

# 间充质干细胞的肿瘤归巢特性及其 肿瘤靶向治疗应用研究进展

李 艾<sup>1,2</sup>, 张添源<sup>1,2</sup>, 高建青<sup>1,2</sup>

1. 浙江大学药学院药物制剂研究所, 浙江 杭州 310058
2. 浙江大学药学院浙江省抗肿瘤药物临床前研究重点实验室, 浙江 杭州 310058

**[摘 要]** 间充质干细胞(MSC)具有受肿瘤组织或肿瘤微环境释放的多种趋化因子吸引而向肿瘤组织靶向归巢的天然属性,因此有望成为一种新型的活细胞传递载体用于抗肿瘤药物/基因的靶向递送。外源性 MSC 静脉注射后会首先在肺部被大量截留,经肺清除后向肿瘤组织归巢,可以通过增强趋化因子与 MSC 上受体的相互作用或改变注射方式减少 MSC 截留等方法改善 MSC 的肿瘤归巢效率。基于 MSC 的传递系统可用于靶向递送阿霉素、紫杉醇和吉西他滨等化疗药物,帮助解决化疗药物半衰期较短、肿瘤靶向性较差等问题。其次, MSC 可以通过基因重组的方式有效保护和靶向递送肿瘤细胞杀伤基因、免疫系统调节基因等治疗基因,通过在肿瘤部位特异性表达治疗基因实现肿瘤抑制或杀伤作用。此外, MSC 还可以作为细胞传递载体靶向递送诊疗药物,发挥肿瘤诊疗一体化的治疗作用。总之,基于 MSC 的细胞载体递送系统可实现化疗药物、治疗基因和诊疗药物的靶向递送并在多种类型的肿瘤靶向治疗中取得良好的疗效。相信随着这一细胞载体递送策略的不断改良和优化,基于 MSC 的靶向传递系统将为肿瘤靶向治疗提供一种新的传递策略和治疗选择。



**[关键词]** 药物递送系统; 药物载体; 基因靶向; 肿瘤; 间充质干细胞; 综述  
**[中图分类号]** R730.5      **[文献标志码]** A

## Progress on utilizing mesenchymal stem cells as cellular delivery system for targeting delivery of as drug/gene for anti-tumor therapy

LI Ai<sup>1,2</sup>, ZHANG Tianyuan<sup>1,2</sup>, GAO Jianqing<sup>1,2</sup> (1. Institute of Pharmaceutics, College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China; 2. Zhejiang Province Key Laboratory of Anti-Cancer Drug Research, College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)  
Corresponding author: GAO Jianqing, E-mail: gaojianqing@zju.edu.cn, https://

收稿日期:2019-11-20      接受日期:2020-01-15  
基金项目:国家自然科学基金(81620108028,81703423)  
第一作者:李 艾(1996—),女,硕士研究生,主要从事基于干细胞的靶向递送系统研究;E-mail: aili@zju.edu.cn; https://orcid.org/0000-0003-2908-7309  
通信作者:高建青(1969—),男,博士,教授,博士生导师,主要从事药物和基因传递系统研究;E-mail: gaojianqing@zju.edu.cn; https://orcid.org/0000-0003-1052-7060

orcid.org/0000-0003-1052-7060

**[Abstract]** Mesenchymal stem cells (MSCs) have the inherent tumor-homing ability with the attraction of multiple chemokines released by tumor tissues or tumor microenvironments, which can be utilized as promising cellular carriers for targeted delivery of anti-tumor drugs and genes. In most circumstances, large amount of systemically administrated MSCs will be firstly trapped by lungs, following with re-distribution and homing to tumor tissues after lung clearance. Several approaches like enhanced interactions between chemokines and receptors on MSCs or reducing the retention of MSCs by changes of administration methods are firstly reviewed for improving the homing of MSCs towards tumor tissues. Additionally, the potentials and gains of utilizing MSCs to carry several chemotherapeutics, such as doxorubicin, paclitaxel and gemcitabine are summarized, showing the advantages of overcoming the short half-life and poor tumor targeting of these chemotherapeutics. Moreover, the applications of MSCs to protect and deliver therapeutic genes to tumor sites for selectively tumor cells eliminating or promoting immune system are highlighted. In addition, the potentials of using MSCs for tumor-targeting delivery of diagnostic and therapeutic agents are addressed. We believed that the continuous improvement and optimization of this stem cells-based cellular delivery system will provide a novel delivery strategy and option for tumor treatment.

**[Key words]** Drug delivery systems; Drug carriers; Gene targeting; Neoplasms; Mesenchymal stem cells; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2020,49(1):20-34.]

肿瘤尤其是恶性肿瘤是我国近年来主要的致死病因之一,也是当前临床上面临的一类重大难治性疾病。肿瘤高效靶向递送系统的缺乏是肿瘤治疗失败的一个重要原因,因此肿瘤靶向递送系统研究也成为当前肿瘤治疗领域中十分重要的研究内容。在过去的数十年中,研究者们报道了基于脂质体、胶束、高分子聚合物纳米粒和无机金属纳米粒等多种肿瘤靶向递送系统,显示出提高抗肿瘤药物疗效、减少用药剂量、不良反应等优势<sup>[1-5]</sup>。

一般来说,一个理想的肿瘤靶向递送系统需要满足以下条件:首先,需要具备良好的靶向性,可以克服体内种种障碍,将药物或治疗基因特异性地运送至肿瘤部位,并选择性地释放药物或使相应基因编码的功能蛋白高效表达;其次,需要具备良好的稳定性和生物相容性,在体内循环过程中可有效保护所携带的药物或治疗基因不被泄露、降解或被免疫系统清除<sup>[6]</sup>。目前,肿瘤靶向递送系统在靶向效率及体内稳定性等方面仍存在不足,如基于脂质体的递送系统易被网状内皮系

统清除<sup>[7]</sup>,一些经靶头修饰的胶束递送系统在体内可能存在靶头脱落的风险<sup>[8]</sup>,对远离血管的肿瘤深层组织及血脑屏障等生理屏障的穿透能力尚无法充分满足临床靶向治疗的需求<sup>[9]</sup>。近年,有学者提出了“细胞载体”的新概念,即利用体内一些细胞对肿瘤或肿瘤微环境的特殊归巢性质来构建相应的肿瘤靶向递送系统<sup>[10]</sup>。这种基于“细胞载体”的递送系统不但具有天然的肿瘤靶向性,而且由于载体来源于自体细胞,因而具有良好的生物相容性。这一新概念为应对上述肿瘤靶向递送系统设计面临的挑战提供了新的研究思路。

当前,一些临床前研究已经成功利用间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)、神经干细胞、中性粒细胞、巨噬细胞、血红细胞等细胞个体构建了相应的细胞载体递送系统<sup>[11-15]</sup>。其中, MSC 具备特殊的肿瘤归巢特性、体外易扩增培养、免疫原性较低和临床应用伦理争议较小等优势<sup>[16-19]</sup>,是较为理想的候选载体细胞,目前已成功应用于多种类型肿瘤的靶向治疗研究,也是研

究最为广泛的细胞载体之一。因此,本文将主要针对 MSC 载体肿瘤靶向递送系统的研究现状展开综述,总结其肿瘤归巢机制、给药途径和体内分布过程;归纳基于 MSC 细胞载体的递送系统对化疗药物、基因药物或诊疗药物的携载能力及在多种类型肿瘤靶向治疗中的应用和疗效;进一步分析和总结当前基于 MSC 细胞载体的肿瘤靶向递送系统所面临的问题和挑战。

1 间充质干细胞的肿瘤归巢特性

MSC 是一类来源于中胚层的具有自我更新和多向分化潜能的成体干细胞<sup>[20]</sup>,其在体内的主要生理作用是支持并维护骨髓、软骨、脂肪、内皮、肌肉、脑和胰岛等多种组织器官<sup>[21]</sup>。MSC 在体内主要分布于骨髓中,在外周血和健康的组织器官中也有分布。机体损伤引起急/慢性炎症或肿瘤,可动员 MSC 至外周血并向受损组织或肿瘤组织归巢<sup>[22]</sup>。研究显示,MSC 向肿瘤组织的归巢可发生于多种肿瘤类型,包括乳腺癌、卵巢癌、肝癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、宫颈癌、脑胶质瘤、骨肉瘤、尤因肉瘤和黑色素瘤等多种原发性肿瘤<sup>[19,23-32]</sup>,及黑色素肺转移瘤、乳腺癌肺转移瘤、胰腺癌肺转移瘤等原发灶转移肿瘤<sup>[33-35]</sup>。因此,MSC 具有成为一种应对多种肿瘤类型的“平台化”细胞载体的潜力。

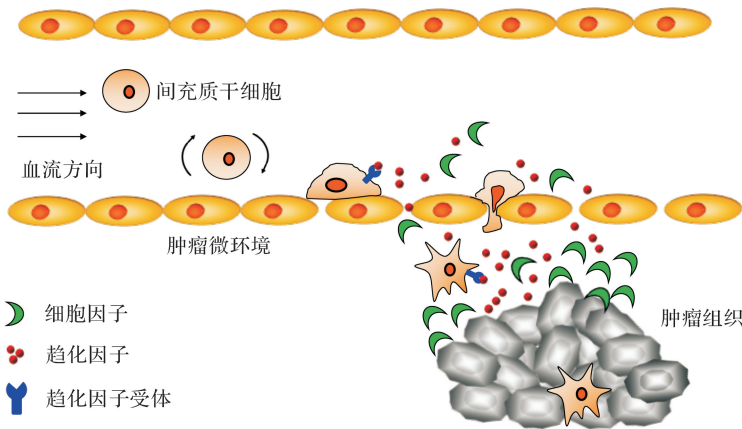
1.1 MSC 向肿瘤组织归巢的机制

当前,MSC 向肿瘤组织归巢的具体作用机制尚未明确。一般认为,MSC 的归巢过程是由于肿瘤组织释放多种细胞因子和趋化因子激活了 MSC 上的相关受体,从而募集 MSC 向肿瘤组织迁移<sup>[32]</sup>。其中 MSC 肿瘤归巢相关趋化因子的研究较为深入。研究显示,肿瘤组织或其微环境释放的一些趋化因子如趋化因子 CXC 亚家族配体(CXCL)12(又称 SDF-1 $\alpha$ )、CXCL16、CCL19、TGF- $\beta$ 1、表皮细胞生长因子、血小板源生长因子 BB 等与 MSC 上的相应受体趋化因子 CXC 亚家族受体(CXCR)4、CXCR1、CXCR6 和 CCR2 的相互作用是引起 MSC 靶向迁移的重要因素<sup>[30]</sup>,见图 1。其中 CXCL12

