

# 基于肿瘤干细胞的恶性肿瘤靶向治疗策略

李姗姗<sup>1</sup> 王 丽<sup>2</sup> 边育红<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>天津中医药大学, 天津 300193; <sup>2</sup>天津市第二人民医院, 天津 300192)

**摘要** 肿瘤干细胞与肿瘤的形成、进展及转移息息相关。针对肿瘤干细胞的靶向治疗已成为控制并治愈恶性肿瘤的新方法。该文就肿瘤干细胞及基于肿瘤干细胞靶向治疗恶性肿瘤的策略, 如针对其表面标志物、信号传导通路、诱导分化、干预微环境、免疫疗法等加以综述, 为进一步开展针对肿瘤干细胞的靶向疗法提供参考。

**关键词** 肿瘤; 肿瘤干细胞; 表面标记; 信号通路; 微环境; 免疫治疗

## Targeted Therapy Strategies of Malignant Tumor Based on Cancer Stem Cells

Li Shanshan<sup>1</sup>, Wang Li<sup>2</sup>, Bian Yuhong<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China; <sup>2</sup>Tianjin Second People's Hospital, Tianjin 300192, China)

**Abstract** Cancer stem cells (CSCs) are involved in the formation, development and metastasis of tumor. Growing evidences indicated that therapies aiming at CSCs have been proven to be a new method for the treatment of malignant tumors. In order to give reference for the further studies, this paper summarized on CSCs and anti-tumor strategies aiming at CSCs such as CSCs surface markers, signal pathways, differentiation, microenvironment and immunotherapy.

**Keywords** tumor; cancer stem cells; surface markers; signal pathways; microenvironment; immunotherapy

肿瘤是一种严重威胁人类身体健康的恶性疾病。近年来, 环境污染的加剧、社会压力增大及个人心理等影响致使肿瘤发病率及死亡率呈明显上升态势<sup>[1-2]</sup>。研究表明, 肿瘤组织中细胞呈现异质性, 即同一肿瘤中存在很多不同的基因型或者亚型的细胞, 而肿瘤干细胞可能是异质性的基础, 使肿瘤细胞在生长速度、侵袭能力、分化程度、对药物的敏感性、预后等方面存在差异<sup>[3]</sup>。传统疗法可杀死分裂中的肿瘤细胞, 但由于肿瘤干细胞处于休眠期、存在天然耐药机制ABC(ATP binding cassette)转运体、具有强大DNA修复能力<sup>[4]</sup>致使其能够逃逸传统疗法的杀伤作用, 导致肿瘤的复发、转移。因此, 肿瘤干细胞靶向治疗有望成为治疗恶性肿瘤的有效手段。本文就肿瘤干细胞及基于肿瘤干细胞靶向治疗的方

法进行综述。

### 1 肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)

肿瘤干细胞是存在于肿瘤细胞群体中的一小部分细胞亚群, 具有无限增殖、自我更新和多向分化潜能等干细胞样特性, 是肿瘤形成、进展及转移的根源<sup>[5]</sup>。CSCs可能来源于正常组织干细胞和/或由已分化细胞通过基因突变而成<sup>[6-7]</sup>, 因正常细胞转变为肿瘤细胞至少需4~7次突变, 而每次突变均需很长时间<sup>[8]</sup>, 因此, CSCs来源于正常组织干细胞的可能性更大, 得到更多研究者的支持。

与正常组织干细胞相比, CSCs有其独特的特点: (1)自我更新、增殖信号通路异常<sup>[3,9]</sup>; (2)分化为成熟细胞的能力较低<sup>[3]</sup>; (3)具有独特的CSCs微环境并对

收稿日期: 2014-06-23 接受日期: 2014-10-21

天津市抗癌重大专项攻关计划(批准号: 12ZCDZSY16800)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 022-59596538, E-mail: bianyuhong\_2012@163.com

Received: June 23, 2014 Accepted: October 21, 2014

This work was supported by the Major Program for Anti-Cancer of Tianjin (Grant No.12ZCDZSY16800)

\*Corresponding author. Tel: +86-22-59596538, E-mail: bianyuhong\_2012@163.com

网络出版时间: 2015-01-20 11:50 URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20150120.1150.003.html>

该微环境有很强的依赖性<sup>[3,10-11]</sup>; (4)抑癌/致癌等特定基因表达紊乱<sup>[12-13]</sup>。因此,针对CSCs的特点,通过阻止或抑制相关信号通路的表达、诱导分化、改变微环境、针对其特定基因以及免疫疗法等靶向CSCs可达到抑制增殖、诱导凋亡最终实现靶向治疗的目的。

