

乳腺癌干细胞相关信号通路及其抑制剂的 研究进展

臧传鑫¹, 刘瑞娟², 赵文歌³, 孙月³, 唐世锋², 孙长岗²

(1. 日照市中医院, 山东 日照 276800; 2. 潍坊市中医院, 山东 潍坊 261041;

3. 潍坊医学院, 山东 潍坊 261041)

摘要:乳腺癌干细胞是乳腺癌组织中少数具备自我更新能力与多向分化潜能的细胞,与乳腺癌的发生发展密切相关。目前,乳腺癌治疗后易转移、易复发与乳腺癌干细胞的存在相关。乳腺癌干细胞信号通路在激活乳腺癌细胞功能、乳腺癌调控细胞分化以及控制乳腺癌细胞分裂方面起着关键作用,打破其平衡状态将导致乳腺癌细胞失控性增长及肿瘤发生。针对相应通路进行阻断性靶向治疗可能成为乳腺癌治疗的新视角。全文主要就乳腺癌干细胞相关信号通路及其抑制剂的研究进展进行阐述,以期为乳腺癌患者获得更加有效的临床治疗提供参考。

关键词:乳腺癌;乳腺癌干细胞;信号通路;抑制剂

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2019)01-0027-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.01.B007

Research Progress of Breast Cancer Stem Cell Related Signal Pathway and Its Inhibitor

ZANG Chuan-xin¹, LIU Rui-juan², ZHAO Wen-ge³, SUN Yue³, TANG Shi-feng², SUN Chang-gang²

(1. Rizhao Hospital of TCM, Rizhao 276800, China; 2. Weifang Traditional Chinese Medical Hospital, Weifang 261041, China; 3. Weifang Medical University, Weifang 261041, China)

Abstract: Breast cancer stem cells are a few cells with self-renewal capacity and multi-directional differentiation in breast cancer tissue, which are closely related to the occurrence and development of breast cancer. At present, the clinical treatment of breast cancer is easy to metastasis and recurrence is related to the existence of breast cancer stem cells. Therefore, it is necessary to seek the treatment of breast cancer stem cells. And breast cancer stem cell signaling pathway plays a key role in the activation of breast cancer cell function, breast cancer cell differentiation and control of breast cancer cell division, breaking its balance status will lead to breast cancer cell growth and cancer. Therefore, targeted therapy for the corresponding pathway may become a new perspective of breast cancer treatment. This paper mainly expounds the research progress of hedgehog signaling pathway and its inhibitors, in order to provide reference for more effective clinical treatment for breast cancer patients.

Subject words: breast cancer; breast cancer stem cell; signal pathway; inhibitor

近年来,随着乳腺癌治疗转移率和复发率的增加,乳腺癌干细胞(breast cancer stem cells, BCSCs)理论引起人们的关注。该理论认为,乳腺癌是由一群功能异质性细胞组成,只有一小部分具有干细胞特性的癌细胞才具有自我更新和分化的能力,是乳腺

癌发生、进展、复发及转移的根源,也是乳腺癌对放疗、化疗耐受的根本原因。2003年 AL-Hajj 等^[1]通过乳腺癌细胞动物移植模型证实了乳腺癌干细胞的存在。目前观点认为, Wnt、Notch、Hedgehog 等信号通路都参与乳腺癌干细胞的自我更新过程,对乳腺癌的发生、发展及耐药性的产生起着重要的作用,针对上述通路的靶向药物将给乳腺癌的治疗带来新的思路。现将乳腺癌干细胞相关信号通路及其抑制剂的研究进展作一总结。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81473513; 81673799; 81273987); 潍坊市科技发展计划项目(2016YX045)

通信作者: 孙长岗,主任医师,教授,博导,博士后; 潍坊市中医医院肿瘤血液科,山东省潍坊市奎文区潍州路 666 号(261041); E-mail: zhongliuyike@163.com

