

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2021.07.014

肿瘤干细胞免疫逃逸机制及相关免疫疗法的研究进展

Research progress on immune escape mechanism of cancer stem cells and related immunotherapy

张珊 综述; 李晓曼, 戴小斌 审阅(南京中医药大学药学院 江苏省中药药效与安全性评价重点实验室, 江苏南京 210023)

[摘要] 肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)与正常干细胞生物学特征相似,具有自我更新、无限增殖和抗化学毒物损伤的能力,与肿瘤的发生、治疗、预后、复发和转移关系极为密切。在肿瘤发生初期,虽然机体的免疫监视系统可以有效地对肿瘤细胞进行识别和清除,但CSC可通过下调抗原加工和提呈机制成分、分泌免疫抑制因子、高表达免疫检查点分子以及激活免疫耐受信号通路等机制调控免疫细胞功能,或促进抑制性免疫微环境的建立以逃避免疫系统对其的清除,从而使肿瘤得以进展。目前,靶向CSC与免疫系统相互作用的多种方法正在被积极研究中,一些靶向CSC的新型免疫疗法正处于临床研发阶段。本文综述了近年来CSC相关免疫逃逸机制及针对免疫逃逸的可能有效的治疗手段(包括DC疫苗、CAR-T细胞、免疫检查点抑制剂等)的研究进展。

[关键词] 肿瘤干细胞;免疫逃逸;肿瘤微环境;免疫疗法

[中图分类号] R730.2; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)07-0738-08

肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)是肿瘤细胞群体中少量具有干细胞特征的细胞,目前CSC已在多种类型恶性肿瘤中被发现并分离^[1-2]。传统的肿瘤发展理论认为,尽管肿瘤细胞具有异质性,但每个肿瘤细胞分裂的子代细胞都具有相同产生肿瘤的能力。而CSC理论认为,只有CSC才具有无限增殖和形成新肿瘤的能力,是肿瘤生长、转移和复发的根源。因此,要有效的对付CSC进而彻底根治肿瘤,新的治疗方法是势在必行的。近期已有许多研究^[3-4]表明,来自于不同类型肿瘤中的CSC具有一定的免疫抵抗性。抑制性免疫检查点的过度表达和免疫抑制性细胞因子的释放是CSC用来保护自身免受免疫细胞攻击的最常见机制,此外,抗原丢失或抗原提呈机制的下调,免疫抑制性肿瘤微环境的产生以及自身致癌信号通路也会帮助CSC躲避被同源肿瘤抗原特异性T细胞和NK细胞的清除,以静止或休眠的形式持续存在^[5]。本文将对CSC实现免疫逃逸的机制进行论述,并归纳近年来针对CSC的新型治疗策略和方法,为靶向CSC的免疫疗法提供新思路。

1 CSC通过多途径实现免疫逃逸

1.1 CSC下调抗原加工和提呈机制成分

CSC逃避免疫系统监视的一个主要机制与最小化抗原性有关,而最小化抗原性是通过下调细胞抗原加工和提呈机制的关键组成成分实现的。抗原提呈机制中最常见的失调成分包括与抗原加工相关的转运蛋白(transporter associated with antigen processing, TAP)和

MHC-I上。TAP是将肽从细胞质溶胶输送到内质网不可或缺的一部分,在内质网中肽被加工并装载到MHC-I中,该复合物随后呈现在细胞表面,以使抗原能够被T细胞监测。因此,抗原加工和提呈机制成分的下调为CSC提供了逃避T细胞介导的免疫反应的手段。除了患者来源的CSC外,在不同类型肿瘤(包括结肠癌、胰腺癌、肺癌、黑色素瘤和乳腺癌)的已建立的癌细胞系中,也观察CSC中的TAP和MHC-I的表达显著低于分化的癌细胞^[6-7],提示恢复MHC-I的表达是肿瘤免疫治疗的关键。另外,由于CSC中MHC-I类分子的表达通常显著低于肿瘤主体细胞,可能会使其易受先天免疫细胞,尤其是NK细胞的攻击。一些证据^[8]表明,在许多肿瘤中NK细胞优先靶向CSC。然而,急性髓系白血病(acute myelogenous leukemia, AML)、乳腺癌和成胶质细胞瘤的CSC能够降低NK细胞激活配体(如NKG2D)的表达,并通过脱落MHC-I类相关分子MICA、MICB以及ULBP16等NKG2D配体削弱并逃避NK细胞的杀伤,从而实现免疫逃逸^[9-12]。

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.81903857, No. 81973587);江苏省中医药领军人才项目(No.SLJ0229);江苏省高校自然科学研究重大项目(No.18KJA360007)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No.81903857, No.81973587), the Leading Talents Program of Traditional Chinese Medicine of Jiangsu Province (No.SLJ0229), and the University Natural Science Research Major Project of Jiangsu Province (No.18KJA360007)

[作者简介] 张珊(1995—),女,硕士生,主要从事抗肿瘤中药药理学研究,E-mail: zhangshan031@126.com

[通信作者] 戴小斌(DAI Xiaobin, corresponding author),博士,讲师,主要从事抗肿瘤中药药理学研究,E-mail: antswang@163.com

