

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.04.017

· 综述 ·

间充质干细胞在肿瘤微环境形成中的作用

Effects of mesenchymal stem cells on tumor microenvironment

常晶晶 综述; 颜次慧, 张新伟[△], 任秀宝 审阅(天津医科大学肿瘤医院生物技术研究室, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市肿瘤免疫与生物治疗重点实验室, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060)

[摘要] 间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)是一类具有多向分化潜能的细胞, 广泛存在于成体结缔组织和器官中, 可向损伤组织和包括肿瘤的炎症部位迁移, 并参与肿瘤微环境的构成, 在肿瘤发生发展的各个阶段发挥重要作用。随着研究不断深入, 间充质干细胞对肿瘤影响逐步得到认识并成为当今肿瘤领域的研究热点之一。本文主要从间充质干细胞的特性、对肿瘤的影响、对肿瘤微环境和免疫细胞的作用、参与血管生成以及相关临床试验等方面来进行综述。

[关键词] 间充质干细胞; 肿瘤微环境; 肿瘤; 免疫

[中图分类号] R730.23 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)04-0421-05

众所周知, 肿瘤细胞与基质之间的相互作用对于肿瘤的生长和侵袭具有重要意义, 且肿瘤细胞所处的微环境在肿瘤生长和转移中发挥着重要作用^[1]。肿瘤微环境中的肿瘤细胞、基质细胞和可溶性因子协调组成网状结构, 各组分之间有显著的相互作用: 肿瘤细胞可以改变肿瘤微环境的性质; 同时, 肿瘤微环境也可导致肿瘤细胞在癌症恶化过程中产生不同的生物学行为, 进而影响肿瘤的生长与扩散^[2]。间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)是微环境的重要组成部分, 广泛存在于成体结缔组织和器官间质中, 也可从相应的胎儿组织中获得。MSC易于分离培养, 纯化的MSC在体外可以大量扩增且能向多种类型细胞分化, 遗传背景稳定。MSC可向损伤的组织和器官(包括被称为“不愈合伤口”的肿瘤)归巢, 参与肿瘤微环境的构成, 在肿瘤发生发展各个阶段中均具有重要作用, 是影响肿瘤产生及转移至其他组织过程中的关键因素^[3]。MSC通过改造肿瘤微环境、调节血管生成、抑制肿瘤免疫应答等影响肿瘤的发生发展。MSC本身这些独特的特性与应用潜能, 使其已经成为肿瘤学研究领域的热点。本文将针对MSC本身的特性及其对肿瘤及免疫的影响研究现状进行综述。

1 MSC概况

MSC是一类广泛存在于全身多种组织, 具有高度自我更新能力和多向分化潜能的细胞, 最初从骨髓中分离获得, 随着研究的不断深入, MSC可分别从脐带、脂肪组织、外周血等多种组织中成功分离获取。2006年, 国际细胞治疗协会提出了定义人MSC

的最低标准: (1)必须具备对塑料底物的贴附特性; (2)CD73、CD90、CD105表达阳性, 且CD45、CD34、CD14或者CD11b、CD79a或者CD79、HLA-DR表达阴性; (3)在体外不同条件诱导下, MSC能够向成骨细胞、成脂细胞、成软骨细胞分化^[4]。然而, MSC表达的表面抗原还包括CD13、CD29、CD44和CD10等, 不同来源的MSC表面分子表达量不尽相同。与脐带来源的MSC相比, 椎间盘来源的MSC表面CD25、CD90表达较低^[5]; 与脂肪来源的MSC相比, 子宫内膜来源的MSC表面CD44、CD90和MHCI表达较低^[6]; 而这些表面抗原的表达可随某些生长因子和细胞因子或者炎症等疾病条件的变化而发生改变^[7]。MSC通常可分化为中胚层细胞, 如脂肪细胞、骨细胞和软骨细胞, 还可分化为外胚层细胞和内胚层细胞, 如皮肤、神经细胞、肝细胞、胰腺胰岛等。总的来说, 不同组织来源的MSC受组织微环境的影响, 其表面标志及分化能力等不尽相同, 如胚胎来源MSC与骨髓来源MSC相比, 具有更强的增殖和免疫调节能力而多胚层分化能力较弱^[8]。

