌症疫苗主要诱导针对分化癌细胞的免疫反应，虽可在一定程度上缩小肿瘤体积，却往往难以有效诱导对 CSC 的特异性免疫识别，因而在阻止肿瘤复发与转移方面存在局限。

在此背景下，CSC 疫苗应运而生。其作为一种新兴免疫治疗策略，通过识别 CSC 特异性生物标志物（包括表面及细胞内标志物），激活针对该细胞群体的免疫应答，从而实现对其精准清除[8]。本文综述了近年来 CSC 关键生物标志物的研究进展，重点梳理了各类 CSC 疫苗的设计策略、作用机制与临床前及临床研究现状，并对该领域面临的挑战与未来发展方向进行展望，以期为相关研究提供理论依据。

#贡献等同

接受日期： 2025-12-29

基金项目： 国家自然科学基金资助项目（No. 32371458）

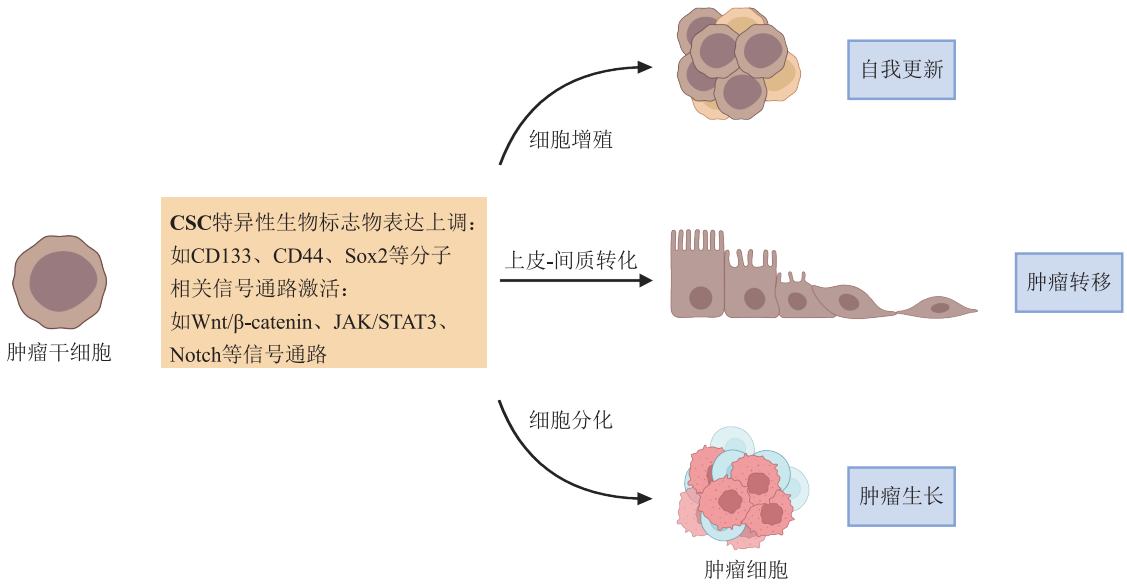
***通信作者：** 林耀新，研究员

研究方向： 纳米生物材料和 mRNA 疫苗研究

E-mail： linyx@nanoctr.cn

1 肿瘤干细胞生物标志物

CSC 生物标志物是指在 CSC 群体中特异性或显著高表达的一类生物分子[9]。这些标志物不仅是 CSC 分离与鉴定的关键依据，也在肿瘤进展过程中发挥着多维度的生物学功能[10]，为 CSC 靶向治疗提供了理论基础。随着 CSC 理论体系完善与研究技术的进步[11-13]，越来越多新型生物标志物被识别并逐步应用于 CSC 靶向治疗实践中[14-15]。这些标志物在不同肿瘤类型中呈现出显著的表达差异，反映了 CSC 固有的肿瘤谱系异质性（见表 1）。准确识别并靶向这些特异性生物标志物，是开发 CSC 疫苗的生物学基础，对该领域的发展具有关键指导意义。根据 CSC 生物标志物在细胞中的定位特征，这些生物标志物可主要划分为细胞表面标志物与细胞内标志物两大类。



CD：分化簇；SOX2：性别决定区Y框蛋白2；β-catenin：β-连环蛋白；JAK：Janus激酶；STAT3：信号转导与转录激活因子3

图1 肿瘤干细胞驱动肿瘤发生发展的机制

表1 不同癌症类型肿瘤干细胞生物标志物

癌症类型	生物标志物	参考文献
黑色素瘤	CD133、CD271、ABCG2、ALDH1、OCT4、SOX2、NANOG	[16]
脑胶质瘤	CD133、OCT4、SOX2、NANOG、CD44、Nestin	[17]
口腔癌	CD44、ALDH1、OCT4	[18]
结直肠癌	CD133、CD24、CD29、CD44、CD166、EpCAM、Lgr5	[19]
头颈部鳞状细胞癌	SOX2、OCT3/4、NANOG、CD44、CD133、ALDH1、CD117、c-MET	[20]
前列腺癌	CD44、CD133、ALDH1、CD166、Lgr5、Trop2、CD117、ABCG2	[21]
卵巢癌	CD133、CD44、CD24、ALDH1、CD117	[22]
乳腺癌	CD44、CD133、CD24、CD90、CXCR4、EpCAM、Lgr5、ALDH1、Bmi-1	[23]

ABCG2：ATP结合盒转运蛋白G超家族成员2；ALDH1：醛脱氢酶1；OCT4：八聚体结合转录因子4；NANOG：Nanog同源盒；Nestin：巢蛋白；EpCAM：上皮细胞黏附分子；Lgr5：富含亮氨酸重复序列的G蛋白偶联受体5；c-MET：细胞间质上皮转换因子；Trop2：滋养层细胞表面抗原2；Bmi-1：B细胞特异性莫洛尼鼠白血病病毒整合位点1

1.1 细胞表面标志物

1.1.1 CD133　CD133是一种常见的CSC表面标志物，为一种可与胆固醇结合的跨膜糖蛋白，其结构中含有9个*N*-连接糖基化（*N*-linked glycosylation）位点[24]。已有大量研究显示，CD133能够通过与多种蛋白质相互作用，参与调控包括肿瘤发生、细胞分化和迁移在内的多种生物学过程[25-26]。具体而言，CD133可招募组蛋白去乙酰化酶6（histone deacetylase 6，HDAC6），促使β-连环蛋白（β-catenin）发生去乙酰化，进而激活Wnt/β-catenin信号通路；此外，CD133还能与磷脂酰肌醇3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）的调节亚基p85相互作用，激活PI3K/蛋白激酶B（protein kinase B，AKT）通路，从而增强CSC的致瘤能力[27]。

尽管CD133已被视为潜在的癌症治疗靶点，但其*N*-糖基化修饰的具体结构尚不明确，这在一定程度上限制了基于CD133的CSC分离与靶向清除策略的开发。值得注意的是，CD133糖基化状态与细胞分化程度密切相关。研究表明，在CSC分化过程中，CD133的*N*-糖链结构会发生显著改变。复旦大学江建海团队的研究进一步揭示，CSC中CD133主要呈现高甘露糖型糖链修饰[28]。在胶质瘤干细胞中，该型CD133可通过与DNA甲基转移酶1（DNA methyltransferase 1，DNMT1）结合，调控细胞周期抑制因子的表达，进而维持细胞的低增殖状态并减少DNA损伤，最终促进胶质瘤干细胞的自我更新与肿瘤启动能力的维持。因此，干预CD133与DNMT1之间的相互作用，或可为清除处于静息状态的CSC提供新的治疗策略。