1.2 CSC促进免疫抑制性肿瘤微环境的建立

肿瘤微环境中的免疫细胞及其分泌因子与CSC之间存在复杂的相互作用,CSC能促进免疫抑制微环境的形成,抑制细胞毒性免疫细胞的杀伤活性,从而实现免疫逃逸。

1.2.1 招募免疫细胞 在CSC的介导下,免疫细胞会被招募到不利于机体发生免疫应答的微环境中,从而建立肿瘤免疫抑制微环境,加速肿瘤细胞的增殖和转移。研究^[13]表明,在CSC介导下被募集到肿瘤微环境中的肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)通过分泌CCL5激活 β -catenin/STAT3信号通路来促进前列腺癌干细胞的自我更新与转移。STAT3在TAM和CSC串扰中起核心作用,其可以上调TAM的免疫抑制特性,导致T细胞介导的免疫应答受损,诱导前列腺癌干细胞的发育。YOU等^[14]发现,来自卵巢癌患者的CSC通过CCL5/CCR5相互作用募集调节性T细胞(regulatory T cell, Treg),后者在CSC聚集的环境中产生颗粒酶B和穿孔素,溶解NK细胞和细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)细胞等,增强肿瘤免疫耐受的同时也促进了肿瘤进展。此外,肺癌干细胞通过分泌趋化因子CXCL12募集髓源抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)到肿瘤微环境中,MDSC通过精氨酸酶、活性氧和一氧化氮的释放以及其他免疫抑制细胞因子的分泌,抑制T细胞和NK细胞介导的肿瘤免疫监测^[15]。

1.2.2 分泌免疫抑制因子 在肿瘤微环境中,CSC不仅招募免疫细胞支持自身发展,还会分泌或高表达多种免疫抑制因子来抑制T细胞和NK细胞的细胞毒性,介导巨噬细胞向免疫抑制方向极化,对机体抗肿瘤免疫应答起着负性调节作用,这也是CSC实现免疫逃逸的主要机制之一。淋巴瘤干细胞、胰腺癌干细胞和肺癌干细胞已被证明表达高水平的CD47^[16-18],CD47是一种穿膜整联蛋白相关蛋白,是吞噬细胞信号通路的成员之一,通过与巨噬细胞表面的信号调节蛋白 α (signal regulatory protein α , SIRP α)结合,传递“不要吃我”的信号抑制巨噬细胞的吞噬功能,这也是CSC逃脱免疫细胞吞噬的关键。在前列腺、乳腺、结肠和大脑组织中,CSC高表达CD200^[19-22],CD200是Ig超家族成员,表达于天然免疫系统中,通过与CD200R结合,抑制髓系细胞如单核细胞、巨噬细胞等的活性,诱导Th1型向Th2型转化,从而降低免疫应答水平^[23]。最近,在成胶质细胞瘤干细胞中检测到高水平表达的生物钟相关蛋白CLOCK,CLOCK及其异源二聚体伴侣BMAL1通过上调OLFML3的转录增强干细胞亚群的自我更新并

触发抗肿瘤免疫反应,OLFML3通过将免疫抑制性小胶质细胞募集到肿瘤微环境中发挥抗肿瘤作用^[24]。另外,ZHANG等^[25]发现免疫抑制相关分子IL1R2在乳腺癌干细胞中表达显著上调,IL1R2通过调控BMI1相关信号通路促进CSC的自我更新和分化。

1.3 CSC高表达免疫检查点分子抑制T细胞活性

SCHATTON等^[26]提出并证实了CSC可抑制T细胞活性的说法。研究^[27]发现,CSC可表达PD-L1、CTLA-4、B7-H3和B7-H4等免疫检查点分子,使CSC更容易逃避免疫监视,其中PD-L1和CTLA-4是最具代表性的免疫检查点分子。

1.3.1 高表达PD-L1抑制T细胞活性 PD-1及其配体PD-L1是近年来发现的负性免疫调节分子,因其参与肿瘤细胞的免疫逃逸机制而备受关注。研究^[28]认为,肿瘤细胞表面的PD-L1分子通过与肿瘤浸润淋巴细胞表面的PD-1分子结合,抑制淋巴细胞增殖并诱导其凋亡,从而抑制抗肿瘤免疫反应,这也是肿瘤发生免疫逃逸的重要原因之一。MANSOUR等^[29]使用流式细胞术检测乳腺癌细胞不同亚群中的PD-L1表达水平,发现PD-L1在乳腺CSC样细胞中的表达是其在分化程度更高的肿瘤细胞中表达的3倍。GUPTA等^[30]也发现,在鼠B16黑色素瘤和ID8agg卵巢癌细胞中,相比普通肿瘤细胞,CSC表达更多的PD-L1。WU等^[31]在结直肠和乳腺CSC中也发现了高表达的PD-L1。此外,HSU等^[32]使用依托泊苷抑制CSC中PD-L1表达之后发现,CSC的肿瘤起始能力被减弱,并且肿瘤浸润性T细胞的数量增加。这些结果提示,CSC通过PD-1/PD-L1通路来抑制T细胞介导的抗肿瘤免疫应答。

1.3.2 高表达CTLA-4抑制T细胞活性 CTLA-4是在T细胞激活的早期阶段起作用的免疫检查点分子,是T细胞介导免疫反应的重要负性调节因子,能够与DC中表达的CD80和CD86结合,抑制T细胞的激活,在各种类型的肿瘤中可能导致T细胞衰竭并因此引起T细胞功能障碍,减弱机体对肿瘤细胞的免疫应答^[33]。ZHANG等^[34]以黑色素瘤细胞系B16-F0和B16-F1为模型,利用流式细胞术鉴定CTLA-4抗原在黑色素瘤干细胞中的表达情况,发现有30%~40%的CSC通过表达CTLA-4诱导肿瘤细胞增殖并抑制其凋亡。此外,MIAO等^[35]发现皮肤鳞状细胞癌干细胞在对抗免疫系统的过程中,会表达免疫细胞特有的受体CD80,激活免疫抑制因子CTLA-4的表达,从而抑制CTL的活性。以上研究表明,CSC通过CTLA-4介导的免疫途径逃避机体免疫监视。