及其受体 CXCR4 被认为是吸引 MSC 迁移的一对非常重要的细胞因子及其受体<sup>[36]</sup>。Fontanella 等<sup>[37]</sup>通过下调 CXCR4 的表达降低了 MSC 对肝癌细胞的靶向迁移能力;Park 等<sup>[38]</sup>则通过上调 MSC 的 CXCR4 表达水平,提高了 MSC 对于神经胶质瘤的归巢能力。乳腺癌、肝癌、前列腺癌、脑胶质瘤、骨肉瘤等肿瘤组织的发生发展过程中均已检测到多种趋化因子的释放,这些趋化因子会与 MSC 上相应的受体相互作用,进而引起 MSC 向肿瘤组织的归巢。表 1 为相关研究结果概览<sup>[19,25,37-48]</sup>。

1.2 外源性 MSC 在体内的归巢过程

目前临床前和临床研究使用的外源性 MSC 主要来源于骨髓、脂肪、胎盘、脐带血和牙髓。由于 MSC 缺乏主要组织相容性复合物(MHC)-II 并仅微量表达 MHC-I,因此注射入体内的异体 MSC 具有免疫豁免性,可逃过免疫系统的清除<sup>[49]</sup>。MSC 静脉注射后首先在肺部被大量截留,有学者认为这是由于 MSC 的直径为 16~53  $\mu\text{m}$ ,相比其他细胞体积较大,虽然 MSC 可以适当变形通过血管间隙,但大量 MSC 通过外周静脉注射的方式进入体内时,仍会在小血管终末微动脉、毛细血管和毛细血管后微静脉被机械截留,尤其是肺毛细血管床<sup>[50]</sup>。但也有学者提出 MSC 在肺部的清除速率与其体积无关,而是受 MSC 在肺部激活或表达  $\alpha$ 4 整合素(CD49d、VLA-4)、 $\alpha$ 6 整合素(CD49f、VLA-6)和肝细胞生长因子受体(c-Met)



间充质干细胞表面的趋化因子相关受体(如 CXCR4、CXCR1、CXCR6 等)可受肿瘤微环境释放的多种细胞因子(如 TGF、成纤维细胞生长因子、IL-8 等)和趋化因子(如 CXCL12、CXCL16 等)的吸引,沿着浓度梯度差向肿瘤组织进行归巢。CXCR:趋化因子 CXC 亚家族受体;CXCL:趋化因子 CXC 亚家族配体。

图 1 间充质干细胞向肿瘤组织靶向归巢可能的机制

Figure 1 Possible mechanism of tumor-targeted migration of mesenchymal stem cells

表 1 肿瘤细胞通过释放多种趋化因子吸引间充质干细胞 (MSC) 靶向归巢研究结果一览

Table 1 Various chemokines released by tumor cells attracting mesenchymal stem cells (MSC) targeted migration

| 肿瘤模型  | 肿瘤细胞系                       | 肿瘤组织炎症因子                          | MSC 来源 | MSC 上的相应受体 | 参考文献    |
|-------|-----------------------------|-----------------------------------|--------|------------|---------|
| 乳腺癌   | SUM1315、MDA-MB-231          | TGF-β1                            | 人骨髓    | —          | [39]    |
|       | 4T1                         | TGF-β1、血管内皮生长因子、血小板源生长因子 BB       | 小鼠骨髓   | CCR2       | [40]    |
|       | MDA-MB-231、MCF-7、MDA-MB-468 | IL-6                              | 人骨髓    | —          | [41]    |
| 肝癌    | SNU-398、Hep3B               | CXCL12                            | 人骨髓    | CXCR4      | [37]    |
|       | HuH7                        | 巨噬细胞炎性蛋白 1δ、巨噬细胞炎性蛋白 3α、基质金属蛋白酶 1 | 人骨髓    | —          | [42]    |
|       | HCCLM3                      | 表皮细胞生长因子、CXCL9、CCL25、基质金属蛋白酶 9    | 小鼠骨髓   | —          | [25]    |
| 脑胶质瘤  | U251                        | CXCL12                            | 人脐带血   | CXCR4      | [38]    |
|       | U87                         | IL-8                              | 人脐带血   | CXCR1      | [43-44] |
|       | U87、U251、LN229              | 血小板源生长因子 BB、表皮细胞生长因子、CXCL12       | 人骨髓    | —          | [45]    |
| 前列腺癌  | PC3、DU145                   | CXCL12                            | 大鼠骨髓   | CXCR4      | [46]    |
|       | PC3、LNCaP、DU145、RM1、Tramp   | CXCL16                            | 人/小鼠骨髓 | CXCR6      | [47]    |
| 骨肉瘤   | Saos-2                      | CXCL12                            | 人骨髓    | CXCR4      | [19]    |
| 髓母细胞瘤 | Daoy、D283                   | CXCL12                            | 人脐带血   | CXCR4      | [48]    |

“—”:无相关资料.CXCL:趋化因子 CXC 亚家族配体;CXCR:趋化因子 CXC 亚家族受体.

及岩藻糖基化等黏附因子水平的影响<sup>[51]</sup>。当体内存在肿瘤时, MSC 会在多种趋化因子的梯度引导下被肿瘤组织附近的血管上皮细胞捕获, 黏附并渗透进入肿瘤组织, 并最终迁移至肿瘤细胞<sup>[52]</sup>。笔者所在团队的相关研究中也发现, 将骨髓来源的 MSC 通过尾静脉注射至黑色素肺转移瘤小鼠模型内, MSC 首先会在肺部被截留, 与正常小鼠肺部相比, 荷瘤小鼠的肺部 MSC 会滞留更长时间, 并逐渐向肿瘤结节迁移再穿透至肿瘤深部, 这一研究表明, 肿瘤组织会影响外源性 MSC 在体内的分布和肺部清除速率<sup>[33,53]</sup>。此外, 不同来源的 MSC 在肺部的清除效率也有所不同, 进而影响其作为载体的传递效率。如脐带血来源的 MSC 由于其膜表面 CXCR1 和 CXCR2 高表达, 因而相比骨髓来源的 MSC 更易从肺部清除<sup>[43]</sup>, 有利于后续更高效地向肿瘤组织再分布。

1.3 MSC 肿瘤归巢效率的提升

虽然天然 MSC 显示出一定的肿瘤归巢性质, 但由于其注射后易在肺部滞留及体内多种生理屏障的存在, MSC 对于一些特殊部位的肿瘤如远离循环系统的肿瘤或脑部肿瘤的靶向效率依然偏低, 进而限制了 MSC 作为细胞传递载体在肿瘤靶向治疗中的应用。因此, 如何进一步提高 MSC 对

于特殊部位肿瘤的靶向效率是一个需要解决的重要问题。已有研究发现, 经放射刺激后的乳腺癌 4T1 细胞和肝癌 HuH7 细胞能高表达 TGF-β1 趋化因子, 吸引更多 MSC 向肿瘤部位的归巢<sup>[40,54]</sup>。Kim 等<sup>[44]</sup>发现放射处理后的脑胶质瘤细胞会释放更多的 IL-8, 通过上调 MSC 上 IL-8 受体的表达, 增强 MSC 向脑胶质瘤细胞归巢。此外, 低氧刺激也可以提高肿瘤细胞趋化因子的表达水平。Rattigan 等<sup>[55]</sup>发现在低氧培养条件下, 乳腺癌细胞会大量分泌 IL-6, 激活并吸引 MSC 向肿瘤组织归巢。除了对肿瘤细胞进行物理刺激促进趋化因子分泌外, 还可以通过基因转染、纳米粒刺激、靶向肽修饰等多种方式上调 MSC 上与细胞趋化相关受体的表达, 提高 MSC 的归巢效率。有研究者通过病毒转导的方式提高 MSC 上 CXCR4 的表达, 进而增强了 MSC 的靶向迁移能力<sup>[56-57]</sup>。本文作者团队在前期研究中也通过在 MSC 细胞膜上修饰棕榈酸肽来增强 MSC 对脑部疾病的归巢能力<sup>[58]</sup>。另外, 减少 MSC 在脉管系统中的截留也可以间接提高 MSC 对肿瘤的靶向效率。Fischer 等<sup>[59]</sup>发现通过抑制 MSC 上 CD49d 的表达或增加推注次数可以改善经静脉注射的 MSC 在肺部的截留, 从而有利于 MSC 的再分布和归巢。

