

肿瘤干细胞在肿瘤中的分布规律与临床关联

何雁灵, 吕炯*

浙江大学医学院附属第一医院口腔颌面外科, 浙江 杭州

收稿日期: 2026年4月7日; 录用日期: 2026年4月28日; 发布日期: 2026年5月8日

摘要

肿瘤干细胞(CSCs)是肿瘤内部存在的具有自我更新与分化潜能的细胞亚群, 它们促进肿瘤的复发转移与治疗抵抗。本文综述了肿瘤干细胞在肿瘤组织内部的部分特征与其分布影响因素, 以及分布特征与临床预后的相关研究。研究表明肿瘤干细胞的分布与肿瘤的缺氧等微环境相关, 也存在着不同的信号通路调控网络维持其干性, 同时, 肿瘤干细胞的分布规律与临床预后确有相关。尽管现有研究取得进展, 但是多数研究关注肿瘤干细胞数量的富集分布特征, 仍存在缺乏空间维度信息分析的局限。未来, 随着空间组学、人工智能等新技术的发展和运用, 我们对肿瘤干细胞的认知也将更加深入, 为临床个性化分层治疗提供理论依据。

关键词

肿瘤干细胞, 空间异质性, 临床预后

Distribution Patterns and Clinical Associations of Cancer Stem Cells in Tumors

Yanling He, Jiong Lyu*

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou Zhejiang

Received: April 7, 2026; accepted: April 28, 2026; published: May 8, 2026

Abstract

Cancer Stem Cells (CSCs) are a subpopulation of cells within tumors that possess the potential for

*通讯作者。

self-renewal and differentiation. They drive tumor recurrence, metastasis, and therapeutic resistance. This paper reviews several characteristics of cancer stem cells within tumor tissues, factors influencing their distribution, and research on the correlation between their distribution patterns and clinical prognosis. Studies have shown that the distribution of CSCs is associated with the tumor microenvironment, such as hypoxia. Various signaling pathways and regulatory networks also function to maintain their stemness. Meanwhile, the distribution patterns of CSCs are indeed correlated with clinical prognosis. Although progress has been made in existing research, most studies focus on the enrichment and quantitative distribution of CSCs, which is limited by the lack of spatial dimension analysis. In the future, with the development and application of new technologies including spatial omics and artificial intelligence, our understanding of cancer stem cells will be further deepened, providing a theoretical basis for personalized and stratified clinical therapy.

Keywords

Cancer Stem Cells, Spatial Heterogeneity, Clinical Prognosis

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)是指存在于肿瘤组织中的一小部分具有自我更新、多向分化及持续增殖潜能的细胞亚群[1]。与正常成体干细胞相似, CSCs 具备干性特征, 但其功能状态常呈现异常活化, 被认为是驱动肿瘤发生、化疗耐药及疾病复发的关键因素。与正常成体干细胞不同的是, 普通成体干细胞一般处于休眠状态, 只有当需要其再生时才发挥其分化潜能, 而 CSCs 总是保持着活越的状态[2]。CSCs 具有抵抗凋亡及促进肿瘤转移的生物学特征, 大量研究表明, 其可以在多种常用的肿瘤治疗中存活, 成为肿瘤复发与转移的根源[3]。与正常干细胞相同, CSCs 也存在于特定的, 由成纤维细胞、免疫细胞、细胞因子、细胞外基质、及非 CSC 的中性粒细胞等组成的特殊肿瘤微环境中(Tumor Microenvironment, TME), 被称为肿瘤干细胞龛(CSC Niche) [4]。CSCs 与龛中其他细胞及细胞因子相互作用, 以此维持 CSCs 的干性。深入了解 CSCs 的分布规律及与周围细胞间的关系是消除 CSCs 从而达到治愈肿瘤的有效途径。因此, 研究 CSCs 的分布及其微环境, 对于深入理解肿瘤的发生发展机制, 发现新的治疗策略具有重要的意义。

2. 肿瘤干细胞在不同肿瘤中的分布规律

作为驱动肿瘤侵袭、耐药与复发的关键细胞亚群, CSCs 的精准定位与清除已成为改善治疗预后的核心挑战。研究表明, CSCs 在肿瘤组织中的分布并非随机, 而是遵循特定的空间规律。因此, 解析这一分布特征, 对于揭示其生物学功能及开发针对性治疗策略具有重要意义。

2.1. 实体瘤中 CSCs 的分布特征

在实体肿瘤中, CSCs 的分布模式与肿瘤组织的机械特性相关。研究表明, 肿瘤基质的硬度变化影响着肿瘤的生物行为[5]。在对肿瘤组织的力学异质性, 尤其是对肝癌干细胞(Liver Cancer Stem Cells, LCSCs)的研究中表明, 肿瘤环境的物理差异, 如刚度、弹性的差异与肿瘤进展之间可以相互作用, 基质的硬度可调节 LCSCs 干性, 刚性的基质可显著增强 LCSCs 干性, 提高其致瘤能力[6]。同时, 肝癌组织

的机械异质性与肿瘤干细胞分布表现出一致性[7]。类似现象在其他实体瘤中亦有报道。例如, 乳腺肿瘤中出现纤维化病灶的患者常预后不良, 而肾肿瘤内部的纤维化进程也与肾癌的进展密切相关[8] [9]。有研究指出, 肿瘤基质硬度的提升通过激活 Yes 相关蛋白, 从而促进干细胞迁移和有氧糖酵解[6]。所以, 靶向基质硬度或许能够抑制肿瘤干细胞的活性, 进而遏制肿瘤的发展。

