·药咖论坛·
INSIDERS FORUM



·评述·

# 肿瘤干细胞研究的演进与靶向治疗新方向

彭鹏

（药捷安康（南京）科技股份有限公司，江苏 南京 210032）

[中图分类号] R979.1 [文献标志码] A [文章编号] 1001-5094（2026）03-0193-04
DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202603170259

肿瘤干细胞（cancer stem cell，CSC）假说是当代肿瘤生物学中最具影响力也最具争议的理论之一。该假说认为肿瘤内部存在一个细胞层级结构，其中只有一小群具有自我更新和多向分化潜能的 CSC 能够驱动肿瘤的起始、生长、转移和复发。这一概念挑战了传统的“克隆进化”模型（即所有肿瘤细胞具有相似的致瘤能力），引发了近 20 年来激烈而富有成果的科学辩论。近年来，“谱系重塑”概念的兴起与整合，更是深刻重塑了学界对 CSC 本质及其动态行为的理解。

## 1 肿瘤干细胞概念的提出与早期证据

CSC 概念的雏形可追溯至 150 多年前，病理学家们观察到肿瘤组织与正常组织在分化上的相似性；现代实验肿瘤学的发展为这一假说提供了关键工具。

1）奠基性研究（20 世纪 60 至 70 年代）：加拿大科学家欧内斯特·麦卡洛克和詹姆斯·蒂尔通过脾脏集落形成实验，首次证明了正常造血干细胞的存在[1]。这一里程碑工作不仅开创了干细胞生物学，也为在肿瘤中寻找类似功能的细胞提供了概念框架和方法学基础。同期，一些研究显示，仅极少数白血病细胞能在脾脏形成克隆，间接支持了肿瘤细胞异质性的存在。

2）假说的正式形成与血液肿瘤证据（20 世纪 90 年代）：1994 年，约翰·迪克团队在 *Science* 杂志上发表了开创性论文。他们利用严重联合免疫缺陷（severe combined immunodeficiency，SCID）小鼠模型，证明在人类急性髓系白血病（acute myeloid leukemia，AML）中，仅表型为 $CD34^+CD38^-$ 的细胞亚群可在小鼠体内成功重建 AML，并完整再现其细胞层级[2]。该研究被广泛视为 CSC 假说在实验层面的首次直接证明，由此确立了白血病干细胞（leukemia stem cell，LSC）的概念。

## 2 理论的扩展与实体瘤验证

进入 21 世纪，研究重点转向实体瘤，CSC 假说迎来了爆发式发展。

1）实体瘤的突破（2003—2007 年）：迈克尔·克拉克、彼得·迪尔等团队先后在乳腺癌、脑胶质瘤、结肠癌等多种实体瘤中，通过特定的免疫表型（如乳腺癌的 $CD44^+CD24^{-/low}$，脑胶质瘤的 $CD133^+$）分离出具有强致瘤能力和自我更新能力的细胞亚群[3-5]。这些研究将 CSC 概念从血液肿瘤推广到实体瘤，引发了全球性的研究热潮。

2）核心特征的确立：这一时期的研究逐步勾勒出 CSC 的核心生物学特征——自我更新、多向分化



[专家介绍] 彭鹏：密西根大学博士，药捷安康（南京）科技股份有限公司肿瘤管线负责人，正高级工程师，江苏省“双创人才”，清华大学药学院及医学院EMTM特聘讲师，《药学进展》编委，致公党南京卫生健康委员会副主任，中国药科大学研究生实践基地硕士生导师。彭鹏博士是国内专注于抗肿瘤小分子创新药研发的领军人物，拥有近20年肿瘤药理、转化医学、毒理学、临床开发及项目管理经验，在解决肿瘤耐药的转化医学和临床转化中取得原创性成果，研究成果发表在 *Nature*, *Ann Oncol*, *Mol Cancer Ther*, *Eur J Pharm Sci* 等知名期刊上，领导多个国际领先的“first-in-class”项目推进至临床Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期。其中靶向治疗耐药性胆管癌的临床项目获得美国FDA授予的“孤儿药认证”及“快速通道资格认证”，并被中国CDE纳入“突破性治疗品种”名单。该项目已完成注册临床试验，目前处于申请上市阶段。