## 2 间充质干细胞作为传递载体在肿瘤靶向治疗中的应用

MSC 作为细胞载体已经被用于多种化疗药物、治疗基因及诊疗药物等的靶向传递,并在多种肿瘤的靶向治疗中取得较好的疗效。

### 2.1 递送化疗药物

MSC 对于某些抑制细胞生长和具有细胞毒性的化疗药物如阿霉素、紫杉醇和吉西他滨具有一定的耐受性,因此可用于这类化疗药物的靶向传递,并在一定程度上解决这些化疗药物体内半衰期较短、肿瘤靶向性较差等问题。Pessina 等<sup>[60]</sup>首次发现人骨髓来源的 MSC 可在体外摄取紫杉醇,进入细胞后紫杉醇会定位在源自高尔基体的囊泡中并以时间依赖的方式缓慢释放,携带紫杉醇的 MSC 在 24 h 内能释放足量药物,表现出较强的抗肿瘤和抗血管生成活性;通过将携带紫杉醇的 MSC 与肿瘤细胞共注射的方式接种至免疫缺陷小鼠皮下,可以明显抑制人前列腺癌 DU145 细胞、脑胶质瘤 U87 细胞和小鼠黑色素瘤 B16F10 细胞的生长。Pessina 等<sup>[61]</sup>在另一项研究中将携带紫杉醇的 MSC 注射至免疫缺陷鼠皮下的人急性淋巴细胞性白血病 MOLT4 细胞的肿瘤结节中,发现携带紫杉醇的 MSC 可以有效抑制肿瘤生长和血管生成。人胎盘来源的 MSC 也对紫杉醇具有高度耐药性,可以有效摄取并随时间释放药物,进而抑制胰腺瘤 CFPAC-1 细胞的增殖<sup>[62]</sup>。MSC 良好的肿瘤靶向性还有助于减少紫杉醇的不良反应。Pacioni 等<sup>[63]</sup>通过将携带紫杉醇的 MSC 颅内注射至 U87 细胞构建的脑胶质瘤模型小鼠体内,发现 MSC 在颅内仅靶向迁移至肿瘤部位并释放紫杉醇,而对其他正常脑细胞影响较小。Kalimuthu 等<sup>[64]</sup>发现人骨髓来源的 MSC 对阿霉素具有一定的耐受性,体外实验显示 MSC 可以携带并释放阿霉素,实现对人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞和间变性甲状腺癌 CAL62 细胞的杀伤作用,在乳腺癌和甲状腺癌异种移植动物模型中经系统注射的 MSC 可靶向迁移至肿瘤部位,提示 MSC 可以作为细胞毒性药物的肿瘤靶向递送载体。此外,Bonomi 等<sup>[65]</sup>通过将骨髓或胰腺来源的 MSC 暴露于 2000 ng/mL 吉西他滨 24 h 实现药物摄取,发现 MSC 可释放吉西他滨并在体外抑制人胰腺癌 CFPAC-1 细胞增殖。

此外,MSC 高表达网格蛋白,对依赖网格蛋白介导内吞入胞的纳米粒具有良好的摄取能力<sup>[66]</sup>,因此可以利用纳米技术来携带相关化疗药物,提高 MSC 对化疗药物的携带量,减少化疗药物对 MSC 的潜在毒性。研究报道,携带紫杉醇、阿霉素的高分子聚合物聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)可经内吞途径进入 MSC,并从溶酶体逃逸进入细胞质中,通过缓慢释放药物发挥抗肿瘤作用<sup>[67-68]</sup>。Moku 等<sup>[69]</sup>利用转录反式激活因子肽修饰 PLGA,在提高 PLGA 对紫杉醇负载能力的同时,还改善了 MSC 中纳米颗粒在细胞内的积累和保留,并在小鼠肺癌原位模型中取得了较好的疗效。Zhang 等<sup>[70]</sup>利用经精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸环肽修饰的阿霉素聚合物共轭物实现了阿霉素在 MSC 中的缓释,药物释放峰延迟到 12 ~ 48 h,药物连续释放超过 5 d,纳米药物可绕过 P 糖蛋白的多药耐药性,对实体瘤具有良好的高通透性和滞留效应,并在脑胶质瘤的治疗中取得了良好的疗效。二氧化硅纳米粒和氧化石墨烯也可以用来携带化疗药物,通过与 MSC 膜表面结合,提高 MSC 对化疗药物的负载能力和耐受性<sup>[71-72]</sup>。

### 2.2 递送治疗基因

肿瘤的基因治疗是除外科手术、化疗、放疗外又一个肿瘤治疗的有效手段,其通过表达编码有特异性杀伤作用的治疗蛋白如前药转化酶和肿瘤坏死因子相关细胞凋亡诱导配体(TRAIL)等的基因,或表达编码有间接抑制肿瘤发展进程的免疫调节因子、肿瘤血管生成抑制剂、转录调节因子等的基因或相关 RNA,发挥肿瘤治疗作用。基因治疗具有作用位点明确、不良反应较小、临床应用前景较好等优势,但治疗性基因也存在体内稳定性差、半衰期短等不足,因而限制了其在肿瘤治疗中的应用<sup>[73]</sup>。MSC 可以通过基因重组的方式携带并保护治疗性基因,通过在肿瘤组织中特异性表达功能蛋白,实现肿瘤治疗作用。因此,基于 MSC 的细胞载体系统也可以作为治疗性基因的靶向递送系统。

**2.2.1 肿瘤细胞杀伤性基因** MSC 可通过基因重组表达相应的细胞毒性基因,进而抑制肿瘤细胞增殖或诱导肿瘤细胞凋亡。自杀基因疗法对肿瘤组织选择性较高、不良反应较小,是目前最为经典的肿瘤基因治疗方法。在这一传递系统中, MSC 可通过基因重组表达单纯疱疹病毒胸苷激

酶(HSV-tk)、胞嘧啶脱氢酶(CD)等前药转化酶,将更昔洛韦或5-氟胞嘧啶等低毒性前药活化为DNA合成原料类似物,并通过阻碍DNA的正常合成抑制肿瘤细胞增殖。笔者团队利用非病毒转染载体精胺-普鲁兰多糖(spermine-pullulan)重组MSC,使其高效表达HSV-tk,实现了对黑色素肺转移瘤良好的治疗作用,且未对正常肺部细胞造成明显毒性<sup>[74]</sup>。此外,研究显示,经杆状病毒和腺病毒转导后的MSC可以在脑胶质瘤部位表达自杀基因如HSV-tk或CD,有效抑制脑胶质瘤细胞增殖,延长荷瘤动物模型的生存期<sup>[75-76]</sup>,可见MSC作为自杀基因靶向传递载体具有良好的发展前景。另外,TRAIL基因是一种常用的肿瘤治疗基因,能有效促进肿瘤细胞凋亡<sup>[77]</sup>,对肿瘤细胞具有特异性而对大多数正常细胞几乎没有影响,因此被认为是一种良好的肿瘤基因治疗候选药物<sup>[78]</sup>。然而TRAIL的半衰期较短,体内使用受限制,利用MSC基因重组TRAIL可以延长TRAIL的半衰期,并提高TRAIL对肿瘤组织的靶向性。笔者团队前期研究中,利用环糊精修饰的低分子量聚乙烯亚胺(PEI600-Cyd)对MSC进行基因重组使其有效携带和表达治疗基因TRAIL,重组后的MSC对黑色素肺转移瘤具有良好的归巢性,可抑制肿瘤的发展和转移<sup>[52]</sup>。研究表明,重组TRAIL的MSC对乳腺癌、宫颈癌、胰腺癌、结肠癌、食道癌、尤因肉瘤、舌鳞状细胞癌<sup>[77,79-81]</sup>等多种肿瘤均具有一定的治疗作用。除TRAIL外,Apoptin是另一种常用的引起肿瘤细胞凋亡的治疗基因,其编码的蛋白是一种源自鸡贫血病毒的非结构蛋白,可诱导肿瘤细胞凋亡而不会对正常细胞产生毒性作用。Du等<sup>[82]</sup>通过慢病毒转导MSC表达Apoptin,发现转染后的MSC可以选择性地诱导肺癌细胞凋亡。Zhang等<sup>[83]</sup>通过腺病毒转导MSC表达Apoptin,抑制了肝癌HepG2细胞增殖。

**2.2.2 免疫系统调节相关基因** MSC也可以通过基因重组来表达一些免疫系统调节相关的细胞因子,如IL-2、IL-12、IL-18和IL-21等,通过刺激免疫系统和活化免疫细胞来抑制肿瘤生长。Nakamura等<sup>[84]</sup>发现通过编码IL-2的腺病毒对MSC进行转导,明显增强了MSC对9L神经胶质瘤的抑制作用,延长了荷瘤大鼠的生存期。另有研究显示,通过基因重组MSC使其在肿瘤部位表

达IL-12,可进一步激活自然杀伤细胞和促进 $\gamma$ 干扰素的分泌<sup>[85]</sup>或吸引树突细胞的趋化<sup>[86]</sup>等,从而对肾细胞癌、恶性腹水瘤、尤因肉瘤等多种类型的肿瘤发挥治疗作用<sup>[87]</sup>。Kim等<sup>[88]</sup>利用MSC递送IL-21,成功激活了全身性抗肿瘤免疫力,实现了针对弥散性B细胞淋巴瘤的有效治疗。Xu等<sup>[89]</sup>发现瘤内注射经腺病毒转导的MSC可通过表达IL-18增强T细胞浸润和长期的抗肿瘤免疫力,从而抑制C6神经胶质瘤的生长并延长荷瘤大鼠的生存期。另外,干扰素也具有调节免疫和抗肿瘤作用。有研究报道,慢病毒转导MSC在肿瘤部位表达 $\beta$ 干扰素,通过抑制信号转录及转录激活因子3(Stat3)信号激活使乳腺癌细胞中c-Myc和基质金属蛋白酶2的表达下调,从而抑制肿瘤细胞增殖,降低乳腺癌的肺转移和肝转移<sup>[90]</sup>。Kidd等<sup>[91]</sup>发现通过基因重组表达 $\beta$ 干扰素的MSC还可抑制胰腺癌的发展。此外,通过基因重组MSC表达 $\alpha$ 干扰素<sup>[92]</sup>和 $\gamma$ 干扰素<sup>[93]</sup>也具有较好的肿瘤治疗作用。另外一些趋化因子如CX3CL1也可以活化免疫系统,抑制肿瘤发展。Xin等<sup>[94]</sup>通过腺病毒重组MSC表达CX3CL1,经静脉注射后,抑制了结肠腺癌细胞C26和黑素瘤细胞B16F10向肺部转移。