与肿瘤中心相比, 肿瘤干细胞通常倾向分布在肿瘤组织的进展前沿[10]。与肿瘤中心不同, 肿瘤侵袭前沿的微环境为 CSCs 的生存提供了更加有利的条件。在此微环境中富含大量促进干性维持、肿瘤侵袭和血管生成的相关因子, 可以维持 CSCs 的干性特征, 促进肿瘤的侵袭性行为[11] [12]。肿瘤侵袭前沿是肿瘤与正常组织之间的动态交界处, 氧气及营养物质的梯度分布, 使这种微环境能够诱导肿瘤细胞的可塑性, 使肿瘤细胞向干细胞方向分化。同时, 侵袭前沿不仅分布着肿瘤细胞, 还存在多种非肿瘤细胞成分, 如肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)可通过重塑细胞外基质、分泌促侵袭因子等途径, 显著增强肿瘤的局部侵袭能力[13]。

在实体肿瘤生长过程中, 当快速细胞增殖导致肿瘤生长速率超过新生血管供氧能力时, 恶性肿瘤内部常会出现缺氧区域。许多研究表明, CSC 倾向定植于这些缺氧区域, 并获得更强的侵袭能力以及更明显的干细胞表型[14]。缺氧微环境可使缺氧诱导因子 HIF-1 α 和 HIF-2 α 表达升高, 从而促进 CSCs 的干性维持, 增强 CSCs 的自我更新及生存能力[15]。在神经胶质瘤研究中发现, 缺氧可以上调肿瘤细胞 C3a 受体的表达, 在缺氧条件下增强胶质瘤细胞的增殖[16]。同时, 缺氧诱导因子不仅可以维持 CSCs 的干性特征, 还可诱导上皮-间充质转化(EMT)过程, 从而促进 CSCs 的侵袭行为[17]。而且越来越多的证据表明, 受缺氧微环境影响的 CSCs 在很大程度上与肿瘤的耐药性与复发相关[18]。因此, 缺氧区域塑造了 CSCs 的有利微环境, 有助于其在肿瘤中的生存与扩散, 在肿瘤发展过程中发挥着重要作用, 也为肿瘤的治疗策略提供了潜在的干预靶点。

2.2. 血液系统肿瘤中 CSCs 的分布规律

血液系统肿瘤干细胞(Hematologic Cancer Stem Cells, HCSCs)是驱动白血病、淋巴瘤等血液肿瘤发生、复发及耐药的核心细胞亚群。研究表明, HCSCs 的分布规律与骨髓造血微环境密切相关, 而且在不同类型的血液肿瘤中呈现出显著异质性[19]。

在白血病中, HCSCs 主要定植于骨髓造血龛, 尤其富集于血管周围龛与骨内膜龛, 通过与基质细胞、细胞因子及细胞外基质的相互作用维持干性与自我更新能力。急性髓系白血病的 HCSCs 多分布于骨髓 CD34⁺细胞群中, 部分亚型患者可在外周血中检测到少量循环 HCSCs [20], 其数量与疾病进展及转移潜能呈正相关。慢性髓系白血病的 HCSCs 则主要滞留于骨髓, 对酪氨酸激酶抑制剂表现出耐药性[21]。在淋巴瘤中, HCSCs 的分布具有组织特异性。霍奇金淋巴瘤的肿瘤干细胞样细胞多聚集于淋巴结滤泡区的特定微环境中[22], 其分布范围与肿瘤侵袭性相关。治疗干预可使 HCSCs 分布重塑, 微环境的破坏会促进恶性肿瘤的发生和进展, 同时也有助于其对药物治疗产生耐药性[23], 逃逸药物杀伤, 成为复发的“种子细胞”。

所以, HCSCs 以骨髓造血龛为核心分布区域, 不同血液肿瘤的 HCSCs 在组织定位、细胞表型及循环特性上存在差异, 其分布规律为靶向 HCSCs 的治疗提供了关键靶点, 也为临床评估疾病预后提供了重要参考。

3. 影响 CSCs 分布因素

3.1. 肿瘤微环境的调控作用

缺氧是肿瘤微环境的最具代表性的特征之一。由于肿瘤的不受调控地快速生长, 其对氧气的需求急剧增加, 而肿瘤内部的血液供应不足, 从而限制了氧气供应, 导致实体肿瘤微环境呈现出一种缺氧状态

[24]。实体肿瘤通常具有多个缺氧区域, 非均匀地分布在肿瘤内部, 这些区域可以显著增强 CSCs 的治疗抵抗能力, 从而促进肿瘤进展[25]。多种因素参与缺氧微环境的产生, 其中缺氧诱导因子(HIF)为核心因子。HIF 是调节缺氧反应的关键转录因子, 在肿瘤细胞的生长、增殖、治疗抵抗及维持 CSCs 干性中均发挥着重要的作用[26]。缺氧持续时间与强度的差异, 会激活不同亚型的 HIF。例如急性或短暂缺氧通常激活 HIF-1 α , 长时间或慢性缺氧则有利于 HIF-2 α 的激活[27]。这与肿瘤的发生、化疗耐药以及 CSCs 的增殖都密切相关[28] [29]。有研究表明, 低氧张力有利于干细胞干性的维持, 也使肿瘤在长期缺氧的环境中更加积极地生长[30] [31]。同时, 肿瘤通过刺激血管生成来适应缺氧微环境, 也为肿瘤细胞的脱落与转移提供了便捷途径, 所以, 血管生成也是肿瘤更具侵袭性的表现之一。

