· 药咖论坛 ·

靶向肝癌干细胞的治疗策略研究进展

谭冰玉#，胡安琪#，刘紫欣，周蕾*

（中山大学附属第一医院精准医学研究院，广东 广州 510080）

[摘要] 肝癌是全球高发癌种之一，其高复发率和高致死率是临床面临的重大挑战，而肿瘤干细胞（cancer stem cell，CSC）是肝癌治疗抵抗的关键因素。近年来，针对肝癌干细胞（liver cancer stem cell，LCSC）的靶向治疗研究为突破这一困境提供了新方向。介绍了LCSC 的细胞起源及特征。在此基础上，综述靶向 LCSC 的治疗策略——靶向关键信号通路、靶向表面标识分子以及靶向肿瘤微环境的最新进展，并探讨该领域面临的挑战与未来发展方向，旨在为肝癌的精准治疗提供理论参考。

[关键词] 肝癌；肿瘤干细胞；靶向治疗

[中图分类号] R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094（2026）03-0237-09

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202512311088

Research Progress on Therapeutic Strategies Targeting Liver Cancer Stem Cells

TAN Bingyu#, HU Anqi#, LIU Zixin, ZHOU Lei

(Institute of Precision Medicine, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

[Abstract] Liver cancer is one of the most prevalent cancers worldwide, and its high rates of recurrence and mortality pose significant challenges in clinical practice. Cancer stem cells (CSCs) plays a pivotal role in therapeutic resistance in liver cancer. In recent years, research on targeted therapies against liver cancer stem cells (LCSCs) has provided new avenues for overcoming these obstacles. This review introduces the cellular origins and characteristics of LCSCs. On this basis, it summarizes recent advances in therapeutic strategies targeting LCSCs: targeting key signaling pathways, targeting surface markers, and targeting the tumor microenvironment (TME). It also discusses the challenges and future perspectives in this field, aiming to provide a theoretical reference for precision therapies in liver cancer.

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

1 肝癌干细胞简介

肝癌干细胞（liver cancer stem cell，LCSC）存在于肝肿瘤组织内部、具有自我更新能力及多向分化潜能[1]，也称为肝肿瘤起始细胞。CSC 与癌症的复发、转移有关，常规的抗癌疗法虽然能有效清除快速增殖的普通肿瘤细胞，但对 LCSC 往往疗效甚微。深入解析 LCSC 的分子生物学特性，对肝癌靶向治疗策略研发具有重要理论及临床应用价值。

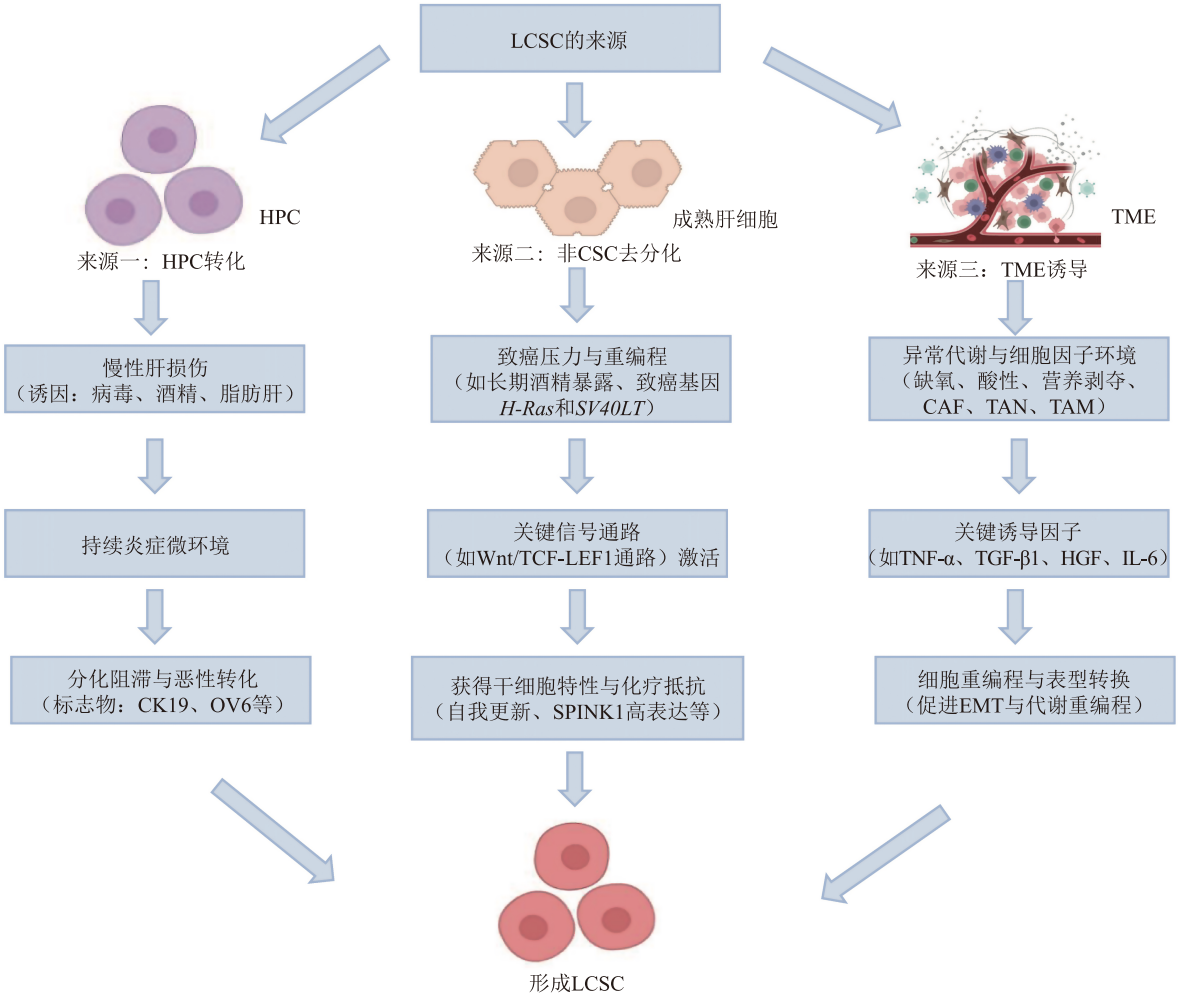
1.1 肝癌干细胞来源

关于 LCSC 的来源存在多种假说，主要包括肝脏祖细胞（hepatic progenitor cell，HPC）的转化、非 CSC 的去分化以及肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME）中多种成分相互作用[2-4]（见图 1）。