收稿日期: 2017-07-17; **修回日期:** 2017-10-16

1 乳腺癌干细胞信号通路与乳腺癌干细胞

乳腺癌干细胞生长比较缓慢,其增殖和自我更新需要相关信号通路的激活。乳腺癌干细胞信号通路在调控干细胞的正常生长和内环境稳定方面具有重要作用。通常而言,乳腺癌干细胞与正常干细胞类似,处于静止期而不受细胞分裂活动影响,如果其相关通路出现突变或异常激活,乳腺癌干细胞的平衡状态被打破,乳腺癌干细胞将直接进入增殖周期并进行自我更新,导致细胞失控性增长及乳腺癌发生。目前,研究较多的乳腺癌干细胞信号通路包括 Hedgehog、Wnt 以及 Notch 通路。

1.1 Hedgehog 信号通路

Hedgehog 信号通路(Hh)是一条经典的干细胞调控通路,参与调控组织动态平衡、再生和维持干细胞稳定^[2],主要由 Hh 配体、细胞膜跨膜蛋白受体 Ptch 和 Smo 以及下游的转录因子 Gli (包括 Gli1、Gli2、Gli3 3 种亚型)三部分组成。Hh 同源基因有 Shh、Ihh、Dhh。Hh 信号转导开始于 Hh 配体与跨膜蛋白受体 Ptch1 结合,激活 Smo,进而作用于 Gli2 和 Gli3,诱导目的基因 Gli1 转录,因而 Gli1 mRNA 的表达是 Hh/Gli 信号通路激活的一个标志。Hh 作用于乳腺癌形成的方式主要是干细胞调节失控。乳腺癌干细胞通过激活 Hedgehog 信号通路调节乳腺癌相关成纤维细胞,应用 Hh 通路抑制剂可抑制乳腺癌干细胞的增殖^[3]。Wolf 等^[4]研究发现,正常乳腺组织中 Ptch1 蛋白高表达,而在侵袭性导管癌中 Ptch1 表达降低。Hui M 等^[5]报道,在侵袭性导管癌中, Ptch1 和 Smo、Gli1、Gli2、Gli3 表达水平与乳腺癌增殖指数呈正相关。这些都提示 Hh 通路参与乳腺癌发生有关,Hh 失调可作为乳腺癌发生的早期事件。

1.2 Wnt 信号通路

Wnt 经典信号通路的激活由 Wnt 蛋白与 Frizzled 受体以及低密度脂蛋白受体相关蛋白 5(LRP5)、低密度脂蛋白受体相关蛋白 6(LRP6)结合起始,通过激活细胞中的 Dsh,进而激活 GSK- β 结合蛋白(GBP)。GSK- β 从降解复合体上解离,抑制 GSK- β 对 β -catenin 的降解作用,启动靶基因转录。Wnt 通路的活化可以干扰乳腺干细胞正常的自我更新,诱导乳腺干细胞异常增殖、转化,形成乳腺癌干细胞,最终

导致乳腺癌形成。在正常的乳腺干细胞中,Wnt 信号通路相关蛋白的表达受到一定的限制,而在乳腺癌干细胞中其表达增高,研究发现通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路可以抑制乳腺癌细胞的增殖和迁移^[6]。在由携带 Wnt-1 基因的小鼠乳腺肿瘤病毒诱导的乳腺肿瘤中,同样能够分离出乳腺癌干细胞^[7]。以上提示 Wnt 信号通路对于维持乳腺癌干细胞的自我更新、未分化状态及对成体发育有重要的作用。

1.3 Notch 信号通路

Notch 信号通路是在进化上高度保守的传导系统,其通过与相邻细胞之间的相互作用调节细胞、组织、器官的分化和发育。Notch 通路有 4 种 Notch 受体(Notch1~4)和 5 种配体(DLL1、3、4),以及 Jagged 1、Jagged 2。配体与 Notch 受体结合,诱导受体裂解,裂解后的胞内成分进入细胞核内,并通过与其转录阻遏物结合,从而激活 Notch 靶基因^[8]。这些基因的激活可能导致乳腺癌干细胞过度增殖,以及使乳腺癌细胞凋亡受到抑制^[9]。Notch 通路在乳腺癌干细胞中已经被证明^[10],并且通过 Notch 抗体可抑制 Notch 信号通路的转导^[11]。研究发现,Notch 受体在乳腺癌干细胞有表达^[10]。Notch1-4 过表达已经被证明能够抑制乳腺上皮细胞的体外分化,抑制乳腺癌的发展^[12]。在体外实验中,Notch4 活性形式的过度表达能抑制乳腺上皮细胞分化。插入 Notch4 突变基因可使鼠乳腺肿瘤细胞向恶性转化,诱导乳腺上皮细胞丧失形成导管的能力^[10]。