炎症浸润是肿瘤微环境的另一核心特征, 炎症诱导肿瘤的发生发展。肿瘤细胞与微环境中的炎症细胞、因子相互作用, 驱动肿瘤进展。在肿瘤微环境中, 炎症通过阻断抗肿瘤免疫以及向上皮细胞和肿瘤细胞直接施加促肿瘤信号, 使 TME 朝着肿瘤更容易生长的状态发展[32]。在这一过程中, 多种炎症因子, 包括白细胞介素、肿瘤坏死因子、生长因子、趋化因子等发挥关键作用, 是导致肿瘤进展的重要因素。与正常的组织修复性炎症不同, 肿瘤微环境的炎症通常呈现出慢性、持续性特征, 并募集各类免疫因子和炎症细胞, 使微环境呈现出更利于肿瘤生长的状态[2]。

3.2. CSCs 与非肿瘤细胞之间的相互作用

CSCs 不仅与环境中的细胞因子等相互作用, 还与周围细胞之间的相互作用。这些相互作用发生在复杂的微环境中, 不仅包括肿瘤细胞, 还包括多种非肿瘤细胞, 如成纤维细胞、巨噬细胞、免疫细胞和细胞外基质成分等。以下主要介绍两个与之相关的非肿瘤细胞。

肿瘤相关成纤维细胞(Cancer-associated fibroblasts, CAFs)是肿瘤干细胞微环境中最重要的细胞种类之一, 存在异质性。但 CAFs 分泌特有的细胞因子, 如 CXCL12、血管生成因子, 重塑细胞外基质, 促进肿瘤细胞生长和侵袭[33]; 激活 Wnt 和 Notch 通路促进 CSC 干性。此外, CAFs 通过 CXCL12/CXCR4 途径使单核细胞聚集, 诱导其向 M2 巨噬细胞分化, 导致肿瘤增殖增强, 凋亡减少[34]。有研究表明, CSCs 与 CAFs 两者之间存在密切的相互作用, 不同类型肿瘤中 CAFs 也存在异质性[35]。同时, CAFs 也可以诱导 EMT, 使肿瘤产生治疗抵抗与不良预后[36]。

肿瘤相关巨噬细胞(Tumor-associated macrophages, TAMs)是存在于肿瘤微环境中的一类免疫细胞。它们来源于被 CSC 募集的单核细胞, 当它进入肿瘤微环境时, 可以极化为两种主要表型: M1 样(促炎, 抗肿瘤)和 M2 样(抗炎, 促肿瘤)。TAMs 参与微环境的形成, 有利于 CSC 的生存[37]。例如肺癌细胞可以通过上调巨噬细胞刺激因子促进 M2 型 TAMs 极化, 促进肿瘤生长、转移[38]。此外, TAMs 可以分泌血管内皮生长因子和细胞因子(如 IL-6、IL-10)等, 维持肿瘤细胞的干性特征[39]。同时, CSCs 亦有分化成为 TAMs 的可能性[40]。

3.3. 信号通路对 CSCs 迁移与定植的影响

CSCs 的生物学特征调控(包括自我更新、增殖、分化、转移、细胞周期、血管生成和肿瘤发生发展)受多种信号通路的调控。已有的研究证实, CSC niche 中富集多种信号通路, 下面我将介绍其中两种信号通路。

Notch 通路是肿瘤干细胞微环境中最为常见的信号通路之一。在多种实体肿瘤中, 它的激活可以促进肿瘤细胞增殖、迁移侵袭等, 从而促进肿瘤进展[41], 并在维持肿瘤干细胞样表型方面发挥重要作用。但是, Notch 在不同组织与肿瘤亚型中具有明显情境依赖性, 同一通路在某些背景下也可能表现出抑癌效应。Notch 信号激活与上皮间充质转化(EMT)和 CSCs 干性增强密切相关[42]。有研究表明, 下调 Notch1

可降低肿瘤细胞增殖与侵袭能力, 并诱导其凋亡[43]。例如在胃癌与部分乳腺癌模型中, Notch1 抑制与肿瘤侵袭能力下降呈相一致, 提示其可能成为干预肿瘤进展与 CSCs 干性的潜在靶点。针对 Notch 通路的药物研发主要集中在两方面: 一是靶向 Notch 受体或配体的单克隆抗体, 其通过阻断受体 - 配体互作下调通路信号; 二是 γ 分泌酶靶向药物, 通过阻断 Notch 胞内结构域释放抑制通路激活[44]。这些抑制剂已在多种实体肿瘤模型, 包括乳腺癌、胰腺癌等均显示出抑制肿瘤生长、抑制 CSCs 活性和增强治疗效果的作用。此外, Notch 信号还参与调节肿瘤微环境中的免疫反应, 影响免疫细胞的分化、功能和极化, 从而对肿瘤的免疫反应[45]。因此靶向 Notch 信号已成为一种潜在的肿瘤治疗策略。

