

·综述·

DOI:10.16605/j.cnki.1007-7847.2020.02.009

骨髓间充质干细胞在肿瘤发生及治疗作用中的研究进展

胡星遥, 孙慧娟, 朱 静, 张 洁, 尚广彬*

(江西中医药大学 江西省中医病因生物学重点实验室, 中国江西 南昌 330004)

摘要: 骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)主要存在于骨髓中, 具有多向分化和增殖的能力。BMSCs 与肿瘤关系密切, 除了对肿瘤具有趋向性, 还可以影响肿瘤细胞的生长增殖、侵袭转移和血管生成等, 在肿瘤的发生、发展过程中具有重要调节作用。同时 BMSCs 在肿瘤基因治疗和免疫治疗中的应用也日趋受到重视, 为肿瘤治疗拓展了研究思路。本文主要就 BMSCs 对肿瘤发生、发展的影响, 及其在肿瘤治疗中的应用进行综述。

关键词: 骨髓间充质干细胞(BMSCs); 肿瘤趋向性; 肿瘤微环境; 肿瘤基因治疗; 肿瘤免疫治疗

中图分类号: Q25, R730.1

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2020)02-0147-06

Research Progress of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in Tumorigenesis and Therapeutic Effects

HU Xing-yao, SUN Hui-juan, ZHU Jing, ZHANG Jie, SHANG Guang-bin*

(Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Jiangxi Provincial Key Laboratory of Biology of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, Jiangxi, China)

Abstract: Bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) are mainly found in the bone marrow and have multi-differentiation and proliferation potential. They closely correlate with tumors. In addition to their tumor tropism, they can also affect tumor cell growth and proliferation, migration and metastasis, and angiogenesis. They play an important role in the regulation and development of tumors. At the same time, more and more attention has been paid to the application of BMSCs in tumor gene therapy and immunotherapy, providing novel ideas for cancer therapy. Herein, effects of BMSCs on tumorigenesis and development, as well as their applications in tumor therapy, are reviewed.

Key words: bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs); tumor tropism; tumor microenvironment; tumor gene therapy; tumor immunotherapy

(Life Science Research, 2020, 24(2): 147~152)

骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)是从骨髓基质干细胞中提取的, 源于中胚层的, 具有分化潜能的细胞亚群^[1]。正常情况下, BMSCs 在造血微环境中为各种血细胞及前体细胞的增殖分化提供支持作用, 并参与造血所需的正弦网络模型的发展、稳定和维护^[2]。BM-

SCs 的多向分化潜能及趋向性, 使之在肿瘤发生发展不同阶段发挥不同的作用, 既可以成为肿瘤微环境中的重要细胞组分, 促进肿瘤恶化、转移, 又可以改善肿瘤微环境, 抑制肿瘤发生发展。随着肿瘤精准治疗和肿瘤免疫疗法的日渐发展, BMSCs 被看作是基因治疗和免疫治疗细胞载体

收稿日期: 2019-06-03; 修回日期: 2019-07-27

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81260653); 江西中医药大学资助项目(2014ZR021)

作者简介: 胡星遥(1993—), 女, 江西南昌人, 硕士研究生; *通信作者: 尚广彬(1979—), 男, 河南许昌人, 博士, 江西中医药大学副教授, 主要从事肿瘤细胞生物学研究, Tel: 0791-87142859, E-mail: Shanggb107@126.com。

所衍生的药物导弹,在肿瘤治疗中的地位日渐提高,这将是抗癌领域极具希望的治疗策略,值得持续关注和进一步研究。

1 BMSCs 的生物学特性

BMSCs 的生物学特性主要可以归纳为以下四点。首先, BMSCs 是具有多向分化潜能的干细胞。目前,国内外已经建立了小鼠、大鼠、兔和人的骨髓间充质干细胞系,在合适条件的刺激下其可诱导分化为软骨细胞、成骨细胞、肝样细胞、髓核样细胞、心肌细胞、脂肪细胞和神经细胞等多种组织细胞^[3]。其次, BMSCs 容易获取不易丢失,且具有体外增殖的潜能^[4]。第三, BMSCs 通过不表达或者低表达某些 T 淋巴细胞的因子来减少免疫反应^[5]。其免疫表型的阳性表达主要有 CD13、CD29、CD44、CD73、CD90、CD105 和 CD133, 阴性表达主要有 CD14、CD19、CD34、CD45、CD11b 和 CD79a^[6-7]。第四,在特定的病理条件下, BMSCs 可向病灶部位定向趋化迁移。研究表明,移植后的 BMSCs 也可以向损伤部位主动趋化迁移^[8]。在肿瘤疾病中, BMSCs 的这种特性亦然存在, Sonabend 等^[9]首次证实了 BMSCs 的肿瘤趋向性:把外源性的人骨髓间充质干细胞注入神经胶质瘤大鼠体内后,可观察到 BMSCs 向肿瘤组织的迁移。