1.1.1 肝脏祖细胞的转化　慢性肝损伤如病毒性肝炎、酒精及非酒精性脂肪性肝病所导致的持续炎症微环境，可促使 HPC 积累基因突变及表观遗传学改变，进而因分化阻滞出现恶性转化，最终形成 LCSC。Li 等[5]发现，在 36.3% 的二乙基亚硝胺（diethylnitrosamine，DEN）诱发的肝肿瘤中存在 HPC 标志物 OV6 和细胞角蛋白 19（cytokeratin 19，CK19）的表达，表明 HPC 可能转变为 LCSC，并通过慢性炎症引发肝癌；该研究同时证实，巨噬细胞分泌的肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）一方面通过泛素 D（ubiquitin D，UBD）和细胞周期检测点激酶 2（checkpoint kinase 2，Chk2）的表达失调导致 HPC 染色体不稳定，另一方面通过肿瘤坏死因子受体 1（tumor necrosis factor receptor 1，TNFR1）/Src 激酶（Src kinase，Src）/信号转导与转录激活因子 3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）通路促进 HPC 的增殖，二者协同促进了 HPC 向 LCSC 的转化。Liu 等[6]证明，在肝损伤过程中，巨噬细胞在肝脏炎症环境中聚集并产生大量肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导剂（TNF-like weak inducer of apoptosis，TWEAK），后者促进 DNA 结合抑制因子 1（inhibitor of DNA binding 1，ID1）的表达，进而抑制 Ras 相关蛋白 1（Ras-related protein 1，Rap1）GTP 酶激活蛋白（Rap1 GTPase-activating protein，Rap1

#贡献等同
接受日期：2026-02-24
*通信作者：周蕾，副研究员
研究方向：肝癌干细胞与肿瘤异质性研究
E-mail：zhoulei39@mail.sysu.edu.cn

GAP），导致 Rap1 信号上调，最终促进 HPC 的增殖与恶性分化。Gasmi 等[7]证实，长期使用白细胞介素（interleukin，IL）-17 刺激 HPC，可通过下调 *miR-122* 促使 HPC 转化为 LCSC。



LCSC：肝癌干细胞；HPC：肝脏祖细胞；TME：肿瘤微环境；CAF：肿瘤相关成纤维细胞；TAN：肿瘤相关中性粒细胞；TAM：肿瘤相关巨噬细胞；TNF-α：肿瘤坏死因子-α；IL：白细胞介素；TCF：T细胞因子；LEF1：淋巴增强因子1；TGF-β1：转化生长因子-β1；HGF：肝细胞生长因子；CK19：细胞角蛋白19；SPINK1：丝氨酸肽酶抑制剂Kazal 1型；EMT：上皮-间质转化

图1 肝癌干细胞的来源

1.1.2 非肿瘤干细胞的去分化 研究显示非 CSC 可以转变为 CSC，如 HepaRG 细胞能逆分化为 HPC，并在特定条件下转变成 LCSC；Holczbauer 等[8]进一步证明，小鼠肝谱系中的任何细胞类型都可以在致癌基因 *H-Ras* 和 *SV40LT* 作用下被重新编程为 CSC。Hishida 等[9]同样观察到成熟肝细胞标志物的丧失与肝细胞重编程增殖显著相关。肝细胞长期暴露于酒精会在体外引发细胞损伤，这些受损细胞通过诱导特殊富含 AT 序列结合蛋白 2（special AT-rich sequence-binding protein 2，*SATB2*）基因并激活 Wnt/T 细胞因子（T-cell factor，TCF）/淋巴增强因子 1（lymphoid enhancer-binding factor 1，LEF1）通路，获得 CSC 表型[10]。Man 等[11]发现丝氨酸肽酶抑制剂 Kazal 1 型（serine peptidase inhibitor Kazal type 1，SPINK1）在分化簇（cluster of differentiation，CD）133^+ 肝癌细胞中特异性高表达，诱导肝癌细胞去分化，从而促进肿瘤的起始、自我更新和耐药。同样，POU 结构域 2 类转录因子 2（POU domain class 2 transcription factor 2，POU2F2）通过诱导多能转录因子如 Nanog 同源盒（Nanog homeobox，NANOG）、八聚体结合转录因子 4（octamer-binding transcription factor 4，OCT4）和性别决定区 Y 框蛋白 2（sex-determining region Y-box 2，SOX2），以及抑制肿瘤蛋白 p53（tumor protein p53，p53），促进完全分化的肝细胞转化为 LCSC[12]。

1.1.3 肿瘤微环境内部诱导 TME 对肿瘤的发生发展至关重要，它是由多种细胞和非细胞成分组成的

复合体系，包括免疫细胞、基质细胞以及细胞外基质（extracellular matrix，ECM）因子。TME 为 CSC 提供缺氧、酸性的异常代谢环境，增强 CSC 的活性。TME 中的 ECM 形成阻碍免疫细胞浸润的物理屏障，同时肿瘤相关成纤维细胞（cancer-associated fibroblast，CAF）分泌的基质金属蛋白酶能够重塑 ECM，释放趋化因子、生长因子及促血管生成因子等，促进肿瘤的恶性转化[4]。CAF 和肿瘤相关中性粒细胞（tumor-associated neutrophil，TAN）也促进肝癌细胞向 CSC 的转变。CAF 通过分泌肝细胞生长因子（hepatocyte growth factor，HGF）刺激肝癌细胞中的 Wnt 信号传导，进一步促进其去分化[13]。肿瘤相关巨噬细胞（tumor-associated macrophage，TAM）通过转化生长因子-β1（transforming growth factor- β1，TGF- β1）诱导的上皮-间质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）促进肝癌细胞获得 CSC 样特性[14]。Li 等[5]证明，肝脏常驻巨噬细胞 Kupffer 细胞通过分泌 TNF-α 诱导 STAT3 过度活化，参与肝前体细胞向 LCSC 的转变。

