

肿瘤干细胞在结直肠癌中的研究进展

高雅媚^{1,2}, 贾漪涛^{2*}

1.河北医科大学研究生学院, 河北 石家庄 050017

2.河北省人民医院 肿瘤三科, 河北 石家庄 050051

【摘要】 结直肠癌是全世界最常见的癌症之一,大部分患者最终出现局部复发或转移,放疗、化疗效果均不理想。因此,寻找可以指导结直肠癌临床治疗的新策略成为亟待解决的问题。近年来,肿瘤干细胞作为癌症治疗的新兴靶点,日渐受到人们的关注。肿瘤干细胞是肿瘤异质性的来源,具有快速增殖以及分化为肿瘤细胞的能力。其在分子及表型上明显不同于其他肿瘤细胞,在结直肠癌的复发、转移和耐药中发挥着重要作用,本文就该领域的研究进展进行综述。

【关键词】 肿瘤干细胞; 结直肠癌; 信号通路; 肿瘤微环境; 代谢重编程; 靶向治疗

Progress in research of cancer stem cells in colorectal cancer

Gao Yamei^{1,2}, Jia Yitao^{2*}

1. Graduate College Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei, China

2. Third Department of Oncology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei, China

【Abstract】 Colorectal cancer is one of the most common cancers in the world, most patients eventually develop local recurrence or metastasis. The therapeutic effect of radiotherapy or chemotherapy is not satisfactory. Therefore, seeking for new strategies which can be applied to clinical treatment of colorectal cancer has become an urgent problem. In recent years, cancer stem cells, as an emerging therapeutic target of cancer, have received increasing attention. Cancer stem cells are a source of tumor heterogeneity, which have the ability to rapidly proliferate and differentiate into tumor cells. Furthermore, Cancer stem cells are obviously different from other tumor cells in molecular and phenotype, and play an important role in the recurrence, metastasis and drug resistance of colorectal cancer. This article reviews the research field.

【Key words】 Cancer stem cells; Colorectal cancer; Signaling pathways; Tumor microenvironment; Metabolic reprogramming; Targeted therapy

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的消化道恶性肿瘤,其发生发展受到遗传、生活方式、环境等综合因素的影响。在全球癌症中,CRC的发病率为10.2%,位于第3位;死亡率为9.2%,位于第2位^[1]。多项研究表明,CRC的常规治疗手段如化疗、放疗效果并不理想,可能与其无法根除肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)有关^[2]。CSCs不仅可以转变为癌细胞,而且对放化疗具有抵抗力,刺激并维持肿瘤细胞的生长、加速肿瘤的进展和转移,导致肿瘤治疗后复发,与患者的预后不良有密切关系^[3,4]。因此,深入了解CSCs的生物学特点及其在CRC治疗中的应用,成为人们密切关注的问题。近年来,研究发现CSCs中信号通路、肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)以及代谢异常的改变在CRC发生发展中扮演着极其重要的角色,本

文就这一研究领域进行综述。

1 概述

早在1959年,Makino等^[5]提出肿瘤细胞可能起源于CSCs的假说;直到1997年,Dick等^[6]分离出了人急性髓系白血病干细胞,首次证明了CSCs的存在。目前,已成功地在多种实体瘤中鉴定出了CSCs,如CRC、乳腺癌、肺癌等^[4]。研究表明,CSCs是由正常干细胞或祖细胞的表观遗传突变产生的。虽然在肿瘤中的所占比例不足0.1%,但能产生大量的祖细胞,可能是肿瘤休眠的基础^[7]。CSCs一方面具有无限增殖、自我更新、多向分化的能力,另一方面分泌免疫抑制性细胞因子如转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-10和IL-13,诱发肿瘤细胞的免疫逃逸^[4,8]。CRC-CSCs主要来源于肠道隐窝基底部的肠道干细胞^[9]。许多细胞表面标志物可以被用来识别CRC-CSCs如G蛋白偶联受体5