1.4 CSC促进免疫耐受信号通路的活化

CSC自身致癌信号通路也可能有助于免疫逃

逸,有证据表明 Wnt/ β -catenin 信号转导和免疫排斥之间存在相关性。对胶质细胞瘤和黑色素瘤样本的基因表达分析显示, β -catenin 信号与肿瘤微环境中 T 细胞浸润缺乏有关^[36-37]。在黑色素瘤小鼠模型中,肿瘤固有 β -catenin 信号通过抑制趋化因子 CCL4 表达介导 T 细胞排斥反应,导致 DC 募集失败,从而限制 T 细胞对抗肿瘤抗原的启动^[37]。一些其他证据也表明,肿瘤内 CSC 通路的异常与特定的免疫特征有关,如在大肠癌中 NOTCH2 激活与 TAM 的 M2 样极化有关;在胰腺癌中 NOTCH2 扩增与 CTL 活性较低有关;在卵巢癌中 YAP1 表达增加与 CTL 浸润受损有关;在前列腺中 YAP1 活性增加与 MDSC 招募增加有关^[38-41]。

2 针对 CSC 的免疫疗法

免疫疗法作为一种可靠的肿瘤治疗手段,近年来正如火如荼地展开。其中,与 CSC 相关的单克隆抗体和免疫检查点抑制剂等也受到了越来越广泛的关注。

2.1 DC 疫苗疗法

迄今为止,被研究最多的是用于促进肿瘤细胞识别和清除的 DC 疫苗。来源于 CSC 的细胞裂解物被用作抗原来源,以产生 DC 介导的肿瘤特异性免疫反应。由负载干细胞抗原的 DC 疫苗激活的免疫应答是干细胞特异性的,因此能够有效地靶向 CSC。目前,通过在体外利用 CSC 抗原肽脉冲 DC 刺激供者 CD8⁺ T 细胞产生的 CSC 启动 T 细胞在临床前模型中显示了显著的抗肿瘤作用。研究^[42]发现,用乳腺 CSC 抗原肽脉冲的 DC 能够有效激活效应淋巴细胞,增强对乳腺癌的杀伤能力。HU 等^[43]使用来自鳞状细胞癌细胞 SCC7 或 D5 黑色素瘤干细胞的细胞裂解物对 DC 进行脉冲接种(CSC-DC),发现 CSC-DC 疫苗显著抑制了手术切除后的 SCC7 局部肿瘤复发,具有明显的抗肿瘤作用。此外,用 CSC-DC 接种 B16F10 黑色素瘤模型能够显著延长小鼠的存活时间,同时通过增强 IFN- γ 和 CTL 活性发挥更强烈的免疫反应^[44]。

与基于细胞的疫苗相比,DNA 疫苗接种是相对较新的策略,可以通过注射基因被编辑的 DNA(主要是质粒)来预防肿瘤,从而使细胞直接产生抗原,产生保护性免疫应答^[45]。许多临床试验证明了 DNA 免疫的耐受性及其引发抗原特异性 T 细胞的能力。NISHIZAWA 等^[46]研究表明,与用肿瘤相关抗原生存素(在肾细胞癌中通常由 CSC 和非 CSC 共同表达)免疫相比,用 CSC 特异性 DNAJB8 表达质粒免疫产生更强的抗肿瘤作用。尽管目前对 CSC 特异性 DNA 疫苗的研究是有限的,但笔者推测它可以作为一种新型的免疫疗法,因为该技术相对容易并且理论上

可用于靶向任何抗原。

2.2 CAR-T 细胞疗法

CAR-T 细胞疗法靶向 CSC 可能是根除低免疫原性细胞的有效治疗策略。T 细胞可以被修饰以表达嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR),该受体识别 CSC 表面抗原,并结合细胞内信号域,该信号域在与靶抗原结合时被激活。因此,CAR-T 细胞能够不依赖于 MHC 的表达和抗原处理过程,而特异性识别 CSC 或其他肿瘤细胞表面表达的抗原。有研究^[47-48]发现,在头颈鳞状细胞癌、三阴性乳腺癌、胰腺癌、卵巢癌以及慢性淋巴细胞性白血病的体外模型中,ROR1 CAR-T 细胞可以靶向并杀死表达 ROR1 的 CSC。CAR-T 细胞疗法已成功运用于血液系统恶性肿瘤患者中,并且其在治疗实体瘤患者中的安全性和可行性也已被证实^[49]。在实体瘤的临床前模型中,已经设计了 CAR-T 细胞靶向 CSC 相关抗原,例如成胶质细胞瘤中的 CD133^[50]、多种类型肿瘤中的 CSPG4^[51]、胶质瘤中的 EGFRvIII^[52]和 IL-13R α 2^[53],以及前列腺癌中的 EpCAM^[54]。目前,靶向 CSC 过表达的 CD123、CD133 的 CAR-T 细胞疗法已被开发用于临床研究^[55-56]。除了分离和扩增仅限于特定肿瘤相关抗原的 T 细胞的技术挑战外,未来更多鉴定 CSC 特异性抗原可能是这种靶向 CSC 方法的关键。尽管目前尚缺乏对 CSC 基因组学的了解,但以上研究表明在体外产生 CSC 特异性 T 细胞并进行扩增,随后过继转移至荷瘤宿主中,可以靶向 CSC 并在体内消除肿瘤。

2.3 STAT3 抑制剂疗法

由于大量证据表明,激活 STAT3 可直接调节某些类型 CSC 中 PD-L1 的表达,且可通过其他机制促进免疫抑制微环境^[57],因此,STAT3 抑制剂被认为是一种有潜力的治疗策略。目前已经开发了多种 STAT3 抑制剂,并在体内体外肿瘤模型中显示出一定的功效^[58-60]。其中,napabucasin(BBI608)作为一种新型的 STAT3 小分子抑制剂,已被发现可以消除成胶质细胞瘤中的干细胞样肿瘤细胞——神经胶质瘤干细胞^[58]。另一种 STAT3 抑制剂 ODZ10117 也被发现可以抑制神经胶质瘤干细胞中的干细胞特性^[59]。此外,最近一种经美国食品药品监督管理局批准的驱虫药氯硝柳胺(Niclo),被鉴定为 STAT3 的有效抑制剂。然而,因为其生物利用度较低,Niclo 在临床中的应用受到限制^[61]。制备经 CD133 受体修饰表面的 Niclo 固体脂质纳米粒,可以主动靶向口腔鳞状细胞癌中 CSC^[62]。因此,STAT3 抑制剂结合其他靶向疗法可能对消除 CSC 更有效。此外,炎症细胞因子如 IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 等可通过激活肿瘤细胞和基质细