**2.2.3 其他治疗基因** MSC除携带对肿瘤细胞起直接杀伤作用的治疗基因外,也可靶向递送一些间接抑制肿瘤生长的治疗性蛋白,如抑制肿瘤血管生成的相关基因等。Zhu等<sup>[95]</sup>通过慢病毒转导MSC使其表达NK4(一种在胃癌中异常激活的肝细胞生长因子受体),发现经尾静脉注射的MSC能够靶向迁移且积聚在异种移植的胃癌组织附近,并通过抑制肿瘤组织血管生成抑制胃癌异种移植物的生长。Chen等<sup>[96]</sup>通过腺病毒转导MSC使其表达色素上皮衍生因子,发现系统注射MSC后可通过抑制肿瘤血管新生延缓Lewis肺癌的生长并延长实验动物的生存期。Yang等<sup>[97]</sup>也发现通过基因重组表达色素上皮衍生因子的MSC可抑制肿瘤血管新生,从而抑制大肠腹膜癌变进程中的肿瘤转移和恶性腹水的产生。近年来,随着细胞生物学和基因工程的不断发展,研究者又将目光聚焦到肿瘤细胞内部,希望通过RNA递送来调节肿瘤细胞内相关基因的表达,从而抑制肿瘤的发展。然而相比DNA,RNA更不稳定,因此如何将RNA有效递送至肿瘤组织,并避免其

在递送过程中发生降解,就成为实现这一肿瘤治疗策略首先要解决的问题。Wu 等<sup>[98]</sup>利用基因重组 MSC 使其表达肝细胞核因子 4α,下调了 Wnt/β-catenin 信号通路,减少了肝癌细胞的生长和转移,从而抑制肝癌恶化。Lee 等<sup>[99]</sup>在利用 MSC 递送 miR-124 和 miR-145 时,发现 MSC 可通过细胞缝隙连接将 miR-124 和 miR-145 递送至共培养的神经胶质瘤细胞和神经胶质瘤干细胞,减少神经胶质瘤细胞的迁移和神经胶质瘤干细胞向胶质瘤细胞的转化。

MSC 靶向递送系统中治疗基因携载效率对其肿瘤治疗效果具有重要影响。当前,多数研究通过病毒载体转导实现了 MSC 对治疗基因的高效携载,表 2 为相关研究结果概览。虽然病毒载体转导具有基因表达效率高、治疗基因稳定表达时间较长等优势,但对于慢病毒、逆转录病毒等整合病毒,由于这些病毒优先整合的是基因上的转录活跃区,因此存在插入突变、活化致癌基因和细胞分化等风险<sup>[100]</sup>;而对于杆状病毒、腺病毒等一些非整合病毒,虽然不会产生细胞毒性,但是否可

表 2 间充质干细胞靶向递送系统携载治疗基因应用于肿瘤治疗的研究结果一览

Table 2 Applications of the therapeutic gene delivery system based on mesenchymal stem cells for tumor therapy

| 治疗基因             | 基因重组载体                 | 肿瘤类型            | 作用机制                                         | 参考文献 |
|------------------|------------------------|-----------------|----------------------------------------------|------|
| 自杀基因             |                        |                 |                                              |      |
| 单纯疱疹病毒胸苷激酶       | 精胺-普鲁兰多糖               | 黑色素肺转移瘤         | 表达前药活化酶,将无毒性的前药活化为 DNA                       | [33] |
|                  | 杆状病毒                   | 脑胶质瘤            | 原料结构类似物,在杀伤间充质干细胞的同时通过旁观者效应杀伤肿瘤细胞            | [75] |
| 胞嘧啶脱氢酶           | 腺病毒                    | 脑胶质瘤            |                                              | [76] |
| 凋亡诱导蛋白           |                        |                 |                                              |      |
| 肿瘤坏死因子相关细胞凋亡诱导配体 | 环糊精修饰的低分子量聚乙烯二胺        | 黑色素肺转移瘤         | 激活半胱氨酸蛋白酶 8                                  | [52] |
|                  | 逆转录病毒                  | 乳腺癌、宫颈癌、胰腺癌、结肠癌 |                                              | [77] |
|                  | 腺病毒                    | 食道癌             |                                              | [79] |
|                  | 逆转录病毒                  | 尤文肉瘤            |                                              | [80] |
|                  | 慢病毒                    | 舌鳞状细胞癌          |                                              | [81] |
|                  | 慢病毒                    | 肺癌              | 激活半胱氨酸蛋白酶 3                                  | [82] |
| Apoptin          | 腺病毒                    | 肝癌              |                                              | [83] |
| 细胞因子和趋化因子        |                        |                 |                                              |      |
| IL-2             | 腺病毒                    | 脑胶质瘤            | —                                            | [84] |
| IL-12            | 腺病毒                    | 肾细胞癌            | 激活自然杀伤细胞和促进 γ 干扰素的分泌                         | [85] |
|                  | 慢病毒                    | 恶性腹水瘤           | 吸引树突细胞趋化,刺激免疫反应                              | [86] |
|                  | 腺病毒                    | 尤文肉瘤            | —                                            | [87] |
| IL-21            | 腺病毒                    | 淋巴瘤             | 诱导全身性抗肿瘤免疫力                                  | [88] |
| IL-18            | 腺病毒                    | 脑胶质瘤            | 增强 T 细胞浸润和长期的抗肿瘤免疫力                          | [89] |
| β 干扰素            | 慢病毒                    | 乳腺癌             | 抑制 Stat3 信号激活,下调乳腺癌细胞中 c-Myc 和基质金属蛋白酶 2 表达水平 | [90] |
|                  | 逆转录病毒                  | 胰腺癌             | —                                            | [91] |
| α 干扰素            | 腺病毒                    | 黑色素肺转移瘤         | —                                            | [92] |
| γ 干扰素            | 腺病毒                    | 白血病             | —                                            | [93] |
| CX3CL1           | 腺病毒                    | 结肠癌、黑色素肺转移瘤     | 活化免疫系统                                       | [94] |
| 肿瘤血管新生抑制因子       |                        |                 |                                              |      |
| NK4              | 慢病毒                    | 胃癌              | 抑制肿瘤组织血管生成                                   | [95] |
| 色素上皮衍生因子         | 腺病毒                    | 肺癌              |                                              | [96] |
|                  | 腺病毒                    | 恶性腹水瘤           |                                              | [97] |
| 转录调节因子/miRNA     |                        |                 |                                              |      |
| HNF4α            | 慢病毒                    | 肝癌              | 下调 Wnt/β-catenin 信号通路                        | [98] |
| miR-124、miR-145  | siIMPORTER (Millipore) | 脑胶质瘤            | 调控基因表达                                       | [99] |

“—”:无相关资料;NK4:一种在胃癌中异常激活的肝细胞生长因子受体;HNF4α:肝细胞核因子 4α;siIMPORTER:一种商品化转染试剂;Stat3:信号转导及转录激活因子 3。

导致免疫反应仍让人担忧<sup>[73,75]</sup>。有研究采用了安全性相对较高的非病毒载体如 Lipofectamine2000 和聚乙烯亚胺 (PEI) 来重组 MSC 表达相关治疗基因<sup>[51,100]</sup>。但非病毒载体在转染效率上远不如病毒载体,这也极大限制了其在 MSC 基因重组中的应用<sup>[101]</sup>。因此,如何实现 MSC 安全、高效携带治疗基因将是未来 MSC 载体应用于肿瘤基因治疗需要解决的一个重要问题。

### 2.3 递送诊疗药物

近年来, MSC 也用于携带一些诊疗药物,同时结合磁热、光热、光动力学治疗等方式,实现肿瘤的诊疗一体化。研究显示,钆螯合物纳米粒、超顺磁性氧化铁纳米粒等可被 MSC 高效摄取并靶向递送至肿瘤部位,实现肿瘤部位 MRI 信号的特异性增强<sup>[102-104]</sup>。Ruan 等<sup>[105]</sup>利用氨基修饰的荧光磁性纳米粒子标记 MSC,将标记后的 MSC 经尾静脉注射至荷瘤小鼠体内, MRI 信号和荧光信号在第 7 天开始出现在肿瘤部位并在第 14 天时达到峰值,同时 MSC 在交变磁场下还可对肿瘤细胞产生磁热杀伤作用,从而实现诊疗一体化。此外,装载光敏剂紫嘌呤 18 的多孔二氧化硅纳米粒也可被 MSC 摄取,利用 MSC 对乳腺癌 MCF-7 细胞的高亲和力和紫嘌呤 18 良好的光动力学性质,携带光敏剂纳米粒的 MSC 可通过光动力效应显著抑制乳腺癌的生长<sup>[106]</sup>。Kang 等<sup>[107]</sup>利用 MSC 内吞具有光热效应的酸碱度敏感金纳米粒,静脉注射至皮下接种人纤维肉瘤 HT1080 细胞的免疫缺陷小鼠体内,通过近红外激光照射激发光热效应,结果发现 MSC 可提高金纳米粒对肿瘤组织的光热效率,增强抗肿瘤疗效。但细胞内的金纳米粒会通过胞吐作用从 MSC 中逸出,降低纳米粒在细胞内的装载效率并产生毒性,因此研究者进一步合成了由金纳米粒和氧化石墨烯组成的具有增强光热效应的纳米材料,该纳米材料可结合在 MSC 膜表面,携带纳米材料的 MSC 通过向肿瘤组织递送更多的金纳米粒在肿瘤区域产生更高的热量,提高光热治疗对人纤维肉瘤的治疗效果<sup>[108]</sup>。此外 Qiao 等<sup>[109]</sup>利用包载阿霉素的脂质体、金纳米粒和氧化铁磁性纳米粒构建了一种多功能的等离子-磁性杂化纳米粒,发挥光声成像、靶向光热治疗和光控制化疗药物释放等多种肿瘤治疗作用,在三阴性乳腺癌的治疗上取得了良好的治疗效果。