第一作者:高雅媚,硕士研究生,E-mail:1135694675@qq.com

*通信作者:贾漪涛,主任医师,E-mail:jiayitao99@163.com

(leucine-rich repeat containing G protein-coupled receptor 5, LGR5)、上皮细胞黏附分子(epithelial cellular adhesion molecule, EpCAM)、CD133、CD44、CD24等^[2]。

2 CSCs 相关信号通路

CSCs 的自我更新、无限增殖的能力,主要归因于3种不同的信号通路:Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)、Notch 和 Hedgehog 信号通路。

2.1 Wnt/ β -catenin 信号通路 作为经典的 Wnt 信号通路,Wnt/ β -catenin 被认为是 CSCs 自我更新的一条关键途径,在 CRC 的发生发展中起着重要作用^[11]。Wnt 蛋白可与细胞表面跨膜受体 Frizzled 和低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6 (low-density lipoprotein receptor-related protein 5/6, LRP5/6)结合,破坏下游 Axin/GSK-3/APC 蛋白质复合物的稳定性,进而阻止细胞内信号分子 β -catenin 的降解。细胞质中的部分 β -catenin 进入细胞核并与其他转录因子如淋巴增强因子/T-细胞因子(lymphoid enhancer factor/ T cell factor, LEF/TCF)相互作用,引起下游靶基因 c-Myc 和 cyclin D 的表达,参与细胞增殖、运动、分化、自我更新和 CRC 发展^[11-13]。

研究发现,将 Wnt 蛋白高表达与低表达的 CSCs 分别注射到小鼠体内后,前者小鼠体内形成的肿瘤数目更多^[14]。一项体外实验证实,天然抗癌药物槲皮素通过抑制 Wnt 途径的关键靶基因 c-Myc 和 cyclinD 抑制 CRC-CSCs 增殖并诱导其凋亡^[15]。同时,Frizzled 受体抑制剂如 OMP18R5 和 OMP-54F28 正处于 I 期临床试验阶段^[16]。最近一项研究发现,肿瘤坏死因子- α 诱导蛋白 8 样-1 (tumor necrosis factor- α -induced protein 8-like 1, TIPE1) 可通过促进 β -catenin 降解,进而抑制 CRC-CSCs 的干细胞特性及结肠癌细胞的增殖^[17]。因此,靶向 Wnt 信号通路中不同的组分有望用于 CRC 的治疗。

2.2 Notch 信号通路 Notch 信号通路在胚胎发生、细胞增殖、分化、凋亡以及干细胞存活过程中,扮演着调节相邻细胞间通讯的角色。哺乳动物 Notch 信号通路由 4 种 Notch 受体(Notch1、Notch2、Notch3 和 Notch4)、5 种 Notch 配体(Jagged1、Jagged2、Delta-like1、Delta-like3、Delta-like4)和细胞内效应器分子三部分组成。当 Notch 配体与相邻细胞受体结合后,受体在 γ -分泌酶等催化下,胞内区域活化并进入细胞核与转录调控因子结合,诱导下游靶基因的表达^[18]。此信号通路在 CRC-CSCs 中处于激活状态^[19]。

目前,靶向 CSCs 中的 Notch 信号通路治疗 CRC 的药物尚处于研发阶段,还未取得理想的临床试验结果。如在 I 期临床试验阶段,Delta-like4 抗体依诺库单抗(enoticumab)治疗 CRC 的效果有限,相关不良反应如高血压、心力衰竭也较为明显^[20]。 γ -分泌酶抑制剂 RO4929097 在 II 期临床试验阶段并没有显示出治疗晚期 CRC 良好的疗效^[21]。因此开发新型 Notch 通路抑制对结直肠癌的治疗具有重要意义。