胞中的STAT3/NF- κ B信号通路,形成正反馈环路促进CSC的自我更新、肿瘤血管生成和转移^[63]。因此同时抑制IL-6和IL-8能够有效抑制肿瘤的生长。

2.4 免疫检查点抑制剂疗法

近年来,针对免疫检查点分子的药物研究取得了重要进展。其中针对CTLA-4或PD-1/PD-L1单克隆抗体在多类肿瘤的临床治疗中均取得了前所未有的疗效。目前在临床上批准的检查点抑制剂包括抗CTLA-4单克隆抗体伊匹单抗(ipilimumab)、抗PD-1单克隆抗体派姆单抗(pembrolizumab)和纳武单抗(nivolumab)以及抗PD-L1单克隆抗体阿特珠单抗(atezolizumab)。在肿瘤治疗中使用靶向PD-1/PD-L1信号轴的单克隆抗体,显著提高了不同类型进展期和侵袭性肿瘤患者的生存率,包括黑色素瘤、非小细胞肺癌和肾癌^[64-66]。由于CTLA-4和PD-1作用方式不重叠,在周围有一定数量的淋巴细胞浸润的“热型”和“免疫抑制型”肿瘤的治疗中,两者的联合疗法起到了良好的效果。例如,在黑色素瘤小鼠模型中,PD-L1和CTLA-4的双重阻断以及CSC-DC疫苗比单独使用CSC-DC疫苗更有效地使肿瘤消退^[67]。尽管免疫检查点抑制剂产生了积极的治疗效果,但几乎没有临床前数据或临床证据表明免疫检查点抑制剂的临床功效正在通过抗CSC机制发挥作用。因此,有必要评估当前正在进行的涉及免疫检查点抑制剂的临床试验中的CSC,以确定这些疗法是否专门针对CSC。此外,除了其在免疫应答中的已知作用外,PD-L1表达可能对CSC本身具有内在作用。研究^[68]表明,PD-L1通过维持PI3K/AKT途径活化来促进Oct4和Nanog表达从而维持乳腺CSC。这可能具有重要的临床意义,因为这说明免疫检查点疗法可能会影响CSC生物学,从而指导未来的新药开发。因此,免疫检查点抑制剂与CSC靶向疗法(包括小分子抑制剂和免疫疗法,如抗体和疫苗)的结合可以增强每种方法的临床效用。

2.5 Notch信号通路抑制剂疗法

由于Notch信号通路的复杂性,想要成功开发一款靶向该通路的疗法必须对其在特定肿瘤中的机制有确切的了解。目前已经开发出了多种具有不同靶点和作用机制的Notch通路抑制剂,且各种药物正处于不同的临床开发阶段^[69]。在乳腺CSC中,Notch信号通路的过度激活,可能通过影响EMT过程增强CSC的侵袭能力^[70]。研究人员用活性化合物补骨脂定(psoralidin)来抑制Notch信号通路,发现这种植物来源的药物能够减少非黏附性乳腺球的形成,上调促进凋亡的蛋白表达,并抑制干细胞的增殖^[71]。还有研究^[72]表明,抑制Notch信号通路能够增强乳腺癌细胞对多柔比星和多西他赛的敏感性。

γ 分泌酶抑制剂(γ -secretase inhibitor, GSI)如MRK-003、PF-03084014、BMS-906024是规模最大的一类药物,在临床前模型中显示了较强的抗肿瘤活性。例如PF-3084014治疗可导致患者来源的异种移植小鼠的肿瘤负担明显减小,存活率更高^[73]。此外,在非小细胞肺癌的临床前模型中,BMS-906024显示了与顺铂、多西他赛和克唑替尼疗法的协同作用^[74]。GSI的临床研究也取得了一定的成果。在PF-03084014对64例晚期实体瘤患者的I期临床研究中,1例甲状腺癌患者有完全缓解,7例硬纤维瘤患者中有5例有部分缓解^[75]。利用单克隆抗体靶向Notch配体是抑制异常Notch信号的另一种策略,如DLL抗体登赛珠单抗(demcizumab)。此外,也有团队开发靶向Notch受体的抗体,如抗Notch1的单抗布隆妥珠单抗(brontictuzumab)以及同时靶向Notch2和Notch3的全人源IgG2抗体他瑞妥单抗(tarextumab)。当前纳米药物的发展使得化疗药物靶向传输的效率更高。用介孔二氧化硅纳米颗粒传输Notch信号通路抑制剂可有效清除肿瘤组织中的干细胞群^[76]。此外,Hedgehog和Wnt信号通路的多种抑制剂也在白血病、胰腺癌、肠癌和乳腺癌等模型中表现出对CSC增殖的抑制作用^[77-80]。