1.2 肝癌干细胞的主要特征

LCSC 的特征主要包括以下几种。1）自我更新与分化能力：LCSC 具备自我更新的能力，可通过分裂维持自身数量，同时分化产生不同细胞类型来维持瘤内异质性[15–17]。2）可塑性：可塑性指 LCSC 对内在或外在因素作出反应，转而重编程并改变其命运和身份的能力。转录因子 SOX9 在调控肝细胞可塑性中起关键作用[18]。此外，LCSC 可根据环境营养状态在糖酵解与氧化磷酸化之间切换代谢模式，以适应缺氧、营养剥夺或治疗压力。3）耐药性：LCSC 对化疗和放疗具有抵抗性，其机制主要包括增强 DNA 损伤修复能力[15]，高表达 ABC 转运蛋白，激活 Wnt/β-连环蛋白（β-catenin）、Notch、磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B，AKT）等信号通路，以及胆固醇代谢重编程等[19–20]。此外，LCSC 可进入休眠状态以逃避治疗，待治疗结束后重新激活，导致肿瘤复发[21]。4）转移能力：LCSC 具有很强的转移潜力，可通过 EMT 启动远处器官转移，并逃避免疫监视[22]。5）微环境依赖性：LCSC 的功能状态高度依赖于 TME。CAF、免疫细胞、细胞因子（如 IL-6、TGF-β）以及外泌体等均参与维持 CSC 的干性特征，与肝癌密切相关[1]。Peng 等[23]研究发现，信号素 3C（semaphorin 3C，Sema3C）可通过重塑基质微环境促进 LCSC 的自我更新和肿瘤进展。

2 靶向肝癌干细胞的治疗策略

LCSC 是肿瘤复发转移和治疗抵抗的关键因素。因此，靶向 LCSC 的关键信号传导轴、表面标识分子和免疫抑制型微环境已成为克服肝癌异质性、复发耐药的新策略。

2.1 靶向肝癌干细胞信号通路

LCSC 的干性维持受其自身信号通路及 TME 的调控，前者主要包括 Wnt/β-catenin、Notch、Hedgehog 等[24]。这些通路的异常激活是 LCSC 能够自我更新并增殖分化的主要原因。

Wnt/β-catenin 信号通路的异常活化会增强 LCSC 的自我更新能力，从而促进肿瘤发生发展[25]。Porcupine（PORCN）是 Wnt 配体分泌所必需的 *O*-酰基转移酶，PORCN 的过度激活会导致 Wnt 配体棕榈酰化和分泌异常增加，进一步放大 Wnt 通路的激活效应，促进 CSC 的自我更新和增殖。抑制 PORCN 可以阻止 Wnt 配体的棕榈酰化和膜外转运，阻止 β-catenin 的过度产生，抑制肿瘤细胞异常增殖[26–27]。迄今为止，尚无 PORCN 抑制剂获批上市，只有 LGK974、ETC159、CGX1321 和 RXC004 这 4 种分子进入Ⅰ期临床试验[27]。当前也有一些针对 β-catenin 下游信号通路的抑制剂，例如 E7386 通过抑制 β-catenin 与 TCF/LEF 及 CREB 结合蛋白（CREB-binding protein，CBP）之间的相互作用来靶向 LCSC，其与帕博利珠单抗联合用于肝癌的Ⅰ/Ⅱ期试验（NCT05091346）正在开展[28–30]。端锚聚合酶（tankyrase）通过多聚 ADP 核糖基化（PARylation）修饰，促进 AXIN 家族蛋白（Wnt 通路核心负调控因子，可组装 β-catenin 降解复合物）、AMOT 家族蛋白等的降解，解除对 Wnt/β-catenin 信号的抑制，从而促进细胞增殖、自我更新等干细胞样特征的维持[26]。在临床前模型中，端锚聚合酶抑制剂 XAV939 和 WXL-8 的肿瘤内注射显著抑制了皮下 HepG2 异种移植瘤的生长，其机制与抑制 Wnt/β-catenin 信号相关，显示出治疗前景[31]。

Notch 信号通路对 LCSC 自我更新和分化十分重要，其异常激活会增强 LCSC 增殖与抗凋亡能力，促进肝癌发生发展。Notch2 是维持 LCSC 干性的必要条件，其活性受到负调控因子 C8orf4 的抑制。在 $CD13^+$LCSC、$CD133^+$LCSC 等亚群中，C8orf4 表达下调，无法与 Notch2 胞内域结合以阻断其核转运，最终导致 Notch2 持续激活，维系 LCSC 自我更新能力[32]。目前临床上 Notch 通路靶向治疗策略主要聚焦于开发抑制剂[如 γ-分泌酶抑制剂（γ-secretase inhibitor，GSI）、单克隆抗体]和激活剂，

通过干预受体-配体结合或下游信号传导实现治疗目的。GSI是第一类也是研究最广泛的Notch小分子抑制剂，其通过抑制γ-分泌酶对Notch受体胞内域的切割释放，阻断下游信号传导，从而抑制Notch通路激活[33]。PF-03084014作为一种GSI，通过抑制Notch1信号激活及Notch1-STAT3轴，同时下调AKT通路、逆转EMT，进而抑制LCSC的自我更新与增殖，诱导其分化以增强化疗敏感性，减少$CD90^+$CSC、上皮细胞黏附分子（epithelial cell adhesion molecule，EpCAM）$^+$CSC等亚群，最终在体外、原位肿瘤及人源性肿瘤异种移植（patient-derived xenograft，PDX）模型中实现抑制肿瘤生长、阻断转移的效果[34]。

Hedgehog信号通路的异常激活也与LCSC恶性转化和转移相关。Hedgehog信号通过平滑蛋白（smoothened，SMO）受体激活、GLI家族锌指蛋白1（GLI family zinc finger 1，GLI1）转录因子核转运，上调CD133、EpCAM等CSC标志物表达，促进LCSC的自我更新和肿瘤起始能力；同时与EMT通路协同，增强细胞侵袭和转移能力[35]。Hedgehog通路抑制剂GDC-0449能有效抑制Mdr2敲除小鼠的肝脏Hedgehog通路活性，在不增加死亡率的前提下，减少肝成纤维细胞和肝祖细胞，减轻肝纤维化，促进肝肿瘤消退，并减少转移灶数量[36]。因此，抑制Hedgehog通路可作为抑制LCSC的一种潜在策略。