2.3 Hedgehog 信号通路 Hedgehog 信号通路最初是在普通果蝇中被发现的,是一种高度保守地从细胞膜到细胞核的信号传递途径,在胚胎发育、上皮间质转化中起重要作用。活化的 Hh 配体与靶细胞膜上的 2 种受体 PTCH (patched)和 SMO(smoothened)结合后,SMO 蛋白被释放活化并进一步激活转录因子 Gli 基因家族,包括 Gli1、Gli2 和 Gli3。Gli1、Gli2 随后进入细胞核启动下游目标基因的表达,发挥信号转导作用^[22]。Hh 信号通路在 CRC-CSCs 和结肠癌细胞中均处于活化状态,不仅对 CRC-CSCs 的存活和自我更新至关重要,还可促进肿瘤细胞的增殖和侵袭,参与肿瘤的进展^[23,24]。

据报道,SMO 蛋白抑制剂维莫德吉(vismodegib, GDC-0449)是首个批准用于抗癌治疗的 Hh 抑制剂,可以削弱 CRC-CSCs 的增殖和分化能力^[22]。然而,在一项 II 期临床试验阶段,vismodegib 不能提高晚期 CRC 标准治疗的疗效^[25]。另有研究发现,在 I 期临床试验阶段,口服 SMO 蛋白抑制剂 TAK441 治疗转移性 CRC 患者显示了初步的抗肿瘤活性,病情趋于稳定的患者占 11.11%^[26]。此外,Chen 等^[27]开发出能有效诱导细胞凋亡的新型 SMO 蛋白抑制剂 Hh003,体外和体内实验显示其具有较强的抑制 CRC 生长的作用。Yang 等^[28]发现, Gli1 抑制剂 GANT61 可抑制结肠癌细胞的增殖。因此,抑制 Hh 信号通路可成为治疗 CRC 的新途径。

除上述几种信号通路外,TGF- β 、IL-4 等信号通路在 CRC-CSCs 的增殖、自我更新、侵袭、转移、耐药相关调控中也起到一定作用^[29-30]。阻断 CRC-CSC 中的信号转导,对 CRC 的治疗具有重要意义。

3 CSCs 与肿瘤微环境

肿瘤微环境中的细胞如癌症相关成纤维细胞(cancer associated fibroblast, CAF)、骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)、树突状细胞(dendritic cell, DC)和多种细胞因子如转化生长因子- β (transforming grow factor- β , TGF- β)、核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、IL-6、IL-8 以及缺氧等因素在调节 CSCs 功能方面发挥着关键作用^[2,29]。CAFs 参与癌细胞的去分化,并分泌含有 lncRNA H19 的外泌体从而促进 CRC-CSCs 的成球和致瘤能力,阻断外泌体分泌后可抑制 CRC-CSCs 的克隆特性,减少其数目^[31]。CAFs 还能够通过招募免疫抑制细胞如调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)促进 TME 介导的肿瘤细胞免疫耐受。MSCs 不仅可以分化为 CAFs,还可以分泌 IL-6、IL-8 等细胞因子,增强癌细胞的侵袭性及 CRC-CSCs 的干细胞特性^[3]。DC 是抗原提呈细胞,能够激活初始 T 淋巴细胞,诱导免疫应答。体外实验表明,从结直肠癌患者肿瘤组织中分离出的 CSCs 可抑制 DC 的功能并和 DC 的数量呈负相关^[32]。因此,DC 刺激幼稚 T 淋巴细胞增殖分化能力也会受到抑制。

CSCs 可能位于肿瘤微环境的缺氧区,缺氧诱导因子

(hypoxia inducible factor, HIF)与CSCs的存活有关^[6]。Wnt和Notch通路在内的CSCs信号通路在缺氧的TME中被激活^[3]。此外,在TME中,CSCs表达高水平的程序性死亡配体1(programmed death ligand 1,PD-L1),该配体与程序性死亡受体1(programmed cell death protein 1,PD-1)结合抑制T细胞的功能。CSCs还可通过向TME分泌多种细胞因子,如TGF- β 、IL-4、IL-10和IL-13,对免疫细胞产生抑制作用,从而获得免疫逃逸^[33]。此外,CSCs可以通过低表达主要组织相容性复合体-I(major histocompatibility complex class I, MHC-I)来逃避细胞毒性T淋巴细胞介导的杀伤作用^[34]。