2 MSC对肿瘤的影响

处于肿瘤微环境中的MSC直接或间接与肿瘤细

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81401887)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81401887)

[作者简介] 常晶晶(1990-), 女, 硕士, 主要从事肿瘤学研究工作, E-mail: 980125193@qq.com

[通信作者] 张新伟(ZHANG Xinwei, corresponding author), 教授, 博士, 主要从事肿瘤学研究工作, E-mail: zhangxinwei@tjmuch.com; 任秀宝(REN Xiubao, corresponding author), 教授, 博士, 主要从事肿瘤学研究工作, E-mail: renxiubao@tjmuch.com。△为共同通信作者

胞相互作用从而影响肿瘤的发生发展中的生物学行为。研究^[9-11]发现, MSC可通过分泌盘状结构域受体2(discoidin domain receptor-2, DDR2)等因子介导促进乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭,或直接通过激活ERK通路促进乳腺癌细胞的增殖与迁移;通过提高SART3信号介导的MMP2/MMP9的表达进而促进骨原性肉瘤的转移,或通过分泌外泌体影响Hedgehog基因信号通路促进骨肉瘤和胃癌的生长^[12-13];通过激活Wnt/ β -catenin信号通路促进胆管癌细胞的转移性生长和趋化^[14]。不同来源MSC受组织微环境的影响,对不同肿瘤作用不尽相同。

尽管多数学者认为MSC促进了肿瘤生长与发展,但也有研究表明MSC具有肿瘤抑制性。PACIONI等^[15]在成胶质细胞瘤模型中发现MSC能延长小鼠生存期,并减小肿瘤体积、抑制肿瘤细胞增殖和血管形成;KHAKOO等^[16]在Kaposi肉瘤模型中发现MSC能通过抑制肿瘤靶细胞的AKT信号通路发挥抗肿瘤效应;QIAO等^[17]在乳腺癌中发现MSC通过抑制剂Dickkopf-1(DKK-1)抑制Wnt信号通路抑制乳腺癌细胞的生长;ZHANG等^[18]在小鼠模型中研究发现骨髓来源的MSC可能通过调整MDSC的诱导和增殖抑制转移性肿瘤生长,从而显示抗肿瘤作用,这也为治疗癌症提供了一种潜在的治疗方法。

总的来说, MSC对肿瘤的影响作用与其本身的特性密切相关,不仅可通过细胞因子对肿瘤产生影响,也可以通过细胞因子调节自身特性发挥作用。最近研究^[19]表明,前列腺癌细胞产生的细胞因子可以抑制MSC向脂肪组织分化,且有助于MSC向成纤维细胞分化;反过来,这种分化后的MSC能够刺激血管生成和肿瘤的生长。

3 MSC对肿瘤免疫微环境的影响

肿瘤微环境是一个不断发展的概念:肿瘤的行为不只是由肿瘤细胞的遗传决定,更是由肿瘤细胞赖以生存、增殖和转移的周围环境所支持决定的。肿瘤微环境是一个动态网络,包括肿瘤细胞、基质细胞(免疫细胞、成纤维细胞、肌纤维细胞、细胞因子和血管组织)及细胞外基质。MSC是一类具有多向分化潜能的细胞,可塑性强,不同环境和诱导条件下可分化为不同类型和功能的细胞,是微环境的重要组成部分。