## 2 肿瘤干细胞靶向治疗

### 2.1 针对肿瘤干细胞表面标志物的靶向治疗

细胞表面标志物是表达于细胞膜表面的蛋白分子<sup>[14]</sup>。不同组织的CSCs表面标志物不同,如CD34<sup>[15]</sup>、CD123<sup>[16]</sup>为急性髓系白血病肿瘤干细胞标记物;CD44<sup>[17]</sup>为乳腺癌肿瘤干细胞标记物;CD44、CD166、EpCAM(epithelial cellular adhesion molecule)<sup>[18]</sup>、CD133<sup>[19]</sup>、ALDH(acetaldehyde dehydrogenase)<sup>[20]</sup>为结直肠癌肿瘤干细胞标记物;CD24、CD44、ESA(epithelial-specific antigen)<sup>[21]</sup>为胰腺癌肿瘤干细胞标记物。利用RNAi技术或单克隆抗体等手段作用于细胞表面标志物可以靶向作用肿瘤干细胞,如利用短发夹RNA靶向神经细胞黏附分子L1CAM(L1-cell adhesion molecule)可显著降低CD133+细胞体外神经球成瘤能力,削弱脑癌干细胞的增殖<sup>[22]</sup>。Jin等<sup>[23]</sup>发现,CD44单克隆抗体能显著减弱慢性粒细胞性白血病及急性骨髓性白血病中的干细胞的增殖,其机制可能与阻断CSCs的归巢有关;Li等<sup>[24]</sup>的研究表明,这种抗体在小鼠体内能抑制胰腺癌的形成并有效降低放疗后复发的可能性。目前,一种新抗体Catumaxomab在结合CSCs表面EpCAM的同时与T细胞表面的CD3结合,抑制CSCs增殖,增强免疫应答,在临床试验中取得了较好的疗效<sup>[25]</sup>。Sagiv等<sup>[26]</sup>通过单克隆抗体和短发夹RNA技术下调CD24表达后发现,体外实验结肠癌细胞系的侵袭与增殖能力降低,体内实验免疫缺陷小鼠的成瘤性也明显下降。因此,筛选出CSCs表面特异性标志物,制备相应的抗体靶向杀灭肿瘤干细胞是治疗肿瘤的可行方法。

### 2.2 针对肿瘤干细胞信号传导通路的靶向治疗

2.2.1 肿瘤干细胞相关信号通路 在不同肿瘤组织的CSCs中,存在着Wnt/ $\beta$ -catenin、Notch、Hh(Hedgehog)、NF- $\kappa$ B、PI3K/Akt、BMP(bone morphogenetic protein)等信号通路的过度活化或异常表达<sup>[27-30]</sup>。Wnt/ $\beta$ -catenin和Notch通路在生物体发育、干细胞自我

更新和增殖中起关键作用,过度活化可导致肿瘤的发生<sup>[28,31]</sup>。失控的Hh信号通路存在于多种消化道肿瘤细胞中,参与CSCs自我更新及肿瘤形成,并对肿瘤的血管形成有调节作用<sup>[29]</sup>。研究发现,NF- $\kappa$ B信号通路在介导肿瘤生长、增殖、浸润和转移中起着一定的作用<sup>[32]</sup>,可通过上调cyclin-D1和c-myc促进CSCs增殖,亦可通过下调***bcl-2***、***c-IAP***和***bcl-xL***等抗凋亡基因抑制CSCs凋亡。PI3K/Akt信号通路过度活化导致正常干细胞发生恶性转化,其激活显著影响肿瘤干细胞的生物学行为,是CSCs增殖和自我更新的关键通路<sup>[33-34]</sup>。此外,BMP信号通路能提供干细胞增殖抑制信号,从而阻止干细胞增殖,同时诱导干细胞离开干细胞龛,促进干细胞的分化<sup>[22]</sup>,因此,激活该通路可以达到阻止CSCs增殖的目的。

2.2.2 基于信号通路的靶向治疗 利用分子生物学手段、特异性抗体或小分子拮抗剂靶向肿瘤干细胞信号通路相关分子可降低增殖信号,从而削弱肿瘤干细胞的增殖、诱导凋亡,最终使得肿瘤消退<sup>[22]</sup>。Verma等<sup>[35]</sup>通过RNAi技术下调Wnt/ $\beta$ -catenin通路中关键蛋白 $\beta$ -catenin的表达,抑制该通路活化后,结肠癌CSCs体外细胞成球和体内成瘤能力均明显下降。Wang等<sup>[36]</sup>研究发现,吡啶生物BMVC(3,6-bis[2-(1-methylpyridinium)vinyl]carbazole diiodide)也能够通过抑制 $\beta$ -catenin的表达来阻遏肿瘤细胞的迁移和侵袭,揭示了通过抑制该通路能有效地抑制肿瘤干细胞的增殖。Fan等<sup>[37]</sup>研究结果表明,采用Notch通路中C-secretase的抑制剂GSI-18能显著降低髓母细胞CD133+的细胞比例。跨膜受体SMO(Smoothed)是Hh通路活化的关键蛋白,可以通过拮抗SMO进而抑制Hh通路的活化<sup>[38]</sup>。蛋白酶抑制剂MG-132可以抑制NF- $\kappa$ B通路,诱导CSCs凋亡<sup>[39]</sup>。药物雷帕霉素及其类似物特癌适和依维莫司<sup>[40]</sup>及HS-116<sup>[41]</sup>等有抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路活化的作用;亦有研究表明,热休克蛋白Hsp90抑制剂能破坏多种信号通路,进而降低CSCs增殖及DNA修复能力<sup>[42-45]</sup>。因此,联合应用不同信号通路的抑制剂或作用物质,从而抑制CSCs多通路的过度活化或异常表达,在一定程度上能发挥更好的抑癌效果。