3 结 语

综上所述,CSC作为肿瘤发生发展的根源,一方面可通过改变免疫细胞的表型来抑制其生长和活性,或者直接通过多途径负调控免疫细胞的抗肿瘤功能。另一方面,CSC能将免疫细胞募集到有利于自身存活的免疫抑制性微环境中,从而有效躲避免疫系统的追杀,经过潜伏期的休眠过后驱动肿瘤的生长和复发。因此,通过靶向CSC的免疫逃逸环节,提高机体对CSC的免疫应答能力、破坏肿瘤免疫抑制微环境的形成或者抑制CSC高表达的免疫检查点以及阻断CSC自身致癌信号通路,将有助于消除CSC,抑制肿瘤的发展和复发,为抗CSC的实验研究和临床肿瘤治疗提供新的思路和策略。然而,目前通过实验确定表面标记分子而鉴定出的CSC还十分有限,甚至由于正常细胞也表达同样的表面抗原,常常难以区分正常细胞与CSC。因此,深入探索CSC的生物学和免疫学特性,进一步分离干细胞和主体肿瘤细胞表达的特异性抗原,对研究CSC以及寻找更加有效的治疗靶点具有重要的意义。另外,稳定的功能性抗肿瘤免疫反应可以维持肿瘤的“平衡期”,控制肿瘤的生长和扩散。因此,为了提高CSC的免疫原性并抵消其对肿瘤微环境的免疫抑制性,深入了解CSC的基因组学、表观遗传学和免疫学的调控机制,也将有利于阻碍CSC的免疫逃逸,使机体

发挥有效的抗肿瘤免疫监视功能。此外,靶向任何单一分子途径或细胞类型都不能实现有效的抗肿瘤功效,也不能避免获得对治疗的抗性。与单一疗法相比,经典化学疗法和放射疗法与针对CSC的免疫疗法的结合可产生更好的治疗效果。尽管目前单靶点的免疫检查点抑制剂已经取得了不错的疗效,针对CSC通过多途径实现免疫逃逸的现象,采用多种疗法联合治疗应是未来的发展趋势。对此,除了确定CSC的生物学和免疫学特性,如何再寻找更多的有效靶点,使免疫细胞重新被激活并逆转微环境中的免疫抑制状态,仍是今后肿瘤免疫研究领域的重要任务。

[参考文献]

- [1] SCHULTE L A, LÓPEZ-GIL J C, SAINZ B Jr, et al. The cancer stem cell in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(3): 684. DOI:10.3390/cancers12030684.
- [2] ZHANG M C, KUMAR B, PIAO L Z, et al. Elevated intrinsic cancer stem cell population in human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma[J/OL]. *Cancer*, 2014, 120(7): 992-1001[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3961512/>. DOI:10.1002/cncr.28538.
- [3] REIM F, DOMBROWSKI Y, RITTER C, et al. Immunoselection of breast and ovarian cancer cells with trastuzumab and natural killer cells: selective escape of CD44^{high}/CD24^{low}/HER2^{low} breast cancer stem cells[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(20): 8058-8066. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0834.
- [4] MACCALLI C, PARMIANI G, FERRONE S. Immunomodulating and immunoresistance properties of cancer-initiating cells: implications for the clinical success of immunotherapy[J]. *Immunol Invest*, 2017, 46(3): 221-238. DOI:10.1080/08820139.2017.1280051.
- [5] MACCALLI C, RASUL K I, ELAWAD M, et al. The role of cancer stem cells in the modulation of anti-tumor immune responses[J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 53: 189-200. DOI:10.1016/j.semcancer.2018.09.006.
- [6] BUSSE A, LETSCH A, FUSI A, et al. Characterization of small spheres derived from various solid tumor cell lines: are they suitable targets for T cells?[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2013, 30(6): 781-791. DOI:10.1007/s10585-013-9578-5.
- [7] MORRISON B J, STEEL J C, MORRIS J C. Reduction of MHC-I expression limits T-lymphocyte-mediated killing of Cancer-initiating cells[J/OL]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 469[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5918869/>. DOI: 10.1186/s12885-018-4389-3.
- [8] AMES E, CANTER R J, GROSSENBACHER S K, et al. NK cells preferentially target tumor cells with a cancer stem cell phenotype [J/OL]. *J Immunol*, 2015, 195(8): 4010-4019[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4781667/>. DOI: 10.4049/jimmunol.1500447.
- [9] DI TOMASO T, MAZZOLENI S, WANG E N, et al. Immunobiological characterization of cancer stem cells isolated from glioblastoma patients [J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(3): 800-813[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2842003/>. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-09-2730.
- [10] SHE M R, NIU X Q, CHEN X L, et al. Resistance of leukemic stem-like cells in AML cell line KG1a to natural killer cell-mediated cytotoxicity[J]. *Cancer Lett*, 2012, 318(2): 173-179. DOI: 10.1016/j.canlet.2011.12.017.
- [11] WANG B, WANG Q, WANG Z, et al. Metastatic consequences of immune escape from NK cell cytotoxicity by human breast cancer stem cells[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(20): 5746-5757. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-13-2563.
- [12] PACZULLA A M, ROTHFELDER K, RAFFEL S, et al. Absence of NKG2D ligands defines leukaemia stem cells and mediates their immune evasion[J/OL]. *Nature*, 2019, 572(7768): 254-259[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6934414/>. DOI:10.1038/s41586-019-1410-1.
- [13] HUANG R L, WANG S Q, WANG N, et al. CCL5 derived from tumor-associated macrophages promotes prostate cancer stem cells and metastasis via activating β -catenin/STAT3 signaling[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(4): 234[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7162982/>. DOI:10.1038/s41419-020-2435-y.
- [14] YOU Y, LI Y, LI M, et al. Ovarian cancer stem cells promote tumour immune privilege and invasion via CCL5 and regulatory T cells[J/OL]. *Clin Exp Immunol*, 2018, 191(1): 60-73[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5721255/>. DOI: 10.1111/cei.13044.
- [15] TANRIOVER G, AYTAC G. Mutualistic effects of the myeloid-derived suppressor cells and cancer stem cells in the tumor microenvironment[J]. *Crit Rev Oncog*, 2019, 24(1): 61-67. DOI: 10.1615/CritRevOncog.2018029436.
- [16] LIU L, ZHANG L, YANG L, et al. Anti-CD47 antibody as a targeted therapeutic agent for human lung cancer and cancer stem cells[J/OL]. *Front Immunol*, 2017, 8: 404[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5399041/>. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00404.
- [17] MAJETI R, CHAO M P, ALIZADEH A A, et al. CD47 is an adverse prognostic factor and therapeutic antibody target on human acute myeloid leukemia stem cells[J/OL]. *Cell*, 2009, 138(2): 286-299[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2726837/>. DOI:10.1016/j.cell.2009.05.045.
- [18] CIOFFI M, TRABULO S, HIDALGO M, et al. Inhibition of CD47 effectively targets pancreatic cancer stem cells via dual mechanisms [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(10): 2325-2337. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-1399.
- [19] ZHANG S S, HUANG Z W, LI L X, et al. Identification of CD200⁺ colorectal cancer stem cells and their gene expression profile[J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(4): 2252-2260. DOI:10.3892/or.2016.5039.
- [20] RAUNER G, KUDINOV T, GILAD S, et al. High expression of CD200 and CD200R1 distinguishes stem and progenitor cell populations within mammary repopulating units[J/OL]. *Stem Cell Reports*, 2018, 11(1): 288-302[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6067058/>. DOI:10.1016/j.stemcr.2018.05.013.
- [21] KAWASAKI B T, MISTREE T, HURT E M, et al. Co-expression of the toleragenic glycoprotein, CD200, with markers for cancer stem cells [J/OL]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 364(4): 778-782[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2168034/>. DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.10.067.
- [22] XIN C, ZHU J M, GU S, et al. CD200 is overexpressed in