除上述信号通路外，以下通路也在该过程中发挥重要作用：FOXM1/CEBPB轴是调控肝癌细胞可塑性与干性维持的核心转录开关。通过小分子抑制剂FDI-6或新型的*N*-乙酰-*D*-半乳糖胺（*N*-acetyl-*D*-galactosamine，GalNAc）偶联siRNA（如GalF-003）特异性靶向肝脏FOXM1，能有效驱动LCSC分化，恢复其免疫原性。临床前模型显示，该策略不仅单药有效，且与乐伐替尼或抗程序性死亡受体1（programmed cell death protein 1，PD-1）抗体联用可进一步增强疗效[37]。

2.2 靶向肝癌干细胞的表面标识分子

目前，已发现多种表面标识分子可用于识别和分离LCSC，如CD13、CD24、CD44、CD47、CD90、CD133和EpCAM等，但单一标志物尚不具备高度特异性，通常需联合使用多种标志物如CD90、CD44以提高准确性（见表1）。

表1 可作为靶点的肝癌干细胞标志物及靶向疗法

标志物	类型	靶向药物	参考文献
CD133（AC133）	跨膜糖蛋白	CD133-specific CAR-T疗法，CD133-apt-Dox	[38-39]
CD44	跨膜糖蛋白	AMC303，偶联CD44抗体的脂质体纳米颗粒	[40-41]
EpCAM	跨膜糖蛋白	沙蟾毒精	[42]
CD13	糖蛋白	CD13/HDAC5复合物，乌苯美司	[43-44]
CD24	GPI锚定蛋白	CD24/Siglec-10	[45]

CD：分化簇；EpCAM：上皮细胞黏附分子；CAR-T：嵌合抗原受体T细胞；HDAC：组蛋白去乙酰化酶；GPI：糖基磷脂酰肌醇

2.2.1 CD133 CD133也被称为Prominin-1和AC133抗原，是一种跨膜糖蛋白，是检测和分离LCSC的最常用表面标识分子之一[17]。CD133通过调节神经降压素、IL-8、C-X-C基序趋化因子配体1（C-X-C motif chemokine ligand 1，CXCL1）和丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）信号通路在维持CSC特性中起作用。与$CD133^-$细胞相比，$CD133^+$细胞具有更强的集落形成能力，更高的增殖活性和致瘤性，并显示出分化为非肝细胞样和血管生成样细胞的能力，不过CD133在癌症预后的相关性上仍有争议[46-47]。目前靶向肝癌中CD133的治疗策略有多种，包括嵌合抗原受体T细胞（chimeric antigen receptor T cell，CAR-T）疗法、适配体、抗体、溶瘤病毒以及某些药物和化合物[48]。Yang等[38]利用非病毒的“睡美人”转座子系统，构建能同时靶向CD133并局部分泌PD-1阻断抗体的CAR-T，在临床前模型中显著提升了抗肿瘤效果，展示了一种极具前景的LCSC靶向联合免疫治疗策略。CD133-apt-Dox是一款装载了抗癌药物多柔比星（doxorubicin）并能靶向CD133的特异性适配体，可抑制LCSC的自我更新能力，并削弱其干性表型[39]。

2.2.2 CD44 CD44是细胞黏附分子家族的一员，作为一种跨膜糖蛋白，它也是多种癌症中的CSC表面标识分子。与$CD133^+$ $CD44^-$细胞比较，$CD133^+$ $CD44^+$肿瘤细胞具有更强的增殖、自我更新、分化能力和致瘤性，这表明$CD133^+CD44^+$细胞可能代表肝癌中真正的CSC，是更有效的特异性治疗靶点[49]。CD44通过与原癌基因结合来增强活性，促进肿瘤的发生发展，而抑制CD44活性可抑制肿瘤的生长和转移[40]。CD44v6（CD44分子的一种变体）已被证实在肝癌中高表达，并参与肿瘤干性的

维持，AMC303 作为一种选择性 CD44v6 小分子肽抑制剂，在体外和体内实验中均能显著抑制肝癌细胞的迁移与成瘤能力，并增强其对索拉非尼、吉西他滨等药物的敏感性[41]。另一项研究中，偶联 CD44 抗体的脂质体纳米颗粒通过特异性靶向肝癌中的 CD44，促进细胞凋亡并抑制肿瘤生长[50]。尽管 CD44 被广泛用作表面标识分子来分离乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、卵巢癌和结直肠癌中的 CSC，CD44 的表达水平与疾病预后之间的相关性仍然存在矛盾。在许多癌症中，CD44 高表达与较差的生存率相关，$CD44^+$细胞会促进肿瘤的起始、转移和侵袭；然而在乳腺癌和前列腺癌中却存在争议，这表明 CD44 在维持 CSC 干性功能方面仍具有模糊性[51]。

2.2.3 EpCAM　EpCAM 是一种细胞膜蛋白，从肿瘤样本获得的 $EpCAM^+$细胞具有很强的侵袭性和肿瘤形成性[52]。$EpCAM^+$肝癌细胞显示 LCSC 样特性，包括自我更新、迁移和侵袭的能力。沙蟾毒精（arenobufagin）是 EpCAM 潜在的靶向抑制剂，能够通过抑制 EpCAM 介导的肿瘤干性发挥抗肿瘤作用。在早期肝癌异种移植瘤斑马鱼模型中，沙蟾毒精能够通过抑制 EpCAM 的表达，减少斑马鱼体内肝癌细胞的增殖[42]。

2.2.4 CD13　CD13 也称为氨基肽酶 N，是一种细胞膜糖蛋白。研究发现 CD13 通过形成 CD13/组蛋白去乙酰化酶 5（histone deacetylase 5，HDAC5）复合物并调控核因子 κB（nuclear factor κB，NF-κB） p65 乙酰化，调控癌症进展和索拉非尼耐药[43]。乌苯美司（ubenimex）是世界上首个上市的 CD13 抑制剂，在临床上被用于白血病和恶性实体肿瘤手术和放化疗后的辅助治疗，研究发现其可显著抑制肝癌小鼠模型中肿瘤的生长[44]。