Wnt 信号通路是进化上高度保守的关键信号网络, 在胚胎发育、组织稳态维持及干细胞调控中发挥核心作用[46]。该通路主要分为经典通路(依赖 β -连环蛋白)与非经典通路, 其中经典 Wnt/ β -catenin 通路的异常激活与多种恶性肿瘤的发生发展密切相关。CSCs 作为肿瘤内具有自我更新与多向分化潜能的细胞亚群, 其迁移与定植能力是驱动肿瘤转移的关键环节, 而 Wnt 信号通路在此过程中扮演着核心调控角色。研究表明, Wnt/ β -catenin 信号通路的激活可诱导 CSCs 发生上皮 - 间质转化(EMT), 这一过程使肿瘤细胞失去极性 & 细胞间连接, 获得间质表型及更强的迁移侵袭能力[47]。此外, Wnt 信号还可以上调 CSCs 表面 CD44 等黏附分子的表达[47][48]。在乳腺癌模型中, Wnt1 的敲低, 显著抑制了 CSCs 的肿瘤球的形成能力[49]。所以, Wnt 信号通路通过诱导 EMT 进程、上调黏附分子表达等多重机制, 协同促进 CSCs 的迁移与远处定植, 靶向该通路及其下游效应分子有望为抑制肿瘤转移提供新的治疗策略。

3.4. 新兴调控网络

除了经典的信号通路外, 近年来研究发现, 代谢重编程、表观遗传调控以及肿瘤神经科学等新兴机制在 CSCs 的空间分布与干性维持中同样扮演着不可或缺的角色, 并与上述微环境因素及信号通路构成复杂的调控网络。

代谢重编程是 CSCs 的重要标志之一。为满足其自我更新和抵抗压力的需求, CSCs 常表现出独特的代谢偏好, 如增强的有氧糖酵解(“Warburg 效应”)或对脂肪酸氧化(FAO)的依赖性, 且这种偏好随其所处的空间位置而动态切换[50]。例如, 位于缺氧区的 CSCs 更依赖糖酵解, 而位于血管周围的 CSCs 则可能利用 FAO 产生能量。这种代谢可塑性不仅支持 CSCs 在恶劣环境中的存活, 其代谢产物(如乳酸、乙酰辅酶 A)还能作为信号分子, 通过修饰组蛋白或影响转录因子活性, 进一步稳定其干性表型并引导其向特定生态位迁移[51]。因此, 靶向 CSCs 独特的代谢通路, 如抑制 FAO 关键酶 CPT1A, 已成为清除 CSCs 的新策略。

表观遗传调控则为 CSCs 的空间分布异质性提供了另一层解释。DNA 甲基化、组蛋白修饰以及非编码 RNA 的差异表达, 能在不改变 DNA 序列的情况下, 精细调控 CSCs 干性基因(如 Nanog, Sox2, Oct4)的表达, 使其对局部微环境信号产生差异化响应[52]。例如, 缺氧环境通过 HIF-1 α 与 HIF-2 α 的激活促进干细胞标志物 Oct4、Sox2 等表达, 从而增强肿瘤干性[53]。不同空间位置的 CSCs 可能拥有不同的表观遗传图谱, 这决定了它们对化疗或放疗的耐受能力, 也为“空间分层治疗”提供了潜在的表观遗传靶点。

肿瘤神经科学是近年来崛起的前沿领域, 揭示了神经与肿瘤之间的双向交互作用。研究表明, 肿瘤内的神经纤维以及神经递质可以作用于 CSCs, 影响其分布与功能[54]。在多种实体瘤中, 新生神经往往优先浸润至肿瘤侵袭前沿或血管周围区域, 这些区域分泌的神经递质可激活 CSCs 表面的相应受体, 进而启动下游信号通路, 促进 CSCs 的增殖、迁移和干性维持[55][56]。反之, CSCs 也可通过分泌神经营养因子(如 NGF, BDNF)来重塑局部神经网络, 形成一个促进肿瘤进展的“肿瘤 - 神经”生态位。这一发现不仅深化了对 CSCs 空间定位机制的理解, 更为通过靶向神经递质信号或使用 β -阻滞剂来抑制 CSCs 提供了全新的治疗思路。

4. CSC 分布特征与临床预后

CSCs 作为肿瘤异质性的核心驱动因素, 其空间分布特征直接影响肿瘤进展、复发及治疗响应, 与临床预后密切相关。多项研究证实, CSCs 的分布具有显著规律性, 且该分布模式可作为评估患者预后的重要生物学标志物。

例如在肝细胞癌中, CSCs 优先富集于肿瘤边缘的肿瘤-基质界面, 而在肿瘤核心区域分布稀疏, 这一模式在多例患者样本中均保持一致, 该区域的缺氧环境、炎症信号及免疫抑制微环境, 为 CSCs 干性的维持提供了必要条件, 同时也增强了其侵袭和转移能力[57]。此外, 干性标志物 EpCAM 阳性 CSCs 的均一性表达与肝细胞癌患者不良预后相关。研究显示, EpCAM 均一阳性组患者术后 24 个月内复发风险显著升高, 无复发生存期明显缩短, 而 EpCAM 阴性或异质性表达组预后相对较好[58]。数学模型模拟显示, CSCs 的空间分布受其细胞周期特征影响, CSCs 会被快速增殖的肿瘤细胞挤压至肿瘤核心区域, 形成集中分布。这种核心富集的 CSCs 群体具有更强的放射抵抗性, 常导致常规放疗效果不佳, 进一步加剧患者不良预后[59]。