1.1.2 CD44　CD44在CSC中表达常显著上调，并被确认为CSC的重要表面标志物[29]。CD44是一种Ⅰ型跨膜蛋白，不仅在维持正常细胞生理稳态中发

挥作用，更在癌症的病理生理过程中扮演关键角色[30]。其基因第 6 至 14 外显子可通过可变剪接产生多种变体（CD44v）。其中，CD44 标准型（CD44s）广泛表达于脊椎动物细胞并具有干细胞特性，而 CD44 变体则主要在上皮源性癌细胞等多种肿瘤细胞中特异性表达。CD44 可通过其胞内结构域参与细胞运动调控。CD44 变体 3（CD44v3）能够与 T 淋巴瘤侵袭转移诱导蛋白 1（T-lymphoma invasion and metastasis-inducing protein 1，Tiam1）相互作用，进而激活 Ras 相关的 C3 肉毒素底物 1（Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1，Rac1）信号通路，促进乳腺肿瘤细胞发生细胞骨架介导的迁移[31]。

CD44 的生物学功能依赖于其与特定配体的结合，已知配体包括透明质酸（hyaluronic acid，HA）、骨桥蛋白（osteopontin，OPN）、胶原蛋白及纤维连接蛋白等。其中，HA 与 OPN 是激活 CD44 下游信号通路的主要触发因子[32]。鉴于 HA 对 CD44 具有高结合选择性及良好的生物相容性与可修饰性，基于 HA-CD44 相互作用的靶向策略已被广泛应用于 CSC 的治疗研究[33]。

1.1.3 CD34　CD34 是一种表达于人类及多种动物细胞表面的跨膜磷酸糖蛋白。该分子最初在造血干细胞中被鉴定，可作为细胞间黏附因子，具有促进祖细胞增殖、抑制干细胞分化、增强细胞迁移与黏附等功能。研究表明，CD34 在胃癌、乳腺癌、甲状腺癌、结直肠癌及皮肤癌等多种恶性肿瘤中均有表达，因此被广泛视为评估多种恶性肿瘤的生物标志物。尤其在 CSC 表面，CD34 的表达是促进肿瘤血管生成的关键因素之一[34]，能够为生长中的肿瘤提供必需的血液供应和营养支持。鉴于 CD34 在血管生成及肿瘤进展中的重要作用，针对 CD34 及其相关信号通路开发新型癌症治疗策略，具有重要的研究价值与临床意义。

1.1.4 ATP 结合盒转运蛋白　ATP 结合盒转运蛋白是最大的跨膜蛋白家族之一，在人类中共有 49 个成员，可分为 7 个基因亚家族。该家族广泛存在于从微生物到高等动物的各类生物中，其结构和功能的高度保守性提示其在细胞中具有基础而重要的作用[35]。大多数 ATP 结合盒转运蛋白作为主动转运体，负责底物跨质膜及细胞内膜的转运，并参与解毒、抗氧化应激、外源物质防御、脂质代谢等多种生理过程。目前研究多集中于 ATP 结合盒转运蛋白外排细胞毒性化疗药物的能力，这一功能被认为是导致肿瘤化疗耐药的重要机制之一。然而，基于其广泛的底物特异性，并结合其在 CSC 中表达上调及线粒体 ATP 生成增加的特点，有观点提出 ATP 结合盒转运蛋白除介导药物外排之外，还可能参与运输肿瘤发生相关的细胞内信号分子。ATP 结合盒转运蛋白家族中多个成员可介导化疗药物外流，被称为多药耐药蛋白（multidrug resistance protein，MDR）[36]。相较于普通癌细胞及正常组织，部分 MDR 在 CSC 中表达更高，因而成为潜在的药物干预靶点。CSC 中 ATP 结合盒转运蛋白的过度表达可通过保护细胞免受内源性与外源性毒性物质的影响，从而维持其干细胞特性。此外，ATP 结合盒转运蛋白还可能通过释放信号分子与激素、调节细胞氧化还原状态、改变膜脂组成、释放营养物质与代谢产物，以及参与肿瘤微环境的旁分泌调节等机制促进肿瘤进展。

尽管针对 ATP 结合盒转运蛋白逆转临床多药耐药的研究进展有限，但关于其在癌症生物学中具有更广泛功能的新认识正为该领域注入新的动力。因此，将研究重心从 ATP 结合盒转运蛋白在耐药中的作用转向其在 CSC 中的特定功能，可能是一个具有前景的突破方向。目前研究多集中于少数几个蛋白如 ABCB1、ABCC1 和 ABCG2，局限性较为明显。未来需系统考察所有 ATP 结合盒转运蛋白在特定癌症类型中的表达谱，从而为阐明其在 CSC 功能维持与肿瘤促进中的作用提供更精准的研究策略。

1.2 细胞内标志物

细胞内标志物主要包括参与核心代谢途径的酶和调控干细胞命运的转录因子。醛脱氢酶 1（aldehyde dehydrogenase 1，ALDH1）在多种实体瘤（如乳腺癌、前列腺癌、黑色素瘤等）的 CSC 中均高表达，该标志物已成为前药[37]和抑制剂类药物靶点的重要生物学基础[38]。调控 CSC 增殖与分化的关键转录因子[如 B 细胞特异性莫洛尼鼠白血病病毒整合位点 1（B-cell-specific Moloney murine leukemia virus integration site 1，Bmi-1）、骨髓细胞瘤病毒癌基因同源物（cellular-myelocytomatosis viral oncogene homolog，c-Myc）等][39]，也已成为 CSC 细胞内重要标志物，针对其设计的抑制剂可有效诱导 CSC 凋亡。此外，八聚体结合转录因子（octamer-binding transcription factor，OCT）3/4、性别决定区 Y 框蛋白 2（sex-determining region Y-box 2，SOX2）等其他核心转录因子，分别在维持 CSC 致瘤性与干性中发挥关键作用[40]，同样被视为极具潜力的治疗靶点，其特异性抑制策略正在被广泛探索[41]。

1.2.1 醛脱氢酶 1　ALDH1 被认为是 CSC 的关键细胞内标志物，其通过维持 CSC 特性、调控代谢重编程以及促进 DNA 修复等方式参与致癌过程[42]。

在正常组织中，ALDH1 呈低水平表达，而在多种肿瘤组织中则显著高表达，因此其表达水平可作为区分正常细胞与 CSC 的重要依据。临床研究表明，*ALDH1* 基因家族的表达水平是多种实体瘤的不良预后指标，包括乳腺癌、结肠癌、食管鳞状细胞癌、非小细胞肺癌、卵巢癌等。此外，ALDH1 也是一种强有力的预测因子，并参与介导实体瘤的耐药性产生。因此，具有高 ALDH1 活性及其他干细胞样特征的癌细胞通常与耐药及肿瘤复发密切相关。ALDH1 促进肿瘤进展的具体机制可能涉及视黄酸（retinoic acid，RA）生物合成、活性氧（reactive oxygen species，ROS）及毒性醛类物质的清除，以及包括泛素特异性蛋白酶 28（ubiquitin-specific peptidase 28，USP28）/c-Myc 信号通路、ALDH1A1/缺氧诱导因子-1α（hypoxia-inducible factor-1α，HIF-1α）/血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）轴、Wnt/β-catenin 信号通路在内的多条调控途径[43]。综上所述，ALDH1 可作为实体瘤治疗的潜在靶点，为更精准地预测患者预后及开发新型治疗策略提供重要方向。