2.2.5 其他　CD24 是一种小且高度糖基化的糖基磷脂酰肌醇（glycosylphosphatidylinositol，GPI）锚定蛋白，$CD24^+$细胞显示具有 CSC 的特性，与肿瘤细胞的免疫逃逸、侵袭和转移相关[53-54]。CD24/唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素 10（sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin 10，Siglec-10）可作为重要的先天免疫检查点。有临床前研究聚焦于 CD24/Siglec-10 信号通路，利用溶瘤腺病毒靶向释放双特异性融合蛋白——信号调节蛋白 α（signal regulatory protein α，SIRPα）/Siglec-10，重新激活肿瘤相关巨噬细胞，从而改善肝癌的治疗效果[45]，但目前尚无相关的临床研究[55]。

2.3 靶向肿瘤微环境

LCSC 的 TME 包括细胞和非细胞组分，包括肿瘤实质细胞（含非 LCSC 和 LCSC）、基质细胞、免疫细胞、细胞因子、细胞外囊泡、ECM，以及氧气和营养物质等。在肿瘤定植或生长早期，TME 中的免疫细胞及相关基质成分形成炎性 TME，抑制肿瘤发生发展。而经过持续性肿瘤抗原刺激和免疫激活反应后，TME 中相关效应细胞处于耗竭或重塑状态，无法发挥正常功能，甚至促进肿瘤的恶性进展，形成免疫抑制性 TME[56]。

在免疫抑制性 TME 中，免疫抑制细胞与 CSC 之间的相互作用会促进肿瘤进展和免疫逃避。调节性 T 细胞（regulatory T cell，Treg）、TAM 和髓源性抑制细胞（myeloid-derived suppressor cell，MDSC）通过分子串扰增强 LCSC 干性，同时抑制 $CD4^+$T 细胞、$CD8^+$T 细胞和自然杀伤细胞（natural killer cell，NK 细胞）的抗肿瘤活性。同样，LCSC 通过分泌细胞因子（如 IL-6、TGF-β）重塑 TME，招募免疫抑制细胞（如 Treg、MDSC）并调控其生物学状态和功能，从而增强肿瘤干性，促进免疫逃逸和耐药[57]。

由于维持免疫抑制微环境的主要细胞成分在肿瘤进展早期也发挥抗肿瘤作用，因此可通过靶向 LCSC 与 TME 之间的相互作用成分，重塑积极的免疫微环境，提升免疫治疗的有效性[58]。

TAM 作为肿瘤组织中数量最多的免疫细胞，被 LCSC 募集并在肿瘤中积累，直接或间接为 LCSC 提供信号，增强 LCSC 干性，因此靶向 TAM 已成为一个新兴的研究领域[59]。针对 TAM 的治疗策略主要包括：抑制 TAM 的招募、消灭 TAM、利用 TAM 的可塑性将 M2 型 TAM 去极化为 M1 型[60]。在大鼠肝癌模型中，表柔比星联合塞来昔布辅助治疗可减少 $CD68^+$ TAM 的招募，激活抗肿瘤免疫，抑制 CSC 干性[61]。

生长分化因子 1（growth differentiation factor 1，GDF1）与肿瘤分化不良密切相关，GDF1 过表达会显著增强肿瘤的扩散和转移。异位表达 GDF1 可诱导肝癌细胞向其祖先谱系去分化，并重新激活广泛的癌-睾丸抗原（cancer-testis antigen，CTA），进一步增强肝癌细胞对免疫疗法的免疫原性[62]。

靶向肿瘤细胞的转录可塑性可间接逆转免疫抑制。例如，抑制 FOXM1 不仅驱动肝癌细胞分化，还显著激活肿瘤细胞内的干扰素-γ（interferon-γ，IFN-γ）信号通路及抗原呈递机制，增加主要组织相容性复合体Ⅰ类（major histocompatibility complex class Ⅰ，MHC-I）分子的表达。这增强了免疫细胞的识别能力，促进 $CD8^+$ T 细胞的浸润与杀伤功能，从而使“免疫冷”肿瘤转变为“免疫热”状态[4, 37]。

靶向代谢可塑性同样影响 TME。1-酰基甘油-3-

磷酸 *O*-酰基转移酶 4（1-acylglycerol-3-phosphate *O*-acyltransferase 4，AGPAT4）通过磷脂酸（phosphatidic acid，PA）-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）轴维持 CSC 特性，抑制其活性可降低肿瘤细胞的免疫逃逸能力，该研究开发了靶向 AGPAT4 蛋白上 Cys228 残基的共价抑制剂 CL26，通过联合用药协同增强了索拉非尼疗效，克服了索拉非尼耐药的问题[63]。Tey 等[64]发现，肝癌患者循环细胞外囊泡（extracellular vesicle，EV）中富含的多聚免疫球蛋白受体（polymeric immunoglobulin receptor，pIgR）可通过激活磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1（3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1，PDK1）/AKT/糖原合成酶激酶 3β（glycogen synthase kinase 3β，GSK3β）/β-catenin 信号通路，增强受体细胞的 CSC 特性、自我更新及转移能力。使用抗 pIgR 中和抗体能有效阻断 EV 的促癌作用，并与索拉非尼协同抑制肿瘤生长，提示抗体靶向 EV 以阻断细胞间通讯是一种新的治疗策略。

当前靶向 TME 的策略已从单纯的使用免疫检查点抑制剂[如抗 PD-1/程序性死亡配体 1（programmed death ligand 1，PD-L1）]靶向 TME，扩展到联合靶向肿瘤内在可塑性通路。例如，Jang 等[65]研究表明，Dysadherin/Yes 相关蛋白（Yes-associated protein，YAP）信号轴通过黏着斑激酶（focal adhesion kinase，FAK）/YAP/TEA 结构域转录因子 2（TEA domain transcription factor 2，TEAD2）转录复合物，同时上调 CSC 核心基因（如 *OCT4*）和免疫检查点 PD-L1 的表达，导致肝癌对免疫检查点抑制剂产生耐受；而通过基因敲除或使用特异性肽抑制剂靶向 Dysadherin，能够有效抑制 YAP 活性、下调 PD-L1，并重塑肿瘤免疫微环境，从而在体内模型中恢复抗肿瘤免疫应答，抑制肿瘤生长与转移。