2 BMSCs 对肿瘤发生发展的影响

BMSCs 对肿瘤的趋向性指的是:分布在骨髓内或经移植进入肿瘤外的组织及血管中的 BMSCs 对肿瘤具有广泛的定向迁移能力^[10],目前这种肿瘤趋向性的具体机制尚未完全阐明。BMSCs 到达肿瘤部位后的影响可分为 3 种:1) 抑制肿瘤生长、转移;2) 促进肿瘤生长、转移;3) 对肿瘤生长、转移的作用还没有定论,可能存在促进作用,也可能是抑制作用。

2.1 BMSCs 对肺癌发展的影响

相关研究表明 BMSCs 能增强肺癌细胞的迁移和侵袭能力。一方面,在肺鳞癌中 BMSCs 能分化为肌成纤维细胞参与肺癌间质的形成;另一方面, BMSCs 可以通过改变细胞形态和降低细胞连接来促进肺癌细胞转移^[11]。刘仁旺等^[12]报道,在 BMSCs 和肿瘤细胞的体外混合培养或体内注射实验中,当 BMSCs 细胞所占比例较大时,实验现象更多的是对肺癌生长的促进作用。与之相反, Tian 等^[13]研究表明人骨髓间充质干细胞可以抑制

肺癌细胞株 A549 的增殖和侵袭,使肺癌细胞停滞于 G1 期,并可在体外诱导肿瘤细胞凋亡。由此看来, BMSCs 对肺癌细胞的作用尚未定论,这种不确定性与实验的不同材料和方法有一定关系。

2.2 BMSCs 抑制肝癌发展

BMSCs 对高转移潜能肝癌的抑制作用具有时效性。相关研究表明, BMSCs 对高转移潜能肝癌动物模型的干预效能在其移植后的第 3 周达到最佳,但是随着时间的延长,这种抑制效能会有所减弱^[14]。

BMSCs 对低转移潜能肝癌的抑制作用与肿瘤细胞的凋亡水平相关。通过研究 BMSCs 对人低转移潜能肝癌细胞(MHCC97-L)生长的影响,人们发现 BMSCs 干预后转移相关因子骨唾液蛋白(bone salivary protein, BSP)、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)和整合素(integrin α V)的表达都低于干预之前,而促凋亡相关因子 caspase 3 和 Bax 的表达则呈现出增高趋势,同时抗凋亡因子 Bcl-2 的表达呈下降趋势。这表明 BMSCs 能够通过调控转移相关因子、促凋亡相关因子和抗凋亡相关因子的表达,最终实现对肿瘤生长的抑制作用^[15]。

肝癌是我国常见的高发恶性肿瘤,目前,肝癌治疗中最有效的途径是手术切除,但是对于不能进行手术切除以及术后恢复不佳的病人,则需要更好的治疗方法^[16]。BMSCs 应用于肝癌的治疗十分有前景,近年来有关 BMSCs 治疗肝癌的研究报道较多。相关研究表明 BMSCs 通过肝癌大鼠尾静脉注射后,可以从 mRNA 水平到蛋白质水平逆转肝癌细胞的状态^[17]。虽然,这种逆转可能不会使肝细胞完全恢复到正常状态,但是,这种方法却为不能进行肝癌切除术的患者提供了另一种治疗手段。由此看来,明确 BMSCs 与肝癌之间的作用机制,对肝癌临床治疗方案的优化很有意义。

2.3 BMSCs 促进胃癌发展

有学者认为,骨髓间充质干细胞是胃癌细胞的起源之一^[18-21]。Houghton 等^[22]研究发现 BMSCs 在前期阶段能够靶向迁移至胃黏膜的受损位置,参与损伤修复,但后期 BMSCs 的失控性增生会改变其生存环境,使胃黏膜产生肠化或癌肿,从而形成胃上皮癌。

BMSCs 能促进胃癌细胞的生长。研究报道, BMSCs 可以通过 SDF-1 α /CXCR4 (stromal cell-derived factor-1 α /C-X-C chemokine receptor type 4)-PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase)/Akt 信号通路,

促进 KATO-III 胃癌细胞 CD133 mRNA 的表达, 提高其增殖能力、侵袭转移能力, 并降低其对抗肿瘤药物的敏感性, 同时调控细胞上皮-间充质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)相关因子的表达^[22]; BMSCs 能够促进 SGC7901 胃癌细胞的生长, 具体作用机制可能涉及参与改造肿瘤微环境和增强肿瘤细胞活性, 表现为 BMSCs 能通过接触肿瘤细胞以及分泌细胞因子提高肿瘤细胞的转移能力^[22]。此外, 有研究指出, BMSCs 促进胃癌发展可能与其分泌的外泌体中含有的 miR-15b、miR-16 有关^[23]。以上信息提示, 以 BMSCs 分泌的外泌体为切入点, 深入研究 BMSCs 促进胃癌发展的机制是一个有前景的方向。

BMSCs 可以与胃癌微环境相互影响。位于胃癌肿瘤微环境中的 BMSCs, 为了适应胃癌的肿瘤微环境, 其生物学特性也随之发生了改变^[24]。研究发现, 胃癌肿瘤微环境改变后, 身处其中的 BMSCs 不仅能发生恶化, 而且具有体内致癌的能力^[25]。研究表明 BMSCs 与胃癌组织的发展有显著的相关性, BMSCs 在胃癌微环境的诱导下能向胃癌细胞分化, 并能影响其表面重要标志物 CD34 和 CD44 的表达^[26]。由此看来, BMSCs 与胃癌细胞可以通过肿瘤微环境互相影响, 但肿瘤微环境中的物质极其复杂, 目前尚不知道两者间确切的作用机制。