### 2.3 通过对肿瘤干细胞的诱导分化实现靶向治疗

与正常组织干细胞不同,肿瘤干细胞往往分化异常或分化受阻<sup>[46]</sup>,通过诱导CSCs分化,使之转化为正常的或不分裂的细胞以阻断肿瘤的生长<sup>[30]</sup>,即肿瘤

干细胞的“再教育”。Ohno等<sup>[47]</sup>通过使用全反式维甲酸治疗急性早幼粒细胞白血病,发现白血病细胞生长受抑并呈现良性分化。大鼠乳腺癌CSCs经芳香烃受体激动剂[TCDD(2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*para*-dioxin)、TCDBF(2,3,7,8-tetrachlorodibenzofuran)]处理后分化为具有早期乳腺组织特征的细胞<sup>[48]</sup>。组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitors, HDACI)是一类具有较强诱导分化作用的抗肿瘤药物<sup>[49]</sup>。丁凡等<sup>[50]</sup>用曲古抑菌素A(具有HDACi活性)作用人骨肉瘤MG-63细胞后,细胞增殖明显受抑,形态呈现明显的良性分化,软琼脂集落形成率也明显降低。以上研究表明,诱导干细胞分化有望成为治疗恶性肿瘤的有效方法之一。

#### 2.4 针对肿瘤干细胞微环境的靶向治疗

肿瘤干细胞微环境低氧、高压、低pH值同时伴有大量生长因子生成,这种独特的微环境有利于新生血管形成,与肿瘤增殖、侵袭及转移密切相关<sup>[51]</sup>。针对肿瘤干细胞微环境的靶向治疗通过有效干预微环境与CSCs之间的相互作用最终达到阻止肿瘤进展的目的<sup>[10]</sup>。微环境中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其受体能诱导血管再生,是肿瘤浸润和转移的关键因素,因此成为针对CSCs微环境的一个有效靶标<sup>[42]</sup>。有研究表明,靶向脑CSCs的血管微环境可以抑制CSCs增殖,终止肿瘤生长<sup>[52]</sup>。表皮生长因子受体抑制剂吉非替尼和VEGF抑制剂贝伐单抗已用于临床,但是这些抑制剂在破坏肿瘤血管或抑制新生血管形成时存在弊端,即血管受损后会加重肿瘤组织缺氧且不能很好地输送化疗药物,进而影响疗效。因而,杜钢军等<sup>[10]</sup>提出了以肿瘤血管正常化为标准的血管微环境疗法新理念。一些调节血管正常化的小分子还可以增加肿瘤细胞对化疗的敏感性<sup>[53]</sup>。CSCs微环境高表达基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)、趋化因子特异性受体CXCR-4(the chemokine receptor-4)、黏附分子CD44和血管再生相关因子<sup>[22]</sup>,这些因子有望成为新兴的治疗靶点。

#### 2.5 靶向肿瘤干细胞的免疫疗法

CSCs能通过诱导具有免疫抑制能力的细胞,如Treg细胞或表达分泌IL-10或IL-4等具有免疫耐受作用的细胞因子从而抑制抗肿瘤免疫应答的产生<sup>[54]</sup>。Todaro等<sup>[55]</sup>在结肠癌干细胞中检测到IL-4及其受体IL-4R高表达,而IL-4能诱导凋亡耐受并阻断具有生