CSCs需要依赖TME才能生存,我们有可能通过持续清除CSCs,同时改善肿瘤免疫抑制性微环境达到治疗癌症的目的。西罗株单抗(sibrotuzumab)可识别CAF特异性表面蛋白FAP,靶向诱导CAF细胞凋亡,目前,其对CRC的治疗正处于临床试验阶段。姜黄素作为草药制剂,可减少肿瘤微环境中IL-1、IL-6、IL-8的释放,抑制CSCs的生长,增加CRC-CSCs对5-氟尿嘧啶的化疗敏感性。但是其生物利用度低,极大地影响了其临床应用^[3]。缺氧是肿瘤微环境的重要特征,研究发现,HIF抑制剂吡啶黄素可以抑制肠癌移植瘤的生长及转移^[35]。Zhou等^[36]发现丹参酮IIA不仅降低HIF-1 α 的表达还可以抑制人CRC血管内皮生长因子和成纤维细胞生长因子的分泌,在CRC患者的治疗中具有潜在应用价值。

4 CSCs的代谢调节

代谢重编程是恶性肿瘤的标志之一,CSCs的增殖、分化等对能量的需求也离不开代谢重编程。CSCs具有代谢异质性,这与肿瘤类型和微环境的差异有关。虽然目前关于CSCs的代谢特征仍存在争议,但有研究已经证实,有氧糖酵解、氨基酸及脂质代谢的异常与CRC-CSCs的干细胞特性密不可分。

4.1 有氧糖酵解 有氧糖酵解又称为Warburg效应,即在氧气充足的情况下,肿瘤细胞仍优先利用糖酵解供能。但对于CSCs而言,是否利用糖酵解或氧化磷酸化仍然是一个有争论的问题。与大多数癌细胞相比,CSCs具有更高的糖酵解活性。一项体外实验发现,相比较于结肠癌细胞,CRC-CSCs利用糖酵解可产生更多的ATP^[37]。此外,CRC-CSCs高表达ATP依赖的ATP结合盒(ATP-binding cassette, ABC)转运蛋白ABCG2,可以将细胞内多种化合物运送到细胞外,与肿瘤的化疗耐药性密不可分^[38]。最近一项研究发现腺苷酸激酶hCINAP能通过提高糖酵解水平来促进CRC-CSCs的干性维持、迁移能力及对化疗药物的不敏感性^[39]。hCINAP的小分子抑制剂或单克隆抗体治疗CRC具有潜在的临床应用价值。

4.2 氨基酸代谢 氨基酸是参与代谢的营养物质,在CSCs的自我更新、化疗耐药等中发挥着关键作用。Wu等^[40]发现,赖氨酸分解代谢产生乙酰辅酶A,触发LRP6酪

氨酸磷酸化,进而激活Wnt信号并促进CRC-CSCs的自我更新及肝转移。此外,谷氨酸可介导CRC-CSCs的存活,与CRC肝转移及耐药性有关。色氨酸代谢可产生一种具有免疫抑制作用的犬尿氨酸,干预色氨酸代谢可增强肿瘤免疫应答,但其能否降低CSCs的耐药性还有待进一步研究。此外,代谢组学分析显示,柠檬酸循环、半胱氨酸和蛋氨酸代谢所涉及的酶和代谢产物的水平在CRC-CSCs中均发生了改变,这些代谢酶和代谢产物可作为结直肠癌诊断和预后的生物标志物^[41]。最近一项研究发现,结肠癌细胞HT29对二甲双胍敏感,而结肠癌细胞SW620对其产生了耐药性,进一步研究发现,与HT29衍生的CSCs相比,SW620衍生的CSCs中氨基酸转运载体2(amino-acid transporter 2,ASCT2)表达更高,敲除ASCT2可增强二甲双胍对CSCs的抑制作用^[42]。因此,靶向氨基酸代谢克服CRC-CSCs的耐药性,可为CRC治疗提供新策略。