- neuroblastoma and regulates tumor immune microenvironment[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(11): 2333-2343. DOI: 10.1007/s00262-020-02589-6.
- [23] LIU J Q, HU A Y, ZHU J M, et al. CD200-CD200R pathway in the regulation of tumor immune microenvironment and immunotherapy [J/OL]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1223: 155-165[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7339106/>. DOI: 10.1007/978-3-030-35582-1_8.
- [24] CHEN P W, HSU W H, CHANG A, et al. Circadian regulator CLOCK recruits immune-suppressive microglia into the GBM tumor microenvironment[J/OL]. *Cancer Discov*, 2020, 10(3): 371-381[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7058515/>. DOI:10.1158/2159-8290.CD-19-0400.
- [25] ZHANG L X, QIANG J K, YANG X L, et al. IL1R2 blockade suppresses breast tumorigenesis and progression by impairing USP15-dependent BMI1 stability[J/OL]. *Adv Sci (Weinh)*, 2020, 7(1): 1901728 [2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6947699/>. DOI:10.1002/advs.201901728.
- [26] SCHATTON T, SCHÜTTE U, FRANK N Y, et al. Modulation of T-cell activation by malignant melanoma initiating cells[J/OL]. *Cancer Res*, 2010, 70(2): 697-708[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2883769/>. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1592.
- [27] MARCUCCI F, RUMIO C, CORTI A. Tumor cell-associated immune checkpoint molecules—Drivers of malignancy and stemness [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2017, 1868(2): 571-583. DOI:10.1016/j.bbcan.2017.10.006.
- [28] CHEN G, HUANG A C, ZHANG W, et al. Exosomal PD-L1 contributes to immunosuppression and is associated with anti-PD-1 response[J/OL]. *Nature*, 2018, 560(7718): 382-386[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6095740/>. DOI: 10.1038/s41586-018-0392-8.
- [29] MANSOUR F A, AL-MAZROU A, AL-MOHANNA F, et al. PD-L1 is overexpressed on breast cancer stem cells through notch3/mTOR axis[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2020, 9(1): 1729299[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7153827/>. DOI:10.1080/2162402X.2020.1729299.
- [30] GUPTA H B, CLARK C A, YUAN B, et al. Tumor cell-intrinsic PD-L1 promotes tumor-initiating cell generation and functions in melanoma and ovarian cancer[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2016, 1: 16030[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5547561/>. DOI:10.1038/sigtrans.2016.30.
- [31] WU Y H, CHEN M S, WU P H, et al. Increased PD-L1 expression in breast and colon cancer stem cells[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2017, 44(5): 602-604. DOI:10.1111/1440-1681.12732.
- [32] HSU J M, XIA W Y, HSU Y H, et al. STT3-dependent PD-L1 accumulation on cancer stem cells promotes immune evasion [J/OL]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1908[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5954021/>. DOI:10.1038/s41467-018-04313-6.
- [33] WANG C J, HEUTS F, OVCINNIKOV V, et al. CTLA-4 controls follicular helper T-cell differentiation by regulating the strength of CD28 engagement[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(2): 524-529[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4299196/>. DOI:10.1073/pnas.1414576112.
- [34] ZHANG B Y, DANG J Z, BA D D, et al. Potential function of CTLA-4 in the tumorigenic capacity of melanoma stem cells [J/OL]. *Oncol Lett*, 2018, 16(5): 6163-6170[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6176363/>. DOI: 10.3892/ol.2018.9354.
- [35] MIAO Y X, YANG H, LEVORSE J, et al. Adaptive immune resistance emerges from tumor-initiating stem cells[J/OL]. *Cell*, 2019, 177(5): 1172-1186. e14[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6525024/>. DOI:10.1016/j.cell.2019.03.025.
- [36] YANG W, LI Y Y, GAO R L, et al. MHC class I dysfunction of glioma stem cells escapes from CTL-mediated immune response via activation of Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Oncogene*, 2020, 39(5): 1098-1111. DOI:10.1038/s41388-019-1045-6.
- [37] SPRANGER S, BAO R Y, GAJEWSKI T F. Melanoma-intrinsic β -catenin signalling prevents anti-tumour immunity[J]. *Nature*, 2015, 523(7559): 231-235. DOI:10.1038/nature14404.
- [38] LIN X B, WANG S Y, SUN M, et al. miR-195-5p/NOTCH2-mediated EMT modulates IL-4 secretion in colorectal cancer to affect M2-like TAM polarization[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 20[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6390326/>. DOI:10.1186/s13045-019-0708-7.
- [39] BALLI D, RECH A J, STANGER B Z, et al. Immune cytolytic activity stratifies molecular subsets of human pancreatic cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(12): 3129-3138. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2128.
- [40] SARKAR S, BRISTOW C A, DEY P, et al. PRKCI promotes immune suppression in ovarian cancer[J/OL]. *Genes Dev*, 2017, 31(11): 1109-1121[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5538434/>. DOI:10.1101/gad.296640.117.
- [41] WANG G C, LU X, DEY P, et al. Targeting YAP-dependent MDSC infiltration impairs tumor progression[J/OL]. *Cancer Discov*, 2016, 6(1): 80-95[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4707102/>. DOI:10.1158/2159-8290.CD-15-0224.
- [42] SUMRANSUB N, JIRAPONGWATTANA N, JAMJUNTRA P, et al. Breast cancer stem cell RNA-pulsed dendritic cells enhance tumor cell killing by effector T cells[J/OL]. *Oncol Lett*, 2020, 19(3): 2422-2430[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7038997/>. DOI:10.3892/ol.2020.11338.
- [43] HU Y Y, LU L, XIA Y, et al. Therapeutic efficacy of cancer stem cell vaccines in the adjuvant setting[J/OL]. *Cancer Res*, 2016, 76(16): 4661-4672[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4987233/>. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-15-2664.
- [44] DASHTI A, EBRAHIMI M, HADJATI J, et al. Dendritic cell based immunotherapy using tumor stem cells mediates potent antitumor immune responses[J]. *Cancer Lett*, 2016, 374(1): 175-185. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.01.021.
- [45] MCNEEL D G, DUNPHY E J, DAVIES J G, et al. Safety and immunological efficacy of a DNA vaccine encoding prostatic acid phosphatase in patients with stage Do prostate cancer[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(25): 4047-4054[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2734418/>. DOI:10.1200/JCO.2008.19.9968.
- [46] NISHIZAWA S, HIROHASHI Y, TORIGOE T, et al. HSP DNAJB8 controls tumor-initiating ability in renal cancer stem-like cells[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(11): 2844-2854. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3062.