2.4 BMSCs 对其他肿瘤发展的影响

相关数据分析表明 2015 年中国居民死亡率最高的 5 种癌症依次为肺癌、肝癌、胃癌、食道癌和结直肠癌^[27]。BMSCs 对肺癌、肝癌、胃癌以外其他肿瘤的影响也各不相同^[28-36], 具体如表 1 所述。

综上所述, BMSCs 对不同种类肿瘤的影响不同, 其原因可能有以下几点: 1) 受各种因素影响的骨髓间充质干细胞和肿瘤微环境之间存在相互

作用, 在这种相互作用下 BMSCs 在体内、体外实验中对肿瘤的影响可能会出现截然不同的结果; 2) 与肿瘤发生发展的时间有一定相关性, BMSCs 对肿瘤影响可能存在前期抑制、后期促进的作用; 3) 和肿瘤类型有关, 不同肿瘤细胞有各自的特异性, BMSCs 作用于不同的肿瘤细胞会发挥出不同的效应, 影响肿瘤发展; 4) 受 BMSCs 和肿瘤分泌的各种因子的影响, BMSCs 对肿瘤的影响呈现出不同的效果。

3 BMSCs 影响肿瘤形成的机制探讨

肿瘤形成过程中, 肿瘤细胞的生长离不开肿瘤微环境中 BMSCs 的持续作用, 它能够影响肿瘤细胞生长的状态、肿瘤血管生成的情况、肿瘤转移能力的强弱^[37]等多个方面。

3.1 BMSCs 在肿瘤细胞生长中的作用

研究表明, BMSCs 能够参与肿瘤微环境的改造, 其向肿瘤组织趋化后能和肿瘤间质进行融合, 然后分化成有内皮细胞特征的细胞, 最终转变成成为肌纤维母细胞, 但肿瘤细胞表面的抗原并不改变^[37]。相关的体内实验表明, BMSCs 与肿瘤细胞共培养或在体内暴露于肿瘤微环境时能够表达肿瘤相关成纤维细胞(tumor-associated fibroblasts, TAFs)抗原, 例如平滑肌蛋白、成纤维细胞特异性蛋白、波形蛋白(vimentin)以及基质细胞衍生因子 1 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1)^[38]。研究显示 BMSCs 能增加乳腺癌、神经胶质瘤、胰腺癌的肿瘤细胞活力以及减少细胞凋亡, 将 BMSCs 重复暴露于新鲜的肿瘤条件培养基中, BMSCs 能够分泌出活化因子, 使得 SDF-1 持续高表达, 同时 TAFs 相关基因上调, 从而促进肿瘤生长^[39]。

BMSCs 在某些肿瘤细胞中存在抑制其生长的作用。研究表明, BMSCs 能使小细胞肺癌细胞、

表 1 BMSCs 对食道癌、结直肠癌等肿瘤的影响

Table 1 Effects of BMSCs on tumors such as esophageal cancer and colorectal cancer

Tumor	The role of BMSCs	References
Esophageal cancer	Inhibiting Eca-109 cell proliferation in esophageal cancer	Kucerova <i>et al</i> ^[28]
Colorectal cancer	Promoting tumor progression by interacting with colorectal cancer cells via CCL3/4/5-CCR5 axis	Nishikawa <i>et al</i> ^[29]
Breast cancer	Promoting invasion and metastasis of breast cancer cells	Karnoub <i>et al</i> ^[30]
Melanoma	Promoting the growth of melanoma cells	Djouad <i>et al</i> ^[31]
Glioma	Promoting the growth of glioma U87MG cells	Fukushima <i>et al</i> ^[32]
Prostate cancer	Promoting angiogenesis through NRF2-HIF-1 α pathway and promoting prostate cancer cell growth	Yang <i>et al</i> ^[33]
Osteosarcoma	Promoting migration and growth of osteosarcoma cells via IL-6/STAT3 signaling pathway	Tu <i>et al</i> ^[34]
Pancreatic cancer	Promoting growth of pancreatic cancer cells	Zhan <i>et al</i> ^[35]
Kaposi's sarcoma	Inhibiting proliferation of Kaposi's sarcoma cells	Bruno <i>et al</i> ^[36]

慢性粒细胞白血病细胞等肿瘤细胞停留在细胞周期的 G1 期, 抑制其生长^[40]; 另外, BMSCs 作用于肝癌后, 可减弱肿瘤细胞的增殖能力, 使其集落形成减少, 同时增加凋亡, 这可能和 Wnt 通路相关^[41]。

3.2 BMSCs 在肿瘤血管生成中的作用

目前 BMSCs 影响肿瘤血管生成的机制还不清楚。相关研究报道, 趋化到肿瘤组织的 BMSCs 可以分化成血管内皮细胞、肿瘤相关成纤维细胞、周细胞, 进而促进肿瘤血管的生成; 同时, 肿瘤细胞能够分泌细胞因子, 通过旁分泌作用于迁移的 BMSCs, 从而使其促进肿瘤血管的生成^[42]。已有研究显示, BMSCs 分泌的血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、半胱氨酸蛋白 61 (cysteine-rich protein 61, Cyr61)、SDF-1 等在肿瘤血管的生成中发挥了促进作用^[43]。