长抑制能力的细胞因子发挥作用,提示CSCs可能通过分泌IL-4抑制肿瘤细胞凋亡,同时诱导免疫耐受。人为的促进免疫系统对CSCs的应答是治疗恶性肿瘤的方法之一,如分离纯化患者CSCs,进行致死性辐射后回输体内,这样即丧失CSCs的活性又可作为抗原刺激宿主的特异性免疫反应<sup>[56]</sup>;通过引入基因编码的T细胞受体或肿瘤相关抗原嵌合受体,造血干细胞可以作为治疗白血病的靶点<sup>[57]</sup>;使一些限制肿瘤免疫的细胞因子(如T细胞表面蛋白CTLA-4)失活也是一种诱导免疫应答的疗法<sup>[58]</sup>。Todaro等<sup>[59]</sup>将 $\gamma\delta$ T淋巴细胞作用于唑来磷酸致敏的结肠癌干细胞后,发现 $\gamma\delta$ T淋巴细胞增殖并分泌TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 等细胞因子,表现出较强的肿瘤干细胞杀伤作用。最近的研究表明, DNAJB8(热休克蛋白40家族同系物亚家族B成员8)的过表达增强肿瘤干细胞的致瘤性, DNAJB8衍生抗原肽诱导的细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTL)能有效杀伤过表达DNAJB8的结肠癌肿瘤干细胞,阻遏结肠癌的进展<sup>[60]</sup>。免疫系统可以通过特定的机制杀伤肿瘤干细胞,如 $\gamma\delta$ T细胞、DC细胞负载肿瘤干细胞相关抗原及IFN- $\alpha$ 等<sup>[54]</sup>。此外,机体多种类型的免疫攻击作用于肿瘤干细胞可削弱其化疗耐药性<sup>[61]</sup>。以病毒作为载体,与免疫细胞相结合能更有效地实现靶向治疗。一些免疫细胞能够靶向肿瘤组织,如巨噬细胞、T细胞、NK细胞等<sup>[62]</sup>。利用这一特性,将这些免疫细胞与改造后病毒结合起来是CSCs靶向治疗的新思路。Thorne等<sup>[63]</sup>提出了将细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)同溶瘤病毒结合起来的免疫细胞-病毒生物治疗(immune cell viral biotherapy)的概念。获得性人类免疫缺陷病毒-蛋白酶抑制剂(human immunodeficiency virus protease inhibitors, HIV-PIs)如抗病毒药物洛匹那韦能特异性靶向肿瘤干细胞,减弱其自我更新,诱导凋亡并削弱肿瘤干细胞的成瘤能力<sup>[64]</sup>。

#### 2.6 其他靶向治疗方法

2.6.1 针对肿瘤干细胞耐药机制的靶向治疗 美国国立癌症研究所(National Cancer Institute)一项药物筛查表明,119种抗癌药物中有45种的耐药性与ABC转运体所致的药物外排有关<sup>[65]</sup>,因此,以ABC转运体为靶点,可为临床治疗提供可行的针对肿瘤干细胞耐药的靶向治疗策略。陈运贤等<sup>[66]</sup>发现,在化疗前或化疗中同时应用ABCG2抑制剂或抗ABCG2



抗体,可增加CSCs对化疗药物的敏感性,能有效帮助清除CSCs,从而治疗恶性肿瘤。

**2.6.2 针对肿瘤干细胞端粒末端转移酶的靶向治疗** 肿瘤干细胞无限增殖、逃避衰老的关键是端粒的维持<sup>[66]</sup>。抑制端粒酶活性的治疗手段可优先杀伤CSCs<sup>[22]</sup>。Marian等<sup>[67]</sup>用端粒末端转移酶抑制剂GRN163L作用于恶性胶质瘤(glioblastoma, GBM)的CSCs,发现其能使后者的端粒缩短、活性降低,最终导致CSCs死亡,体内实验也显示出良好的治疗效果。因此,端粒也可作为抗CSCs治疗肿瘤的理想靶点。

**2.6.3 针对CSCs的特定基因的靶向治疗** 在CSCs中特定基因的表达或沉默调控CSCs的增殖、凋亡,靶向这些基因,通过改变其表达来抑制CSCs生长或诱导其凋亡是治疗肿瘤的另一可行途径<sup>[30]</sup>。如Guzman等<sup>[68]</sup>用小白菊内酯治疗急性骨髓系白血病,其干细胞中抑癌基因p53广泛表达,同时NF- $\kappa$ B通路的活性受到抑制,导致CSCs凋亡。p21基因可调控细胞分裂周期。研究发现,在急性髓系白血病中,p21表达上调,在促进CSCs的增殖中起着重要的作用<sup>[69]</sup>。因此,可通过下调该基因的表达来抑制CSCs增殖,阻止肿瘤生长。

**2.6.4 通过微小RNA实现靶向治疗** 微小RNA通常在转录后调控基因表达,影响细胞增殖、分化和凋亡,部分微小RNA的突变、缺失或过表达,都与肿瘤的形成有关<sup>[70]</sup>。研究表明,具有原癌基因作用的微小RNA有miR-21、miR-155、miR-17-92家族、miR-9/9及miR-135等<sup>[71-72]</sup>;具有抑癌基因作用的微小RNA有miR-34、let-7、miR-15a和miR-16-1等<sup>[56]</sup>。在恶性肿瘤中,原癌基因作用的微小RNA表达上调,抑癌基因作用微小RNA表达下调,如miR-135在结直肠癌中过度表达减少对 $\beta$ -catenin的破坏,导致 $\beta$ -catenin蛋白累积从而过度激活Wnt/ $\beta$ -catenin通路,促进肿瘤生长<sup>[73]</sup>。对于有原癌基因作用的微小RNA,可针对其采用抗miRNA,抑制miRNA的致癌作用;而对于有抑癌作用的miRNA,可利用其类似物,增强miRNA的抑癌作用从而达到治疗癌症的目的<sup>[73]</sup>。Si等<sup>[13]</sup>将抗miR-21寡核苷酸导入乳腺癌细胞后,肿瘤细胞增殖受抑,凋亡增加。