4.3 脂质代谢 有证据表明CSCs中存在较高的脂质含量,而与癌症的起源无关^[43]。最近有报道称CRC-CSCs高度依赖脂质代谢逃避不利环境影响,并通过异常脂质代谢维持自身存活,满足自身能量需求,最终导致肿瘤进展。CRC-CSCs中脂质含量、脂质不饱和度、脂肪酸合成率、 β -氧化均有所升高^[44]。脂滴作为细胞脂类代谢的细胞器,在CRC-CSCs中的数量与其致瘤性和克隆潜能成正比;并可通过隔离有毒脂质从而避免一些物质对细胞产生毒性作用,促进癌症发生发展^[45]。

此外,脂质代谢的一些关键酶,硬脂酰辅酶A去饱和酶1(stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1)和3-羟基-3-甲基葡萄糖基辅酶A还原酶(3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase,HMG-CoAR)在CSCs的存活中也发挥着重要作用。SCD1是CSCs的调节因子,在CRC-CSCs中高表达,其可以将饱和脂肪酸变为去饱和脂肪酸进而维持肿瘤细胞增殖。体外实验表明,白桦酸抑制SCD1进而诱导CRC-CSCs细胞凋亡,增加对顺铂化疗敏感性。HMG-CoAR在CSCs的自我更新及存活中起着积极而重要的作用,他汀类药物可与HMG-CoAR结合进而抑制CRC-CSCs的增殖^[46]。因此,利用HMG-CoA抑制剂减少脂质含量,对清除CRC-CSCs具有重要意义。