BMSCs 对肿瘤血管生成的调节, 可能涉及多种信号分子和通路。Menge 等^[44]报道 BMSCs 通过调节人血管内皮钙粘蛋白/ β -连环蛋白(VE-cadherin/ β -catenin)信号通路来影响血管内皮的通透性和连接, 从而抑制内皮细胞的增殖和肿瘤血管的生成。另有研究发现通过抑制 AKT 信号通路, BMSCs 可以抑制卡波氏肉瘤血管的生成^[45]。

3.3 BMSCs 与肿瘤侵袭转移

研究报道, 细胞衍生因子、外界和肿瘤的微环境、外源转染基因以及某些药物等是促进 BMSCs 迁移的因素, 能促进肿瘤细胞的迁移; 而与 BMSCs 相关的细胞功能改变、趋化因子则是抑制 BMSCs 迁移的因素, 能抑制肿瘤细胞的迁移^[46]。

郑天亮等^[47]报道, BMSCs 能和肺癌细胞相互融合, 并在一定条件作用下促进肺癌细胞株的侵袭转移。除此之外, BMSCs 可以通过分泌 CCL5 抑制脯氨酰羟化酶(prolyl hydroxylase, PHD)表达, 从而促进缺氧诱导因子 2 α (hypoxia-inducible factor 2 α , HIF-2 α)表达, 导致 AR-HSP90 (androgen receptor-heat shock protein 90)相互作用增强, 抑制 AR 核转位和反式激活, 最终促进前列腺癌细胞的转移^[48]。在乳腺癌细胞与 BMSCs 共培养模型中, BMSCs 能促进癌细胞的迁移, 而这一过程是由 BMSCs 分泌的转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、Rho 相关激酶(Rho-associated kinase, ROCK)、黏附斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)介导的^[49]。另有报道指出 BMSCs 在胶质瘤

迁移中的作用是由基质金属蛋白酶-1/蛋白酶活化受体-1 (matrix metalloprotease-1/protease-activated receptor-1, MMP-1/PAR-1)介导的^[50]。

综上所述, BMSCs 对肿瘤细胞生长、血管生成、转移能力的影响涉及到了不同炎症因子、细胞因子和信号通路等的作用, 从而对不同肿瘤的发展起到促进或是抑制作用。虽然 BMSCs 对肿瘤的作用机制并未全部揭晓, 但初步研究成果显著, BMSCs 在肿瘤方面的应用也初见疗效。

4 BMSCs 在肿瘤治疗中的应用

4.1 BMSCs 在肿瘤基因治疗中的应用

由于 BMSCs 具有容易获取、容易培养、低免疫原性、易被外源基因转染并长期表达、肿瘤趋向性等众多优势^[51], 所以 BMSCs 在肿瘤基因治疗中的应用有广阔的发展前景。近几年 BMSCs 在肿瘤基因治疗中的应用主要是体外阶段^[52]。张霞等^[53]应用重组腺病毒把白介素 12 (IL-12)导入 BMSCs 中, 发现修饰后的 BMSCs 能够抑制卵巢癌细胞的增殖, 并且促进卵巢癌细胞的凋亡。Zhang 等^[54]报道用 *Apoptin* 基因修饰的 BMSCs 及其条件培养基均能显著抑制肝癌细胞 HepG2 的增殖, 这为肝癌干细胞治疗提供了新的手段。

4.2 BMSCs 在肿瘤免疫治疗中的应用

BMSCs 具有免疫调节作用。研究发现 BMSCs 可以抑制 T 细胞(T lymphocyte)的增殖和活化、B 细胞(bursa dependent lymphocyte)的活化和抗体分泌、NK 细胞(natural killer cell)的活化以及树突状细胞的分化和吞噬^[55-57]。相关研究证实 BMSCs 通过抑制 PD-1/PD-L1 (programmed cell death-1/programmed cell death-ligand 1)途径的 T 细胞免疫应答来促进多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)的细胞增殖; 进一步的体内实验证实, PD-L1 抑制可减弱 BMSCs 诱导的 MM 生长、炎症浸润以及 Th1/Th2 和 Th17/Treg 失衡^[58]。另外, 其他 BMSCs 相关的免疫调节细胞因子也被检测出具有抗肿瘤活性。例如: BMSCs 的趋化因子 CX3CL1 (chemokine C-X3-C-motif ligand 1)能抑制黑色素瘤的肺转移, 延长荷瘤小鼠存活率^[59]。目前, BMSCs 的免疫调节功能已被用于肿瘤的免疫治疗研究。有研究报道, 表达 IL-12 的 BMSCs 可通过激活细胞毒性淋巴细胞和 NK 细胞改善肿瘤的免疫监测, 抑制肺癌、肝癌以及黑色素瘤细胞的转移, 促进肿瘤细胞凋亡^[60]。