- [47] Correction: Inhibition of TGF- β -receptor signaling augments the antitumor function of ROR1-specific CAR T-cells against triple-negative breast cancer[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000676corr1[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7316411/>. DOI:10.1136/jitc-2020-000676corr1.
- [48] 孟月生, 乔田奎. 嵌合抗原受体基因修饰T淋巴细胞治疗肺癌的研究进展和挑战[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(4): 392-397. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2021.04.012.
- [49] TOMULEASA C, FUJI S, BERCE C, et al. Chimeric antigen receptor T-cells for the treatment of B-cell acute lymphoblastic leukemia[J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 239[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5825894/>. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00239.
- [50] ZHU X K, PRASAD S, GAEDICKE S, et al. Patient-derived glioblastoma stem cells are killed by CD133-specific CAR T cells but induce the T cell aging marker CD57[J/OL]. *Oncotarget*, 2015, 6(1): 171-184[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4381586/>. DOI:10.18632/oncotarget.2767.
- [51] BEARD R E, ZHENG Z L, LAGISETTY K H, et al. Multiple chimeric antigen receptors successfully target chondroitin sulfate proteoglycan 4 in several different cancer histologies and cancer stem cells[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2014, 2: 25[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4155770/>. DOI: 10.1186/2051-1426-2-25.
- [52] MORGAN R A, JOHNSON L A, DAVIS J L, et al. Recognition of glioma stem cells by genetically modified T cells targeting EGFRvIII and development of adoptive cell therapy for glioma[J/OL]. *Hum Gene Ther*, 2012, 23(10): 1043-1053[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3472555/>. DOI: 10.1089/hum.2012.041.
- [53] BROWN C E, STARR R, AGUILAR B, et al. Stem-like tumor-initiating cells isolated from IL13R α 2 expressing gliomas are targeted and killed by IL13-zetakine-redirected T Cells[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(8): 2199-2209[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3578382/>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1669.
- [54] DENG Z L, WU Y H, MA W B, et al. Adoptive T-cell therapy of prostate cancer targeting the cancer stem cell antigen EpCAM[J/OL]. *BMC Immunol*, 2015, 16: 1[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4318439/>. DOI:10.1186/s12865-014-0064-x.
- [55] BÔLE-RICHARD E, FREDON M, BIICHLÉ S, et al. CD28/4-1BB CD123 CAR T cells in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm[J]. *Leukemia*, 2020, 34(12): 3228-3241. DOI:10.1038/s41375-020-0777-1.
- [56] VORA P, VENUGOPAL C, SALIM S K, et al. The rational development of CD133-targeting immunotherapies for glioblastoma[J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 26(6): 832-844.e6. DOI:10.1016/j.stem.2020.04.008.
- [57] JOHNSON D E, O'KEEFE R A, GRANDIS J R. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer[J/OL]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(4): 234-248[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5858971/>. DOI:10.1038/nrclinonc.2018.8.
- [58] HAN D F, YU T F, DONG N, et al. Napabucasin, a novel STAT3 inhibitor suppresses proliferation, invasion and stemness of glioblastoma cells[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 289[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6612138/>. DOI:10.1186/s13046-019-1289-6.
- [59] KIM B H, LEE H, PARK C G, et al. STAT3 inhibitor ODZ10117 suppresses glioblastoma malignancy and prolongs survival in a glioblastoma xenograft model[J/OL]. *Cells*, 2020, 9(3): E722[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7140655/>. DOI:10.3390/cells9030722.
- [60] SHI Y, GURYANOVA O A, ZHOU W C, et al. Ibrutinib inactivates BMX-STAT3 in glioma stem cells to impair malignant growth and radioresistance[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(443): eaah6816[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6431250/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.aah6816.
- [61] PINDIPROLU S K S S, CHINTAMANENI P K, KRISHNAMURTHY P T, et al. Formulation-optimization of solid lipid nanocarrier system of STAT3 inhibitor to improve its activity in triple negative breast cancer cells[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2019, 45(2): 304-313. DOI: 10.1080/03639045.2018.1539496.
- [62] PINDIPROLU S H, PINDIPROLU S K S S. CD133 receptor mediated delivery of STAT3 inhibitor for simultaneous elimination of cancer cells and cancer stem cells in oral squamous cell carcinoma[J]. *Med Hypotheses*, 2019, 129: 109241. DOI:10.1016/j.mehy.2019.109241.
- [63] KUMARI N, DWARAKANATH B S, DAS A, et al. Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(9): 11553-11572. DOI:10.1007/s13277-016-5098-7.
- [64] ZHOU Y X, LIN Z, ZHANG X Y, et al. First-line treatment for patients with advanced non-small cell lung carcinoma and high PD-L1 expression: pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 120[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6500047/>. DOI: 10.1186/s40425-019-0600-6.
- [65] KEILHOLZ U, MEHNERT J M, BAUER S, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic melanoma: phase 1b results from the JAVELIN Solid Tumor trial[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 12[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6335739/>. DOI:10.1186/s40425-018-0459-y.
- [66] HIRATA-NOZAKI Y, OHKURI T, OHARA K, et al. PD-L1-specific helper T-cells exhibit effective antitumor responses: new strategy of cancer immunotherapy targeting PD-L1 in head and neck squamous cell carcinoma[J/OL]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 207[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6585001/>. DOI:10.1186/s12967-019-1957-5.
- [67] ZHENG F, DANG J Z, ZHANG H Y, et al. Cancer stem cell vaccination with PD-L1 and CTLA-4 blockades enhances the eradication of melanoma stem cells in a mouse tumor model[J/OL]. *J Immunother*, 2018, 41(8): 361-368[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6128768/>. DOI:10.1097/CJI.0000000000000242.
- [68] ALMOZYAN S, COLAK D, MANSOUR F, et al. PD-L1 promotes OCT4 and Nanog expression in breast cancer stem cells by sustaining PI3K/AKT pathway activation[J/OL]. *Int J Cancer*, 2017, 141(7): 1402-1412[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5575465/>. DOI:10.1002/ijc.30834.
- [69] CLARA J A, MONGE C, YANG Y Z, et al. Targeting signalling