1.2.2 性别决定区 Y 框蛋白 2　SOX2 可通过其 HMG 结构域识别并结合特定 DNA 序列，进而参与调控组织细胞的增殖、决定分化方向以及维持干细胞全能性。SOX2 最初被确定为诱导多能干细胞（induced pluripotent stem cell，iPSC）重编程过程中的关键转录因子，在未分化胚胎干细胞的早期发育与稳态维持中亦发挥重要作用[44]。在肿瘤细胞中，SOX2 可定位于细胞核和/或细胞质，其亚细胞定位受翻译后修饰动态调控。例如，AKT 介导的 Thr118 磷酸化可增强 SOX2 的稳定性并促进其核聚集，而 Lys75 的乙酰化则诱导其核输出。这些修饰机制对于理解 SOX2 在肿瘤细胞中的功能调控具有重要意义。SOX2 在细胞质中可调控 CSC 的蛋白质合成、细胞代谢重编程，并增强肿瘤细胞的迁移与侵袭能力，从而促进肿瘤转移与复发。在细胞核内，SOX2 与 OCT4 等转录因子协同作用[45]，激活下游靶基因的转录，进而调控 CSC 的自我更新能力，维持其未分化状态与干性特征。

综上所述，CSC 表面标志物（如 CD44、CD133 及 ATP 结合盒转运蛋白等）多为转运体与信号受体，因其位于细胞膜表面，或可成为诊断成像与治疗药物递送的理想靶点。目前，CSC 表面标志物已在临床前研究中被广泛探索，应用于多种免疫治疗策略。相比之下，细胞内标志物则主要包括两类关键分子：一是参与核心代谢途径的酶类，例如 ALDH1，其在 CSC 中高表达并发挥重要功能；二是调控干细胞命运的转录因子（如 SOX2、c-Myc、Bmi-1 等），其对维持 CSC 的自我更新、分化潜能及促进肿瘤转移与复发至关重要。研究表明，靶向抑制上述关键分子能有效干预 CSC 表型，削弱其干性，从而抑制肿瘤的转移与复发进程[46]。因此，CSC 标志物的发现及其生物学研究进展为 CSC 疫苗开发提供了坚实的理论基础。

2 肿瘤干细胞疫苗的主要类型及研究近况

治疗性癌症疫苗的核心目标在于引导免疫系统特异性识别并清除癌细胞，同时改善肿瘤免疫抑制微环境[47]。研究表明，无论是作为单一疗法还是与其他疗法联合应用，治疗性癌症疫苗在肿瘤治疗中均显示出潜在优势[48]。CSC 疫苗作为治疗性癌症疫苗的重要一类，其作用机制主要通过诱导宿主产生针对 CSC 特定抗原的免疫应答，从而增强免疫细胞的抗肿瘤活性[49]。

鉴于清除 CSC 对于实现癌症根治的重要性，开发 CSC 疫苗具有重大意义。目前，已有大量临床前及临床研究围绕 CSC 疫苗展开[50]，表 2 总结了部分处于临床前及临床研究阶段的 CSC 疫苗。以下将从疫苗的技术方面对近年来 CSC 疫苗研究进展进行系统介绍。

表 2　处于临床前及临床研究阶段的肿瘤干细胞疫苗

疫苗类型	靶点/抗原	癌症模型	研究阶段（试验编号）	参考文献
DC 疫苗	ALDH1A1、ALDH1A3	黑色素瘤	临床前	[51]
DC 疫苗	A549 干细胞裂解物	肺癌	临床前	[52]
DC 疫苗	胶质母细胞瘤干细胞裂解物	胶质母细胞瘤	临床Ⅱ期（NCT01567202）	[53]
DC 疫苗	胶质母细胞瘤干细胞裂解物	胶质母细胞瘤	临床Ⅱ期（NCT03400917）	[54]
DC 疫苗	胶质母细胞瘤干细胞裂解物	胶质母细胞瘤	临床Ⅰ期（NCT02010606）	[55]
细胞疫苗	灭活 CSC	黑色素瘤	临床前	[56]
细胞疫苗	ALDH1A1	乳腺癌，黑色素瘤	临床前	[57]
多肽疫苗	SOX2，NANOG，ALDH	黑色素瘤	临床前	[58]
mRNA 疫苗	个体化新抗原	多种实体瘤	临床Ⅰ/Ⅱ期（NCT03480152）	[59]

DC：树突状细胞

2.1 多肽疫苗

基于多肽的肿瘤治疗性疫苗因其安全性良好、成本效益高及可针对多重抗原灵活设计等特点，已在多项临床试验中展现出应用前景[60]。在现有癌症治疗策略的框架下，多肽疫苗已在多种肿瘤模型中完成评估，展现出良好的生物相容性和治疗效果。该类疫苗通常将抗原肽与免疫佐剂共同递送，以同时激活先天性与适应性免疫应答。多肽疫苗进入体内后，可被抗原呈递细胞捕获并内化，经加工处理后，由主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex，MHC）将肿瘤抗原肽呈递至 T 细胞，从而有效激活 $CD8^+$ T 细胞，实现对肿瘤的主动免疫治疗[61]。

针对 CSC 特异性或高表达抗原所设计的合成多肽疫苗，能精准激发机体产生以 T 细胞为主导的特异性免疫应答，从而高效识别并清除 CSC，为实现抑制肿瘤生长与复发的治疗目标奠定基础。尽管 CSC 因其低增殖速率、高表达免疫检查点分子以及处于高度免疫抑制的微环境等生物学特性而普遍呈现低免疫原性，难以被宿主免疫系统有效识别和清除，然而，新型多肽疫苗通过精准选取其高度特异性或高表达的表面抗原作为靶标，并通过联合应用多种抗原表位，能够突破免疫耐受，有效激活并扩增特异性 T 细胞克隆，从而显著增强免疫应答的靶向性与对 CSC 的实际杀伤效果。密歇根大学 James J. Moon 团队从 CSC 标志物 SOX2 与 NANOG 中鉴定出新型抗原肽表位，构建了由 SOX2、NANOG 及 ALDH 来源抗原肽与 CpG 寡核苷酸共同组装而成的合成高密度脂蛋白纳米盘疫苗[58]。他们通过负载 6 种 CSC 抗原肽的纳米盘在黑色素瘤小鼠模型中成功激发了强效的抗原特异性 T 细胞免疫，促进 $CD8^+$ T 细胞向肿瘤组织浸润，并显著降低了 CSC 与调节性 T 细胞在肿瘤微环境中的比例，展现了多肽疫苗可作为 CSC 疫苗用于肿瘤治疗的潜力。

多肽疫苗在肿瘤免疫治疗中展现出显著的应用优势，这主要体现在其制备与临床应用层面：作为一种化学合成产物，其具有合成流程简便、质量控制稳定、大规模生产成本相对低廉的特点；同时，由于不含病毒载体或完整的遗传物质，其潜在的致癌风险极低，安全性较高；加之其分子结构明确，化学稳定性优于许多生物制剂，便于储存与运输。然而，多肽疫苗在体内易被快速清除，且难以有效激活抗原呈递细胞，特别是诱导 $CD8^+$ T 细胞应答的能力有限，这成为限制其临床疗效的关键瓶颈。为了突破这一限制，策略之一是合理设计与多肽匹配的佐剂系统[62]，以模拟危险信号，强力启动天然免疫；另一策略则是将多肽疫苗与免疫检查点抑制剂等疗法联合应用，以协同克服肿瘤微环境的免疫抑制。而所有这些优化策略的根基，在于抗原表位本身的优劣。为此，借助计算机辅助算法对候选序列进行系统性筛选与优化变得至关重要[63]。该方法能综合预测多肽与 MHC 分子的结合亲和力、免疫原性及种群覆盖率，从而从海量候选位点中精准、高效地优选出具有最强免疫激活潜力的优势表位，为构建高效、广谱的下一代多肽疫苗提供坚实的理论与数据依据。