5 小结

综上所述, BMSCs 和肿瘤的关系错综复杂。BMSCs 参与并影响肿瘤赖以生存的微环境, 影响肿瘤发生、发展; 而肿瘤微环境又能改变 BMSCs, 使其有利于肿瘤细胞自身发展。因为肿瘤微环境与 BMSCs 之间的关系具有两面性和不确定性, 所以如何有效利用 BMSCs 来治疗肿瘤疾病值得我们密切关注。现如今 BMSCs 和肿瘤之间的相互作用机制仍未被完全阐明, 亟需不断深入探索, 以找出两者互相生存依赖之关键, 为肿瘤疾病防治提供新思路。

参考文献(References):

- [1] KANG J G, PARK S B, SEO M S, *et al.* Characterization and clinical application of mesenchymal stem cells from equine umbilical cord blood[J]. *Journal of Veterinary Science*, 2013, 14 (3): 367-371.
- [2] SACCHETTI B, FUNARI A, MICHENZI S, *et al.* Self-renewing osteoprogenitors in bone marrow sinusoids can organize a hematopoietic microenvironment[J]. *Cell*, 2007, 131(2): 324-336.
- [3] 李乔乔, 吴振强, 张丽君. 骨髓间充质干细胞的定向分化潜能[J]. *中国组织工程研究*(LI Qiao-qiao, WU Zhen-qiang, ZHANG Li-jun. Directional differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*), 2017, 21(25): 4082-4087.
- [4] NUSSLER A, KONIG S, OTT M, *et al.* Present status and perspectives of cell-based therapies for liver diseases[J]. *Journal of Hepatology*, 2006, 45(1): 144-159.
- [5] SATO K, OZAKI K, OH I, *et al.* Nitric oxide plays a critical role in suppression of T-cell proliferation by mesenchymal stem cells[J]. *Blood*, 2006, 109(1): 228-234.
- [6] 罗丹, 胡师源, 刘国祥. 骨髓间充质干细胞在肺癌微环境中多途径促进肿瘤进展[J]. *中华肿瘤杂志*(LUO Dan, HU Shi-yuan, LIU Guo-xiang. Bone marrow mesenchymal stem cells promote tumor progression in multiple ways in lung cancer microenvironment[J]. *Chinese Journal of Oncology*), 2018, 40(2): 85-91.
- [7] 崔国宁, 刘喜平, 曾庆涛. 骨髓间充质干细胞表面标记物研究进展[J]. *山西中医学院学报*(CUI Guo-ning, LIU Xi-ping, ZENG Qing-tao. The study of surface markers of the MSCs[J]. *Journal of Shanxi College of Traditional Chinese Medicine*), 2018, 19(2): 72-74.
- [8] SHI J, ZHANG X, ZENG X, *et al.* One-step articular cartilage repair: combination of *in situ* bone marrow stem cells with cell-free poly (L-lactic-co-glycolic acid) scaffold in a rabbit model[J]. *Orthopedics*, 2012, 35(5): e665-e671.
- [9] SONABEND A M, ULASOV I V, TYLER M A, *et al.* Mesenchymal stem cells effectively deliver an oncolytic adenovirus to intracranial glioma[J]. *Stem Cells*, 2008, 26(3): 831-841.
- [10] 李春晖, 焦保华, 康春生, 等. 骨髓间充质干细胞向脑胶质瘤趋向性的初步研究[J]. *中国神经精神疾病杂志*(LI Chun-hui, JIAO Bao-hua, KANG Chun-sheng, *et al.* The preliminary study on the bone marrow-derived mesenchymal stem cells migrating toward glioma[J]. *Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases*), 2006, 32(4): 289-293.
- [11] HERBST R S, MORGENZSTERN D, BOSHOFF C. The biology and management of non-small cell lung cancer[J]. *Nature*, 2018, 553(7689): 446-454.
- [12] 刘仁旺, 徐婷婷, 武毅, 等. 骨髓间充质干细胞在肺癌发生发展中的研究进展[J]. *中华老年骨科与康复电子杂志*(LIU Ren-wang, XU Ting-ting, WU Yi, *et al.* Research progress of bone marrow mesenchymal stem cells in the development of lung cancer[J]. *Chinese Journal of Geriatric Orthopaedics and Rehabilitation (Electronic Edition)*), 2015, 1(2): 53-58.
- [13] TIAN L L, YUE W, ZHU F, *et al.* Human mesenchymal stem cells play a dual role on tumor cell growth *in vitro* and *in vivo*[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2011, 226(7): 1860-1867.
- [14] 李天然, 杜湘珂, 宋斌, 等. 骨髓间充质干细胞对高转移肝癌模型的干预[J]. *中国组织工程研究*(LI Tian-ran, DU Xiang-ke, SONG Bin, *et al.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cells for high-metastatic potential hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*), 2013, 17(49): 8498-8504.
- [15] 禹名卉, 王福利, 李天然. 骨髓间充质干细胞对低转移肝癌细胞的影响[J]. *中国肿瘤临床*(YU Ming-hui, WANG Fu-li, LI Tian-ran. Effect of bone marrow mesenchymal stem cells on low metastatic hepatocellular carcinoma cells[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*), 2017, 44(23): 1169-1174.
- [16] TOSHIKI S, YOSHIKI M, TOMONORI H, *et al.* Survival benefit of surgical treatment for liver metastases from gastric cancer[J]. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2015, 19(6): 1043-1051.
- [17] 胡泽楠, 任茜, 严俊, 等. Adv-GFP 标记的骨髓间充质干细胞输注对肝癌中 TGF- β 1、PDCD4 及 c-fos 的影响[J]. *中国老年学杂志*(HU Ze-nan, REN Qian, YAN Jun, *et al.* Effects of Adv-GFP-labeled bone marrow mesenchymal stem cells transfusion on TGF- β 1, PDCD4 and c-fos in hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of Gerontology*), 2018, 38(6): 1471-1473.
- [18] MARX J. Cancer research. Inflammation and cancer: the link grows stronger[J]. *Science*, 2004, 306(5698): 966-968.
- [19] MARX J. Medicine. Bone marrow cells: the source of gastric cancer[J]. *Science*, 2004, 306(5701): 1455-1457.
- [20] 王嘉. 人骨髓间充质干细胞通过 SDF-1 α /CXCR4 轴调控胃癌 KATO-III 细胞生物学特性的研究[D]. 上海: 上海交通大学(WANG Jia. Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Promote the Biological Characteristics of KATO-III Gastric Cancer Cells via SDF-1 α /CXCR4 Signal Pathway[D]. Shanghai: Shanghai Jiaotong University), 2015.
- [21] 盛潇磊, 袁睿, 刘子梦. 骨髓间充质干细胞对人胃癌细胞系 SGC7901 体内成瘤能力及化疗耐药性的影响[J]. *世界华人消化杂志*(SHENG Xiao-lei, YUAN Rui, LIU Zi-meng. Effect of mesenchymal stem cells on proliferation and chemotherapeutic resistance of human gastric cancer cells SGC7901 *in vivo*[J]. *World Chinese Journal of Digestology*), 2016, 24(27): 3877-3883.
- [22] HOUGHTON J, STOICOV C, NOMURA S, *et al.* Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells[J]. *Science*, 2004, 306(5701): 1568-1571.