### 3 结语

由于传统的肿瘤治疗方法不能有效杀灭CSCs,因此,开发针对CSCs的靶向治疗将有助于提高恶性

肿瘤疗效,对肿瘤复发、转移、耐药等具有重要意义。然而,基于肿瘤干细胞靶向治疗恶性肿瘤的方法尚存在一些问题。首先,肿瘤干细胞与正常干细胞表达很多相同的表面标志物,很多调节肿瘤干细胞自我更新的信号通路在正常干细胞中也发挥重要的作用。如何有效地靶向肿瘤干细胞而不损伤正常干细胞是肿瘤靶向治疗的难题。其次,正常干细胞微环境调控干细胞和分化细胞的平衡,而靶向CSCs微环境的药物可能对正常干细胞微环境产生影响。最后,对于一些新兴疗法,如基因疗法及以病毒为载体的免疫疗法,其安全可靠性和尚在实验研究中。此外,传统疗法与靶向疗法相结合也是治愈恶性肿瘤的一种可行办法,如在CML的患者imatinib的治疗取得完全缓解后,再给予能靶向白血病干细胞的IFN(interferon),可能取得比目前单一的治疗方法更好的疗效<sup>[74]</sup>。然而,CSCs相关研究仍处在初级阶段,仍需要大量的基础实验进行验证,才能为恶性肿瘤提供行之有效的治疗策略及方案。

### 参考文献 (References)

- 1 Conti CM, Angelucci D, Ferri M, Maccauro G, Caraffa A, Doyle R, *et al.* Relationship between cancer and psychology: An updated history. *J Biol Regul Homeost Agents* 2011; 25(3): 331-9.
- 2 贾 镭, 姜 达. 心理社会因素对恶性肿瘤的影响. *中国肿瘤* (Jia Lei, Jiang Da. The influence of psychosocial factors on malignant tumor. *China Cancer*) 2004; 13(4): 224-6.
- 3 Ciurea ME, Georgescu AM, Purcaru SO, Artene SA, Emami GH, Boldeanu MV, *et al.* Cancer stem cells: Biological functions and therapeutically targeting. *Int J Mol Sci* 2014; 15(5): 8169-85.
- 4 陈志刚, 黄 建. 结肠癌干细胞研究进展. *实用肿瘤杂志* (Chen Zhigang, Huang Jian. *Journal of Practical Oncology*) 2010; 25(1): 103-5.
- 5 Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001; 414(6859): 105-11.
- 6 王启明, 陈 卫, 高钟镐. 基于靶向肿瘤干细胞的抗肿瘤策略研究进展. *中国医药生物技术* (Wang Qiming, Chen Wei, Gao Zhonggao. *Chinese Medicinal Biotechnology*) 2012; 7(5): 364-8.
- 7 Bu Y, Cao D. The origin of cancer stem cells. *Front Biosci (Schol Ed)* 2012; 4: 819-30.
- 8 Renan MJ. How many mutations are required for tumorigenesis? Implications from human cancer data. *Mol Carcinog* 1993; 7(3): 139-46.
- 9 周 飞, 张际绯, 穆寅东, 郁 雷, 张恒春, 宁文龙. 结直肠癌肿瘤干细胞标志物的研究现状及进展. *肿瘤防治研究* (Zhou Fei, Zhang Jifei, Mu Yindong, Yu Lei, Zhang Hengchun, Ning Wenlong. *Cancer Research on Prevention and Treatment*) 2013; 40(8): 809-12.
- 10 杜钢军, 时小燕. 治疗癌症的新途径: 靶向肿瘤微环境. *国际药学研究杂志* (Du Gangjun, Shi Xiaoyan. *A novel cancer*