2.2 基因疫苗

基因疫苗在预防和治疗传染病领域的巨大成功，有力地验证了其技术平台的高效性与安全性，这极大地鼓舞了研究人员将其拓展应用于肿瘤免疫治疗领域，并彰显了其作为新一代治疗性肿瘤疫苗的巨大潜力[64-65]。基因疫苗通过递送编码肿瘤抗原的 DNA 或 RNA，在宿主体内表达目标抗原，进而激活机体特异性免疫反应从而达到治疗疾病的目的。该类疫苗具备明显优势：第一，可编码完整长度的肿瘤抗原，从而呈现多个抗原表位，引发更广泛的 T 细胞免疫；第二，有效激活树突状细胞（dendritic cell，DC）并提升促炎细胞因子水平；第三，能诱导辅助性 T 细胞形成免疫记忆，实现长期免疫[7]。根据所递送遗传物质的不同，基因疫苗主要分为 DNA 疫苗和 mRNA 疫苗两大类。

DNA 疫苗通过细胞自身合成抗原蛋白，能更有效地激活免疫系统，诱导长期且高效的细胞免疫应答，且 DNA 分子稳定性高，储存过程中无需严格的冷链条件。研究发现，DNA 疫苗能够诱导针对肿瘤抗原的强效 $CD8^+$ T 细胞反应[66]。因此 DNA 疫苗具有作为 CSC 疫苗的潜力。然而，潜在整合至宿主基因组的安全性风险仍是 DNA 疫苗开发关注的重点。

mRNA 疫苗在多年肿瘤免疫治疗的临床前与临床研究基础上，实现了技术突破与快速应用。研究者通过结构优化、免疫原性调控及递送系统的改进，使 mRNA 疫苗的稳定性和表达效率显著提升[67-68]。在早期临床试验中，mRNA 疫苗作为单一疗法或与免疫检查点抑制剂联用均展现出令人鼓舞的抗肿瘤效果[69]。

目前，基因疫苗在肿瘤治疗中面临的主要挑战在于如何筛选具有高度肿瘤特异性与强免疫原性的抗原。将基因疫苗策略与 CSC 抗原相结合，被认为是具有前景的研究方向。CSC 在肿瘤进展中发挥核心作用，利用基因疫苗激活针对该群体特异性抗原的免疫应答，并与其他治疗手段协同，有望同时清

除 CSC 与分化型肿瘤细胞，从而抑制肿瘤复发与转移。在三阴性乳腺癌患者中，化疗后 $CD133^+$CSC 比例上升，提示其与治疗耐药密切相关[70]。因此，针对该类患者，采用 CD133 mRNA 疫苗实施主动免疫治疗，或可成为克服耐药性、提升疗效的创新策略。

2.3 细胞疫苗

CSC 在塑造免疫抑制性肿瘤微环境中发挥关键作用。其通过高表达程序性细胞死亡配体 1（programmed cell death ligand 1，PD-L1）、分化簇（cluster of differentiation，CD）47、T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子 3（T-cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3，TIM-3）等免疫抑制性受体，以及分泌白细胞介素（interleukin，IL）-4、IL-10、IL-13 和转化生长因子-β（transforming growth factor-β，TGF-β）等抑制性细胞因子，有效抑制效应 T 细胞、抗原呈递细胞及自然杀伤细胞的功能活性[71−73]。在此背景下，以工程化 DC 和基于灭活 CSC/细胞膜的细胞疫苗，为逆转免疫抑制微环境、重建抗肿瘤免疫应答提供了潜在策略。

2.3.1 树突状细胞疫苗　DC 作为免疫系统中功能最强的专职抗原呈递细胞，负责摄取、加工并呈递抗原至 T 淋巴细胞，对激活抗原特异性 $CD8^+$T 细胞具有不可替代的作用[74]。因此，基于 DC 的免疫动员被视为一种极具前景的癌症治疗策略。将 CSC 相关抗原负载于 DC 所制备的疫苗，可有效激活 CSC 特异性 T 细胞免疫，进而靶向清除 CSC，实现治疗目的[52]。目前，多数靶向 CSC 的 DC 疫苗，其制备方式是将 DC 与 CSC 裂解物共孵育，以激活针对 CSC 抗原的特异性免疫应答。该类疫苗在临床前研究中显示出显著的抗肿瘤效果，但其临床应用仍面临患者个体来源 CSC 数量有限以及分离流程复杂等限制。

为突破上述瓶颈，研究者尝试利用多种肿瘤共有的 CSC 特异性抗原在体外致敏 DC。密歇根大学 Alfred E. Chang 团队采用 ALDH1A1 与 ALDH1A3 双肽致敏的 DC 疫苗[51]，在黑色素瘤模型中评估其预防与治疗效果。该疫苗可有效靶向杀伤高表达 ALDH 的 CSC，诱导强烈的 T 细胞免疫及特异性抗体反应，显著降低该类细胞比例。进一步联合免疫检查点抑制剂治疗后，肿瘤组织中细胞毒性 T 淋巴细胞的浸润进一步增强，ALDH 高表达 CSC 进一步减少，显示出协同增强免疫检查点阻断疗效的潜力。由此可见，工程化 DC 疫苗有望改善免疫耐受微环境，实现针对 CSC 的特异性清除，从而抑制肿瘤转移与术后复发。

2.3.2 基于灭活肿瘤干细胞/细胞膜的细胞疫苗　在肿瘤细胞疫苗的研发策略中，采用完整肿瘤细胞作为抗原来源是一种具有综合优势的方法[49]。该类疫苗涵盖肿瘤细胞所表达的全部抗原谱系，无需预先筛选特定肿瘤相关抗原，因而能够规避抗原鉴定过程中的不确定性，并同时激发针对多种肿瘤抗原的免疫应答，从而扩大对异质性肿瘤细胞群体的免疫覆盖范围。CSC 被认为在肿瘤起始、进展及复发中发挥关键作用。通过灭活 CSC 制备疫苗，有望突破传统疫苗在靶向肿瘤起始细胞方面的局限。在疫苗制备工艺中，灭活处理往往在去除 CSC 致癌性的同时削弱其免疫原性，形成关键的技术瓶颈。因此，该策略需对 CSC 进行合理工程化，在彻底消除其致瘤潜能的同时，尽可能保留乃至增强其免疫原性。当前，更为先进的策略聚焦于调控 CSC 的基因表达谱，如下调与致瘤性相关的基因，同时上调参与免疫激活的相关分子，以平衡安全性与免疫激活能力。除了使用完整 CSC 制备癌症疫苗外，近年来，以肿瘤细胞膜为基础的疫苗策略受到广泛关注。肿瘤细胞膜作为肿瘤细胞的关键结构组分，富含多种肿瘤抗原与识别靶点，兼具佐剂功能与药物载体潜力，为基因工程与纳米技术改造肿瘤疫苗提供了理想平台[75]。

在临床应用层面，该类疫苗仍面临挑战：首先，个体间肿瘤抗原谱的异质性导致不同个体对疫苗应答率存在显著差异，使得疫苗无法实现通用化；其次，CSC 在体外扩增及维持其干细胞特性的技术难度较大，限制了疫苗的标准化，导致难以形成规模化生产；此外，肿瘤微环境中的免疫抑制机制可能削弱疫苗诱导的免疫应答效果，导致疫苗疗效不佳。因此，在推进此类疫苗临床应用的过程中，需建立更精准的个体化疫苗设计流程与免疫监测体系。无论在基础研究阶段还是临床转化过程中，对疫苗安全性的系统评估均为不可或缺的一环，需全面考察其急性与长期毒性、自身免疫激活风险以及生物分布等关键参数。