3.1 MSC对免疫细胞的影响

3.1.1 MSC与巨噬细胞 巨噬细胞是一群广泛分布在不同组织中且具有免疫调节作用的异质性细胞,其起源、活化状态及微环境对于损伤应答至关重要。通常分为两类:经典活化的巨噬细胞(M1型)和替代性活化的巨噬细胞(M2型)。M1型细胞主要参

与炎症反应、病原体清除及抗肿瘤免疫, M2型细胞主要参与抗炎反应、伤口愈合及具有促肿瘤性。

MSC可通过单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)或一些趋化因子(如CCR2)招募巨噬细胞,并与之相互作用促进肿瘤发展^[20]; MSC也可以在肿瘤细胞的影响下产生高水平的CCR2配体招募更多的巨噬细胞至肿瘤部位,从而促进肿瘤的生长^[21],但具体的机制仍待研究。对于受损组织的修复, MSC可以和巨噬细胞相互作用渗透至损伤的上皮,在此过程中, MSC分泌巨噬细胞炎症蛋白(macrophage inflammatory protein, MIP) MIP1 α 、MIP2 α 、CXCL2等,与促炎性M1型巨噬细胞表面的CCR1和CXCR2趋化因子受体结合发挥抗菌效应^[22];同时,巨噬细胞可能有助于MSC移植应用及移植后存活, M2型巨噬细胞及相关促炎因子(如IL-10、TGF- β 1、TGF- β 3、VEGF)支持MSC的生长,而M1型巨噬细胞及相关促炎因子(如IL-1b、IL-6、TNF- α 、IFN- γ)抑制MSC的生长,即M2型巨噬细胞环境比M1型巨噬细胞更适合治疗性MSC的生长^[23]。此外, M1型巨噬细胞能激活MSC调整表型从而感应和控制炎症,而经M1型巨噬细胞条件培养基培养后的MSC能通过iNOS和MCP-1促进肿瘤生长^[24]。

3.1.2 MSC与Treg Treg是一类具有调节(抑制)功能的CD4⁺T细胞亚群,对预防自体免疫和炎症至关重要。这类细胞表面表达IL-2受体 α 链(CD25),确切地说,是转录因子FOXP3的细胞内表达。Treg可通过细胞间接触和产生可溶性因子发挥强大的免疫抑制作用,并可能对主要的Th亚型及其他免疫炎症细胞的激活进行调控^[25]。

MSC与Treg可通过IL-10、PGE2、TGF- β 等因子或细胞间接触相互作用^[26]。YAN等^[27]发现, MSC可以刺激细胞因子IL-10和TGF- β 1的释放,上调PD-1触发PD-1/B7-H1相互作用提高活化Treg的免疫抑制能力。LOPEZ-SANTALLA等^[28]发现, MSC可促进早期获得性Treg的反应和上调Treg亚群数量控制炎症平衡,从而改善自身免疫性关节炎。KAVANAGH等^[29]发现, MSC可以诱导体内Treg扩增,并在升高的IL-10的作用下控制过敏性气道炎症, GORE等^[30]也发现, MSC可以通过诱导Treg扩增改善创伤和休克后的预后。此外,在缺血性心肌病中发现Treg与MSC联合移植治疗时, Treg提高了MSC的生存率、自我更新能力及在血管生成中的作用,这为临床应用细胞治疗提供了新的思路^[31]。

3.1.3 MSC与其他免疫细胞 免疫调节性是MSC的生物学特性之一, MSC调节与抗原识别和消除相关主要细胞群的免疫功能,包括B细胞、T细胞、NK细

胞等^[32]。MSC可以抑制B细胞的增殖,调节T细胞活性,抑制NK细胞激活,调节DC活性等。MSC能通过调整B细胞的分化调节B细胞对抗原的反应,限制具有抗体特性的浆细胞的生成并诱导调节性B细胞产生^[33]。MSC在TGF、IDO、前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)等可溶性因子影响下抑制T细胞的增殖,阻止T细胞的分裂,使细胞周期阻滞于G0/G1阶段^[34-35];脐带来源的MSC可以抑制CD4⁺T细胞中TFN- α 、IL-21、IL-22和IL-26在mRNA水平上的表达^[36]。此外,MSC可通过由细胞周期蛋白D2抑制所引起的非特异性抗增殖效应,抑制DC细胞分化和抗原提呈细胞的成熟^[37-38]。MSC引起的各种免疫抑制效应受多种因素的影响如iNOS、肿瘤坏死因子 α 刺激基因6(tumor necrosis factor α -stimulate gene 6, TSG6)、CC趋化因子配体2(C-C chemokine ligand 2, CCL2)、IL-10、PGE2等,而MSC介导免疫抑制的确切机制仍不清楚。