1.4 其他信号通路

其他信号转导通路,如 PI3K/Akt/mTOR、Hippo 信号通路和 JAK2/STAT3 也发现与乳腺癌干细胞相关^[13]。JAK2/STAT3 在乳腺癌干细胞被发现^[14]。PI3K 在乳腺癌中过度表达^[15]。Harvey KF 等^[16]发现 Hippo 信号通路的转录共激活因子 TAZ 与乳腺癌干细胞的增殖、迁移与转化能力密切相关,Hippo 信号通路的蛋白水平增高与乳腺癌相关。而乳腺癌干细胞的自我更新和肿瘤起始能力需要 TAZ 的激活^[17]。

2 乳腺癌干细胞相关信号通路抑制剂的研发现状

2.1 Hedgehog 信号通路抑制剂

Hh 信号通路是乳腺癌干细胞的重要调控通路,

促进乳腺癌的形成及乳腺癌多药耐药的发生。靶向 Hh 信号通路可能是治疗乳腺癌及逆转耐药的一种方法。Hh 通路抑制剂直接作用于 Hh 配体、受体 Ptch 或 Smo 及 Gli1 蛋白。针对 Hh 配体的抑制剂主要有 Shh 抗体、PRARbeta;Ptch 抑制剂有 Cur61414 和 5-Fu;Smo 抑制剂:cyclopamine、USA-smo5A、KAAD-cyclopamine、VitD3、SANT 1~4、smo-siRNA;Gli 抑制剂:Gli-siRNA、FGF、REN-KCTD11、Numb、PP2A,他们有望成为新的乳腺癌治疗药物。他们能从不同层次抑制乳腺癌 Hh 信号通路的表达。例如:盐霉素能抑制 Hh 信号通路 Ptch,Smo,Gli1 及 Gli2 的表达选择性杀伤乳腺癌微球体^[18]。而环巴胺(从百合类植物中提取的甾体类生物碱)可通过与 Smo 中的七螺旋集束区结合,从而抑制 Smo 的细胞内信号转导,进一步抑制细胞因子的转录与表达,它在诱导癌变细胞凋亡的同时,对正常细胞的生长无影响,已作为抗乳腺癌药物进入临床试验^[19]。

2.2 Wnt 信号通路抑制剂

有研究揭示 Wnt 信号通路异常激活可以造成乳腺癌干细胞的反常而形成乳腺癌^[20]。纠正 Wnt 通路的异常可以通过拮抗 Wnt 通路起始作用的受体、阻遏细胞内关键信号转导蛋白的信息传递或破坏转录起始因子复合体的相互作用、利用腺病毒在乳腺癌干细胞内表达编码细胞毒素的基因等几种方法进行。分泌型 Fzd 相关蛋白 SFRP 和 Wnt 抑制因子 WIF 能与细胞膜上 Wnt 相关受体相结合,从而拮抗 Wnt 信号通路;单克隆抗体 Wnt-1 可以抑制 Wnt 配体与细胞膜受体的结合,引起 Wnt 通路下游蛋白改变,诱导乳腺癌干细胞凋亡。运用 RNA 干扰技术和反义 RNA 可以阻止细胞内信号传导,有效抑制乳腺癌的生长。而非甾体类抗炎药,如阿司匹林、消炎痛、舒林酸等可以下调乳腺癌干细胞中的 β -catenin 水平发挥抗乳腺癌作用。Kakarala 等^[21]提出用多酚针、姜黄素和胡椒阻断 Wnt 通路,使乳腺癌干细胞微球体的体积变少,减少乳腺癌干细胞数量。另一个抑制 Wnt 信号通路的物质是 Pyrvinium,能明显地减少乳腺癌干细胞数量,抑制体内乳腺癌的生长和分化^[22]。Xu 等^[23]研究用金纳米棒介导的等离子加热选择性抑制乳腺癌干细胞,发现将盐霉素放于金纳米棒进行等离子加热可以抑制微球体形成和减少 ALDH1 细胞数量。