- pathways and the immune microenvironment of cancer stem cells - a clinical update[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(4): 204-232. DOI:10.1038/s41571-019-0293-2.
- [70] SMALLEY M, PIGGOTT L, CLARKSON R. Breast cancer stem cells: Obstacles to therapy[J]. *Cancer Lett*, 2013, 338(1): 57-62. DOI:10.1016/j.canlet.2012.04.023.
- [71] SUMAN S, DAS T P, DAMODARAN C. Silencing NOTCH signaling causes growth arrest in both breast cancer stem cells and breast cancer cells[J/OL]. *Br J Cancer*, 2013, 109(10): 2587-2596 [2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3833225/>. DOI:10.1038/bjc.2013.642.
- [72] ZANG S L, CHEN F, DAI J J, et al. RNAi-mediated knockdown of Notch-1 leads to cell growth inhibition and enhanced chemosensitivity in human breast cancer[J]. *Oncol Rep*, 2010, 23(4): 893-899. DOI:10.3892/or_00000712.
- [73] WANG X, SU D, QIN Z, et al. Identification of FOXN4 as a tumor suppressor of breast carcinogenesis via the activation of TP53 and deactivation of Notch signaling[J]. *Gene*, 2020, 722: 144057. DOI: 10.1016/j.gene.2019.144057.
- [74] SOSA IGLESIAS V, THEYS J, GROOT A J, et al. Synergistic effects of NOTCH/ γ -secretase inhibition and standard of care treatment modalities in non-small cell lung cancer cells[J/OL]. *Front Oncol*, 2018, 8: 460[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6234899/>. DOI:10.3389/fonc.2018.00460.
- [75] MESSERSMITH W A, SHAPIRO G I, CLEARY J M, et al. A phase I, dose-finding study in patients with advanced solid malignancies of the oral γ -secretase inhibitor PF-03084014[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(1): 60-67. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-0607.
- [76] SHEN S, XIA J X, WANG J. Nanomedicine-mediated cancer stem cell therapy[J]. *Biomaterials*, 2016, 74: 1-18. DOI:10.1016/j.biomaterials.2015.09.037.
- [77] ZHAO C, CHEN A, JAMIESON C H, et al. Hedgehog signalling is essential for maintenance of cancer stem cells in myeloid leukaemia [J/OL]. *Nature*, 2009, 458(7239): 776-779[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2946231/>. DOI: 10.1038/nature07737.
- [78] THAYER S P, DI MAGLIANO M P, HEISER P W, et al. Hedgehog is an early and late mediator of pancreatic cancer tumorigenesis[J/OL]. *Nature*, 2003, 425(6960): 851-856[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3688051/>. DOI:10.1038/nature02009.
- [79] ZEILSTRA J, JOOSTEN S P, DOKTER M, et al. Deletion of the WNT target and cancer stem cell marker CD44 in Apc(Min⁺) mice attenuates intestinal tumorigenesis[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(10): 3655-3661. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-07-2940.
- [80] HALLETT R M, KONDRATYEV M K, GIACOMELLI A O, et al. Small molecule antagonists of the Wnt/ β -catenin signaling pathway target breast tumor-initiating cells in a Her2/Neu mouse model of breast cancer[J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33976[2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3314694/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0033976.

[收稿日期] 2021-01-18

[修回日期] 2021-05-26

[本文编辑] 党瑞山