潜能、高致瘤性（在免疫缺陷小鼠中成瘤所需细胞数极少）、对常规化疗/放疗的抵抗性，以及其生存所依赖的特定微环境（干细胞生态位）[6]。

## 3 核心争论与“谱系重塑”概念的革命性介入

CSC 假说自诞生起就伴随着激烈的学术争论，主要围绕其普遍性、稳定性及在肿瘤进展中的作用。谱系重塑是指已分化的细胞或祖细胞，在遗传或表观遗传改变的驱动下，失去其原有分化特征，转而获得另一种细胞谱系身份的能力[7]。在肿瘤中，这表现为肿瘤细胞突破原有谱系，发生细胞命运的转化。谱系重塑概念的深化，成为调和与超越 CSC 争论的关键。

### 3.1 争论一：肿瘤干细胞是普遍存在还是特定情况下的现象？

支持方认为，CSC 层级结构是许多（而非全部）肿瘤的基本组织原则，尤其在维持肿瘤长期生长和再生中不可或缺。

反对方的代表性事件出现在 2008—2012 年。多个独立研究小组在黑色素瘤、胰腺癌等模型中报告，标记为非 CSC 的普通肿瘤细胞也表现出相当的致瘤潜力，其成瘤能力更多取决于移植微环境（如更高度免疫缺陷的 NSG 小鼠的使用）和细胞状态的可塑性，而非固定的表面标记[8-9]。这些研究挑战了 CSC 的“特权”地位，认为其可能并非一个固定的实体，而是动态变化的。

### 3.2 争论二：肿瘤干细胞是固定的实体还是动态的状态？

这是当前争论的焦点。传统 CSC 模型将 CSC 视为一个固定的细胞亚群。

反对观点由 2011—2014 年间的一系列研究提出。这些研究表明，在微环境信号（如炎症因子、缺氧）、表观遗传调控或治疗压力下，非 CSC 可通过“去分化”或“重编程”获得 CSC 特性[10]。例如，Weinberg 实验室发现，上皮 - 间质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）能赋予肿瘤细胞干细胞样特性[11]。这支持了“肿瘤细胞可塑性”模型，认为 CSC 特性是一种功能状态，而非一个固定的细胞类别，两者可能共存并相互转化。在前列腺癌中，靶向雄激素受体（androgen receptor，AR）的治疗压力下，腺癌细胞可通过表观遗传重编程失去 AR 表达和腺体特征，转化为具有干细胞样特性或神经内分泌特征的细胞，导致治疗抵抗性神经内分泌癌[12]。这是谱系重塑导致谱系身份完全转换的经典例证。

### 3.3 争论三：肿瘤干细胞标记物的可靠性与异质性

针对同一肿瘤类型，不同实验室报道的 CSC 标记物时常不一致（如结肠癌的 CD133、Lgr5 等），且这些标记物本身在正常干细胞中也存在。反对方指出，许多基于标记物特征分离出的细胞群只是富集了致瘤细胞，而非绝对纯化，且其表达受环境影响巨大。可以确定的是，在某些肿瘤（如经典的 AML）中，层级结构可能相对稳定；而在另一些肿瘤（如晚期前列腺癌、肺癌）中，层级结构并非一成不变，而是随着治疗与肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME）的变化发生谱系重塑，呈现出动态演进的阶段性特征。

## 4 当前的共识与未来研究方向

经过多年辩论，领域内逐渐形成了一些共识。1）肿瘤异质性是根本：肿瘤由功能异质的细胞组成，这一点已无争议。2）层级性普遍存在但非绝对：在许多肿瘤中，尤其在维持长期生长方面，存在功能上的不对称性（即某些细胞贡献更大），但这种层级可能是动态和可变的，而非严格的、静止的等级制度。3）可塑性是关键：“固定 CSC”与“可塑性”模型正在融合。当前主流观点认为，肿瘤中同时存在具有内在强干性的细胞和通过微环境获得干性的细胞，两者共同维持肿瘤的适应性和治疗抵抗。谱系重塑机制表明，CSC 特性更可能是一种可诱导的、暂时的功能状态，而非永久的固定身份。肿瘤细胞库在“干细胞样状态”与“分化状态”间动态流动，CSC 池由固有的和通过重塑“招募”的细胞共同维持。