- [23] XIA L, ZHANG D X, DU R, *et al.* miR-15b and miR-16 modulate multidrug resistance by targeting BCL2 in human gastric cancer cells[J]. *International Journal of Cancer*, 2008, 123(2): 372-379.
- [24] JONES D L, WAGERS A J. No place like home: anatomy and function of the stem cell niche[J]. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 2008, 9(1): 11-21.
- [25] 汪永锋, 刘喜平, 崔国宁, 等. 胃癌微环境转化后骨髓间充质干细胞的体内致瘤性[J]. *中国组织工程研究*(WANG Yong-feng, LIU Xi-ping, CUI Guo-ning, *et al.* *In vivo* tumorigenicity of bone marrow mesenchymal stem cells in the body after the conversion of gastric cancer microenvironment[J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*), 2017, 21(1): 32-37.
- [26] LI N, YAN Y L, FU S, *et al.* Lysophosphatidic acid enhances human umbilical cord mesenchymal stem cell viability without differentiation via LPA receptor mediating manner[J]. *Apoptosis*, 2017, 22(10): 1296-1309.
- [27] 兰蓝, 赵飞, 蔡玥, 等. 中国居民 2015 年恶性肿瘤死亡率流行病学特征分析[J]. *中华流行病学杂志*(LAN Lan, ZHAO Fei, CAI Yue, *et al.* *Epidemiological analysis on mortality of cancer in China, 2015*[J]. *Chinese Journal of Epidemiology*), 2018, 39(1): 32-34.
- [28] KUCEROVA L, MATUSKOVA M, HLUBINOVA K, *et al.* Tumor cell behavior modulation by mesenchymal stromal cells[J]. *Molecular Cancer*, 2010, 9: 129.
- [29] NISHIKAWA G, KAWADA K, NAKAGAWA J, *et al.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cells promote colorectal cancer progression via CCR5[J]. *Cell Death & Disease*, 2019, 264(10): 2041-4889.
- [30] KARNOUB A E, DASH A B, VO A P, *et al.* Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis[J]. *Nature*, 2007, 449(7162): 557-563.
- [31] DJOUAD F, PLENCE P, BONY C, *et al.* Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells favors tumor growth in allogeneic animals[J]. *Blood*, 2003, 102(10): 3837-3844.
- [32] FUKUSHIMA W, FUJIOKA M, KUBO T, *et al.* Nationwide epidemiologic survey of idiopathic osteonecrosis of the femoral head[J]. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2010, 468(10): 2715-2724.
- [33] YANG K Q, LIU Y, HUANG Q H, *et al.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cells induced by inflammatory cytokines produce angiogenic factors and promote prostate cancer growth[J]. *BioMed Central Cancer*, 2017, 17: 878.
- [34] TU B, DU L, FAN Q M, *et al.* STAT3 activation by IL-6 from mesenchymal stem cells promotes the proliferation and metastasis of osteosarcoma[J]. *Cancer Letters*, 2012, 325(1): 80-88.
- [35] 詹苏东. 骨髓间充质干细胞参与胰腺癌增殖、侵袭、血管生成和上皮间质转化及分子机制的研究[D]. 武汉: 华中科技大学(ZHAN Su-dong. *Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Regulating Proliferation, Invasion, Angiogenesis and Epithelial-mesenchymal Transition in Pancreatic Cancer and Its Molecular Mechanisms*[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology), 2013.
- [36] BRUNO S, COLLINO F, DEREGIBUS M C, *et al.* Micro vesicles derived from human bone marrow mesenchymal stem cells inhibit tumor growth[J]. *Stem Cells and Development*, 2013, 22(5): 758-771.
- [37] 齐进. 骨髓间充质干细胞外泌体对肿瘤细胞生长作用的实验研究[D]. 兰州: 兰州大学(QI Jin. *Experimental Study of Exosomes Derived from Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells on the Growth of Cancer Cells*[D]. Lanzhou: Lanzhou University), 2017.
- [38] 徐桂华, 江家骥. 骨髓间充质干细胞和恶性肿瘤发生发展关系[J]. *医学综述*(XU Gui-hua, JIANG Jia-ji. *The relationship between bone marrow mesenchymal stem cells and the generation and development of tumor*[J]. *Medical Recapitulate*), 2009, 15(9): 1283-1286.
- [39] MISHRA P J, HUMENIUK R, MEDINA D J, *et al.* Carcinoma-associated fibroblast differentiation of human mesenchymal stem cells[J]. *Cancer Research*, 2008, 68(11): 4331-4339.
- [40] RAMASAMY R, LAM E W, SOEIRO I, *et al.* Mesenchymal stem cell inhibit proliferation and apoptosis of tumor cells: impact on *in vivo* tumor growth[J]. *Leukemia*, 2007, 21(2): 304-310.
- [41] QIAO L, XU Z, ZHAO T, *et al.* Suppression of tumorigenesis by human mesenchymal stem cells in a hepatoma model[J]. *Cell Research*, 2008, 18(4): 500-507.
- [42] 韩昌敏. 人骨髓间充质干细胞对 HCC827 肺癌移植瘤血管生成的影响[D]. 太原: 山西医科大学(HAN Chang-min. *The Effects of Human Mesenchymal Stem Cells on Angiogenesis of HCC877 Lung Xenograft Tumor*[D]. Taiyuan: Shanxi Medical University), 2016.
- [43] ESTRADA R, LI N, SAROJINI H, *et al.* Secretome from mesenchymal stem cells induces angiogenesis via Cyr61[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2009, 219(3): 563-571.
- [44] MENGE T, GERBER M, WATAHA K. Human mesenchymal stem cells inhibit endothelial proliferation and angiogenesis via cell-cell contact through modulation of the VE-cadherin/beta-catenin signaling pathway[J]. *Stem Cells and Development*, 2013, 22(1): 148-157.
- [45] KHAKOO A Y, PATI S, ANDERSON S A. Human mesenchymal stem cells exert potent antitumor genic effects in a model of Kaposi's sarcoma[J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 2006, 203(5): 1235-1247.
- [46] 崔国宁, 刘喜平, 董俊刚. 微环境对骨髓间充质干细胞的迁移特性影响研究进展[J]. *甘肃中医药大学学报*(CUI Guo-ning, LIU Xi-ping, DONG Jun-gang. *Research progress on effect of microenvironment on migration characteristics of bone marrow mesenchymal stem cells*[J]. *Journal of Gansu University of Chinese Medicine*), 2018, 35(5): 105-109.
- [47] 郑天亮, 赵松, 郭海周, 等. 骨髓间充质干细胞促进肺癌转移的机制[J]. *中国组织工程研究*(ZHENG Tian-liang, ZHAO Song, GUO Hai-zhou, *et al.* *Mechanism of bone marrow mesenchymal stem cells in promoting lung cancer metastasis*[J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*), 2016, 20(19): 2783-2788.
- [48] LUO J, LEE S O, CUI Y, *et al.* Infiltrating bone marrow mesenchymal stem cells (BM-MSCs) increase prostate cancer cell invasion via altering the CCL5/HIF2 α /androgen receptor signals[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(29): 27555-27565.
- [49] MCANDREWS K M, MCGRILL D J, RAVIKUMAR N, *et al.* Mesenchymal stem cells induce directional migration of invasive breast cancer cells through TGF- β [J]. *Scientific Reports*, 2015, 5: 16941.