在临床应用中，倘若癌症疫苗仅靶向分化的肿瘤细胞，其虽能促使肿瘤体积暂时缩小，却易遗留具有复发和转移潜能的 CSC 克隆。反之，如果疫苗仅针对 CSC，则又可能对已分化的肿瘤细胞无效。更关键的是，单一抗原类型的疫苗还可能激发肿瘤的可塑性适应，导致治疗失败。因此，理想的肿瘤疫苗应同时靶向实体肿瘤细胞与 CSC，以实现肿瘤的彻底清除并预防复发。国家纳米科学中心杨延莲团队与新加坡国立大学陈小元团队共同开发了一种名为 NICER 的肿瘤细胞衍生纳米疫苗技术平台[57]。

该技术平台基于一种集成化纳米微囊系统，同时展示 CSC 特异性抗原与肿瘤相关抗原，并结合了表观遗传纳米调控因子及 DC 靶向适配体，从而实现对 CSC 与分化肿瘤细胞的双重清除。该技术制备的疫苗，首先诱导肿瘤细胞过表达 ALDH1A1，再提取 ALDH1A1 过表达的肿瘤细胞膜作为集成抗原载体，使其兼具 CSC 与普通肿瘤细胞抗原信息；同时针对 YTH N^6-甲基腺苷 RNA 结合蛋白 1 的表观遗传纳米调控因子能够限制 DC 中溶酶体活性，进而增强整合抗原经由 MHC-I 类途径的交叉呈递效率，最终实现 CSC 与普通肿瘤细胞的共同清除。通过该策略构建的广谱性肿瘤疫苗，在实验中显示出显著抑制术后肿瘤复发与转移、延长生存时间的效果。这一策略为后续开发高效的 CSC 疫苗提供了极具价值的参考。

2.4 肿瘤干细胞疫苗相关的新策略与技术

近年来，多肽疫苗、基因疫苗和细胞疫苗已被广泛用于 CSC 疫苗的开发；除此之外，具有生物学效应的细胞外囊泡以及生物纳米材料也被尝试应用于 CSC 疫苗的设计。

2.4.1 基于肿瘤干细胞来源细胞外囊泡的疫苗研发策略　CSC 来源的细胞外囊泡在塑造免疫抑制微环境与驱动肿瘤恶性进展中发挥重要作用[76]。越来越多证据表明，CSC 的细胞外囊泡可通过与肿瘤微环境中多种免疫细胞相互作用，调控先天性与适应性免疫应答，进而构建有利于肿瘤生长和转移的免疫生态位[77-78]。有研究表明，在头颈部鳞状细胞癌中，CSC 衍生的细胞外囊泡能够特异性与 M2 型巨噬细胞（M2 macrophage）及程序性细胞死亡受体 1（programmed cell death receptor 1，PD-1）阳性 T 细胞相互作用，这两类细胞在 CSC 生态位中富集，其相互作用进一步强化了免疫抑制微环境，从而削弱现有治疗手段的疗效[79]。另一研究证实，CSC 通过释放富含磷酸化丙酮酸激酶 M2（phosphorylated pyruvate kinase M2，p-PKM2）的小细胞外囊泡，可重编程受体细胞的能量代谢与细胞周期进程，进而促进化疗耐药及肿瘤恶性进展[80]。

基于上述机制，干扰 CSC 来源的细胞外囊泡与免疫细胞之间的通讯，成为一种潜在的治疗策略。有研究发现，CSC 细胞外囊泡携带 IL-6、磷酸化信号转导与转录激活因子 3（phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3，p-STAT3）、TGF-β1 及 β-catenin 等分子[81]，这些成分可促进肿瘤相关成纤维细胞与 M2 型巨噬细胞的极化。也有研究者发现防风草内酯作为一种生物活性化合物，能够降低细胞外囊泡中上述免疫抑制因子的含量[82]，从而减弱其介导的化疗耐药性，提示该化合物或可通过阻断 CSC 细胞外囊泡与免疫抑制细胞之间的相互作用，成为癌症治疗的有效辅助药物。此外，CSC 细胞外囊泡本身富含蛋白质、脂类、代谢物及核酸等生物活性成分，可作为反映 CSC 特性的抗原库，为开发 CSC 疫苗提供资源。同时，CSC 细胞外囊泡优良的生物相容性与天然递送能力，也使其成为理想的药物载体，可经工程化改造后用于共递送免疫激活分子或其他治疗药物，实现对 CSC 与免疫微环境的协同调控[83]。

2.4.2 肿瘤干细胞靶向性纳米疫苗　生物纳米材料作为合成生物学与材料科学的交叉产物，为肿瘤疫苗设计带来了革命性工具。纳米疫苗是将小分子药物、多肽、蛋白或核酸类治疗剂负载到纳米材料中，实现对 CSC 的多模态协同治疗。纳米疫苗因其特殊的生物学效应，为克服肿瘤耐药与复发提供了新思路、新途径。

设计“智能”纳米疫苗，使其能够在 CSC 区域特异性富集或激活，或在 CSC 内部实现抗原或治疗剂的精准释放，是提高疗效并降低副作用的重要策略。一种常用方法是在纳米疫苗表面修饰特异性配体（如抗体、适配体、多肽等），借助其与 CSC 表面高表达标志物（如 CD133、CD44、EpCAM 等）的特异性结合，实现纳米疫苗对 CSC 的主动识别与内化。例如，偶联抗 CD133 抗体的纳米疫苗可特异性将药物递送至胶质瘤干细胞[84]；而经 HA 修饰的纳米疫苗则可通过与 CD44 结合[85]，靶向多种类型的 CSC。此外，条件响应型纳米材料可通过内源性或外源性刺激（如 pH、ROS 或光热效应等）实现时空可控的药物释放，从而诱导 CSC 死亡，达到更为精准的治疗效果[86]。例如，华中科技大学李子福教授团队开发的 CuET@PHF 纳米颗粒[87]可在肿瘤细胞内释放铜离子，激活铜死亡通路，从而有效清除 CSC。与此同时，通过联合 CuET@PHF 的光热性能实施轻度光热治疗，不仅可改善三阴性乳腺癌的缺氧微环境、增强铜死亡效应，还能激发免疫原性细胞死亡，协同激活抗肿瘤免疫。因此，充分利用纳米材料的靶向性和可控性，并通过单一的纳米平台实现多种治疗方式的协同作用，有助于实现高效、精准的肿瘤杀伤效果，提高临床疗效和安全性。

利用 CSC 中过表达的特定酶设计前体药物，是设计 CSC 靶向性纳米疫苗的有效策略之一。例如，针对 ALDH1 过表达的 CSC，可设计 ALDH1 响应型前体药物，从而实现选择性杀伤 CSC。西湖大学程建军教授团队报道了一种结合 CSC 选择性标记与

点击化学介导的药物递送的肿瘤靶向治疗策略。该研究设计了一种非天然叠氮糖，其可在细胞内被ALDH1A1催化氧化，进而通过内源性代谢途径将叠氮基团高密度标记于CSC表面，从而在体内外实现CSC的特异性识别。随后，利用二苯并环辛炔（dibenzocyclooctyne，DBCO）与治疗药物形成的偶联物，通过生物正交点击化学反应在体内精准靶向已被标记的CSC。该策略在包括原位移植瘤、耐药瘤及肺转移瘤在内的多种肿瘤模型中均显示出良好的抗肿瘤效果[43]。