## 3 展 望

虽然 MSC 作为细胞传递载体在肿瘤靶向治疗方面已经取得阶段性研究成果,但依然面临挑战。首先,体内一些生理屏障会影响 MSC 向某些部位肿瘤的归巢效率,从而无法通过系统注射实现对肿瘤组织的高效靶向。因此,如何通过改良天然 MSC 进一步提高 MSC 的肿瘤归巢效率将是未来 MSC 细胞载体靶向递送研究的一个重要方向。其次,天然 MSC 在肿瘤微环境中对肿瘤生长是促进还是抑制作用目前仍存在一定争议。有研究发现, MSC 通过免疫抑制作用、分泌促肿瘤生长侵袭的因子或增强肿瘤血管新生能力来促进肿瘤发展<sup>[110-113]</sup>;也有研究者认为 MSC 可抑制神经胶质瘤、黑色素瘤、胰腺癌、胰腺导管腺癌的发展,抑制前列腺癌的骨转移<sup>[84,89,114-117]</sup>。Akimoto 等<sup>[118]</sup>发现不同来源的 MSC 对肿瘤发展会产生截然相反的作用,脐带血来源的 MSC 通过分泌 TRAIL 诱导原发性胶质母细胞瘤凋亡,而脂肪来源的 MSC 通过分泌促血管生成因子和 CXCL2,促进肿瘤血管新生并抑制原发性胶质母细胞瘤中凋亡途径的 TRAIL 活化,促进原发性胶质母细胞瘤的发展。笔者团队前期研究中也发现,单次尾静脉注射  $1 \times 10^6$  个天然 MSC 可促进负荷黑色素肺转移瘤 C57BL6 小鼠的肿瘤生长,而注射  $1 \times 10^4$  天然 MSC 则未观察到对肿瘤的促进或抑制作用<sup>[74]</sup>,因而推测 MSC 对肿瘤生长的促进或抑制作用可能与注射的细胞数目密切相关,较低数目的外源性 MSC 会激活机体免疫系统,而较高数目的外源性 MSC 则会抑制免疫系统的发挥<sup>[98]</sup>。此外,正如前文中所提到,目前对于 MSC 进行治疗基因重组的方法或多或少存在一定的不足,比如基于病毒载体的基因转导方式在干细胞上存在较大的安全风险,而基于非病毒载体的基因转染方式对于干细胞的转染效率依然受到限制,因此研究可用于 MSC 的安全高效的基因转染体系也是一个亟须解决的重要问题。

近年来也有研究人员提出可利用 MSC 分泌的囊泡、外泌体或基于 MSC 细胞膜的仿生纳米粒为载体构建肿瘤靶向递送系统,既可以利用 MSC 良好的肿瘤归巢特性,又可以降低直接使用 MSC 存在的潜在风险,这有望成为一种新的肿瘤靶向递送策略,同时也是利用 MSC 或其细胞器作为传

递载体用于肿瘤靶向治疗的新方向。如 Altanerova 等<sup>[119]</sup>在重组自杀基因后 MSC 分泌的外泌体中发现了携带有自杀基因的 mRNA, 当与乳腺癌细胞接触时会被肿瘤细胞内化, 给予 5-氟胞嘧啶后肿瘤细胞增殖得到抑制。Furman 等<sup>[120]</sup>利用 MSC 的细胞膜构建了一种仿生纳米粒, 保留了亲代 MSC 的肿瘤归巢性、免疫原性低等优势, 在体内外都表现出良好的肿瘤靶向性质, 携带 TRAIL 后可对前列腺癌产生一定的抑制作用。

目前, 已有三项正在进行的 MSC 递送载体肿瘤靶向治疗的临床试验<sup>[121]</sup>。其中一项已完成 I/II 期临床试验, 结果表明 MSC 携带 HSV-tk 对胃肠道肿瘤具有一定治疗效果, 进一步证明其良好的应用前景。另外, 利用 MSC 的细胞膜及外泌体等源于 MSC 的非细胞载体传递系统也显示出了在靶向能力和安全性上的特殊优势。令人欣喜的是, 随着细胞生物学、组织工程学、纳米材料学和药剂学的不断发展, 越来越多新技术和新材料可用于 MSC 的改良和优化, 相信随着这些技术的不断发展, 这类基于干细胞或其衍生物的靶向传递系统将为肿瘤靶向治疗提供一种新的传递策略和治疗选择。

## 参考文献

- [1] ZHANG Y, LI N, SUH H, et al. Nanoparticle anchoring targets immune agonists to tumors enabling anti-cancer immunity without systemic toxicity [J]. **Nat Commun**, 2018, 9(1): 6. DOI: 10.1038/s41467-017-02251-3.
- [2] GAO J Q, LV Q, LI L M, et al. Glioma targeting and blood-brain barrier penetration by dual-targeting doxorubicin liposomes [J]. **Biomaterials**, 2013, 34(22): 5628-5639. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.03.097.
- [3] CABRAL H, MATSUMOTO Y, MIZUNO K, et al. Accumulation of sub-100 nm polymeric micelles in poorly permeable tumours depends on size [J]. **Nat Nanotechnol**, 2011, 6(12): 815-823. DOI: 10.1038/nnano.2011.166.
- [4] WU J T, DENG C, MENG F H, et al. Hyaluronic acid coated PLGA nanoparticulate docetaxel effectively targets and suppresses orthotopic human lung cancer [J]. **J Control Release**, 2017, 259: 76-82. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.12.024.
- [5] NIU J, CHU Y, HUANG Y F, et al. Transdermal gene delivery by functional peptide-conjugated cationic gold nanoparticle reverses the progression and metastasis of cutaneous melanoma [J]. **ACS Appl Mater Inter**, 2017, 9(11): 9388-9401. DOI: 10.1021/acsami.6b16378.
- [6] COLLET G, GRILLON C, NADIM M, et al. Trojan horse at cellular level for tumor gene therapies [J]. **Gene**, 2013, 525(2): 208-216. DOI: 10.1016/j.gene.2013.03.057.
- [7] LAM F C, MORTON S W, WYCKOFF J, et al. Enhanced efficacy of combined temozolomide and bromodomain inhibitor therapy for gliomas using targeted nanoparticles [J]. **Nat Commun**, 2018, 9(1): 1991. DOI: 10.1038/s41467-018-04315-4.
- [8] LIU H N, GUO N N, GUO W W, et al. Delivery of mitochondriotropic doxorubicin derivatives using self-assembling hyaluronic acid nanocarriers in doxorubicin-resistant breast cancer [J]. **Acta Pharmacol Sin**, 2018, 39(10): 1681-1692. DOI: 10.1038/aps.2018.9.
- [9] ZHANG C, NANCE E A, MASTORAKOS P, et al. Convection enhanced delivery of cisplatin-loaded brain penetrating nanoparticles cures malignant glioma in rats [J]. **J Control Release**, 2017, 263: 112-119. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.03.007.
- [10] STUCKEY D W, SHAH K. Stem cell-based therapies for cancer treatment: separating hope from hype [J]. **Nat Rev Cancer**, 2014, 14(10): 683-691. DOI: 10.1038/nrc3798.
- [11] ROGER M, CLAVREUL A, VENIER-JULIENNE M C, et al. Mesenchymal stem cells as cellular vehicles for delivery of nanoparticles to brain tumors [J]. **Biomaterials**, 2010, 31(32): 8393-8401. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2010.07.048.
- [12] MÜLLER F J, SNYDER E Y, LORING J F. Gene therapy: can neural stem cells deliver? [J]. **Nat Rev Neurosci**, 2006, 7(1): 75-84. DOI: 10.1038/nrn1829.
- [13] XUE J, ZHAO Z, ZHANG L, et al. Neutrophil-mediated anticancer drug delivery for suppression of postoperative malignant glioma recurrence [J]. **Nat Nanotechnol**, 2017, 12(7): 692-700. DOI: 10.1038/nnano.2017.54.
- [14] BURKE B, SUMNER S, MAITLAND N, et al. Macrophages in gene therapy: cellular delivery vehicles and *in vivo* targets [J]. **J Leukoc Biol**, 2002, 72(3): 417-428.
- [15] PIERIGÈ F, BIGINI N, ROSSI L, et al. Reengineering red blood cells for cellular therapeutics and diagnostics [J]. **Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol**, 2017, 9(5). DOI: 10.1002/wnan.1454.
- [16] TYNDALL A, PISTOIA V. Mesenchymal stem cells combat sepsis [J]. **Nat Med**, 2009, 15(1): 18-20.