3 结语与展望

LCSC 靶向治疗当前正面临诸多挑战，仅针对单一靶点的抑制剂很容易因 LCSC 的可塑性和通路的代偿激活而产生耐药。解决这些问题的关键在于联合治疗和优化药物递送系统。PD-1/PD-L1 抑制剂与靶向治疗的联合应用便是一种极具前景的治疗策略。抗 PD-1/PD-L1 药物负责解除肿瘤免疫抑制，而抗血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）药物则通过调节 TME 增强免疫应答。IMbrave150 研究表明，PD-L1 抑制剂 atezolizumab 联合抗 VEGF 药物 bevacizumab 相比于索拉非尼，将不可切除肝癌患者的中位总生存期延长 5.8 个月（19.2 *vs* 13.4 个月），客观缓解率提高至 30%，充分体现了免疫与靶向协同作用的突破性疗效[66−67]。由纳米技术助推的靶向药物递送系统也为针对 LCSC 的抗癌治疗提供了新策略。STAT3 高度活化的 CSC 是肝癌的主要驱动力。Wang 等[68]构建了环状精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸肽（cyclic RGD peptide，cRGD）修饰的阳离子脂质体，用于递送活性氧（reactive oxygen species，ROS）响应型蛋白降解靶向嵌合体（proteolysis-targeting chimera，PROTAC）前药。该递送系统可特异性靶向 LCSC，并在其高 ROS 微环境中激活，进而高效降解 STAT3 蛋白，不仅直接抑制 CSC 的干性特征与增殖，还可将免疫抑制性 TME 重塑为免疫支持状态，从而协同增强抗肿瘤免疫应答，为肝癌的临床治疗提供了具有转化潜力的新策略。基于纳米载体的靶向递送策略也为 LCSC 的干预提供了新的思路。例如，Inamura 等[69]通过超声处理获得杂交脂质体（hybrid liposome，HL），发现该 HL 通过激活 Caspase-3 诱导 HepG2 细胞凋亡，并能更显著地减少 $CD133^+$/$EpCAM^+$ LCSC 亚群。表 2 总结了靶向 LCSC 的在研药物及递送系统。

表 2 靶向肝癌干细胞的治疗策略

靶向治疗策略	在研药物/递送系统	参考文献
靶向信号通路	靶向 Wnt/β-catenin 通路：PORCN 抑制剂、CBP/β-catenin 相互作用抑制剂 E7386、端锚聚合酶抑制剂 XAV939 和 WXL-8	[26−31]
	靶向 Notch 通路：PF-03084014	[34]
	靶向 Hedgehog 通路：GDC-0449	[36]
	靶向 FOXM1/CEBPB 轴：FDI-6、GalF-003	[37]
靶向 TME	靶向 AGPAT4 蛋白抑制剂：CL26	[63]
联合治疗	atezolizumab 联合 bevacizumab	[66]
药物递送系统	用于递送 ROS 响应型 PROTAC 前药的 cRGD 修饰阳离子脂质体、HL	[68−69]

β-catenin：β-连环蛋白；CBP：CREB 结合蛋白；AGPAT4：1-酰基甘油-3-磷酸 *O*-酰基转移酶 4；cRGD：环状精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸肽；ROS：活性氧；PROTAC：蛋白降解靶向嵌合体；HL：杂交脂质体

LCSC 靶向策略的研究为肝癌治疗带来了新希望。虽然目前大多数小分子抑制剂还处于临床前研究阶段，但随着对 LCSC 分子机制的深入了解以及药物研发技术的不断进步，这些抑制剂有望进入临床试验阶段。此外，结合基因组学和蛋白质组学技术筛选 LCSC 特有的生物标志物，将有助于实现更精准的分子靶向治疗。

[参考文献]

[1] Lee T K, Guan X Y, Ma S. Cancer stem cells in hepatocellular carcinoma: from origin to clinical implications[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(1): 26−44.

[2] Tummala K S, Brandt M, Teijeiro A, *et al*. Hepatocellular carcinomas originate predominantly from hepatocytes and benign lesions from hepatic progenitor cells[J]. *Cell Rep*, 2017, 19(3): 584−600.

[3] Jörs S, Jeliazkova P, Ringelhan M, *et al*. Lineage fate of ductular reactions in liver injury and carcinogenesis[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(6): 2445−2457.

[4] 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.

[5] Li X F, Chen C, Xiang D M, *et al*. Chronic inflammation-elicited liver progenitor cell conversion to liver cancer stem cell with clinical significance[J]. *Hepatology*, 2017, 66(6): 1934−1951.

[6] Liu W, Gao L, Hou X, *et al*. TWEAK signaling-induced ID1 expression drives malignant transformation of hepatic progenitor cells during hepatocarcinogenesis[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(18): e2300350.

[7] Gasmi I, Machou C, Rodrigues A, *et al*. Interleukin-17 programs liver progenitor cell transformation into cancer stem cells through *miR-122* downregulation with increased risk of primary liver cancer initiation[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(5): 1944−1960.

[8] Holczbauer Á, Factor V M, Andersen J B, *et al*. Modeling pathogenesis of primary liver cancer in lineage-specific mouse cell types[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(1): 221−231.

[9] Hishida T, Yamamoto M, Hishida-Nozaki Y, *et al*. *In vivo* partial cellular reprogramming enhances liver plasticity and regeneration[J]. *Cell Rep*, 2022, 39(4): 110730.

[10] Yu W, Ma Y, Shrivastava S K, *et al*. Chronic alcohol exposure induces hepatocyte damage by inducing oxidative stress, SATB2 and stem cell-like characteristics, and activating lipogenesis[J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(7): 2119−2131.

[11] Man K F, Zhou L, Yu H, *et al*. SPINK1-induced tumor plasticity provides a therapeutic window for chemotherapy in hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 7863.