3.2 MSC对血管生成的影响

血管生成是肿瘤生长、浸润和转移的必要过程,为肿瘤提供所需要的氧气和营养,是癌症形成的基本病理过程。首先,MSC本身可以在Wnt- β -catenin信号通路刺激下诱导分化为血管^[39-40];其次,MSC可分泌包括有VEGF、血管生成素-2、IL-8和bFGF等促血管生成的多种因子^[41];VEGF,有助于新血管的生成,是肿瘤相关血管生成的主要介导因子^[42];IL-8,也被称为CXC趋化因子配体8[chemokine(C-X-C motif) ligand 8, CXCL8]或者NAP-1,是CXC趋化因子家族成员,可吸引和活化中性粒细胞,具有促血管生成特性,从而参与肿瘤的发展^[43]。有研究^[44]表明,MSC促进血管生成,可能是通过TGF- β /Smad信号通路与VEGR相互作用,从而促进肿瘤的进展,但具体机制尚不清楚。此外,激活EGFR可以显著促进MSC通过分泌诱导新血管生成及促进癌细胞转移的生长因子,从而提高维持肿瘤进展的能力^[45]。

4 MSC在肿瘤治疗中的应用潜力

MSC来源广泛,具有自我更新及多向分化潜能,并可向损伤器官和组织迁移,其可塑性使其成为治疗领域最具潜力的竞争者,在炎症性疾病到恶性肿瘤、移植物抗宿主疾病、无明确治疗的免疫障碍等均有所应用。比如,MSC可增加伤口愈合和产生调节免疫系统的因子,在创伤修复中发挥作用^[46];抑制肝癌、骨肉瘤等恶性肿瘤的生长,提高治疗效果^[47-48];可以减轻乙型肝炎引起的神经炎症和死亡率^[49];有助于逆转慢性肾衰竭的肾脏功能^[50];改善扩张性心肌病引起的心脏功能障碍并保护心肌^[51]。

MSC可向肿瘤及转移位点迁移,被认为是癌症中以细胞为基础的抗肿瘤生物制剂载体^[52],目前,向原发肿瘤和转移部位系统性提供促进药物激活酶或抗癌相关因子的效果检测模型已经在临床进行试验,如MSC提呈IL-12用于治疗肝癌^[53]、提呈IFN- γ 作用于黑色素瘤^[54]等。此外,MSC能向肿瘤细胞提供抗药和抗辐射能力,比如在乳腺癌模型中,脂肪来源的MSC可通过激活非受体酪氨酸激酶c-SRC和下调酪氨酸磷酸酶蛋白PTEN产生曲妥珠单抗抗性,提高曲妥珠单抗疗效^[55]。总的来说,MSC可以通过产生不饱和脂肪酸、PDGF、肝细胞生长因子等因子调节肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,应用MSC治疗可能是一种有效的策略,减弱免疫抑制药物对免疫系统的不良影响,提高疾病的治愈率^[56-57]。MSC已显示了与微环境中病变细胞(包括肿瘤细胞)之间的相互作用,而了解癌前病变和癌变状态下的MSC将对癌症治疗非常有价值。