现有的证据已初步勾勒出了一个“空间分层治疗”的框架: 例如, 对于影像学或病理活检提示 CSCs 主要富集于缺氧核心区的患者, 其肿瘤可能对常规放疗和化疗不敏感, 临床可考虑联合使用 HIF 抑制剂或靶向缺氧代谢通路的药物, 以增敏治疗效果[60]。而对于 CSCs 高密度分布于肿瘤侵袭前沿的患者, 其具有更高的转移风险, 辅助治疗应侧重于抑制 EMT 和迁移, 例如使用 Wnt/ β -catenin 或 Notch 通路抑制剂, 并扩大手术或放疗的靶区以覆盖这些高风险区域[61]。此外, 针对前述新兴靶点, 如代谢关键酶、表观遗传调节因子或神经递质受体, 均可根据 CSCs 的空间分布特征进行选择应用。例如, 一项回顾性临床研究提示, 使用非选择性 β -阻滞剂的乳腺癌患者, 其肿瘤转移风险显著降低, 这可能与抑制了侵袭前沿 CSCs 的活性有关[62]。因此, 将 CSCs 空间分布特征与上述靶向药物相结合, 有望实现从“一刀切”治疗向基于空间信息的“空间分层治疗”的跨越, 为区分预后不良患者、筛选靶向治疗获益人群提供全新的病理学维度支持。

5. 研究现状与展望

肿瘤干细胞作为肿瘤发生、发展和治疗耐药的关键驱动因素, 已成为肿瘤研究的重要方向。本文系统综述了肿瘤干细胞的分布特征、影响其分布的因素、临床关联及治疗前景, 发现 CSCs 分布具有空间异质性, 缺氧、慢性炎症及相关信号通路是影响其特异性分布的重要原因, 其分布规律也在一定程度上为临床治疗提供了新的方向。但是现有研究在干性的空间分布特征与临床预后的相关研究中尚有欠缺。

展望未来, 该领域的研究应从“描述分布规律”向“机制解析与临床转化”深度转换: 1) 构建高分辨率、多维度的 CSCs 空间图谱。例如, 利用多重免疫荧光(mIHC)、空间转录组学(及空间代谢组学技术, 在单细胞乃至亚细胞水平上, 原位绘制 CSCs 及其与 CAFs、TAMs、神经纤维及各类免疫细胞相互作用的微环境图谱。这有助于揭示哪些特定的细胞-细胞互作是其空间定位的关键驱动力。2) 探索 CSCs 空间分布异质性的深层机制。结合谱系追踪和类器官共培养模型, 深入研究代谢重编程、表观遗传修饰和神经信号如何在时空维度上协同调控 CSCs 的“定居”与“播散”。3) 推动“空间分层治疗”的临床转化。基于 CSCs 的空间分布特征(如核心富集型、前沿富集型、弥散型), 设计前瞻性临床试验, 验证“空间信息指导的序贯或联合用药方案”是否优于传统治疗方案。同时, 开发基于人工智能的病理图像分析工具, 实现对常规 HE 或 IHC 切片中 CSCs 空间模式的自动化识别与分型, 使其成为可普及的临床诊断指标。通过多学科交叉与技术创新, 我们有理由相信, 针对 CSCs 空间位置与功能状态的精准干预, 将为肿瘤患者带来预后改善和生活质量显著提升。