- therapeutic strategy: Targeting tumor microenvironment. *Journal of International Pharmaceutical Research* 2011; 38(5): 336-40.
- 11 Takao S, Ding Q, Matsubara S. Pancreatic cancer stem cells: Regulatory networks in the tumor microenvironment and targeted therapy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012; 19(6): 614-20.
- 12 Cheng CY, Hwang CI, Corney DC, Flesken-Nikitin A, Jiang LC, Oner GM, *et al.* miR-34 cooperates with p53 in suppression of prostate cancer by joint regulation of stem cell compartment. *Cell Reports* 2014; 6(6): 1000-7.
- 13 Si ML, Zhu S, Wu H, Lu Z, Wu F, Mo YY. miR-21-mediated tumor growth. *Oncogene* 2007; 26(19): 2799-803.
- 14 Chan JK, Ng CS, Hui PK. A simple guide to the terminology and application of leucocyte monoclonal antibodies. *Histopathology* 1988; 12(5): 461-80.
- 15 Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, Murdoch B, Hoang T, Cacerescortes J, *et al.* A Cell initiating human acute myeloid-leukemia after transplantation into scid mice. *Nature* 1994; 367(6464): 645-8.
- 16 Jordan CT, Upchurch D, Szilvassy SJ, Guzman ML, Howard DS, Pettigrew AL, *et al.* The interleukin-3 receptor alpha chain is a unique marker for human acute myelogenous leukemia stem cells. *Leukemia* 2000; 14(10): 1777-84.
- 17 Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(7): 3983-8.
- 18 Dalerba P, Dylla SJ, Park IK, Liu R, Wang X, Cho RW, *et al.* Phenotypic characterization of human colorectal cancer stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(24): 10158-63.
- 19 O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S, Dick JE. A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice. *Nature* 2007; 445(7123): 106-10.
- 20 Huang EH, Hynes MJ, Zhang T, Ginestier C, Dontu G, Appelman H, *et al.* Aldehyde dehydrogenase 1 is a marker for normal and malignant human colonic stem cells (SC) and tracks SC overpopulation during colon tumorigenesis. *Cancer Res* 2009; 69(8): 3382-9.
- 21 Li CW, Heidt DG, Dalerba P, Burant CF, Zhang LJ, Adsay V, *et al.* Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res* 2007; 67(3): 1030-7.
- 22 黄 香, 陈龙邦. 靶向肿瘤干细胞治疗策略的研究进展. *癌症进展*(Huang Xiang, Chen Longbang. *Oncology Progress*) 2011; 9(1): 48-57.
- 23 Jin LQ, Hope KJ, Zhai QL, Smadja-Joffe F, Dick JE. Targeting of CD44 eradicates human acute myeloid leukemic stem cells. *Nat Med* 2006; 12(10): 1167-74.
- 24 Li L, Hao X, Qin J, Tang W, He F, Smith A, *et al.* Antibody against CD44s inhibits pancreatic tumor initiation and postradiation recurrence in mice. *Gastroenterology* 2014; 146(4): 1108-18.
- 25 Burges A, Wimberger P, Kumper C, Gorbounova V, Sommer H, Schmalfeldt B, *et al.* Effective relief of malignant ascites in patients with advanced ovarian cancer by a trifunctional anti-EpCAM x anti-CD3 antibody: A phase I/II study. *Clin Cancer Res* 2007; 13(13): 3899-905.
- 26 Sagiv E, Starr A, Rozovski U, Khosravi R, Altevogt P, Wang T, *et al.* Targeting CD24 for treatment of colorectal and pancreatic cancer by monoclonal antibodies or small interfering RNA. *Cancer Res* 2008; 68(8): 2803-12.
- 27 Wend P, Holland JD, Ziebold U, Birchmeier W. Wnt signaling in stem and cancer stem cells. *Semin Cell Dev Biol* 2010; 21(8): 855-63.
- 28 Pannuti A, Foreman K, Rizzo P, Osipo C, Golde T, Osborne B, *et al.* Targeting Notch to target cancer stem cells. *Clin Cancer Res* 2010; 16(12): 3141-52.
- 29 Merchant AA, Matsui W. Targeting Hedgehog—a cancer stem cell pathway. *Clin Cancer Res* 2010; 16(12): 3130-40.
- 30 张 易, 毛文娟, 左云飞. 肿瘤干细胞及其靶向治疗. *生命的化学*(Zhang Yi, Mao Wenjuan, Zuo Yunfei. *Cancer stem cells and their targeting therapy. Chemistry of Life*) 2010; 30(3): 469-74.
- 31 刘 佳, 马蕾娜, 王毅刚, 刘新垣, 钱其军. 癌症治疗新思路: 靶向肿瘤干细胞. *科学通报*(Liu Jia, Ma Leina, Wang Yigang, Liu Xinheng, Qian Qijun. *Chinese Science Bulletin*) 2008; 53(9): 1003-9.
- 32 Basseres DS, Baldwin AS. Nuclear factor-kappa B and inhibitor of kappa B kinase pathways in oncogenic initiation and progression. *Oncogene* 2006; 25(51): 6817-30.
- 33 Llaguno SA, Chen J, Kwon CH, Jackson EL, Li Y, Burns DK, *et al.* Malignant astrocytomas originate from neural stem/progenitor cells in a somatic tumor suppressor mouse model. *Cancer Cell* 2009; 15(3): 240.
- 34 Soeda A, Inagaki A, Oka N, Ikegame Y, Aoki H, Yoshimura SI, *et al.* Epidermal growth factor plays a crucial role in mitogenic regulation of human brain tumor stem cells. *J Biol Chem* 2008; 283(16): 10958-66.
- 35 Verma UN, Surabhi RM, Schmaltieg A, Becerra C, Gaynor RB. Small interfering RNAs directed against beta-catenin inhibit the *in vitro* and *in vivo* growth of colon cancer cells. *Clin Cancer Res* 2003; 9(4): 1291-300.
- 36 Wang JM, Huang FC, Kuo MHJ, Wang ZF, Tseng TY, Chang LC, *et al.* Inhibition of cancer cell migration and invasion through suppressing the Wnt1-mediating signal pathway by G-quadruplex structure stabilizers. *J Biol Chem* 2014; 289(21): 14612-23.
- 37 Fan X, Matsui W, Khaki L, Stearns D, Chun J, Li YM, *et al.* Notch pathway inhibition depletes stem-like cells and blocks engraftment in embryonal brain tumors. *Cancer Res* 2006; 66(15): 7445-52.
- 38 王仪胜, 夏黎明. 肿瘤干细胞与相关靶向治疗. *肿瘤基础与临床*(Wang Yisheng, Xia Liming. *Journal of Basic and Clinical Oncology*) 2012; 25(1): 80-3.
- 39 Zanutto A, Braganhol E, Battastini AMO, Moreira JCF. Proteasome inhibitor MG132 induces selective apoptosis in glioblastoma cells through inhibition of PI3K/Akt and NFkappaB pathways, mitochondrial dysfunction, and activation of p38-JNK1/2 signaling. *Invest New Drugs* 2012; 30(6): 2252-62.
- 40 王占东, 杨 杰, 郭全伟, 陈砚凝. 肿瘤干细胞——肿瘤治疗的新靶点. *临床与实验病理学杂志*(Wang Zhandong, Yang Jie, Guo Quanwei, Chen Yanning. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*) 2013; 29(4): 427-30.
- 41 Jung KH, Choi MJ, Hong S, Lee H, Hong SW, Zheng HM, *et al.* HS-116, a novel phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor induces apoptosis and suppresses angiogenesis of hepatocellular carcinoma through inhibition of the PI3K/AKT/mTOR pathway. *Cancer Letters* 2012; 316(2): 187-95.
- 42 胡 林, 张沂平. 肿瘤干细胞与肿瘤转移和治疗抗性及靶向治