- [43] 张春晓. 可卡因对中枢神经系统敏感性的影响——外侧缰核神经元在可卡因成瘾中的作用及机制[D]. 长春: 吉林大学 (ZHANG Chun-xiao. Effects of Cocaine on the Sensitivity of Central Nervous System-Actions and Its Mechanism of Lateral Habenular Neurons in Cocaine Addiction[D]. Changchun: Jilin University), 2005.
- [44] BLENDY J A, STRASSER A, WALTERS C L, *et al.* Reduced nicotine reward in obesity: cross-comparison in human and mouse[J]. *Psychopharmacology*, 2005, 180(2): 306–315.
- [45] PUHL M D, CASON A M, WOJNICKI F H E, *et al.* A history of bingeing on fat enhances cocaine seeking and taking[J]. *Behavioral Neuroscience*, 2011, 125(6): 930–942.
- [46] SCHULTZ W, PREUSCHOFF K, CAMERER C, *et al.* Explicit neural signals reflecting reward uncertainty[J]. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 2008, 363(1511): 3801–3811.
- [47] GAHTAN E, LABOUNTY L P, WYVELL C, *et al.* The relationships among saccharin consumption, oral ethanol, and IV cocaine self-administration[J]. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1996, 53(4): 919–925.
- [48] RORABAUGH J M, STRATFORD J M, ZAHNISER N R. Differences in bingeing behavior and cocaine reward following intermittent access to sucrose, glucose or fructose solutions[J]. *Neuroscience*, 2015, 301: 213–220.
- [49] PAGE K A, CHAN O, ARORA J, *et al.* Effects of fructose vs glucose on regional cerebral blood flow in brain regions involved with appetite and reward pathways[J]. *JAMA*, 2013, 309(1): 63–70.
- [50] LUO S, MONTEROSSO J R, SARPELLEH K, *et al.* Differential effects of fructose versus glucose on brain and appetitive responses to food cues and decisions for food rewards[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2015, 112(20): 6509–6514.
- [51] 吕荣彬. 甲基苯丙胺(冰毒)成瘾者多巴胺转运体(DAT)-(99m)Tc-TRODAT-1 SPECT 脑显像研究[D]. 上海: 复旦大学(LÜ Rong-bin. Study on Dopamine Transporter in Methamphetamine Abuse with 99mTc-TRODAT-1 SPECT Imaging[D]. Shanghai: Fudan University), 2011.
- [52] 孙波, 宋琳, 罗肖, 等. 高脂饮食影响雌性大鼠对糖精溶液的喜好并改变多巴胺及阿片相关基因的表达[J]. 西安交通大学学报(医学版) (SUN Bo, SONG Lin, LUO Xiao, *et al.* High-fat diet alters saccharin preference and dopamine and opioid related gene expression in female rats[J]. *Journal of Xi'an Jiaotong University (Medical Edition)*), 2016, 37(6): 783–788.