声明

本文所有作者均声明不存在任何利益冲突。

致谢

感谢本文所有编辑与审稿人的工作。

参考文献

- [1] Guo, W. (2014) Concise Review: Breast Cancer Stem Cells: Regulatory Networks, Stem Cell Niches, and Disease Relevance. *Stem Cells Translational Medicine*, **3**, 942-948. <https://doi.org/10.5966/sctm.2014-0020>
- [2] Ju, F., Atyah, M.M., Horstmann, N., Gul, S., Vago, R., Bruns, C.J., *et al.* (2022) Characteristics of the Cancer Stem Cell Niche and Therapeutic Strategies. *Stem Cell Research & Therapy*, **13**, Article No. 233. <https://doi.org/10.1186/s13287-022-02904-1>
- [3] Kreso, A. and Dick, J.E. (2014) Evolution of the Cancer Stem Cell Model. *Cell Stem Cell*, **14**, 275-291. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.02.006>
- [4] Plaks, V., Kong, N. and Werb, Z. (2015) The Cancer Stem Cell Niche: How Essential Is the Niche in Regulating Stemness of Tumor Cells? *Cell Stem Cell*, **16**, 225-238. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2015.02.015>
- [5] Li, X., Das, A. and Bi, D. (2019) Mechanical Heterogeneity in Tissues Promotes Rigidity and Controls Cellular Invasion. *Physical Review Letters*, **123**, Article 058101. <https://doi.org/10.1103/physrevlett.123.058101>
- [6] Li, H., Sun, Y., Li, Q., Luo, Q. and Song, G. (2022) Matrix Stiffness Potentiates Stemness of Liver Cancer Stem Cells Possibly via the Yes-Associated Protein Signal. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, **8**, 598-609. <https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.1c00558>
- [7] Sun, Y., Li, H., Chen, Q., Luo, Q. and Song, G. (2021) The Distribution of Liver Cancer Stem Cells Correlates with the Mechanical Heterogeneity of Liver Cancer Tissue. *Histochemistry and Cell Biology*, **156**, 47-58. <https://doi.org/10.1007/s00418-021-01979-w>
- [8] Chen, J., Yiu, W., Tang, P.M. and Tang, S.C. (2023) New Insights into Fibrotic Signaling in Renal Cell Carcinoma. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **11**, Article ID: 1056964. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1056964>
- [9] Li, Y., Wei, Y., Tang, W., Luo, J., Wang, M., Lin, H., *et al.* (2019) Association between the Degree of Fibrosis in Fibrotic Focus and the Unfavorable Clinicopathological Prognostic Features of Breast Cancer. *PeerJ*, **7**, e8067. <https://doi.org/10.7717/peerj.8067>
- [10] Taniguchi, D., Saeki, H., Nakashima, Y., Kudou, K., Nakanishi, R., Kubo, N., *et al.* (2018) CD44v9 Is Associated with Epithelial-Mesenchymal Transition and Poor Outcomes in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Medicine*, **7**, 6258-6268. <https://doi.org/10.1002/cam4.1874>
- [11] Chen, B., Li, L., Li, M. and Wang, X. (2020) HIF1A Expression Correlates with Increased Tumor Immune and Stromal Signatures and Aggressive Phenotypes in Human Cancers. *Cellular Oncology*, **43**, 877-888. <https://doi.org/10.1007/s13402-020-00534-4>
- [12] Hajizadeh, F., Okoye, I., Esmaily, M., Ghasemi Chaleshtari, M., Masjedi, A., Azizi, G., *et al.* (2019) Hypoxia Inducible Factors in the Tumor Microenvironment as Therapeutic Targets of Cancer Stem Cells. *Life Sciences*, **237**, Article 116952. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116952>
- [13] Wang, Y., Wang, R., Li, B., Huang, Z., Zhao, S., Chen, S., *et al.* (2023) Cancer-Associated Fibroblasts in the Invasive Tumour Front Promote the Metastasis of Oral Squamous Cell Carcinoma through MFAP5 Upregulation. *Gene*, **876**, Article 147504. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2023.147504>
- [14] Najafi, M., Farhood, B., Mortezaee, K., Kharazinejad, E., Majidpoor, J. and Ahadi, R. (2019) Hypoxia in Solid Tumors: A Key Promoter of Cancer Stem Cell (CSC) Resistance. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **146**, 19-31. <https://doi.org/10.1007/s00432-019-03080-1>
- [15] Holmquist-Mengelbier, L., Fredlund, E., Löfstedt, T., Noguera, R., Navarro, S., Nilsson, H., *et al.* (2006) Recruitment of HIF-1 α and HIF-2 α to Common Target Genes Is Differentially Regulated in Neuroblastoma: HIF-2 α Promotes an Aggressive Phenotype. *Cancer Cell*, **10**, 413-423. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.08.026>
- [16] Rosberg, R., Smolag, K.I., Sjölund, J., Johansson, E., Bergelin, C., Wahldén, J., *et al.* (2024) Hypoxia-Induced Complement Component 3 Promotes Aggressive Tumor Growth in the Glioblastoma Microenvironment. *JCI Insight*, **9**, e179854. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.179854>
- [17] Yotnda, P., Wu, D. and Swanson, A.M. (2010) Hypoxic Tumors and Their Effect on Immune Cells and Cancer Therapy.