5 结 语

MSC易于从不同组织中获取并且具有稳定的体外扩增能力,具有很强的自我更新能力及多向分化潜能。除了本身的独特性能外,MSC对机体的免疫功能也有很强的调控功能,主要表现为影响免疫细胞的增殖、分化和免疫因子分泌,这也为MSC的广泛应用提供了可能性。此外,MSC是微环境的重要组成部分,可向肿瘤部位迁移,并不是肿瘤形成与发展的旁观者;可调节免疫耐受、血管生成、影响肿瘤细胞增殖生存等,还与肿瘤周围的细胞相互作用,共同影响肿瘤进展。目前MSC已应用于组织修复及移植、炎症性疾病中,且越来越多有关MSC的临床试验开始实施,相信在未来的细胞生物治疗领域也会有所应用发展。但人体内环境非常复杂,现阶段对MSC的各种研究仍需不断深入,如MSC在体内的细胞生物学及分子生物学机制、免疫作用机制及在治疗中的具体作用、对肿瘤影响的具体途径作用等。

[参 考 文 献]

- [1] KOONTONGKAEW S. The tumor microenvironment contribution to development, growth, invasion and metastasis of head and neck squamous cell carcinomas[J]. J Cancer, 2013, 4(1): 66-83. DOI: 10.7150/jca.5112.
- [2] QUAIL D F, JOYCE J A. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis[J]. Nat Med, 2013, 19(11): 1423-1437. DOI: 10.1038/nm.3394.
- [3] CAMMAROTA F, LAUKKANEN M O. Mesenchymal stem/stromal cells in stromal evolution and cancer progression[J/OL]. Stem Cells Int, 2016, 2016: 4824573[2017-12-02]. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4824573>. DOI: Artn 482457310.1155/2016/4824573.