- DOI:10.1038/nm0109-18.
- [17] COMPTE M, CUESTA A M, SÁNCHEZ-MARTÍN D, et al. Tumor immunotherapy using gene-modified human mesenchymal stem cells loaded into synthetic extracellular matrix scaffolds[J]. **Stem Cells**,2009, 27(3):753-760. DOI:10.1634/stemcells.2008-0831.
- [18] BERNARDO M E, FIBBE W E. Mesenchymal stromal cells: sensors and switchers of inflammation [J]. **Cell Stem Cell**,2013,13(4):392-402. DOI: 10.1016/j.stem.2013.09.006.
- [19] XU W T, BIAN Z Y, FAN Q M, et al. Human mesenchymal stem cells ( hMSCs ) target osteosarcoma and promote its growth and pulmonary metastasis[J]. **Cancer Lett**,2009,281(1):32-41. DOI:10.1016/j.canlet.2009.02.022.
- [20] FRIEDENSTEIN A J, CHAILAKHYAN R K, GERASIMOV U V. Bone marrow osteogenic stem cells: *in vitro* cultivation and transplantation in diffusion chambers[J]. **Cell Tissue Kinet**,1987,20(3):263-272. DOI: 10.1111/j. 1365-2184. 1987. tb01309. x.
- [21] SORDI V, MALOSIO M L, MARCHESI F, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells express a restricted set of functionally active chemokine receptors capable of promoting migration to pancreatic islets[J]. **Blood**,2005,106(2):419-427. DOI:10.1182/blood-2004-09-3507.
- [22] KARP J M, LENG TEO G S. Mesenchymal stem cell homing: the devil is in the details[J]. **Cell Stem Cell**,2009,4(3):206-216. DOI: 10.1016/j. stem. 2009.02.001.
- [23] 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. DOI:10.1038/nature06188.
- [24] MADER E K, MAEYAMA Y, LIN Y, et al. Mesenchymal stem cell carriers protect oncolytic measles viruses from antibody neutralization in an orthotopic ovarian cancer therapy model[J]. **Clin Cancer Res**,2009,15(23):7246-7255. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1292.
- [25] XIE C, YANG Z, SUO Y, et al. Systemically infused mesenchymal stem cells show different homing profiles in healthy and tumor mouse models[J]. **Stem Cells Transl Med**,2017,6(4):1120-1131. DOI:10.1002/sctm.16-0204.
- [26] LAYEK B, SADHUKHA T, PANYAM J, et al. Nano-engineered mesenchymal stem cells increase therapeutic efficacy of anticancer drug through true active tumor targeting[J]. **Mol Cancer Ther**,2018, 17(6):1196-1206. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-17-0682.
- [27] ZISCHEK C, NIESS H, ISCHENKO I, et al. Targeting tumor stroma using engineered mesenchymal stem cells reduces the growth of pancreatic carcinoma[J]. **Ann Surg**,2009,250(5): 747-753. DOI:10.1097/SLA.0b013e3181bd62d0.
- [28] SCHWEIZER M T, WANG H, BIVALACQUA T J, et al. A phase I study to assess the safety and cancer-homing ability of allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cells in men with localized prostate cancer[J]. **Stem Cells Transl Med**,2019,8(5): 441-449. DOI:10.1002/sctm.18-0230.
- [29] GRISENDI G, BUSSOLARI R, CAFARELLI L, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells as stable source of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand delivery for cancer therapy [J]. **Cancer Res**,2010,70(9):3718-3729. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1865.
- [30] SASPORTAS L S, KASMIEH R, WAKIMOTO H, et al. Assessment of therapeutic efficacy and fate of engineered human mesenchymal stem cells for cancer therapy[J]. **Proc Natl Acad Sci U S A**,2009,106(12):4822-4827. DOI:10.1073/pnas.0806647106.
- [31] DUAN X, GUAN H, CAO Y, et al. Murine bone marrow-derived mesenchymal stem cells as vehicles for interleukin-12 gene delivery into Ewing sarcoma tumors[J]. **Cancer**,2009,115(1):13-22. DOI:10.1002/cncr.24013.
- [32] 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.
- [33] ZHANG T Y, HUANG B, WU H B, et al. Synergistic effects of co-administration of suicide gene expressing mesenchymal stem cells and prodrug-encapsulated liposome on aggressive lung melanoma metastases in mice [J]. **J Control Release**,2015, 209:260-271. DOI:10.1016/j.jconrel.2015.05.007.
- [34] WANG H, CAO F, DE A, et al. Trafficking mesenchymal stem cell engraftment and differentiation in tumor-bearing mice by bioluminescence imaging [J]. **Stem Cells**,2009,27(7):1548-1558. DOI: 10.1002/stem.81.
- [35] MOHR A, ALBARENQUE S M, DEEDIGAN L, et al. Targeting of XIAP combined with systemic mesenchymal stem cell-mediated delivery of sTRAIL ligand inhibits metastatic growth of pancreatic carcinoma cells [J]. **Stem Cells**,2010,28(11): 2109-2120. DOI:10.1002/stem.533.
- [36] WYNN R F, HART C A, CORRADI-PERINI C, et al. A small proportion of mesenchymal stem cells strongly expresses functionally active CXCR4 receptor

- capable of promoting migration to bone marrow[J]. **Blood**, 2004, 104 ( 9 ) : 2643-2645. DOI: 10. 1182/ blood-2004-02-0526.
- [37] FONTANELLA R, PELAGALLI A, NARDELLI A, et al. A novel antagonist of CXCR4 prevents bone marrow-derived mesenchymal stem cell-mediated osteosarcoma and hepatocellular carcinoma cell migration and invasion[J]. **Cancer Lett**, 2016, 370 ( 1 ) : 100-107. DOI: 10. 1016/j. canlet. 2015. 10. 018.
- [38] PARK S A, RYU C H, KIM S M, et al. CXCR4-transfected human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells exhibit enhanced migratory capacity toward gliomas[J]. **Int J Oncol**, 2011, 38 ( 1 ) : 97-103.
- [39] GOLDSTEIN R H, REAGAN M R, ANDERSON K, et al. Human bone marrow-derived MSCs can home to orthotopic breast cancer tumors and promote bone metastasis[J]. **Cancer Res**, 2010, 70 ( 24 ) : 10044-10050. DOI: 10. 1158/0008-5472. CAN-10-1254.
- [40] KLOPP A H, SPAETH E L, DEMBINSKI J L, et al. Tumor irradiation increases the recruitment of circulating mesenchymal stem cells into the tumor microenvironment[J]. **Cancer Res**, 2007, 67 ( 24 ) : 11687-11695. DOI: 10. 1158/0008-5472. CAN-07-1406.
- [41] RATTIGAN Y, HSU J M, MISHRA P J, et al. Interleukin 6 mediated recruitment of mesenchymal stem cells to the hypoxic tumor milieu[J]. **Exp Cell Res**, 2010, 316 ( 20 ) : 3417-3424. DOI: 10. 1016/j. yexcr. 2010. 07. 002.
- [42] LEJMI E, PERRIRAZ N, CLEMENT S, et al. Inflammatory chemokines MIP-1 delta and MIP-3 alpha are involved in the migration of multipotent mesenchymal stromal cells induced by hepatoma cells [J]. **Stem Cells Dev**, 2015, 24 ( 10 ) : 1223-1235. DOI: 10. 1089/scd. 2014. 0176.
- [43] KIM S M, KIM D S, JEONG C H, et al. CXCR4 chemokine receptor 1 enhances the ability of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells to migrate toward gliomas [J]. **Biochem Biophys Res Commun**, 2011, 407 ( 4 ) : 741-746. DOI: 10. 1016/j. bbrc. 2011. 03. 093.
- [44] KIM S M, OH J H, PARK S A, et al. Irradiation enhances the tumor tropism and therapeutic potential of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-secreting human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in glioma therapy[J]. **Stem Cells**, 2010, 28 ( 12 ) : 2217-2228. DOI: 10. 1002/stem. 543.
- [45] NAKAMIZO A, MARINI F, AMANO T, et al. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of gliomas[J]. **Cancer Res**, 2005, 65 ( 8 ) : 3307-3318. DOI: 10. 1158/0008-5472. CAN-04-1874.
- [46] SONG C, LI G. CXCR4 and matrix metalloproteinase-2 are involved in mesenchymal stromal cell homing and engraftment to tumors[J]. **Cytotherapy**, 2011, 13 ( 5 ) : 549-561. DOI: 10. 3109/14653249. 2010. 542457.
- [47] JUNG Y, KIM J K, SHIOZAWA Y, et al. Recruitment of mesenchymal stem cells into prostate tumours promotes metastasis [J]. **Nat Commun**, 2013, 4: 1795. DOI: 10. 1038/ncomms2766.
- [48] BHOOPATHI P, CHETTY C, GOGINENI V R, et al. MMP-2 mediates mesenchymal stem cell tropism towards medulloblastoma tumors [J]. **Gene Ther**, 2011, 18 ( 7 ) : 692-701. DOI: 10. 1038/gt. 2011. 14.
- [49] CIHOVA M, ALTANEROVA V, ALTANER C. Stem cell based cancer gene therapy [J]. **Mol Pharm**, 2011, 8 ( 5 ) : 1480-1487. DOI: 10. 1021/mp200151a.
- [50] FURLANI D, UGURLUCAN M, ONG L, et al. Is the intravascular administration of mesenchymal stem cells safe? Mesenchymal stem cells and intravital microscopy[J]. **Microvasc Res**, 2009, 77 ( 3 ) : 370-376. DOI: 10. 1016/j. mvr. 2009. 02. 001.
- [51] NYSTEDT J, ANDERSON H, TIKKANEN J, et al. Cell surface structures influence lung clearance rate of systemically infused mesenchymal stromal cells[J]. **Stem Cells**, 2013, 31 ( 2 ) : 317-326. DOI: 10. 1002/stem. 1271.
- [52] WU H H, ZHOU Y, TABATA Y, et al. Mesenchymal stem cell-based drug delivery strategy: from cells to biomimetic[J]. **J Control Release**, 2019, 294: 102-113. DOI: 10. 1016/j. jconrel. 2018. 12. 019.
- [53] HU Y L, HUANG B, ZHANG T Y, et al. Mesenchymal stem cells as a novel carrier for targeted delivery of gene in cancer therapy based on nonviral transfection[J]. **Mol Pharm**, 2012, 9 ( 9 ) : 2698-2709. DOI: 10. 1021/mp300254s.
- [54] SHARIF S, GHahremani M H, SOLEIMANI M. Delivery of exogenous miR-124 to glioblastoma multiform cells by wharton's jelly mesenchymal stem cells decreases cell proliferation and migration, and confers chemosensitivity[J]. **Stem Cell Rev Rep**, 2018, 14 ( 2 ) : 236-246. DOI: 10. 1007/s12015-017-9788-3.
- [55] RATTIGAN Y, HSU J M, MISHRA P J, et al. Interleukin 6 mediated recruitment of mesenchymal stem cells to the hypoxic tumor milieu[J]. **Exp Cell Res**, 2010, 316 ( 20 ) : 3417-3424. DOI: 10. 1016/j. yexcr. 2010. 07. 002.
- [56] MA H C, SHI X L, REN H Z, et al. Targeted migration of mesenchymal stem cells modified with CXCR4 to acute failing liver improves liver regeneration[J]. **World J Gastroenterol**, 2014, 20