- In: Yotnda, P., Ed., *Methods in Molecular Biology*, Humana Press, 1-29. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-786-0_1
- [18] Emami Nejad, A., Najafgholian, S., Rostami, A., Sistani, A., Shojaeifar, S., Esparvarinha, M., *et al.* (2021) The Role of Hypoxia in the Tumor Microenvironment and Development of Cancer Stem Cell: A Novel Approach to Developing Treatment. *Cancer Cell International*, **21**, Article No. 62. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01719-5>
- [19] Bueno, C., Roldan, M., Anguita, E., Romero-Moya, D., Martin-Antonio, B., Rosu-Myles, M., *et al.* (2014) Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells from Patients with Aplastic Anemia Maintain Functional and Immune Properties and Do Not Contribute to the Pathogenesis of the Disease. *Haematologica*, **99**, 1168-1175. <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.103580>
- [20] Bertrums, E.J.M., Smith, J.L., Harmon, L., Ries, R.E., Wang, Y.J., Alonzo, T.A., *et al.* (2023) Comprehensive Molecular and Clinical Characterization of *NUP98* Fusions in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *Haematologica*, **108**, 2044-2058. <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.281653>
- [21] Sottocornola, R. and Lo Celso, C. (2012) Dormancy in the Stem Cell Niche. *Stem Cell Research & Therapy*, **3**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/scrt101>
- [22] Shanmugam, V., Tokcan, N., Chafamo, D., Sullivan, S., Borji, M., Martin, H., *et al.* (2025) Genome-Scale Spatial Mapping of the Hodgkin Lymphoma Microenvironment Identifies Tumor Cell Survival Factors. *Nature Communications*, **17**, Article No. 838. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-67539-1>
- [23] Tang, Y., Wu, P., Li, L., Xu, W. and Jiang, J. (2022) Mesenchymal Stem Cells and Their Small Extracellular Vesicles as Crucial Immunological Efficacy for Hepatic Diseases. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 880523. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.880523>
- [24] Shao, C., Yang, F., Miao, S., Liu, W., Wang, C., Shu, Y., *et al.* (2018) Role of Hypoxia-Induced Exosomes in Tumor Biology. *Molecular Cancer*, **17**, Article No. 120. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0869-y>
- [25] Hockel, M. and Vaupel, P. (2001) Tumor Hypoxia: Definitions and Current Clinical, Biologic, and Molecular Aspects. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, **93**, 266-276. <https://doi.org/10.1093/jnci/93.4.266>
- [26] Jögi, A., Øra, I., Nilsson, H., Lindeheim, Å., Makino, Y., Poellinger, L., *et al.* (2002) Hypoxia Alters Gene Expression in Human Neuroblastoma Cells toward an Immature and Neural Crest-Like Phenotype. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **99**, 7021-7026. <https://doi.org/10.1073/pnas.102660199>
- [27] Rashid, M., Zadeh, L.R., Baradaran, B., Molavi, O., Ghesmati, Z., Sabzichi, M., *et al.* (2021) Up-Down Regulation of HIF-1 α in Cancer Progression. *Gene*, **798**, Article 145796. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.145796>
- [28] McDonald, P.C., Chafe, S.C. and Dedhar, S. (2016) Overcoming Hypoxia-Mediated Tumor Progression: Combinatorial Approaches Targeting Ph Regulation, Angiogenesis and Immune Dysfunction. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **4**, Article ID: 27. <https://doi.org/10.3389/fcell.2016.00027>
- [29] Colwell, N., Larion, M., Giles, A.J., Seldomridge, A.N., Sizdahkhani, S., Gilbert, M.R., *et al.* (2017) Hypoxia in the Glioblastoma Microenvironment: Shaping the Phenotype of Cancer Stem-Like Cells. *Neuro-Oncology*, **19**, 887-896. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now258>
- [30] Koh, M.Y., Lemos, R., Liu, X. and Powis, G. (2011) The Hypoxia-Associated Factor Switches Cells from HIF-1 α - to HIF-2 α -Dependent Signaling Promoting Stem Cell Characteristics, Aggressive Tumor Growth and Invasion. *Cancer Research*, **71**, 4015-4027. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-10-4142>
- [31] Mohyeldin, A., Garzón-Muvdi, T. and Quiñones-Hinojosa, A. (2010) Oxygen in Stem Cell Biology: A Critical Component of the Stem Cell Niche. *Cell Stem Cell*, **7**, 150-161. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2010.07.007>
- [32] Greten, F.R. and Grivnenkov, S.I. (2019) Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences. *Immunity*, **51**, 27-41. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.06.025>
- [33] Melissari, M., Chalkidi, N., Sarris, M.E. and Koliarakis, V. (2020) Fibroblast Reprogramming in Gastrointestinal Cancer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, Article ID: 630. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00630>
- [34] Li, X., Bu, W., Meng, L., Liu, X., Wang, S., Jiang, L., *et al.* (2019) CXCL12/CXCR4 Pathway Orchestrates Csc-Like Properties by CAF Recruited Tumor Associated Macrophage in OSCC. *Experimental Cell Research*, **378**, 131-138. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2019.03.013>
- [35] Nair, N., Calle, A.S., Zahra, M.H., Prieto-Vila, M., Oo, A.K.K., Hurley, L., *et al.* (2017) A Cancer Stem Cell Model as the Point of Origin of Cancer-Associated Fibroblasts in Tumor Microenvironment. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 6838. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07144-5>
- [36] Zhao, Z. and Zhu, Y. (2023) FAP, CD10, and GPR77-Labeled CAFs Cause Neoadjuvant Chemotherapy Resistance by Inducing EMT and CSC in Gastric Cancer. *BMC Cancer*, **23**, Article No. 507. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11011-0>
- [37] Al Haq, A.T., Tseng, H., Chen, L., Wang, C. and Hsu, H. (2022) Targeting Prooxidant Mnsod Effect Inhibits Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) Progression and M2 Macrophage Functions under the Oncogenic Stress. *Cell Death &*