5 结论及展望

CSCs是肿瘤细胞的一个特殊而重要的亚群,与肿瘤的进展、复发和转移密切相关。因此,靶向CSCs治疗CRC具有重大临床应用前景,但仍面临许多挑战。一方面,由于肿瘤细胞具有高度异质性,CSCs表面标志物的特异性较差,目前尚不能用来准确识别CRC-CSCs。另一方面,靶向CSCs信号通路的抑制剂也不具有特异性,CSCs中葡萄糖糖、氨基酸、脂质代谢差异调节的具体机制和意义尚未明确。因此,对CSCs的认识和研究还有待进一步深入,寻找靶向CRC-CSCs的新型特异性药物如CSC-DC疫苗等具有广阔的前景。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] PARIZADEH SM, JAFARZADEH-ESFEHANI R, HASSANIAN SM, et al. Targeting cancer stem cells as therapeutic approach in the treatment of colorectal cancer [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2019, 110: 75-83.
- [3] JAHANAFROOZ Z, MOSAFER J, AKBARI M, et al. Colon cancer therapy by focusing on colon cancer stem cells and their tumor microenvironment [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(5): 4153-4166.
- [4] ZHANG J, LI Q, CHANG AE. Immunologic Targeting of Cancer Stem Cells[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2019, 28(3): 431-445.
- [5] MAKINO S. The role of tumor stem-cells in regrowth of the tumor following drastic applications [J]. *Acta Unio Int Contra Cancrum*, 1959, 15(Suppl 1): 196-198.
- [6] BONNET D, DICK JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell[J]. *Nat Med*, 1997, 3(7): 730-737.
- [7] VISWESWARAN M, ARFUSO F, WARRIER S, et al. Aberrant lipid metabolism as an emerging therapeutic strategy to target cancer stem cells[J]. *Stem Cells*, 2020, 38(1): 6-14.
- [8] SCHATTON T, FRANK MH. Antitumor immunity and cancer stem cells[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1176: 154-169.
- [9] CUI S, CHANG PY. Current understanding concerning intestinal stem cells [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(31): 7099-7110.
- [10] ZEUNER A, TODARO M, STASSI G, et al. Colorectal cancer stem cells: from the crypt to the clinic [J]. *Cell Stem Cell*, 2014, 15(6): 692-705.
- [11] PLAKS V, KONG N, WERB Z. The cancer stem cell niche: how essential is the niche in regulating stemness of tumor cells [J]. *Cell Stem Cell*, 2015, 16(3): 225-238.
- [12] SCHUIJERS J, MOKRY M, HATZIS P, et al. Wnt-induced transcriptional activation is exclusively mediated by TCF/LEF [J]. *EMBO J*, 2014, 33(2): 146-156.
- [13] PATEL S, ALAM A, PANT R, et al. Wnt Signaling and Its Significance Within the Tumor Microenvironment: Novel Therapeutic Insights[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2872.
- [14] BASU S, HAASE G, BEN-ZE'EV A. Wnt signaling in cancer stem cells and colon cancer metastasis[J]. *F1000Res*, 2016, 5: F1000 Faculty Rev-699.
- [15] VADDE R, RADHAKRISHNAN S, REDDIVARI L, et al. Triphala Extract Suppresses Proliferation and Induces Apoptosis in Human Colon Cancer Stem Cells via Suppressing c-Myc/Cyclin D1 and Elevation of Bax/Bcl-2 Ratio [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 649263.
- [16] PATEL S, ALAM A, PANT R, et al. Wnt Signaling and Its Significance Within the Tumor Microenvironment: Novel Therapeutic Insights[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2872.
- [17] YE T, YANG B, WANG C, et al. TIPE1 impairs stemness maintenance in colorectal cancer through directly targeting beta-catenin[J]. *Carcinogenesis*, 2020, 41(1): 25-35.
- [18] HORI K, SEN A, ARTAVANIS-TSAKONAS S. Notch signaling at a glance[J]. *J Cell Sci*, 2013, 126(Pt 10): 2135-2140.
- [19] SIKANDAR SS, PATE KT, ANDERSON S, et al. NOTCH signaling is required for formation and self-renewal of tumor-initiating cells and for repression of secretory cell differentiation in colon cancer[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(4): 1469-1478.
- [20] CHIOREAN EG, LORUSSO P, STROTHER RM, et al. A Phase I First-in-Human Study of Enoticumab (REGN421), a Fully Human Delta-like Ligand 4 (Dll4) Monoclonal Antibody in Patients with Advanced Solid Tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(12): 2695-2703.
- [21] STROSBERG JR, YEATMAN T, WEBER J, et al. A phase II study of RO4929097 in metastatic colorectal cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(7): 997-1003.
- [22] SKODA AM, SIMOVIC D, KARIN V, et al. The role of the Hedgehog signaling pathway in cancer: A comprehensive review [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2018, 18(1): 8-20.
- [23] SHIRMOHAMADI M, EGHBALI E, NAJJARY S, et al. Regulatory mechanisms of microRNAs in colorectal cancer and colorectal cancer stem cells [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(2): 776-789.
- [24] VARNAT F, DUQUET A, MALERBA M, et al. Human colon cancer epithelial cells harbour active HEDGEHOG-GLI signalling that is essential for tumour growth, recurrence, metastasis and stem cell survival and expansion[J]. *EMBO Mol Med*, 2009, 1(6-7): 338-351.
- [25] BERLIN J, BENDELL JC, HART LL, et al. A randomized phase II trial of vismodegib versus placebo with FOLFOX or FOLFIRI and bevacizumab in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(1): 258-267.
- [26] GOLDMAN J, ECKHARDT SG, BORAD MJ, et al. Phase I dose-escalation trial of the oral investigational Hedgehog signaling pathway inhibitor TAK-441 in patients with advanced solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(5): 1002-1009.
- [27] CHEN Q, ZHANG H, WU M, et al. Discovery of a potent hedgehog pathway inhibitor capable of activating caspase8-dependent apoptosis[J]. *J Pharmacol Sci*, 2018, 137(3): 256-264.
- [28] YANG Z, ZHANG C, QI W, et al. GLI1 promotes cancer stemness through intracellular signaling pathway PI3K/Akt/NFkappaB in colorectal adenocarcinoma [J]. *Exp Cell Res*, 2018, 373(1-2): 145-154.
- [29] NAKANO M, KIKUSHIGE Y, MIYAWAKI K, et al. Dedifferentiation process driven by TGF-beta signaling enhances stem cell properties in human colorectal cancer[J]. *Oncogene*, 2019, 38(6): 780-793.