2.3 Notch 信号通路抑制剂

Notch 信号通路的异常激活能够导致乳腺癌干细胞的过度增殖,进而促进乳腺癌的发生与转移。对能抑制 Notch 通路的几种方式进行了研究,主要包括两种类型,一种是选择性的,一种是非选择性的。其中选择性阻断剂以生物制剂为主,包括应用反义 RNA、干扰 RNA 和单克隆抗体,暂时还没有作用于受体的小分子选择性抑制剂的报道。而非选择性抑制剂包括配体封闭剂、 γ -分泌抑制剂和一些天然产物。单克隆抗体目前正在研发针对阻断 Notch1、2、3 的单克隆抗体,有两类正在开发用于治疗乳腺癌 Notch1 单抗(NRR1,Genentech and Exelixis 公司开发),Notch2 单抗(NRR2,Genentech and Exelixis 公司开发)。研究表明用 DAPT(新型 GSI)或者中和抗体 Notch-4 预处理乳腺癌干细胞,可以使微球体形成效率降低^[24]。韩璐也通过实验表明 DAPT 对 Her-2 过表达的富含乳腺癌干细胞的细胞株 SK-BR3 具有明显的抑制生长、促进凋亡和降低侵袭性的作用^[25]。而目前研究较多的 γ -分泌酶抑制剂有 mk0752、pf-03084014 和 GSI MRK-003^[26]。Schott 等^[27]发现多西他赛联合 mk0752 能够减少乳腺癌干细胞的数量及减小乳腺癌体积,并能抑制转移性乳腺癌的形成。目前 mk0752 与不同药物联合的临床试验也正在进行中,例如,mk0752 联合内分泌药物或联合化疗治疗乳腺癌^[28]。pf-03084014 目前也在用于晚期乳腺癌治疗的 I 期临床试验^[29]。GSI MRK-003 和曲妥珠单抗联合可以抑制乳腺癌的生长,避免转移性乳腺癌的复发^[30]。研究证明这种药物能够使 Notch 活性明显降低,并有抑制乳腺癌细胞迁移和微球体形成的能力,降低 Notch 靶基因的表达水平。最近研究表明补骨脂、6-姜酚等草药小分子也能够调节 Notch 通路而使微球体数量减少^[31]。

2.4 其他通路抑制剂

在乳腺癌干细胞信号通路中,其他通路抑制剂研究相对成熟的有:PI3K/AKT/mTOR 通路抑制剂雷帕霉素、LY294002、BKM120、哌立福辛;JAK2/STAT3 通路抑制剂 C188。在患有原发性乳腺癌的小鼠异种移植模型中,用雷帕霉素对 PI3K/AKT/mTOR 通路进行抑制显示乳腺癌干细胞数量减少,从而提出用雷帕霉素靶向治疗与根除乳腺癌干细胞的观点。联合 PI3K 抑制剂 LY294002 和 mTOR 抑制剂雷帕霉

素可使乳腺癌干细胞数目减少,而且会造成有乳腺癌细胞特征的小鼠模型数量减少^[32]。PI3K 抑制剂 BKM120 可有效抑制乳腺癌耐药细胞系的生长增殖及成瘤能力^[33]。而刘艳^[34]通过细胞实验发现 PI3K 抑制剂 BKM120 可抑制内分泌治疗耐药的 BCSCs, 利用 Western blot 检测单药 BKM120 或联合来曲唑可下调 PI3K/Akt/mTOR 通路中下游产物 AKT1、PI3K、S6 等蛋白水平的表达,在逆转内分泌治疗耐药的乳腺癌治疗中有潜在的应用价值。在乳腺癌 MCF-7 细胞中,用 C188 干预 JAK2/STAT3 通路,可以抑制乳腺癌干细胞生长,减少侧群细胞表达数量,使干细胞丧失肿瘤特性^[35]。因此,STAT3 抑制剂 C188 能抑制乳腺癌微球体形成和控制肿瘤的生长,被认为是一个有希望根除乳腺癌干细胞的抑制剂。