## 5 靶向肿瘤干细胞与谱系重塑的治疗策略及临床试验简述

基于 CSC 的核心特征（自我更新、耐药、可塑性）及其依赖的特定通路，研究者开发了多种靶向策略。这些策略大致可分为：靶向 CSC 表面标志物、破坏其微环境（干细胞生态位）、干扰其关键信号通路、抑制其代谢适应性，以及新兴的靶向表观遗传调控与细胞可塑性。

1）靶向 CSC 表面标志物：利用 CSC 富集的表面抗原作为靶点，通过单克隆抗体或细胞疗法进行精准清除。代表药物如吉妥珠单抗奥唑米星（gemtuzumab ozogamicin，一种抗体药物偶联物）已获批用于治疗 CD33 阳性的复发/难治性 AML，其作用靶细胞包括 LSC[13]。

2）干扰 CSC 关键信号通路：Wnt/β-catenin、Hedgehog、Notch 等参与胚胎发育和干细胞维持的核心通路，在 CSC 中常被异常激活。Hedgehog 抑制剂维莫德吉（vismodegib）和索尼德吉（sonidegib）已获批用于治疗基底细胞癌，这是 CSC 通路抑制剂成功的典范[14]。但此类抑制剂面临正常组织毒性、通路冗余和代偿激活等问题，疗效高度依赖肿瘤类型和分子背景。

3）破坏 CSC 微环境：通过靶向 CSC 生存所依赖的特定微环境成分，如缺氧、炎症因子、细胞外基质，以及相关的间充质干细胞、肿瘤相关巨噬细胞等，也可以间接达到靶向 CSC 的目的。目前有多项临床试验正在进行中，尚无药物获批上市。

4）靶向可塑性与表观遗传调控：目前，靶向驱动 CSC 维持和谱系重塑的信号通路以及表观遗传调控因子和关键转录因子是研发的热点。代表性靶点有成纤维细胞生长因子受体（fibroblast growth factor receptor，FGFR）/Janus 激酶（Janus kinase，JAK）等上游信号通路，以及性别决定区 Y 框蛋白 2（sex-determining region Y-box 2，SOX2）、八聚体结合转录因子 4（octamer-binding transcription factor 4，OCT4）、Nanog 同源盒（Nanog homeobox，NANOG）等干性转录因子，或驱动表观遗传的 *zeste* 基因增强子同源物 2（enhancer of *zeste* homolog 2，EZH2）等分子[15-17]。例如，EZH2 抑制剂他泽司他（tazemetostat）已获批用于治疗某些上皮样肉瘤和滤泡性淋巴瘤，其作用机制部分涉及干扰肿瘤细胞的表观遗传重编程能力。

## 6 本期文章点评

本期“靶向肿瘤干细胞的治疗策略与转化探索”专题中，来自国内高校与临床机构的专家学者分别围绕 CSC 生态位调控、肝癌与骨肉瘤 CSC 特性、CSC 疫苗研发等关键领域分享了最新研究进展。北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所韩淑燕教授团队系统阐述了肿瘤干细胞生态位在驱动肿瘤进展与治疗抵抗中的核心作用，深入解析了肿瘤相关成纤维细胞（cancer-associated fibroblast，CAF）、肿瘤相关巨噬细胞（tumor-associated macrophage，TAM）等基质细胞及细胞外基质（extracellular matrix，ECM）通过 Wnt/β-catenin、Notch 等经典信号通路维持 CSC 干性的分子网络，为理解 TME 与 CSC 互作提供了重要理论框架；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林耀新研究员团队前瞻性地综述了 CSC 疫苗的研发进展，为肿瘤免疫治疗开辟了新路径；山东大学齐鲁医院骨科张晓鲁教授团队针对骨肉瘤这一儿童青少年高发恶性肿瘤，系统总结了 CSC 调控机制与精准治疗方向；中国药科大学生命科学与技术学院郑禄枫研究员团队与中山大学附属第一医院精准医学研究院周蕾副研究员团队则聚焦肝癌干细胞（liver cancer stem cell，LCSC），从细胞来源、表面标志物[CD133、CD90、上皮细胞黏附分子（epithelial cell adhesion molecule，EpCAM）等]到靶向 TME 的治疗策略进行了全面梳理，凸显了 LCSC 研究的临床转化价值。这些工作共同勾勒出我国肿瘤干细胞研究从基础机制向临床转化加速迈进的整体态势，为开发新型抗肿瘤治疗策略提供了重要思路与参考。