- [30] TODARO M, ALEA MP, DI SAB, et al. Colon cancer stem cells dictate tumor growth and resist cell death by production of interleukin-4[J]. *Cell Stem Cell*, 2007, 1(4): 389-402.
- [31] HU Y, YAN C, MU L, et al. Fibroblast-Derived Exosomes Contribute to Chemoresistance through Priming Cancer Stem Cells in Colorectal Cancer [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0125625.
- [32] SZARYNSKA M, OLEJNICZAK A, KOBIELA J, et al. Cancer stem cells as targets for DC-based immunotherapy of colorectal cancer[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12042
- [33] CLARA JA, MONGE C, YANG Y, 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.
- [34] MORRISON BJ, STEEL JC, MORRIS JC. Reduction of MHC-I expression limits T-lymphocyte-mediated killing of Cancer-initiating cells[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 469.
- [35] SHAY JE, IMTIYAZ HZ, SIVANAND S, et al. Inhibition of hypoxia-inducible factors limits tumor progression in a mouse model of colorectal cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35(5): 1067-1077.
- [36] ZHOU L, SUI H, WANG T, et al. Tanshinone IIA reduces secretion of proangiogenic factors and inhibits angiogenesis in human colorectal cancer[J]. *Oncol Rep*, 2020, 43(4): 1159-1168.
- [37] LAI HT, CHIANG CT, TSENG WK, et al. GATA6 enhances the stemness of human colon cancer cells by creating a metabolic symbiosis through upregulating LRH-1 expression [J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(6):1327-1347.
- [38] CIANCIOSI D, FORBES-HERNANDEZ TY, ANSARY J, et al. Phenolic compounds from Mediterranean foods as nutraceutical tools for the prevention of cancer: The effect of honey polyphenols on colorectal cancer stem-like cells from spheroids [J]. *Food Chem*, 2020, 325: 126881.
- [39] JI Y, YANG C, TANG Z, et al. Adenylate kinase hCINAP determines self-renewal of colorectal cancer stem cells by facilitating LDHA phosphorylation [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15308.
- [40] WU Z, WEI D, GAO W, et al. TPO-Induced Metabolic Reprogramming Drives Liver Metastasis of Colorectal CancerCD110+Tumor-Initiating Cells [J]. *Cell Stem Cell*, 2015, 17(1): 47-59.
- [41] CHEN KY, LIU X, BU P, et al. A metabolic signature of colon cancer initiating cells [J]. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2014, 2014: 4759-4762.
- [42] KIM JH, LEE KJ, SEO Y, et al. Effects of metformin on colorectal cancer stem cells depend on alterations in glutamine metabolism[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 409-421.
- [43] KIM WY. Therapeutic targeting of lipid synthesis metabolism for selective elimination of cancer stem cells [J]. *Arch Pharm Res*, 2019, 42(1):25-39.
- [44] VISWESWARAN M, ARFUSO F, WARRIER S, et al. Aberrant lipid metabolism as an emerging therapeutic strategy to target cancer stem cells[J]. *Stem Cells*, 2020, 38(1): 6-14.
- [45] TIRINATO L, LIBERALE C, DI FS, et al. Lipid droplets: a new player in colorectal cancer stem cells unveiled by spectroscopic imaging[J]. *Stem Cells*, 2015, 33(1): 35-44.
- [46] MANCINI R, NOTO A, PISANU ME, et al. Metabolic features of cancer stem cells: the emerging role of lipid metabolism[J]. *Oncogene*, 2018, 37(18): 2367-2378.