乳腺癌干细胞信号通路及其抑制剂的研究为开发以乳腺癌干细胞相关信号通路为靶点的抗乳腺癌药物提供了理论基础,通过化学信息学、化学基因组学、高通量筛选实验及计算机辅助药物设计等方法,致力对乳腺癌干细胞生物学特性及靶向治疗药物的深入研究,开发专门针对乳腺癌干细胞信号通路的抑制剂,有望研发出针对乳腺癌干细胞的治疗药物,在将来可达到杀灭乳腺癌干细胞的同时,保护正常干细胞,为乳腺癌患者提供更加安全有效的个体化治疗方法。

参考文献:

- [1] Al-hajj M, Wicha MS, Benito-hernandez A, et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(7):3983-3988.
- [2] Lee RT, Zhao Z, Ingham PW. Hedgehog signalling [J]. *Development*, 2016, 143(3):367-372.
- [3] Valenti G, Quinn HM, Heynen G, et al. Cancer stem cells regulate cancer-associated fibroblasts via activation of hedgehog signaling in mammary gland tumors [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(8):2134-2147.
- [4] Wolf I, Bose S, Desmond JC, et al. Unmasking of epigenetically silenced genes reveals DNA promoter methylation and reduced expression of PTCH in breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 105(2):139-155.
- [5] Hui M, Cazet A, NAIR R, et al. The Hedgehog signalling pathway in breast development, carcinogenesis and cancer therapy [J]. *Breast Cancer Res*, 2013, 15(2):203.
- [6] Zhang Y. Ganoderma lucidum (Reishi) suppresses proliferation and migration of breast cancer cells via inhibiting Wnt/beta-catenin signaling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 488(4):679-684.
- [7] Beffagna G, Sammarco A, Bonsembiante F, et al. The Wnt/Beta-Catenin pathway in canine mammary carcinoma as a potential target of anti-cancer drugs: an in-vitro study [J]. *Journal of Comparative Pathology*, 2017, 156(1):63.
- [8] van de Walle I, Waegemans E, De medts J, et al. Specific Notch receptor-ligand interactions control human TCR-alpha/beta/gammadelta development by inducing differential Notch signal strength [J]. *J Exp Med*, 2013, 210(4):683-697.
- [9] Bolós V, Mira E, Martínez-Poveda B, et al. Notch activation stimulates migration of breast cancer cells and promotes tumor growth. [J]. *Breast Cancer Research Bcr*, 2013, 15(4):R54.
- [10] D'angelo RC, Ouzounova M, Davis A, et al. Notch reporter activity in breast cancer cell lines identifies a subset of cells with stem cell activity [J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(3):779-787.
- [11] Pal D, Kolluru V, Chandrasekaran B, et al. Targeting aberrant expression of Notch-1 in ALDH+ cancer stem cells in breast cancer [J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56(3):1127-1136.
- [12] Choy L, Hagenbeek TJ, Solon M, et al. Constitutive NOTCH3 signaling promotes the growth of basal breast cancers [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(6):1439-1452.
- [13] Marotta LLC, Almendro V, Marusyk A, et al. The JAK2/STAT3 signaling pathway is required for growth of CD44+ CD24- stem cell-like breast cancer cells in human tumors [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2011, 121(7):2723-2735.
- [14] Wei W, Tweardy DJ, Zhang M, et al. STAT3 signaling is activated preferentially in tumor-initiating cells in claudin-low models of human breast cancer [J]. *Stem Cells*, 2014, 32(10):2571-2582.
- [15] Hardt O, Wild S, Oerlecke I, et al. Highly sensitive profiling of CD44+/CD24- breast cancer stem cells by combining global mRNA amplification and next generation sequencing: evidence for a hyperactive PI3K pathway [J]. *Cancer Lett*, 2012, 325(2):165-174.
- [16] Harvey KF, Zhang X, Thomas DM. The Hippo pathway and human cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(4):246-257.
- [17] Bartucci M, Dattilo R, Moriconi C, et al. TAZ is required for metastatic activity and chemoresistance of breast cancer stem cells [J]. *Oncogene*, 2015, 34(6):681-690.