- [4] DOMINICI M, LE BLANC K, MUELLER I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement[J]. *Cytherapy*, 2006, 8(4): 315-317. DOI: 10.1080/14653240600855905.
- [5] WU H, ZENG X, YU J, et al. Comparison of nucleus pulposus stem/progenitor cells isolated from degenerated intervertebral discs with umbilical cord derived mesenchymal stem cells[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 361(2): 324-332. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.10.034.
- [6] CABEZAS J, ROJAS D, NAVARRETE F, et al. Equine mesenchymal stem cells derived from endometrial or adipose tissue share significant biological properties, but have distinctive pattern of surface markers and migration[J/OL]. *Theriogenology*, 2018, 106: 93-102[2017-12-02]. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2017.09.035>. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2017.09.035.
- [7] LV F J, TUAN R S, CHEUNG K M, et al. Concise review: the surface markers and identity of human mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cells*, 2014, 32(6): 1408-1419. DOI: 10.1002/stem.1681.
- [8] BROWN P T, SQUIRE M W, LI W J. Characterization and evaluation of mesenchymal stem cells derived from human embryonic stem cells and bone marrow[J]. *Cell Tissue Res*, 2014, 358(1): 149-164. DOI: 10.1007/s00441-014-1926-5.
- [9] LAZENNEC G, LAM P Y P. Recent discoveries concerning the tumor-mesenchymal stem cell interactions[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1866(2): 290-299. DOI: 10.1016/j.bbcan.2016.10.004.
- [10] GONZALEZ M E, MARTIN E E, ANWAR T, et al. Mesenchymal stem cell-induced DDR2 mediates stromal-breast cancer interactions and metastasis growth[J]. *Cell Rep*, 2017, 18(5): 1215-1228. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.12.079.
- [11] LI T, ZHANG C F, DING Y L, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells promote proliferation and migration in MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cells through activation of the ERK pathway[J]. *Oncol Rep*, 2015, 34(3): 1469-1477. DOI: 10.3892/or.2015.4109.
- [12] QI J, ZHOU Y, JIAO Z, et al. Exosomes derived from human bone marrow mesenchymal stem cells promote tumor growth through hedgehog signaling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(6): 2242-2254. DOI: 10.1159/000479998.
- [13] WANG Y, CHU Y, YUE B, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells promote osteosarcoma proliferation and metastasis by activating the STAT3 pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(14): 23803-23816. DOI: 10.18632/oncotarget.15866.
- [14] WANG W, ZHONG W, YUAN J, et al. Involvement of Wnt/ β -catenin signaling in the mesenchymal stem cells promote metastatic growth and chemoresistance of cholangiocarcinoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(39): 42276-42289. DOI: 10.18632/oncotarget.5514
- [15] PACIONI S, D'ALESSANDRIS Q G, GIANNETTI S, et al. Human mesenchymal stromal cells inhibit tumor growth in orthotopic glioblastoma xenografts[J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 53 [2017-12-03]. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0516-3>. DOI: 10.1186/s13287-017-0516-3.
- [16] KHAKOO A Y, PATI S, ANDERSON S A, et al. Human mesenchymal stem cells exert potent antitumorigenic effects in a model of Kaposi's sarcoma[J]. *J Exp Med*, 2006, 203(5): 1235-1247. DOI: 10.1084/jem.20051921.
- [17] QIAO L, XU Z L, ZHAO T J, et al. Dkk-1 secreted by mesenchymal stem cells inhibits growth of breast cancer cells via depression of Wnt signalling[J]. *Cancer Lett*, 2008, 269(1): 67-77. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.04.032.
- [18] ZHANG L, SU X S, YE J S, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells suppress metastatic tumor development in mouse by modulating immune system[J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6: 45 [2017-12-03]. <https://doi.org/10.1186/s13287-015-0039-8>. DOI: ARTN 4510.1186/s13287-015-0039-8.
- [19] CHOWDHURY R, WEBBER J P, GURNEY M, et al. Cancer exosomes trigger mesenchymal stem cell differentiation into pro-angiogenic and pro-invasive myofibroblasts[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(2): 715-731. DOI: 10.18632/oncotarget.2711.
- [20] REN G W, ZHAO X, WANG Y, et al. CCR2-dependent recruitment of macrophages by tumor-educated mesenchymal stromal cells promotes tumor development and is mimicked by TNF alpha[J]. *Cell Stem Cell*, 2012, 11(6): 812-824. DOI: 10.1016/j.stem.2012.08.013.
- [21] LIN L Y, DU L M, CAO K, et al. Tumour cell-derived exosomes endow mesenchymal stromal cells with tumour-promotion capabilities[J]. *Oncogene*, 2016, 35(46): 6038-6042. DOI: 10.1038/nc.2016.131.
- [22] HASS R, OTTE A. Mesenchymal stem cells as all-round supporters in a normal and neoplastic microenvironment[J/OL]. *Cell Commun Signal*, 2012, 10(1): 26 [2017-12-03]. <https://doi.org/10.1186/1478-811X-10-26>. DOI: ArtN 2610.1186/1478-811X-10-26.
- [23] FREYTES D O, KANG J W, MARCOS-CAMPOS I, et al. Macrophages modulate the viability and growth of human mesenchymal stem cells[J]. *J Cell Biochem*, 2013, 114(1): 220-229. DOI: 10.1002/jcb.24357.
- [24] JIA X H, FENG G W, WANG Z L, et al. Activation of mesenchymal stem cells by macrophages promotes tumor progression through immune suppressive effects[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(15): 20934-20944. DOI: 10.18632/oncotarget.8064.
- [25] HALL B M. T cells: soldiers and spies-the surveillance and control of effector T cells by regulatory T cells[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(11): 2050-2064. DOI: 10.2215/Cjn.06620714.
- [26] MEIRELLES LDA S, FONTES A M, COVAS D T, et al. Mechanisms involved in the therapeutic properties of mesenchymal stem cells[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2009, 20(5/6): 419-427. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2009.10.002.
- [27] YAN Z, ZHUANSUN Y, CHEN R, et al. Immunomodulation of mesenchymal stromal cells on regulatory T cells and its possible mechanism[J]. *Exp Cell Res*, 2014, 324(1): 65-74. DOI: 10.1016/j.yexcr.2014.03.013.
- [28] LOPEZ-SANTALLA M, MANCHENO-CORVO P, MENTA R, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells modulate experimental autoimmune arthritis by modifying early adaptive T cell responses[J]. *Stem Cells*, 2015, 33(12): 3493-3503. DOI: 10.1002/stem.2113.
- [29] KAVANAGH H, MAHON B P. Allogeneic mesenchymal stem cells prevent allergic airway inflammation by inducing murine regulatory T cells[J]. *Allergy*, 2011, 66(4): 523-531. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02509.x.
- [30] GORE A V, BIBLE L E, SONG K, et al. Mesenchymal stem cells increase T-regulatory cells and improve healing following trauma and hemorrhagic shock[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2015, 79(1): 48-52. DOI: 10.1097/TA.0000000000000681.