(上接第 152 页)

- [50] HO I A, CHAN K Y, NG W H, *et al.* Matrix metalloproteinase 1 is necessary for the migration of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells toward human glioma[J]. *Stem Cells*, 2009, 27(6): 1366–1375.
- [51] DA SILVA MEIRELLES L, CAPLAN A I, NARDI N B. In search of the *in vivo* identity of mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cells*, 2008, 26(9): 2287–2299.
- [52] 赵慧巧, 卢年华, 张旭东, 等. 骨髓间充质干细胞在肿瘤基因治疗中的应用研究进展[J]. 甘肃科技(ZHAO Hui-qiao, LU Nian-hua, ZHANG Xu-dong, *et al.* Research progress of bone marrow mesenchymal stem cells in tumor gene therapy[J]. *Gansu Science and Technology*), 2018, 34(24): 134–136.
- [53] 张霞, 都治香, 王娜, 等. 白细胞介素 12 基因修饰骨髓间充质干细胞对卵巢癌细胞生长的影响[J]. 中国组织工程研究(ZHANG Xia, DU Zhi-xiang, WANG Na, *et al.* Effect of interleukin-12 gene modified bone marrow mesenchymal stem cells on the growth of ovarian cancer cells[J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*), 2017, 21(9): 1346–1351.
- [54] ZHANG J, HOU L, WU X, *et al.* Inhibitory effect of genetically engineered mesenchymal stem cells with Apoptin on hepatoma cells *in vitro* and *in vivo*[J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2016, 416(1–2): 193–203.
- [55] ZHU X S, HE B X, ZHOU X N, *et al.* Comparison of the effects of human adipose and bone marrow mesenchymal stem cells on T lymphocytes[J]. *Cell Biology International*, 2013, 37(1): 11–18.
- [56] RIBEIRO A, LARANJEIRA P, MENDES S, *et al.* Mesenchymal stem cells from umbilical cord matrix, adipose tissue and bone marrow exhibit different capability to suppress peripheral blood B, natural killer and T cells[J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2013, 4: 125.
- [57] SAEIDI M, MASOUD A, SHAKIBA Y, *et al.* Immunomodulatory effects of human umbilical cord Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells on differentiation, maturation and endocytosis of monocyte-derived dendritic cells[J]. *Iranian Journal of Allergy Asthma and Immunology*, 2013, 12(1): 37–49.
- [58] CHEN D, TANG P, LIU L, *et al.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cells promote cell proliferation of multiple myeloma through inhibiting T cell immune responses via PD-1/PD-L1 pathway[J]. *Cell Cycle*, 2018, 17(7): 858–867.
- [59] HONG X, MASAHIKO K, HIROYUKI M, *et al.* Targeted delivery of CX3CL1 to multiple lung tumors by mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cells*, 2007, 25(7): 1618–1626.
- [60] CHEN X C, WANG R, ZHAO X, *et al.* Prophylaxis against carcinogenesis in three kinds of unestablished tumor models via IL12-gene-engineered MSCs[J]. *Carcinogenesis*, 2006, 27(12): 2434–2441.