[12] Yuan C, Pang L, Wang W, *et al*. POU2F2-IL-31 autoregulatory circuit converts hepatocytes into the origin cells of hepatocellular carcinoma[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(13): e2004683.

[13] Najafi M, Farhood B, Mortezaee K. Cancer stem cells (CSCs) in cancer progression and therapy[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (6): 8381−8395.

[14] Fan Q M, Jing Y Y, Yu G F, *et al*. Tumor-associated macrophages promote cancer stem cell-like properties *via* transforming growth factor-beta1-induced epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2014, 352(2): 160−168.

[15] Cao W, Li M, Liu J, *et al*. LGR5 marks targetable tumor-initiating cells in mouse liver cancer[J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 1961.

[16] Tan Y, Qin S, Zhang Z, *et al*. Unraveling the underlying mechanisms of cancer stem cells in therapeutic resistance for optimizing treatment strategies[J]. *MedComm*, 2025, 4(1): e70009.

[17] Zhou L, Yu K H, Wong T L, *et al*. Lineage tracing and single-cell analysis reveal proliferative Prom1+ tumour-propagating cells and their dynamic cellular transition during liver cancer progression[J]. *Gut*, 2022, 71(8): 1656−1668.

[18] Liu Y, Zhuo S, Zhou Y, *et al*. Yap-Sox9 signaling determines hepatocyte plasticity and lineage-specific hepatocarcinogenesis [J]. *J Hepatol*, 2022, 76(3): 652−664.

[19] Mok E H K, Leung C O N, Zhou L, *et al*. Caspase-3-induced activation of SREBP2 drives drug resistance *via* promotion of cholesterol biosynthesis in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(17): 3102−3115.

[20] Huang T, Song X, Xu D, *et al*. Stem cell programs in cancer initiation, progression, and therapy resistance[J]. *Theranostics*, 2020, 10(19): 8721−8743.

[21] Pu Y, Li L, Peng H, *et al*. Drug-tolerant persister cells in cancer: the cutting edges and future directions[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(11): 799−813.

[22] Niu Q, Ye S, Zhao L, *et al*. The role of liver cancer stem cells in hepatocellular carcinoma metastasis[J]. *Cancer Biol Ther*, 2024, 25(1): 2321768.

[23] Peng H, Yang M, Feng K, *et al*. Semaphorin 3C (Sema3C) reshapes stromal microenvironment to promote hepatocellular carcinoma progression[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 169.

[24] Yang Y, Li X, Wang T, *et al*. Emerging agents that target signaling pathways in cancer stem cells[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 60.

[25] Gajos-Michniewicz A, Czyz M. WNT/β-catenin signaling in hepatocellular carcinoma: the aberrant activation, pathogenic roles, and therapeutic opportunities[J]. *Genes Dis*, 2024, 11(2): 727−746.

[26] Katoh M. Canonical and non-canonical WNT signaling in cancer stem cells and their niches: cellular heterogeneity, omics reprogramming, targeted therapy and tumor plasticity (Review)[J]. *Int J Oncol*, 2017, 51(5): 1357−1369.

[27] Shah K, Panchal S, Patel B. Porcupine inhibitors: novel and emerging anti-cancer therapeutics targeting the Wnt signaling pathway[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 167: 105532.

[28] Delgado E R, Yang J, So J, *et al*. Identification and characterization of a novel small-molecule inhibitor of β -catenin signaling[J]. *Am J Pathol*, 2014, 184(7): 2111−2122.

[29] Yamada K, Hori Y, Inoue S, *et al*. E7386, a selective inhibitor of the interaction between β-catenin and CBP, exerts antitumor activity in tumor models with activated canonical Wnt signaling[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(4): 1052−1062.

[30] Gabata R, Harada K, Mizutani Y, *et al*. Anti-tumor activity of the small molecule inhibitor PRI-724 against β -catenin-activated hepatocellular carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2020, 40 (9): 5211−5219.

[31] Ma L, Wang X, Jia T, *et al*. Tankyrase inhibitors attenuate WNT/β-catenin signaling and inhibit growth of hepatocellular carcinoma cells[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(28): 25390−25401.

[32] Zhu P, Wang Y, Du Y, *et al*. C8orf4 negatively regulates self-renewal of liver cancer stem cells *via* suppression of NOTCH2 signalling[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7122.

[33] Jia H, Wang Z, Zhang J, *et al*. γ-Secretase inhibitors for breast cancer and hepatocellular carcinoma: from mechanism to treatment[J]. *Life Sci*, 2021, 268: 119007.

[34] Wu C X, Xu A, Zhang C C, *et al*. Notch inhibitor PF-03084014 inhibits hepatocellular carcinoma growth and metastasis *via* suppression of cancer stemness due to reduced activation of Notch1-Stat3[J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(8): 1531−1543.

[35] Ding J, Li H Y, Zhang L, *et al*. Hedgehog signaling, a critical pathway governing the development and progression of hepatocellular carcinoma[J]. *Cells*, 2021, 10(1): 123.

[36] Philips G M, Chan I S, Swiderska M, *et al*. Hedgehog signaling antagonist promotes regression of both liver fibrosis and hepatocellular carcinoma in a murine model of primary liver cancer[J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e23943.

[37] Zhang X F, Zuo X Y, Zhu Y, *et al*. Targeting cell-state plasticity driven by FOXM1/CEBPB axis disrupts developmental heterogeneity and therapeutic resistance in hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2026, 84(2): 370−384.

[38] Yang C, You J, Pan Q, *et al*. Targeted delivery of a PD-1-blocking scFv by CD133-specific CAR-T cells using nonviral Sleeping Beauty transposition shows enhanced antitumour efficacy for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 327.

[39] Zhou G, Da Won Bae S, Nguyen R, *et al*. An aptamer-based drug delivery agent (CD133-apt-Dox) selectively and effectively kills liver cancer stem-like cells[J]. *Cancer Lett*, 2021, 501: 124−132.

[40] Ouhtit A, Rizeq B, Saleh H A, *et al*. Novel CD44-downstream signaling pathways mediating breast tumor invasion[J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(13): 1782−1790.