2.5 肿瘤干细胞疫苗的联合治疗策略

CSC在肿瘤组织中占比低，且常处于高度免疫抑制的微环境中，这导致单一的CSC疫苗疗法往往面临挑战。为此，联合治疗策略应运而生[88]，旨在通过多维度协同作用，同时清除CSC与分化癌细胞，从而克服耐药性与免疫抑制。目前主要的联合策略包括：1）联合免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor，ICI）。CSC常高表达PD-L1、细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4（cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4，CTLA-4）配体等分子，有助于形成免疫抑制微环境。CSC疫苗能够激活抗原特异性T细胞，而ICI（如抗PD-1/PD-L1抗体）可解除T细胞的抑制状态，二者联用具有协同增效的潜力。2）联合化疗或放疗。传统化疗与放疗主要针对快速增殖的分化癌细胞，虽可暂时缩小肿瘤，但有时反而会富集或激活CSC。联合CSC疫苗后，化疗/放疗可通过诱导免疫原性细胞死亡提供新抗原并改善肿瘤微环境，而疫苗则能特异性清除残留或被激活的CSC，从而延缓或预防复发。3）联合靶向治疗。针对CSC关键信号通路或表面标志物的小分子抑制剂或抗体，可直接抑制CSC的自我更新与存活。与CSC疫苗联用，可同时从功能抑制与免疫清除两个层面协同靶向CSC。4）联合其他免疫调节剂。将CSC疫苗与激动型抗体、细胞因子[如IL-2、IL-12、干扰素-α（interferon-α，IFN-α）]或免疫代谢调节药物等联用，可进一步激活并放大疫苗诱导的免疫应答，有助于逆转肿瘤微环境的免疫抑制状态。

联合治疗策略的成功实施，关键在于对治疗顺序、剂量方案与时间窗进行精细化优化，以最大化协同抗肿瘤效应，同时将毒性控制在最低水平。未来研究需深入揭示不同疗法联合使用的生物学机制，如免疫微环境重塑、信号通路互作及肿瘤细胞应激反应等，并在此基础上设计合理的临床试验（如采用适应性设计、探索生物标志物指导的分层治疗），以系统评估联合策略的安全性及疗效，从而推动该策略从理论迈向临床，最终惠及患者。

3 结语与展望

CSC在驱动肿瘤异质性及介导治疗抵抗过程中扮演着核心角色，这使其成为突破当前癌症治疗瓶颈的关键靶点。随着现代医学技术的发展，癌症的手术治疗、化疗及放疗等手段已取得显著进步；然而，尽管这些传统疗法的疗效不断提升，解决肿瘤复发和转移仍是难以克服的临床困境。近年来，基础与临床研究均表明，免疫疗法，尤其是治疗性肿瘤疫苗，因其能够激活特异性免疫应答并重塑免疫抑制微环境而备受瞩目。与细胞毒性疗法相比，肿瘤疫苗在临床试验中表现出较低的系统毒性，并在临床研究中显示出延缓肿瘤进展、提升患者总生存期的积极效果。然而，传统肿瘤细胞疫苗主要靶向构成肿瘤主体的分化癌细胞，其抗原谱往往缺失或低表达CSC特异性抗原（如CD133、ALDH1等）。因此，传统疫苗虽可缩小现有肿瘤体积，却可能因无法清除CSC而导致治疗后的复发。相比之下，CSC疫苗旨在直接靶向驱动肿瘤发生、耐药与复发的CSC亚群，其抗原选择聚焦于维持干细胞干性、自我更新及耐药相关的关键分子。因此，两者所诱导的免疫应答谱存在显著差异：CSC疫苗有望激发更多识别“肿瘤根源”细胞的效应T细胞，从理论上更具实现长期缓解乃至治愈的潜力，尤其在预防术后复发和转移方面表现出更大优势。在制备方面，传统肿瘤细胞疫苗操作相对简单，但其免疫原性通常较弱，且易受肿瘤异质性影响而效果“稀释”。而CSC疫苗的研发则面临更多挑战：CSC在肿瘤组织中占比低，分离与纯化困难；其免疫原性普遍较低，且常处于强免疫抑制微环境中；部分CSC相关抗原（尤其是一些转录因子）属于细胞内抗原，依赖高效的交叉呈递机制才能激活T细胞应答。基于这些差异与挑战，将CSC疫苗与其他肿瘤治疗策略相结合，可能是一种更具前景的治疗方向。

CSC疫苗通过调动患者自身免疫系统，靶向具有耐药性、复发倾向及免疫逃逸能力的CSC，从根本上突破当前癌症治疗的困境。随着新型CSC抗原鉴定技术的不断发展，有望发掘更多有效的免疫治疗靶点。除靶点选择外，确定合适的治疗时机也至关重要。根据报道，针对CSC的干预手段在晚期癌症中疗效有限，原因在于难治性或复发性肿瘤常伴随强烈的免疫抑制微环境，不利于疫苗诱导免疫应答[89]。而在辅助治疗阶段应用CSC疫苗，则可能清除术后或治疗后残存的CSC，从而具有重要临床意义。可以预见，随着该领域研究的不断突破，CSC

疫苗将对传统癌症治疗模式产生深远影响。尽管其在临床应用方面仍需进一步探索与优化，但随着疫苗策略的不断完善与创新，实现从根本上治愈部分癌症患者已具备潜在可能。

[参考文献]

[1] Agudo J, Miao Y. Stemness in solid malignancies: coping with immune attack[J]. *Nat Rev Cancer*, 2025, 25(1): 27−40.

[2] Zhang X, Zhang X, Deng X, *et al*. Prostate cancer stem cell dynamics in the evolution of drug resistance[J]. *Int J Surg*, 2025, 111(8): 5403−5419.

[3] Jiang M, Wang J, Li Y, *et al*. EMT and cancer stem cells: drivers of therapy resistance and promising therapeutic targets [J]. *Drug Resist Updat*, 2025, 83: 101276.

[4] Xie X P, Ganbold M, Li J, *et al*. Glioblastoma functional heterogeneity and enrichment of cancer stem cells with tumor recurrence[J]. *Neuron*, 2024, 112(24): 4017−4032.e6.

[5] Wang Y Y, Wang W D, Sun Z J. Cancer stem cell-immune cell collusion in immunotherapy[J]. *Int J Cancer*, 2023, 153(4): 694−708.

[6] Saw P E, Liu Q, Wong P P, *et al*. Cancer stem cell mimicry for immune evasion and therapeutic resistance[J]. *Cell Stem Cell*, 2024, 31(8): 1101−1112.

[7] Kamel G A M, Attia R A, Al-Noman H G, *et al*. Advancement insights in cancer vaccines: mechanisms, types, and clinical applications[J]. *Mol Biol Rep*, 2025, 52(1): 290.

[8] 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.

[9] Liu Y, Wang H. Biomarkers and targeted therapy for cancer stem cells[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2024, 45(1): 56−66.

[10] Safdar M, Amin Z, Ullah M, *et al*. Cancer stem cell analysis and targeting[J]. *Methods Cell Biol*, 2025, 198: 251−271.

[11] Sarkar H, Lee E, Lopez-Darwin S L, *et al*. Deciphering normal and cancer stem cell niches by spatial transcriptomics: opportunities and challenges[J]. *Genes Dev*, 2025, 39(1/2): 64−85.

[12] Gu X, Liu F, Zhang J, *et al*. Single-cell transcriptome sequencing reveals tumor stem cells and their molecular characteristics in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 31170.

[13] Yang Z, Liao W, Wang W, *et al*. Technological innovations promote cancer stem cell-based translational research[J]. *Cancer Lett*, 2025, 631: 217949.

[14] Jo J H, Park S B, Chung J, *et al*. Transgelin-2, a novel cancer stem cell-related biomarker, is a diagnostic and therapeutic target for biliary tract cancer[J]. *BMC Cancer*, 2024, 24 (1): 357.

[15] Wang Y, Ma L, He J, *et al*. Identification of cancer stem cell-related genes through single cells and machine learning for predicting prostate cancer prognosis and immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1464698.