- [31] ZHOU Y, SINGH A K, HOYT R F, et al. Regulatory T cells enhance mesenchymal stem cell survival and proliferation following autologous cotransplantation in ischemic myocardium[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148(3): 1131-1137. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.06.029.
- [32] CASTRO-MANRREZA M E, MONTESINOS J J. Immunoregulation by mesenchymal stem cells: biological aspects and clinical applications[J/OL]. *J Immunol Res*, 2015, 2015: 394917[2017-12-03]. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/394917>. DOI: 10.1155/2015/394917.
- [33] FRANQUESA M, MENSAH F K, HUIZINGA R, et al. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells abrogate plasmablast formation and induce regulatory B cells independently of T helper cells[J]. *Stem Cells*, 2015, 33(3): 880-891. DOI: 10.1002/stem.1881.
- [34] LI M, SUN X, KUANG X, et al. Mesenchymal stem cells suppress CD8⁺ T cell-mediated activation by suppressing natural killer group 2, member D protein receptor expression and secretion of prostaglandin E2, indoleamine 2, 3-dioxygenase and transforming growth factor- β [J]. *Clin Exp Immunol*, 2014, 178(3): 516-524. DOI: 10.1111/cei.12423.
- [35] FECHTER K, DORRONSORO A, JAKOBSSON E, et al. IFN γ regulates activated V δ 2⁺ T cells through a feedback mechanism mediated by mesenchymal stem cells[J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0169362[2017-12-03]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169362>. DOI: 10.1371/journal.pone.0169362.
- [36] WU M, GE H, LI S, et al. Mesenchymal stem cells immunosuppressed IL-22 in patients with immune thrombocytopenia via soluble cellular factors[J/OL]. *J Immunol Res*, 2015, 2015: 316351[2017-12-03]. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/316351> DOI: 10.1155/2015/316351.
- [37] SIEGEL G, SCHAFER R, DAZZI F. The immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells[J]. *Transplantation*, 2009, 87(Suppl 9): S45-S49. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181a285b0.
- [38] SHI M, LIU Z W, WANG F S. Immunomodulatory properties and therapeutic application of mesenchymal stem cells[J]. *Clin Exp Immunol*, 2011, 164(1): 1-8. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04327.x.
- [39] ZHANG Z, NOR F, OH M, et al. Wnt/ β -catenin signaling determines the vasculogenic fate of postnatal mesenchymal stem cells [J]. *Stem Cells*, 2016, 34(6): 1576-1587. DOI: 10.1002/stem.2334.
- [40] JIA H Y, YU J H, LEI T C. The multi-lineage differentiation and angiogenesis ability of adipose-derived adult mesenchymal stem cells [J]. *Clin Lab*, 2014, 60(10): 1747-1755.
- [41] SCHINKOTHE T, BLOCH W, SCHMIDT A. In vitro secreting profile of human mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cells Dev*, 2008, 17(1): 199-206. DOI: 10.1089/scd.2007.0175.
- [42] SHAHNEH F Z, BARADARAN B, ZAMANI F, et al. Tumor angiogenesis and anti-angiogenic therapies[J]. *Hum Antibodies*, 2013, 22(1/2): 15-19. DOI: 10.3233/HAB-130267.
- [43] VERBEKE H, STRUYF S, LAUREYS G, et al. The expression and role of CXC chemokines in colorectal cancer[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2011, 22(5/6): 345-358. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2011.09.002.
- [44] LI G C, ZHANG H W, ZHAO Q C, et al. Mesenchymal stem cells promote tumor angiogenesis via the action of transforming growth factor β 1[J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(2): 1089-1094. DOI: 10.3892/ol.2015.3997.