- (40):14884-14894. DOI:10.3748/wjg.v20.i40.14884.
- [57] HUANG W, WANG T, ZHANG D, et al. Mesenchymal stem cells overexpressing CXCR4 attenuate remodeling of postmyocardial infarction by releasing matrix metalloproteinase-9[J]. **Stem Cells Dev**,2012,21(5):778-789. DOI:10.1089/scd.2011.0126.
- [58] HUANG B, JIANG X C, ZHANG T Y, et al. Peptide modified mesenchymal stem cells as targeting delivery system transfected with miR-133b for the treatment of cerebral ischemia[J]. **Int J Pharm**,2017,531(1):90-100. DOI:10.1016/j.ijpharm.2017.08.073.
- [59] FISCHER U M, HARTING M T, JIMENEZ F, et al. Pulmonary passage is a major obstacle for intravenous stem cell delivery: the pulmonary first-pass effect [J]. **Stem Cells Dev**,2009,18(5):683-692. DOI:10.1089/scd.2008.0253.
- [60] PESSINA A, BONOMI A, COCCÈ V, et al. Mesenchymal stromal cells primed with paclitaxel provide a new approach for cancer therapy [J/OL]. **PLoS One**,2011,6(12):e28321. DOI:10.1371/journal.pone.0028321.
- [61] PESSINA A, COCCÈ V, PASCUCCHI L, et al. Mesenchymal stromal cells primed with Paclitaxel attract and kill leukaemia cells, inhibit angiogenesis and improve survival of leukaemia-bearing mice[J]. **Br J Haematol**,2013,160(6):766-778. DOI:10.1111/bjh.12196.
- [62] BONOMI A, SILINI A, VERTUA E, et al. Human amniotic mesenchymal stromal cells (hAMSCs) as potential vehicles for drug delivery in cancer therapy: an *in vitro* study[J]. **Stem Cell Res Ther**,2015,6:155. DOI:10.1186/s13287-015-0140-z.
- [63] PACIONI S, D'ALESSANDRIS Q G, GIANNETTI S, et al. Mesenchymal stromal cells loaded with paclitaxel induce cytotoxic damage in glioblastoma brain xenografts[J]. **Stem Cell Res Ther**,2015,6:194. DOI:10.1186/s13287-015-0185-z.
- [64] KALIMUTHU S, ZHU L, OH J M, et al. Migration of mesenchymal stem cells to tumor xenograft models and *in vitro* drug delivery by doxorubicin[J]. **Int J Med Sci**,2018,15(10):1051-1061. DOI:10.7150/ijms.25760.
- [65] BONOMI A, SORDI V, DUGNANI E, et al. Gemcitabine-releasing mesenchymal stromal cells inhibit *in vitro* proliferation of human pancreatic carcinoma cells [J]. **Cytotherapy**,2015,17(12):1687-1695. DOI:10.1016/j.jcyt.2015.09.005.
- [66] WANG X, CHEN H, ZENG X, et al. Efficient lung cancer-targeted drug delivery via a nanoparticle/MSC system[J]. **Acta Pharm Sin B**,2019,9(1):167-176. DOI:10.1016/j.apsb.2018.08.006.
- [67] SADHUKHA T, O'BRIEN T D, PRABHA S. Nano-engineered mesenchymal stem cells as targeted therapeutic carriers [J]. **J Control Release**,2014,196:243-251. DOI:10.1016/j.jconrel.2014.10.015.
- [68] ZHAO Y, TANG S, GUO J, et al. Targeted delivery of doxorubicin by nano-loaded mesenchymal stem cells for lung melanoma metastases therapy[J]. **Sci Rep**,2017,7:44758. DOI:10.1038/srep44758.
- [69] MOKU G, LAYEK B, TRAUTMAN L, et al. Improving payload capacity and anti-tumor efficacy of mesenchymal stem cells using TAT peptide functionalized polymeric nanoparticles [J]. **Cancers (Basel)**,2019,11(4). DOI:10.3390/cancers11040491.
- [70] ZHANG X, YAO S, LIU C, et al. Tumor tropic delivery of doxorubicin-polymer conjugates using mesenchymal stem cells for glioma therapy [J]. **Biomaterials**,2015,39:269-281. DOI:10.1016/j.biomaterials.2014.11.003.
- [71] LI L, GUAN Y, LIU H, et al. Silica nanorattle-doxorubicin-anchored mesenchymal stem cells for tumor-tropic therapy [J]. **ACS Nano**,2011,5(9):7462-7470. DOI:10.1021/nn202399w.
- [72] MOHR A, ZWACKA R. The future of mesenchymal stem cell-based therapeutic approaches for cancer - From cells to ghosts [J]. **Cancer Lett**,2018,414:239-249. DOI:10.1016/j.canlet.2017.11.025.
- [73] MOHAMMADI M, JAAFARI M R, MIRZAEI H R, et al. Mesenchymal stem cell: a new horizon in cancer gene therapy[J]. **Cancer Gene Ther**,2016,23(9):285-286. DOI:10.1038/cgt.2016.35.
- [74] ZHANG T Y, HUANG B, YUAN Z Y, et al. Gene recombinant bone marrow mesenchymal stem cells as a tumor-targeted suicide gene delivery vehicle in pulmonary metastasis therapy using non-viral transfection[J]. **Nanomedicine**,2014,10(1):257-267. DOI:10.1016/j.nano.2013.06.003.
- [75] BAK X Y, YANG J, WANG S. Baculovirus-transduced bone marrow mesenchymal stem cells for systemic cancer therapy [J]. **Cancer Gene Ther**,2010,17(10):721-729. DOI:10.1038/cgt.2010.32.
- [76] KOSAKA H, ICHIKAWA T, KUROSUMI K, et al. Therapeutic effect of suicide gene-transferred mesenchymal stem cells in a rat model of glioma[J]. **Cancer Gene Ther**,2012,19(8):572-578. DOI:10.1038/cgt.2012.35.
- [77] GRISENDI G, BUSSOLARI R, CAFARELLI L, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells as stable source of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand delivery for cancer therapy [J]. **Cancer Res**,2010,70(9):3718-3729. DOI:10.

- 1158/0008-5472. CAN-09-1865.
- [78] WALCZAK H, MILLER R E, ARIAIL K, et al. Tumoricidal activity of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand *in vivo* [J]. **Nat Med**, 1999, 5(2): 157-163. DOI: 10.1038/5517.
  - [79] LI L, LI F, TIAN H, et al. Human mesenchymal stem cells with adenovirus-mediated TRAIL gene transduction have antitumor effects on esophageal cancer cell line Eca-109 [J]. **Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)**, 2014, 46(6): 471-476. DOI: 10.1093/abbs/gmu024.
  - [80] GUIHO R, BITEAU K, GRISENDI G, et al. TRAIL delivered by mesenchymal stromal/stem cells counteracts tumor development in orthotopic Ewing sarcoma models [J]. **Int J Cancer**, 2016, 139(12): 2802-2811. DOI: 10.1002/ijc.30402.
  - [81] XIA L, PENG R, LENG W, et al. TRAIL-expressing gingival-derived mesenchymal stem cells inhibit tumorigenesis of tongue squamous cell carcinoma [J]. **J Dent Res**, 2015, 94(1): 219-228. DOI: 10.1177/0022034514557815.
  - [82] DU J, ZHANG Y, XU C, et al. Apoptin-modified human mesenchymal stem cells inhibit growth of lung carcinoma in nude mice [J]. **Mol Med Rep**, 2015, 12(1): 1023-1029. DOI: 10.3892/mmr.2015.3501.
  - [83] 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.
  - [84] NAKAMURA K, ITO Y, KAWANO Y, et al. Antitumor effect of genetically engineered mesenchymal stem cells in a rat glioma model [J]. **Gene Ther**, 2004, 11(14): 1155-1164. DOI: 10.1038/sj.gt.3302276.
  - [85] GAO P, DING Q, WU Z, et al. Therapeutic potential of human mesenchymal stem cells producing IL-12 in a mouse xenograft model of renal cell carcinoma [J]. **Cancer Lett**, 2010, 290(2): 157-166. DOI: 10.1016/j.canlet.2009.08.031.
  - [86] HAN J, ZHAO J, XU J, et al. Mesenchymal stem cells genetically modified by lentivirus-mediated interleukin-12 inhibit malignant ascites in mice [J]. **Exp Ther Med**, 2014, 8(4): 1330-1334. DOI: 10.3892/etm.2014.1918.
  - [87] DUAN X, GUAN H, CAO Y, et al. Murine bone marrow-derived mesenchymal stem cells as vehicles for interleukin-12 gene delivery into Ewing sarcoma tumors [J]. **Cancer**, 2009, 115(1): 13-22. DOI: 10.1002/cncr.24013.
  - [88] KIM N, NAM Y S, IM K I, et al. IL-21-expressing mesenchymal stem cells prevent lethal B-cell lymphoma through efficient delivery of IL-21, which redirects the immune system to target the tumor [J]. **Stem Cells Dev**, 2015, 24(23): 2808-2821. DOI: 10.1089/scd.2015.0103.
  - [89] XU G, JIANG X D, XU Y, et al. Adenoviral-mediated interleukin-18 expression in mesenchymal stem cells effectively suppresses the growth of glioma in rats [J]. **Cell Biol Int**, 2009, 33(4): 466-474. DOI: 10.1016/j.cellbi.2008.07.023.
  - [90] AHN J O, LEE H W, SEO K W, et al. Anti-tumor effect of adipose tissue derived-mesenchymal stem cells expressing interferon- $\beta$  and treatment with cisplatin in a xenograft mouse model for canine melanoma [J/OL]. **PLoS One**, 2013, 8(9): e74897. DOI: 10.1371/journal.pone.0074897.
  - [91] KIDD S, CALDWELL L, DIETRICH M, et al. Mesenchymal stromal cells alone or expressing interferon-beta suppress pancreatic tumors *in vivo*, an effect countered by anti-inflammatory treatment [J]. **Cytotherapy**, 2010, 12(5): 615-625. DOI: 10.3109/14653241003631815.
  - [92] REN C, KUMAR S, CHANDA D, et al. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells producing interferon-alpha in a mouse melanoma lung metastasis model [J]. **Stem Cells**, 2008, 26(9): 2332-2338. DOI: 10.1634/stemcells.2008-0084.
  - [93] LI X, LU Y, HUANG W, et al. *In vitro* effect of adenovirus-mediated human Gamma Interferon gene transfer into human mesenchymal stem cells for chronic myelogenous leukemia [J]. **Hematol Oncol**, 2006, 24(3): 151-158. DOI: 10.1002/hon.779.
  - [94] XIN H, KANEHIRA M, MIZUGUCHI H, et al. Targeted delivery of CX3CL1 to multiple lung tumors by mesenchymal stem cells [J]. **Stem Cells**, 2007, 25(7): 1618-1626. DOI: 10.1634/stemcells.2006-0461.
  - [95] ZHU Y, CHENG M, YANG Z, et al. Mesenchymal stem cell-based NK4 gene therapy in nude mice bearing gastric cancer xenografts [J]. **Drug Des Devel Ther**, 2014, 8: 2449-2462. DOI: 10.2147/DDDT.S71466.
  - [96] CHEN Q, CHENG P, YIN T, et al. Therapeutic potential of bone marrow-derived mesenchymal stem cells producing pigment epithelium-derived factor in lung carcinoma [J]. **Int J Mol Med**, 2012, 30(3): 527-534. DOI: 10.3892/ijmm.2012.1015.
  - [97] YANG L, ZHANG Y, CHENG L, et al. Mesenchymal stem cells engineered to secrete pigment epithelium-derived factor inhibit tumor metastasis and the formation of malignant ascites in a murine colorectal peritoneal carcinomatosis model [J]. **Hum Gene Ther**, 2016, 27(3): 267-277.