[16] Sabău A H, Tinca A C, Niculescu R, *et al*. Cancer stem cells in melanoma: drivers of tumor plasticity and emerging therapeutic strategies[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(15): 7419.

[17] He J, Yan X, Hu S. Glioma stem cells: drivers of tumor progression and recurrence[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2025, 16 (1): 293.

[18] P J N, Patil S R, Veeraraghavan V P, *et al*. Oral cancer stem cells: a comprehensive review of key drivers of treatment resistance and tumor recurrence[J]. *Eur J Pharmacol*, 2025, 989: 177222.

[19] Soleimani A, Saeedi N, Al-Asady A M, *et al*. Colorectal cancer stem cell biomarkers: biological traits and prognostic insights [J]. *Curr Pharm Des*, 2024, 30(18): 1386−1397.

[20] Mallika L, Rajarathinam M, Thangavel S. Cancer stem cells in head and neck squamous cell carcinoma and its associated markers: a review[J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2024, 67(2): 250−258.

[21] Liang H, Zhou B, Li P, *et al*. Stemness regulation in prostate cancer: prostate cancer stem cells and targeted therapy[J]. *Ann Med*, 2025, 57(1): 2442067.

[22] Frąszczak K, Barczyński B. The role of cancer stem cell markers in ovarian cancer[J]. *Cancers*, 2023, 16(1): 40.

[23] Ray S K, Mukherjee S. Breast cancer stem cells as novel biomarkers[J]. *Clin Chim Acta*, 2024, 557: 117855.

[24] Pleskač P, Fargeas C A, Veselska R, *et al*. Emerging roles of prominin-1 (CD133) in the dynamics of plasma membrane architecture and cell signaling pathways in health and disease [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2024, 29(1): 41.

[25] Izumi H, Kaneko Y, Nakagawara A. Molecular regulation of autophagy and asymmetric cell division by cancer stem cell marker CD133[J]. *Cells*, 2023, 12(5): 819.

[26] Joyce T, Jagasia S, Tasci E, *et al*. An overview of CD133 as a functional unit of prognosis and treatment resistance in glioblastoma[J]. *Curr Oncol*, 2023, 30(9): 8278−8293.

[27] 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.

[28] Wei Y, Chen Q, Huang S, *et al*. The interaction between DNMT1 and high-mannose CD133 maintains the slow-cycling state and tumorigenic potential of glioma stem cell[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(26): e2202216.

[29] Wu S, Tan Y, Li F, *et al*. CD44: a cancer stem cell marker and therapeutic target in leukemia treatment[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1354992.

[30] Xu Y, Bai Z, Lan T, *et al*. CD44 and its implication in neoplastic diseases[J]. *MedComm*, 2024, 5(6): e554.

[31] Sonnentag S J, Ibrahim N S M, Orian-Rousseau V. CD44: a stemness driver, regulator, and marker-all in one? [J]. *Stem Cells*, 2024, 42(12): 1031−1039.

[32] Cirillo N. The hyaluronan/CD44 axis: a double-edged sword in cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(21): 15812.

[33] Valachová K, Hassan M E, Šoltés L. Hyaluronan: sources, structure, features and applications[J]. *Molecules*, 2024, 29 (3): 739.

[34] Radu P, Zurzu M, Paic V, *et al*. CD34-structure, functions and relationship with cancer stem cells[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2023, 59(5): 938.

[35] Alam A, Locher K P. Structure and mechanism of human ABC transporters[J]. *Annu Rev Biophys*, 2023, 52: 275−300.

[36] Huang J, Ecker G F. A structure-based view on ABC-transporter linked to multidrug resistance[J]. *Molecules*, 2023, 28(2): 495.

[37] Li B, Tian J, Zhang F, *et al*. Self-assembled aldehyde dehydrogenase-activatable nano-prodrug for cancer stem cell-enriched tumor detection and treatment[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 9417.

[38] Lavudi K, Nuguri S M, Pandey P, *et al*. ALDH and cancer stem cells: pathways, challenges, and future directions in targeted therapy[J]. *Life Sci*, 2024, 356: 123033.

[39] Lepore Signorile M, di Nicola E, Forte G, *et al*. Tailoring a novel colorectal cancer stem cell-targeted therapy by inhibiting the SMYD3/c-MYC axis[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 206.

[40] Ding L N, Yu Y Y, Ma C J, *et al*. SOX2-associated signaling pathways regulate biological phenotypes of cancers[J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2023, 160: 114336.

[41] Zhang J, Wang Z, Zhao H, *et al*. The roles of the SOX2 protein in the development of esophagus and esophageal squamous cell carcinoma, and pharmacological target for therapy[J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2023, 163: 114764.

[42] Zhao W, Xia Y, Gao Z, *et al*. Multiple roles of ALDH1 in health and disease[J]. *Front Physiol*, 2025, 16: 1627164.

[43] Bo Y, Zhou J, Cai K, *et al*. Leveraging intracellular ALDH1A1 activity for selective cancer stem-like cell labeling and targeted treatment *via in vivo* click reaction[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, 120(36): e2302342120.

[44] Pouremamali F, Vahedian V, Hassani N, *et al*. The role of SOX family in cancer stem cell maintenance: with a focus on SOX2 [J]. *Pathol Res Pract*, 2022, 231: 153783.

[45] Roy S, Dukic T, Keepers Z, *et al*. SOX2 and OCT4 mediate radiation and drug resistance in pancreatic tumor organoids[J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 106.

[46] Köseer A S, di Gaetano S, Arndt C, *et al*. Immunotargeting of cancer stem cells[J]. *Cancers*, 2023, 15(5): 1608.

[47] Zaidi N, Jaffee E M, Yarchoan M. Recent advances in therapeutic cancer vaccines[J]. *Nat Rev Cancer*, 2025, 25(7): 517−533.

[48] Hu F, Li H, Lv W, *et al*. Mapping the cancer vaccine landscape [J]. *J Immunother Cancer*, 2025, 13(9): e012505.

[49] Hashemi F, Razmi M, Tajik F, *et al*. Efficacy of whole cancer stem cell-based vaccines: a systematic review of preclinical and clinical studies[J]. *Stem Cells*, 2023, 41(3): 207−232.

[50] Yang L, Shi P, Zhao G, *et al*. Targeting cancer stem cell pathways for cancer therapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 8.

[51] 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.

[52] Chen L, Rao W, Chen Y, *et al*. *In vitro* induction of anti-lung cancer immune response by the A549 lung cancer stem cell lysate-sensitized dendritic cell vaccine[J]. *Oncol Lett*, 2024, 28 (5): 550.

[53] Yao Y, Luo F, Tang C, *et al*. Molecular subgroups and B7-H4 expression levels predict responses to dendritic cell vaccines in glioblastoma: an exploratory randomized phase II clinical trial [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67(11): 1777−1788.

[54] Bota D A, Taylor T H, Piccioni D E, *et al*. Phase 2 study of AV-GBM-1 (a tumor-initiating cell targeted dendritic cell vaccine) in newly diagnosed glioblastoma patients: safety and efficacy assessment[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 344.

[55] Hu J L, Omofoye O A, Rudnick J D, *et al*. A phase I study of autologous dendritic cell vaccine pulsed with allogeneic stem-like cell line lysate in patients with newly diagnosed or recurrent glioblastoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(4): 689−696.

[56] Yin Q, Zhao N, Chang Y, *et al*. Melanoma stem cell vaccine induces effective tumor immunity against melanoma[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2023, 19(1): 2158670.