- [45] DE LUCA A, GALLO M, ALDINUCCI D, et al. Role of the EGFR ligand/receptor system in the secretion of angiogenic factors in mesenchymal stem cells[J]. *J Cell Physiol*, 2011, 226(8): 2131-2138. DOI: 10.1002/jcp.22548.
- [46] MOTEGI S I, ISHIKAWA O. Mesenchymal stem cells: The roles and functions in cutaneous wound healing and tumor growth[J]. *J Dermatol Sci*, 2017, 86(2): 83-89. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2016.11.005.
- [47] 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]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 416(1/2): 193-203. DOI: 10.1007/s11010-016-2707-0.
- [48] NGUYENTHAI Q A, SHARMA N, LUONG DO H, et al. Targeted inhibition of osteosarcoma tumor growth by bone marrow-derived mesenchymal stem cells expressing cytosine deaminase/5-fluorocytosine in tumor-bearing mice[J]. *J Gene Med*, 2015, 17(3/5): 87-99. DOI: 10.1002/jgm.2826.
- [49] BIAN P, YE C, ZHENG X, et al. Mesenchymal stem cells alleviate Japanese encephalitis virus-induced neuroinflammation and mortality [J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 38[2017-12-03]. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0486-5>. DOI: 10.1186/s13287-017-0486-5.
- [50] LI W, WANG L, CHU X, et al. Icarin combined with human umbilical cord mesenchymal stem cells significantly improve the impaired kidney function in chronic renal failure[J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 428(1/2): 203-212. DOI: 10.1007/s11010-016-2930-8.
- [51] MAO C, HOU X, WANG B, et al. Intramuscular injection of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells improves cardiac function in dilated cardiomyopathy rats[J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 18[2017-12-03]. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0472-y>. DOI: 10.1186/s13287-017-0472-y.
- [52] BHERE D, SHAH K. Stem cell-based therapies for cancer[J/OL]. *Adv Cancer Res*, 2015, 127: 159-189[2017-12-03]. <https://doi.org/10.1016/bs.acr.2015.04.012>. DOI: 10.1016/bs.acr.2015.04.012.
- [53] JEONG K Y, LEE E J, KIM S J, et al. Irradiation-induced localization of IL-12-expressing mesenchymal stem cells to enhance the curative effect in murine metastatic hepatoma[J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(3): 721-730. DOI: 10.1002/ijc.29428.
- [54] MIRZAEI H, SAHEBKAR A, AVAN A, et al. Application of mesenchymal stem cells in melanoma: a potential therapeutic strategy for delivery of targeted agents[J]. *Curr Med Chem*, 2016, 23(5): 455-463. DOI: 10.2174/0929867323666151217122033.
- [55] DAVEREY A, DRAIN A P, KIDAMBI S. Physical intimacy of breast cancer cells with mesenchymal stem cells elicits trastuzumab resistance through Src activation[J/OL]. *Sci Rep*, 2015, 5: 13744[2017-12-03]. <https://www.nature.com/articles/srep13744>. DOI: Artn 1374410.1038/Srep13744.
- [56] SHI Y F, DU L M, LIN L Y, et al. Tumour-associated mesenchymal stem/stromal cells: emerging therapeutic targets[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(1): 35-52. DOI: 10.1038/nrd.2016.193.
- [57] HAJKOVA M, HERMANKOVA B, JAVORKOVA E, et al. mesenchymal stem cells attenuate the adverse effects of immunosuppressive drugs on distinct T cell subpopulations[J]. *Stem Cell Rev*, 2017, 13(1): 104-115. DOI: 10.1007/s12015-016-9703-3.

[收稿日期] 2017-12-07

[修回日期] 2018-03-23

[本文编辑] 黄静怡