- DOI:10.1089/hum.2015.135.
- [98] WU N, ZHANG Y L, WANG H T, et al. Overexpression of hepatocyte nuclear factor 4 $\alpha$  in human mesenchymal stem cells suppresses hepatocellular carcinoma development through Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway downregulation [J]. **Cancer Biol Ther**, 2016, 17(5):558-565. DOI:10.1080/15384047.2016.1177675.
- [99] LEE H K, FINNISS S, CAZACU S, et al. Mesenchymal stem cells deliver synthetic microRNA mimics to glioma cells and glioma stem cells and inhibit their cell migration and self-renewal [J]. **Oncotarget**, 2013, 4(2):346-361. DOI:10.18632/oncotarget.868.
- [100] GHEISARI Y, SOLEIMANI M, AZADMANESH K, et al. Multipotent mesenchymal stromal cells: optimization and comparison of five cationic polymer-based gene delivery methods [J]. **Cytotherapy**, 2008, 10(8):815-823. DOI:10.1080/14653240802474307.
- [101] 张添源, 胡瑜兰, 梁文权, 等. 基因重组间充质干细胞作为肿瘤靶向细胞载体的研究进展[J]. **药学报**, 2013, 48(8):1209-1220.  
ZHANG Tianyuan, HU Yulan, LIANG Wenquan, et al. Research progress of gene recombinant mesenchymal stem cells as tumor targeting delivery vehicles[J]. **Acta Pharmaceutica Sinica**, 2013, 48(8):1209-1220. (in Chinese)
- [102] KIM K S, PARK W, NA K. Gadolinium-chelate nanoparticle entrapped human mesenchymal stem cell via photochemical internalization for cancer diagnosis [J]. **Biomaterials**, 2015, 36:90-97. DOI:10.1016/j.biomaterials.2014.09.014.
- [103] SURYAPRAKASH S, LI M, LAO Y H, et al. Graphene oxide cellular patches for mesenchymal stem cell-based cancer therapy[J]. **Carbon**, 2018, 129:863-868. DOI:10.1016/j.carbon.2017.12.031.
- [104] KRUEGER T, THOREK D, DENMEADE S R, et al. Concise review: mesenchymal stem cell-based drug delivery: the good, the bad, the ugly, and the promise[J]. **Stem Cells Transl Med**, 2018, 7(9):651-663. DOI:10.1002/sctm.18-0024.
- [105] RUAN J, JI J, SONG H, et al. Fluorescent magnetic nanoparticle-labeled mesenchymal stem cells for targeted imaging and hyperthermia therapy of *in vivo* gastric cancer[J]. **Nanoscale Res Lett**, 2012, 7(1):309. DOI:10.1186/1556-276X-7-309.
- [106] CAO B, YANG M, ZHU Y, et al. Stem cells loaded with nanoparticles as a drug carrier for *in vivo* breast cancer therapy [J]. **Adv Mater**, 2014, 26(27):4627-4631. DOI:10.1002/adma.201401550.
- [107] KANG S, BHANG S H, HWANG S, et al. Mesenchymal stem cells aggregate and deliver gold nanoparticles to tumors for photothermal therapy [J]. **ACS Nano**, 2015, 9(10):9678-9690. DOI:10.1021/acsnano.5b02207.
- [108] KANG S, LEE J, RYU S, et al. Gold nanoparticle/graphene oxide hybrid sheets attached on mesenchymal stem cells for effective photothermal cancer therapy [J]. **Chem Mater**, 2017, 29(8):3461-3476. DOI:10.1021/acs.chemmater.6b05164.
- [109] QIAO Y, GUMIN J, MACLELLAN C J, et al. Magnetic resonance and photoacoustic imaging of brain tumor mediated by mesenchymal stem cell labeled with multifunctional nanoparticle introduced via carotid artery injection[J]. **Nanotechnology**, 2018, 29(16):165101. DOI:10.1088/1361-6528/aaaf16.
- [110] CHENG J, LI L, LIU Y, et al. Interleukin-1 $\alpha$  induces immunosuppression by mesenchymal stem cells promoting the growth of prostate cancer cells [J]. **Mol Med Rep**, 2012, 6(5):955-960. DOI:10.3892/mmr.2012.1019.
- [111] LI H J, REINHARDT F, HERSCHMAN H R, et al. Cancer-stimulated mesenchymal stem cells create a carcinoma stem cell niche via prostaglandin E2 signaling[J]. **Cancer Discov**, 2012, 2(9):840-855. DOI:10.1158/2159-8290.CD-12-0101.
- [112] MA F, CHEN D, CHEN F, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells promote breast cancer metastasis by interleukin-8- and interleukin-6-dependent induction of CD44(+) /CD24(-) cells [J]. **Cell Transplant**, 2015, 24(12):2585-2599. DOI:10.3727/096368915X687462.
- [113] HUANG W H, CHANG M C, TSAI K S, et al. Mesenchymal stem cells promote growth and angiogenesis of tumors in mice [J]. **Oncogene**, 2013, 32(37):4343-4354. DOI:10.1038/onc.2012.458.
- [114] OTSU K, DAS S, HOUSER S D, et al. Concentration-dependent inhibition of angiogenesis by mesenchymal stem cells [J]. **Blood**, 2009, 113(18):4197-4205. DOI:10.1182/blood-2008-09-176198.
- [115] DOI C, MAURYA D K, PYLE M M, et al. Cytotherapy with naive rat umbilical cord matrix stem cells significantly attenuates growth of murine pancreatic cancer cells and increases survival in syngeneic mice [J]. **Cytotherapy**, 2010, 12(3):408-417. DOI:10.3109/14653240903548194.
- [116] COUSIN B, RAVET E, POGGIO S, et al. Adult stromal cells derived from human adipose tissue provoke pancreatic cancer cell death both *in vitro* and *in vivo* [J/OL]. **PLoS One**, 2009, 4(7):

e6278. DOI:10.1371/journal.pone.0006278.

[117] CHANDA D, ISAYEVA T, KUMAR S, et al. Therapeutic potential of adult bone marrow-derived mesenchymal stem cells in prostate cancer bone metastasis[J]. **Clin Cancer Res**, 2009, 15 (23): 7175-7185. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-09-1938.

[118] AKIMOTO K, KIMURA K, NAGANO M, et al. Umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells inhibit, but adipose tissue-derived mesenchymal stem cells promote, glioblastoma multiforme proliferation[J]. **Stem Cells Dev**, 2013, 22 (9): 1370-1386. DOI:10.1089/scd.2012.0486.

[119] ALTANEROVA U, JAKUBECHOVA J, BENEJOVA K, et al. Prodrug suicide gene therapy for cancer targeted intracellular by mesenchymal stem cell exosomes[J]. **Int J Cancer**, 2019, 144 (4): 897-908. DOI:10.1002/ijc.31792.

[120] TOLEDANO FURMAN N E, LUPU-HABER Y, BRONSHTEIN T, et al. Reconstructed stem cell nanoghosts: a natural tumor targeting platform[J]. **Nano Lett**, 2013, 13 (7): 3248-3255. DOI: 10.1021/nl401376w.

[121] MOHR A, ZWACKA R. The future of mesenchymal stem cell-based therapeutic approaches for cancer - from cells to ghosts[J]. **Cancer Lett**, 2018, 414: 239-249. DOI:10.1016/j.canlet.2017.11.025.

[ 本文编辑 沈 敏 刘丽娜 ]

· 学术动态 ·

谷岩研究员团队和王朗副研究员团队研究成果揭示  
记忆遗忘的机制

谷岩研究员团队和王朗副研究员团队发现具有免疫功能的小胶质细胞通过清除突触而引起记忆遗忘,补体信号通路参与了小胶质细胞介导的遗忘,并且依赖于记忆印迹细胞的活动。2020年2月7日,研究成果论文“Microglia mediate forgetting via complement-dependent synaptic elimination”于《科学》(Science)在线发表(<https://science.sciencemag.org/content/367/6478/688>)。

研究人员首先建立了小鼠记忆遗忘行为学模型。研究发现,遗忘的同时伴随着印迹细胞重新激活率下降。当研究人员特异性地清除了脑内小胶质细胞时,遗忘被抑制,同时印迹细胞的重新激活率也不再下降,提示小胶质细胞参与记忆的遗忘。

通过高分辨率成像,研究人员发现海马的小胶质细胞中存在着神经元突触的成分,并且与小胶质细胞中的溶酶体共定位,表明成年海马中的小胶质细胞仍然具有吞噬突触结构的能力。当用米诺环素抑制小胶质细胞的吞噬作用时,遗忘被阻断。与此同时,研究人员发现印迹细胞的一些树突棘上出现补体信号通路分子C1q的共定位,并且C1q与突触成分均存在于小胶质细胞溶酶体中,提示补体途径可能介导了小胶质细胞对印迹细胞突触的清除。研究人员在不影响小胶质细胞的情况下将CD55特异性地引入印迹细胞中抑制补体通路,发现CD55可以抑制遗忘,同时降低印迹细胞的激活率。

此外,海马的齿状回可以不断产生新生神经元,称为神经发生。神经发生会导致海马神经回路中大量突触的变化,从而导致旧记忆的遗忘。研究人员同时操纵了海马神经发生和小胶质细胞,发现小胶质细胞介导的突触清除既参与了神经发生引起的遗忘,也参与了与神经发生无关的记忆遗忘。因此小胶质细胞介导的突触吞噬作用可能是大脑中介导遗忘的一种更为普遍的机制。

论文第一作者为王超和岳惠敏博士研究生。研究得到国家重点研发计划、浙江省自然科学基金的资助。