- 疗. 医学综述(Hu Lin, Zhang Yiping. Tumor stem cells related tumor metastasis, treatment resistance and targeted therapy. Medical Recapitulate) 2012; 18(12): 1841-5.
- 43 Tung CL, Chiu HC, Jian YJ, Jian YT, Chen CY, Syu JJ, *et al.* Down-regulation of MSH2 expression by an Hsp90 inhibitor enhances pemetrexed-induced cytotoxicity in human non-small-cell lung cancer cells. *Exp Cell Res* 2014; 322(2): 345-54.
- 44 Wachsberger PR, Lawrence YR, Liu Y, Rice B, Feo N, Leiby B, *et al.* Hsp90 inhibition enhances PI-3 kinase inhibition and radiosensitivity in glioblastoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140(4): 573-82.
- 45 Niture SK, Jaiswal AK. Hsp90 interaction with INrf2 (Keap1) mediates stress-induced Nrf2 activation. *J Biol Chem* 2014; 289(16): 11568.
- 46 曹棉富, 周代君, 栾嘉, 王清良. 肿瘤干细胞的靶向治疗策略. 医学研究生学报(Cao Mianfu, Zhou Daijun, Luan Jia, Wang Qingliang. Strategies of targeting therapy cancer stem cell to treat malignant tumor. *Journal of Medical Postgraduates*) 2012; 25(8): 886-8.
- 47 Ohno R, Asou N, Ohnishi K. Treatment of acute promyelocytic leukemia: Strategy toward further increase of cure rate. *Leukemia* 2003; 17(8): 1454-63.
- 48 Hall JM, Bar Hoover MA, Kazmin D, McDonnell DP, Greenlee WF, Thomas RS. Activation of the aryl-hydrocarbon receptor inhibits invasive and metastatic features of human breast cancer cells and promotes breast cancer cell differentiation. *Mol Endocrinol* 2010; 24(2): 359-69.
- 49 李月敏, 宋三泰, 艾军, 蒲永东. 肿瘤干细胞和抗肿瘤药物研发思路. 军医进修学院学报(Li Yuemin, Song Santai, Ai Jun, Pu Yongdong. Cancer stem cells and strategies for research development of new anticancer drugs. *Journal of Chinese PLA Postgraduate Medical School*) 2010; 31(12): 1259-61.
- 50 丁凡, 邵增务. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂对人骨肉瘤细胞抑制增殖和诱导分化的研究. 中国矫形外科杂志(Ding Fan, Shao Zengwu. Histone deacetylase inhibitor in inhibiting proliferation and inducing differentiation of human osteogenic sarcoma cells. *Orthopedic Journal of China*) 2010; 18(13): 1111-4.
- 51 Payne SJL, Jones L. Influence of the tumor microenvironment on angiogenesis. *Future Oncol* 2011; 7(3): 395-408.
- 52 李德冠, 王小春, 孟爱民. 肿瘤干细胞靶向治疗. 中国药理学通报(Li Deguan, Wang Xiaochun, Meng Aimin. Targeted therapies of cancer stem cells. *Chinese Pharmacological Bulletin*) 2009; 25(6): 701-3.
- 53 Shinohara ET, Maity A. Increasing Sensitivity to Radiotherapy and chemotherapy by using novel biological agents that alter the tumor microenvironment. *Curr Mol Med* 2009; 9(9): 1034-45.
- 54 谢荣凯, 龙海霞, 朱波. 肿瘤干细胞与肿瘤免疫. 免疫学杂志(Xie Rongkai, Long Haixia, Zhu Bo. Cancer stem cells and tumor immunity. *Immunological Journal*) 2010; 26(10): 909-12.
- 55 Todaro M, Alea MP, Di Stefano AB, Cammareri P, Vermeulen L, Lovino F, *et al.* Colon cancer stem cells dictate tumor growth and resist cell death by production of interleukin-4. *Cell Stem Cell* 2007; 1(4): 389-402.
- 56 陈运贤, 朱小玉. 肿瘤治疗新目标——肿瘤干细胞. 中国肿瘤(Chen Yunxian, Zhu Xiaoyu. The new treatment goal for cancer: Cancer stem cell. *Bulletin of Chinese Cancer*) 2007; 16(7): 518-20.