[41] Srikanth A, Rao R V A, Dong R, *et al*. Peptide-based inhibition of CD44v6 renders liver carcinomas more susceptible to therapeutic intervention[J]. *J Mol Med*, 2025, 103(11): 1583−1598.

[42] Deng L, Zou L, Zhou C, *et al*. Arenobufagin suppresses the progression of early-stage hepatocellular carcinoma by inhibiting EpCAM-mediated tumor stemness[J]. *Acta Mater Med*, 2025, 4(1): 82−98.

[43] Hu B, Xu Y, Li Y C, *et al*. CD13 promotes hepatocellular carcinogenesis and sorafenib resistance by activating HDAC5-LSD1-NF-κB oncogenic signaling[J]. *Clin Transl Med*, 2020, 10(8): e233.

[44] Ji S, Ma Y, Xing X, *et al*. Suppression of CD13 enhances the cytotoxic effect of chemotherapeutic drugs in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 660377.

[45] Zhang Y, He B, Zou P, *et al*. Targeted release of a bispecific fusion protein SIRPα/Siglec-10 by oncolytic adenovirus reinvigorates tumor-associated macrophages to improve therapeutic outcomes in solid tumors[J]. *J Immunother Cancer*, 2025, 13(4): e010767.

[46] Sun J, Luo Q, Liu L, *et al*. Biomechanical profile of cancer stem-like cells derived from MHCC97H cell lines[J]. *J Biomech*, 2016, 49(1): 45−52.

[47] Gisina A, Kim Y, Yarygin K, *et al*. Can CD133 be regarded as a prognostic biomarker in oncology: pros and cons[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(24): 17398.

[48] Liu F, Qian Y. The role of CD133 in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Biol Ther*, 2021, 22(4): 291−300.

[49] Zhu Z, Hao X, Yan M, *et al*. Cancer stem/progenitor cells are highly enriched in $CD133^{+}CD44^{+}$ population in hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(9): 2067−2078.

[50] Wang L, Su W, Liu Z, *et al*. CD44 antibody-targeted liposomal nanoparticles for molecular imaging and therapy of hepatocellular carcinoma[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(20): 5107−5114.

[51] Jaggupilli A, Elkord E. Significance of CD44 and CD24 as cancer stem cell markers: an enduring ambiguity[J]. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012: 708036.

[52] Liu P, Zhang Q, Liu F. Biological roles and clinical applications of EpCAM in HCC[J]. *Discov Oncol*, 2025, 16 (1): 319.

[53] Li S, Chen D, Guo H, *et al*. IMM47, a humanized monoclonal antibody that targets CD24, exhibits exceptional anti-tumor efficacy by blocking the CD24/Siglec-10 interaction and can be used as monotherapy or in combination with anti-PD1 antibodies for cancer immunotherapy[J]. *Antib Ther*, 2023, 6 (4): 240−252.

[54] Lee T K, Castilho A, Cheung V C, *et al*. $CD24^{+}$ liver tumor-initiating cells drive self-renewal and tumor initiation through STAT3-mediated NANOG regulation[J]. *Cell Stem Cell*, 2011, 9(1): 50−63.

[55] Li X, Tian W, Jiang Z, *et al*. Targeting CD24/Siglec-10 signal pathway for cancer immunotherapy: recent advances and future directions[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2024, 73 (2): 31.

[56] Turley S J, Cremasco V, Astarita J L. Immunological hallmarks of stromal cells in the tumour microenvironment[J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(11): 669−682.

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

[58] Dianat-Moghadam H, Sharifi M, Salehi R, *et al*. Engaging stemness improves cancer immunotherapy[J]. *Cancer Lett*,

2023, 554: 216007.

[59] Li D, Zhang T, Guo Y, *et al*. Biological impact and therapeutic implication of tumor-associated macrophages in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(7): 498.

[60] Xiang X, Wang J, Lu D, *et al*. Targeting tumor-associated macrophages to synergize tumor immunotherapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 75.

[61] Chu T H, Chan H H, Hu T H, *et al*. Celecoxib enhances the therapeutic efficacy of epirubicin for Novikoff hepatoma in rats [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(6): 2567−2580.

[62] Cheng W, Li H L, Xi S Y, *et al*. Growth differentiation factor 1-induced tumour plasticity provides a therapeutic window for immunotherapy in hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 7142.

[63] Ng K Y, Koo T Y, Huang I B, *et al*. AGPAT4 targeted covalent inhibitor potentiates targeted therapy to overcome cancer cell plasticity in hepatocellular carcinoma mouse models[J]. *Sci Transl Med*, 2025, 17(809): eadn9472.

[64] Tey S K, Wong S W K, Chan J Y T, *et al*. Patient pIgR-enriched extracellular vesicles drive cancer stemness, tumorigenesis and metastasis in hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(4): 883−895.

[65] Jang T Y, Jeon S E, Yun H J, *et al*. Dysadherin/YAP axis fuels stem plasticity and immune escape in liver cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 421.

[66] Liu C, Zhu S, Dong Y, *et al*. The potential predictive biomarkers for advanced hepatocellular carcinoma treated with anti-angiogenic drugs in combination with PD-1 antibody[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 930096.

[67] Cheng A L, Qin S, Ikeda M, *et al*. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: atezolizumab plus bevacizumab *vs*. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(4): 862−873.

[68] Wang X, Zhao Y, Li X, *et al*. Liposomal STAT3-degrading PROTAC prodrugs promote anti-hepatocellular carcinoma immunity *via* chemically reprogramming cancer stem cells[J]. *Nano Lett*, 2024, 24(16): 4858−4868.

[69] Inamura K, Komizu Y, Yamakuchi M, *et al*. Inhibitory effect of hybrid liposomes on the growth of liver cancer stem cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 509(1): 268−274.



［专家介绍］周蕾：副研究员，硕士生导师，2022年中山大学百人计划引进人才。2015年在香港大学取得博士学位，随后在香港大学从事博士后研究工作。研究方向为利用单细胞测序（single cell sequencing）和体内谱系示踪（lineage tracing）技术，阐明肝癌干细胞在肝癌发生、发展、转移、抗药和复发中的作用。代表性成果发表在*Gut*，*Nat Commun*，*Hepatology*等知名期刊。