- Disease*, **13**, Article No. 49. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04486-x>
- [38] Lu, C., Shiau, A., Su, B., Hsu, T., Wang, C., Su, Y., *et al.* (2020) Oct4 Promotes M2 Macrophage Polarization through Upregulation of Macrophage Colony-Stimulating Factor in Lung Cancer. *Journal of Hematology & Oncology*, **13**, Article No. 62. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00887-1>
- [39] Song, W., Mazzieri, R., Yang, T. and Gobe, G.C. (2017) Translational Significance for Tumor Metastasis of Tumor-Associated Macrophages and Epithelial-Mesenchymal Transition. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article ID: 1106. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01106>
- [40] Osman, A., Oze, M., Afify, S.M., Hassan, G., EL-Ghlban, S., Nawara, H.M., *et al.* (2020) Tumor-Associated Macrophages Derived from Cancer Stem Cells. *Acta Histochemica*, **122**, Article 151628. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2020.151628>
- [41] Kumar, V., Vashishta, M., Kong, L., Wu, X., Lu, J.J., Guha, C., *et al.* (2021) The Role of Notch, Hedgehog, and Wnt Signaling Pathways in the Resistance of Tumors to Anticancer Therapies. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article ID: 650772. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.650772>
- [42] De Francesco, E.M., Maggolini, M. and Musti, A.M. (2018) Crosstalk between Notch, HIF-1 α and GPER in Breast Cancer EMT. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 2011. <https://doi.org/10.3390/ijms19072011>
- [43] Zhang, Y., Shen, Y., Cai, H., Lu, W., Liu, H. and Wang, Z. (2019) Specific Inhibition of Notch1 Signaling Suppresses Properties of Lung Cancer Stem Cells. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, **15**, Article 1547. https://doi.org/10.4103/jcrt.jcrt_482_17
- [44] You, W., Schuetz, T.J. and Lee, S.H. (2023) Targeting the DLL/Notch Signaling Pathway in Cancer: Challenges and Advances in Clinical Development. *Molecular Cancer Therapeutics*, **22**, 3-11. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-22-0243>
- [45] Zhou, B., Lin, W., Long, Y., Yang, Y., Zhang, H., Wu, K., *et al.* (2022) Notch Signaling Pathway: Architecture, Disease, and Therapeutics. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 95. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00934-y>
- [46] Grigoryan, T., Wend, P., Klaus, A. and Birchmeier, W. (2008) Deciphering the Function of Canonical Wnt Signals in Development and Disease: Conditional Loss- and Gain-of-Function Mutations of β -Catenin in Mice. *Genes & Development*, **22**, 2308-2341. <https://doi.org/10.1101/gad.1686208>
- [47] Teeuwssen, M. and Fodde, R. (2019) Wnt Signaling in Ovarian Cancer Stemness, EMT, and Therapy Resistance. *Journal of Clinical Medicine*, **8**, Article 1658. <https://doi.org/10.3390/jcm8101658>
- [48] Zhou, H., Zhang, J., Zhang, X. and Li, Q. (2021) Targeting Cancer Stem Cells for Reversing Therapy Resistance: Mechanism, Signaling, and Prospective Agents. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article No. 62. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00430-1>
- [49] Jang, G., Kim, J., Cho, S., Park, K., Jung, J., Lee, H., *et al.* (2015) Blockade of Wnt/ β -Catenin Signaling Suppresses Breast Cancer Metastasis by Inhibiting Csc-Like Phenotype. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 12465. <https://doi.org/10.1038/srep12465>
- [50] Yadav, U.P., Singh, T., Kumar, P., Sharma, P., Kaur, H., Sharma, S., *et al.* (2020) Metabolic Adaptations in Cancer Stem Cells. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article ID: 1010. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01010>
- [51] Walsh, H.R., Cruickshank, B.M., Brown, J.M. and Marcatto, P. (2019) The Flick of a Switch: Conferring Survival Advantage to Breast Cancer Stem Cells through Metabolic Plasticity. *Frontiers in Oncology*, **9**, Article ID: 753. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00753>
- [52] Silmi Almohammadin, S.S., S. M. N. Mydin, R.B., Bahar, R., Sivasamy, D. and Musa, M.Y. (2025) Epigenomic Landscape of Nasopharyngeal Carcinoma. *Medical Oncology*, **43**, Article No. 77. <https://doi.org/10.1007/s12032-025-03182-6>
- [53] Nozawa-Suzuki, N., Nagasawa, H., Ohnishi, K. and Morishige, K. (2015) The Inhibitory Effect of Hypoxic Cytotoxin on the Expansion of Cancer Stem Cells in Ovarian Cancer. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **457**, 706-711. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.01.053>
- [54] Mancino, M., Ametller, E., Gascón, P. and Almendro, V. (2011) The Neuronal Influence on Tumor Progression. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, **1816**, 105-118. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2011.04.005>
- [55] Wang, Z., Liu, W., Wang, C., Li, Y. and Ai, Z. (2020) Acetylcholine Promotes the Self-Renewal and Immune Escape of CD133+ Thyroid Cancer Cells through Activation of Cd133-Akt Pathway. *Cancer Letters*, **471**, 116-124. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.12.009>
- [56] Wan, C., Yan, X., Hu, B. and Zhang, X. (2022) Emerging Roles of the Nervous System in Gastrointestinal Cancer Development. *Cancers*, **14**, Article 3722. <https://doi.org/10.3390/cancers14153722>
- [57] Tan, X., Luo, Q., Ge, Y., Deng, N., Jin, P., Song, M., *et al.* (2026) Decoding the Mechanisms of Hepatocellular

- Carcinoma Cancer Stem Cells and Identifying Potential Therapeutic Strategies Based on Single-Cell Omics. *Cancer Genomics-Proteomics*, **23**, 281-299. <https://doi.org/10.21873/cgp.20577>
- [58] Krause, J., von Felden, J., Casar, C., Fründt, T.W., Galaski, J., Schmidt, C., *et al.* (2020) Hepatocellular Carcinoma: Intratumoral EpCAM-Positive Cancer Stem Cell Heterogeneity Identifies High-Risk Tumor Subtype. *BMC Cancer*, **20**, Article No. 1130. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07580-z>
- [59] López Alfonso, J.C., Jagiella, N., Núñez, L., Herrero, M.A. and Drasdo, D. (2014) Estimating Dose Painting Effects in Radiotherapy: A Mathematical Model. *PLOS ONE*, **9**, e89380. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089380>
- [60] Sun, X., Lv, X., Yan, Y., Zhao, Y., Ma, R., He, M., *et al.* (2020) Hypoxia-Mediated Cancer Stem Cell Resistance and Targeted Therapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **130**, Article 110623. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110623>
- [61] Yahyanejad, S., King, H., Iglesias, V.S., Granton, P.V., Barbeau, L.M.O., van Hoof, S.J., *et al.* (2016) NOTCH Blockade Combined with Radiation Therapy and Temozolomide Prolongs Survival of Orthotopic Glioblastoma. *Oncotarget*, **7**, 41251-41264. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9275>
- [62] Montoya, A., Amaya, C.N., Belmont, A., Diab, N., Trevino, R., Villanueva, G., *et al.* (2017) Use of Non-Selective B-Blockers Is Associated with Decreased Tumor Proliferative Indices in Early Stage Breast Cancer. *Oncotarget*, **8**, 6446-6460. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14119>