## 7 结语

CSC 概念的发展史，是一部从“静态层级”到“动态可塑性”的认知演化史。最初的革命性假说激发了巨大研究热情，而后续的激烈争论则通过更精细的实验模型和技术，深化了我们对肿瘤复杂性的理解。今天的 CSC 研究已不再纠结于其“是否存在”，而是聚焦于其产生和维持的分子机制，以及与微环境的互动。治疗策略也从“靶向固定 CSC”转向“抑制可塑性”或“引导分化”，即：防止肿瘤细胞通过重塑获得耐药表型，或诱导其分化为终末状态从而失去致瘤能力。联合使用传统疗法与抗可塑性疗法，有望更持久地控制肿瘤。这一概念的演进，完美体现了科学假说在质疑与验证中不断自我修正、走向成熟的经典过程。

致谢：

本文撰写过程中得到药捷安康（南京）科技股份有限公司王慧敏的大力协助，在此表示感谢！

## [ 参考文献 ]

[1] Till J E, McCulloch E A. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. 1961[J]. *Radiat Res*, 2012, 178(2): AV3-AV7.

[2] Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, *et al*. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice [J]. *Nature*, 1994, 367(6464): 645-648.

[3] Al-Hajj M, Wicha M S, Benito-Hernandez A, *et al*. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(7): 3983-3988.

[4] Singh S K, Hawkins C, Clarke I D, *et al*. Identification of

human brain tumour initiating cells[J]. *Nature*, 2004, 432 (7015): 396−401.

[5] O'Brien C A, Pollett A, Gallinger S, *et al*. A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice[J]. *Nature*, 2007, 445(7123): 106−110.

[6] Visvader J E, Lindeman G J. Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions[J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(10): 755−768.

[7] Gupta P B, Pastushenko I, Skibinski A, *et al*. Phenotypic plasticity: driver of cancer initiation, progression, and therapy resistance[J]. *Cell Stem Cell*, 2019, 24(1): 65−78.

[8] Quintana E, Shackleton M, Sabel M S, *et al*. Efficient tumour formation by single human melanoma cells[J]. *Nature*, 2008, 456(7222): 593−598.

[9] Yachida S, Iacobuzio-Donahue C A. The pathology and genetics of metastatic pancreatic cancer[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2009, 133(3): 413−422.

[10] Chaffer C L, Brueckmann I, Scheel C, *et al*. Normal and neoplastic nonstem cells can spontaneously convert to a stem-like state[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(19): 7950−7955.

[11] Mani S A, Guo W, Liao M J, *et al*. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells[J]. *Cell*, 2008, 133(4): 704−715.

[12] Beltran H, Prandi D, Mosquera J M, *et al*. Divergent clonal evolution of castration-resistant neuroendocrine prostate cancer [J]. *Nat Med*, 2016, 22(3): 298−305.

[13] Castaigne S, Pautas C, Terré C, *et al*. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2012, 379(9825): 1508−1516.

[14] Sekulic A, Migden M R, Oro A E, *et al*. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(23): 2171−2179.

[15] Chan J M, Zaidi S, Love J R, *et al*. Lineage plasticity in prostate cancer depends on JAK/STAT inflammatory signaling [J]. *Science*, 2022, 377(6611): 1180−1191.

[16] Kim J, Orkin S H. Embryonic stem cell-specific signatures in cancer: insights into genomic regulatory networks and implications for medicine[J]. *Genome Med*, 2011, 3(11): 75.

[17] Wen Y, Cai J, Hou Y, *et al*. Role of EZH2 in cancer stem cells: from biological insight to a therapeutic target[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(23): 37974−37990.

（责任编辑：杨臻峥）