- [18] Fu YZ, Yan YY, HE M, et al. Salinomycin induces selective cytotoxicity to MCF-7 mammosphere cells through targeting the Hedgehog signaling pathway[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(2):912-922.
- [19] He M, Fu Y, Yan Y, et al. The Hedgehog signalling pathway mediates drug response of MCF-7 mammosphere cells in breast cancer patients[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2015, 129(9): 809-822.
- [20] Morrow KA, Das S, Meng E, et al. Loss of tumor suppressor Merlin results in aberrant activation of Wnt/beta-catenin signaling in cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(14): 17991-18005.
- [21] Kakarala M, Brenner DE, Korkaya H, et al. Targeting breast stem cells with the cancer preventive compounds curcumin and piperine[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 122(3):777-785.
- [22] Xu L, Zhang L, Hu C, et al. WNT pathway inhibitor pyrvinium pamoate inhibits the self-renewal and metastasis of breast cancer stem cells[J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(3): 1175-1186.
- [23] Xu Y, Wang J, Li X, et al. Selective inhibition of breast cancer stem cells by gold nanorods mediated plasmonic hyperthermia[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(16):4667-4677.
- [24] Qiu M, Peng Q, Jiang I, et al. Specific inhibition of Notch1 signaling enhances the antitumor efficacy of chemotherapy in triple negative breast cancer through reduction of cancer stem cells[J]. *Cancer Lett*, 2013, 328(2):261-270.
- [25] Han L. Effect of Notch signaling pathway inhibitor on HER-2 overexpressing breast cancer SK-BR3 cells with stem cell characteristics[D]. Changchun: Jilin University, 2016. [韩璐. Notch 信号通路抑制剂对具有干细胞特性的 HER-2 过表达乳腺癌 SK-BR3 细胞的作用 [D]. 长春: 吉林大学, 2016.]
- [26] Mamaeva V, Niemi R, Beck M, et al. Inhibiting notch activity in breast cancer stem cells by glucose functionalized nanoparticles carrying gamma-secretase inhibitors[J]. *Mol Ther*, 2016, 24(5):926-936.
- [27] Schott AF, Landis MD, Dontu G, et al. Preclinical and clinical studies of gamma secretase inhibitors with docetaxel on human breast tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(6):1512-1524.
- [28] Olsauskas-kuprys R, Zlobin A, Osipo C. Gamma secretase inhibitors of Notch signaling[J]. *Onco Targets Ther*, 2013, 6:943-955.
- [29] Zhang CC, Pavlicek A, Zhang Q, et al. Biomarker and pharmacologic evaluation of the gamma-secretase inhibitor PF-03084014 in breast cancer models[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(18):5008-5019.
- [30] Pandya K, Meeke K, Clementz AG, et al. Targeting both Notch and ErbB-2 signalling pathways is required for prevention of ErbB-2-positive breast tumour recurrence[J]. *Br J Cancer*, 2011, 105(6):796-806.
- [31] Ray A, Vasudevan S, Sengupta S. 6-Shogaol inhibits breast cancer cells and stem cell-like spheroids by modulation of notch signaling pathway and induction of autophagic cell death[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9):e0137614.
- [32] Chang WW, Lin RJ, Yu J, et al. The expression and significance of insulin-like growth factor-1 receptor and its pathway on breast cancer stem/progenitors[J]. *Breast Cancer Res*, 2013, 15(3):R39.
- [33] Zhang M. Inhibitory effect of chang PI3K inhibitor BKM120 on multidrug resistance breast cancer cells and its mechanism[D]. Tianjin: Medical University of Tianjin, 2016. [张敏. PI3K 抑制剂 BKM120 对乳腺癌多药耐药细胞抑制作用及其机制研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2016.]
- [34] Liu Y. Inhibitors of PI3K/Akt/mTOR pathway affect the resistance of breast cancer stem cells to endocrine therapy and targeted therapy[D]. Tianjin: Medical University of Tianjin, 2014. [刘艳. PI3K/Akt/mTOR 通路抑制剂影响乳腺癌干细胞对内分泌治疗和靶向治疗耐药性的研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2014.]
- [35] Dave B, Landis MD, Tweardy DJ, et al. Selective small molecule Stat3 inhibitor reduces breast cancer tumor-initiating cells and improves recurrence free survival in a human-xenograft model[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8):e30207.