[57] You Q, Wu G, Li H, *et al*. A nanovaccine targeting cancer stem cells and bulk cancer cells for postoperative cancer immunotherapy[J]. *Nat Nanotechnol*, 2025, 20(9): 1298−1311.

[58] Aikins M E, Qin Y, Dobson H E, *et al*. Cancer stem cell antigen nanodisc cocktail elicits anti-tumor immune responses in melanoma[J]. *J Control Release*, 2022, 351: 872−882.

[59] Cafri G, Gartner J J, Zaks T, *et al*. mRNA vaccine-induced neoantigen-specific T cell immunity in patients with gastrointestinal cancer[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(11): 5976−5988.

[60] Latzer P, Zelba H, Battke F, *et al*. A real-world observation of patients with glioblastoma treated with a personalized peptide vaccine[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 6870.

[61] Jalil A T, Abdulhadi M A, Al-Ameer L R, *et al*. Peptide-based therapeutics in cancer therapy[J]. *Mol Biotechnol*, 2024, 66 (10): 2679−2696.

[62] Zhao T, Cai Y, Jiang Y, *et al*. Vaccine adjuvants: mechanisms and platforms[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8 (1): 283.

[63] Kumar A, Dixit S, Srinivasan K, *et al*. Personalized cancer vaccine design using AI-powered technologies[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1357217.

[64] Duan Z, Yang D, Yuan P, *et al*. Advances, opportunities and challenges in developing therapeutic cancer vaccines[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2024, 193: 104198.

[65] Liao H C, Liu S J. Advances in nucleic acid-based cancer vaccines[J]. *J Biomed Sci*, 2025, 32(1): 10.

[66] Singh A K, Malviya R. DNA vaccines to improve immunogenicity and effectiveness in cancer vaccinations: advancement and developments[J]. *Curr Gene Ther*, 2023, 23 (3): 170−183.

[67] Sayour E J, Boczkowski D, Mitchell D A, *et al*. Cancer mRNA vaccines: clinical advances and future opportunities[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(7): 489−500.

[68] Bitounis D, Jacquinet E, Rogers M A, *et al*. Strategies to reduce the risks of mRNA drug and vaccine toxicity[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2024, 23(4): 281−300.
[69] Li Y, Wang M, Peng X, *et al*. mRNA vaccine in cancer therapy: current advance and future outlook[J]. *Clin Transl Med*, 2023, 13(8): e1384.
[70] Petersburg J, Vallera D A, Wagner C R. Eradication of heterogeneous tumors by T cells targeted with combination bispecific chemically self-assembled nanorings[J]. *Mol Cancer Ther*, 2023, 22(3): 371−380.
[71] Verona F, di Bella S, Schirano R, *et al*. Cancer stem cells and tumor-associated macrophages as mates in tumor progression: mechanisms of crosstalk and advanced bioinformatic tools to dissect their phenotypes and interaction[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1529847.
[72] Chakraborty S, Basak U, Mukherjee S, *et al*. Cancer stem cells decide the fate of cancer immunotherapy by remodeling tumor microenvironment[J]. *Cancer Control*, 2025, 32: 10732748251381441.
[73] Lin Y, Song Y, Zhang Y, *et al*. New insights on anti-tumor immunity of $CD8^+$ T cells: cancer stem cells, tumor immune microenvironment and immunotherapy[J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 341.
[74] Lee K W, Yam J W P, Mao X. Dendritic cell vaccines: a shift from conventional approach to new generations[J]. *Cells*, 2023, 12(17): 2147.
[75] Peng X, Yang L, Yuan P, *et al*. Hybrid cell membrane-based nanoplatforms for enhanced immunotherapy against cancer and infectious diseases[J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(19): e2304477.
[76] Li Q, He G, Yu Y, *et al*. Exosome crosstalk between cancer stem cells and tumor microenvironment: cancer progression and therapeutic strategies[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1): 449.
[77] Yang J, Teng Y. Harnessing cancer stem cell-derived exosomes to improve cancer therapy[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 131.
[78] Gholami A. Cancer stem cell-derived exosomes in $CD8^+$ T cell exhaustion[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 137: 112509.
[79] Zandberg D P, Hong C S, Swartz A, *et al*. Small extracellular vesicles as biomarkers of response in recurrent/metastatic HNSCC patients treated with immunotherapy[J]. *BJC Rep*, 2024, 2(1): 70.
[80] Wang J, Liu L, Gao X, *et al*. A novel pathway for stemness propagation and chemoresistance in non-small cell lung cancer *via* phosphorylated PKM2-loaded small extracellular vesicles [J]. *Theranostics*, 2025, 15(8): 3439−3461.
[81] Naghibi A F, Daneshdoust D, Taha S R, *et al*. Role of cancer stem cell-derived extracellular vesicles in cancer progression and metastasis[J]. *Pathol Res Pract*, 2023, 247: 154558.
[82] Chen C Y, Ye Y Z, Huang Y H, *et al*. Ovatodiolide inhibits endometrial cancer stemness *via* reactive oxygen species-mediated DNA damage and cell cycle arrest[J]. *Chem Biol Interact*, 2024, 403: 111244.
[83] Kumar M A, Baba S K, Sadida H Q, *et al*. Extracellular vesicles as tools and targets in therapy for diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 27.
[84] Zhao C, Zhu X, Yang H, *et al*. Lactoferrin/CD133 antibody conjugated nanostructured lipid carriers for dual targeting of blood-brain-barrier and glioblastoma stem cells[J/OL]. *Biomed Mater*, 2024, 19(5) [2025-12-20]. https://iopscience. iop. org/article/10.1088/1748-605X/ad6e47.
[85] Gong L, Zhou H, Zhang S, *et al*. CD44-targeting drug delivery system of exosomes loading forsythiaside a combats liver fibrosis *via* regulating NLRP3-mediated pyroptosis[J]. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(11): e2202228.
[86] Guo J, Tang L, Li K, *et al*. Application of nanotechnology in therapeutic cancer vaccines[J]. *Adv NanoBiomed Res*, 2023, 3(7): 2200122.
[87] Xiao C, Wang X, Li S, *et al*. A cuproptosis-based nanomedicine suppresses triple negative breast cancers by regulating tumor microenvironment and eliminating cancer stem cells[J]. *Biomaterials*, 2025, 313: 122763.
[88] Keshari S, Shavkunov A S, Miao Q, *et al*. Comparing neoantigen cancer vaccines and immune checkpoint therapy unveils an effective vaccine and anti-TREM2 macrophage-targeting dual therapy[J]. *Cell Rep*, 2024, 43(11): 114875.
[89] Liang T, Tao T, Wu K, *et al*. Cancer-associated fibroblast-induced remodeling of tumor microenvironment in recurrent bladder cancer[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(31): e2303230.



[专家介绍] 林耀新：国家纳米科学中心研究员、中国科学院大学兼聘教授、博士生导师。2017年于中国科学院大学/国家纳米科学中心获博士学位，2018至2021年在哈佛医学院/布列根妇女医院从事博士后研究，专注mRNA疫苗与药物研发。2021年入选国家海外高层次人才青年项目及中国科学院高层次人才引进计划，同年回国组建mRNA递送与疾病诊疗实验室。课题组聚焦纳米生物材料与mRNA药物领域的关键科学问题，通过融合人工智能、组合化学及纳米技术等多学科前沿技术，发展基于人工智能的新一代智能纳米递送载体，实现mRNA对肿瘤、自身免疫疾病等重大疾病的精准靶向治疗。同时团队开展纳米材料生物效应研究，开发基于纳米技术的新型疾病诊疗策略。已在*Nat Biomed Eng*, *Sci Transl Med*等期刊发表学术论文40余篇，获中国、美国授权发明专利12项。

（责任编辑：杨臻峥）