- 57 Gschwend E, de Oliveira S, Kohn DB. Hematopoietic stem cells for cancer immunotherapy. *Immunol Rev* 2014; 257(1): 237-49.
- 58 Varmus H. The new era in cancer research. *Science* 2006; 312(5777): 1162-5.
- 59 Todaro M, D'Asaro M, Caccamo N, Iovino F, Francipane MG, Meraviglia S, *et al.* Efficient killing of human colon cancer stem cells by gamma delta T lymphocytes. *J Immunol* 2009; 182(11): 7287-96.
- 60 Morita R, Nishizawa S, Torigoe T, Takahashi A, Tamura Y, Tsukahara T, *et al.* Heat shock protein DNAJB8 is a novel target for immunotherapy of colon cancer-initiating cells. *Cancer Sci* 2014; 105(4): 389-95.
- 61 Gammaitoni L, Leuci V, Mesiano G, Giraudo L, Todorovic M, Carnevale-Schianca F, *et al.* Immunotherapy of cancer stem cells in solid tumors: initial findings and future prospective. *Expert Opin Biol Ther* 2014: 1-12.
- 62 钱其军, 张琪. 肿瘤靶向治疗的现状和展望. 中国肿瘤生物治疗杂志(Qian Qijun, Zhang Qi. Targeted therapy of cancer: Today and tomorrow. *Chinese Journal of Cancer Biotherapy*) 2006; 13(4): 239-42.
- 63 Thorne SH, Negrin RS, Contag CH. Synergistic antitumor effects of immune cell-viral biotherapy. *Science* 2006; 311(5768): 1780-4.
- 64 Darini CY, Martin P, Azoulay S, Drici MD, Hofman P, Obba S, *et al.* Targeting cancer stem cells expressing an embryonic signature with anti-proteases to decrease their tumor potential. *Cell Death Dis* 2013; 4: e706.
- 65 Frank NY, Margaryan A, Huang Y, Schatton T, Waaga-Gasser AM, Gasser M, *et al.* ABCB5-mediated doxorubicin transport and chemoresistance in human malignant melanoma. *Cancer Res* 2005; 65(10): 4320-33.
- 66 Harley CB. Telomerase and cancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2008; 8(3): 167-79.
- 67 Marian CO, Cho SK, Mcellin BM, Maher EA, Hatanpaa KJ, Madden CJ, *et al.* The telomerase antagonist, imetelstat, efficiently targets glioblastoma tumor-initiating cells leading to decreased proliferation and tumor growth. *Clin Cancer Res* 2010; 16(1): 154-63.
- 68 Guzman ML, Rossi RM, Karnischky L, Li X, Peterson DR, Howard DS, *et al.* The sesquiterpene lactone parthenolide induces apoptosis of human acute myelogenous leukemia stem and progenitor cells. *Blood* 2005; 105(11): 4163-9.
- 69 Viale A, De Franco F, Orleth A, Cambiaghi V, Giuliani V, Bossi D, *et al.* Cell-cycle restriction limits DNA damage and maintains self-renewal of leukaemia stem cells. *Nature* 2009; 457(7225): 51-6.
- 70 Liu C, Tang DG. MicroRNA regulation of cancer stem cells. *Cancer Res* 2011; 71(18): 5950-4.
- 71 de Sano JT, Xu L. MicroRNA regulation of cancer stem cells and therapeutic implications. *AAPS J* 2009; 11(4): 682-92.
- 72 Schraivogel D, Weinmann L, Beier D, Tabatabai G, Eichner A, Zhu JY, *et al.* CAMTA1 is a novel tumour suppressor regulated by miR-9/9\* in glioblastoma stem cells. *EMBO J* 2011; 30(20): 4309-22.
- 73 马慧, 任正刚. 肿瘤干细胞相关机制及靶向肿瘤干细胞治疗研究进展. 实用肿瘤杂志(Ma Hui, Ren Zhenggang. *Journal of Practical Oncology*) 2013; 28(1): 89-94.
- 74 Huff CA, Matsui WH, Smith BD, Jones RJ. Strategies to eliminate cancer stem cells: Clinical implications. *Eur J Cancer* 2006; 42(9): 1293-7.