

间充质干细胞对肿瘤微环境的调控

徐小雪¹, 陈梦梦¹, 邹伟^{1,2}, 张炳强^{1*}

(¹青岛瑞思德生物科技有限公司, 瑞思德生命研究院, 青岛 266000; ²辽宁师范大学生命科学学院, 大连 116081)

摘要: 肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)由肿瘤细胞、免疫细胞、细胞外基质、成纤维细胞、内皮细胞、间充质干细胞以及多种细胞因子和趋化因子组成, 在肿瘤发生中起着至关重要的作用。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一类具有多向分化、免疫原性低的多能干细胞。MSCs通过旁分泌作用以及修饰微环境等途径进而改变免疫细胞的活性, 从而影响肿瘤的发生和发展。本文综述了MSCs调控肿瘤微环境的研究进展, 旨在探讨靶向MSCs作为癌症治疗的新策略。

关键词: 间充质干细胞; 肿瘤微环境; 免疫调节; 靶向MSCs治疗

The regulation of tumor microenvironment by mesenchymal stem cells

XU Xiaoxue¹, CHEN Mengmeng¹, ZOU Wei^{1,2}, ZHANG Bingqiang^{1*}

(¹Re-store Life Institute, Qingdao Re-store Biological Technology Ltd. Co., Qingdao 266000, China;

²College of Life Sciences, Liaoning Normal University, Dalian 116081, China)

Abstract: Tumor microenvironment (TME) is composed of tumor cells, immune cells, extracellular matrix, fibroblasts, endothelial cells, mesenchymal stem cells, and a variety of cytokines and chemokines, which plays a crucial role in tumorigenesis. Mesenchymal stem cells (MSCs) are a type of pluripotent stem cells with multidirectional differentiation and low immunogenicity. In recent years, many evidences support that MSCs can alter the activity of immune cells through paracrine action and the ability to modify the microenvironment, thereby affecting the occurrence and development of tumors. This paper reviews the research progress of MSCs regulating tumor microenvironment, aiming to explore new strategies for targeting MSCs as cancer treatments.

Key Words: mesenchymal stem cells; tumor microenvironment; immunomodulatory properties; targeted MSCs therapy

据美国癌症协会发布的2021年全球癌症统计报告显示, 癌症死亡率开始呈现下降趋势, 包括肺癌、结直肠癌、乳腺癌和前列腺癌。原因与癌症早筛和治疗手段的不断进步有关^[1]。除了传统的手术、放疗和化疗外, 基因靶向治疗、免疫治疗以及干细胞移植治疗也越来越引起人们的关注^[2,3], 而后者又可以通过调控肿瘤微环境(tumor

microenvironment, TME)来影响肿瘤的发生。

本篇综述中, 我们将讨论肿瘤微环境背景下, 间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)在抗肿瘤机制中的研究进展, 以及当肿瘤发生时, MSCs及其分泌的细胞因子如何通过影响免疫细胞的功能来实现免疫调节。根据近几年国内外干细胞的研究进展, 本文探讨了不同癌症中间充

收稿日期: 2021-07-29

第一作者: E-mail: 1103493171@qq.com

*通信作者: E-mail: zhangbq@ruisidechina.com

质干细胞作为治疗的新策略。

1 TME与肿瘤的关系

TME由肿瘤细胞、免疫细胞、细胞外基质、成纤维细胞、内皮细胞、间充质干细胞以及多种细胞因子和趋化因子组成^[4](图1)。由于各种细胞相互作用、彼此联系,为肿瘤细胞初始生长提供了一个稳定的支撑环境。首先是内皮细胞。它在肿瘤发育和免疫系统保护中起关键作用,肿瘤血管内皮细胞为肿瘤的生长和发育提供了营养支持。其次是肿瘤相关的成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)。CAFs来源于一些前体细胞包括正常成纤维细胞、间充质干细胞、上皮细胞、骨髓纤维细胞等。当癌症发生后,CAFs被募集到肿瘤部位,通过释放炎症因子来加速肿瘤的侵袭转移,激活的成纤维细胞还能通过重塑细胞外基质、诱导新生血管生成、招募免疫细胞等直接刺激癌细胞增殖,产生免疫抑制因子,发生上皮细胞-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),显著影响了癌症的进展^[5]。

免疫微环境主要由免疫细胞(如粒细胞、淋巴

细胞和巨噬细胞等)组成,是研究肿瘤免疫治疗的前提基础。肿瘤免疫是机体对肿瘤的非特异性免疫和特异性免疫的总和。肿瘤的免疫治疗是以激发和增强机体的免疫功能、控制和杀灭肿瘤细胞为目的。Dunn等^[6]于2002年提出了肿瘤免疫编辑学说,将肿瘤免疫分为免疫监视和免疫逃逸。在肿瘤发生早期阶段,机体免疫细胞通过先天免疫和适应性免疫来监视并消除肿瘤细胞,发挥抗肿瘤防御作用。未被消除的肿瘤细胞则通过EMT变化,逃避免疫细胞的监视,不断编辑和调节宿主的抗肿瘤免疫,从而形成肿瘤免疫原性,打破免疫平衡,招募更多的炎症因子来支持肿瘤的生长。2009年, Martin-Orozco等^[7]提出,在肿瘤发生早期,DC细胞处理肿瘤抗原并促进其向T细胞呈递,从而产生抗肿瘤反应。2016年, Yuen等^[8]也提出, B淋巴细胞可以促进抗肿瘤免疫,抗体在TME中具有多方面的功能,它们可以激活补体级联反应,改变其靶标对癌细胞的功能,或通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒性促进NK细胞介导的肿瘤杀伤。但也有研究发现,在肿瘤发生晚期,由于肿瘤抗原性表达异常、肿瘤表面分子受体表达异

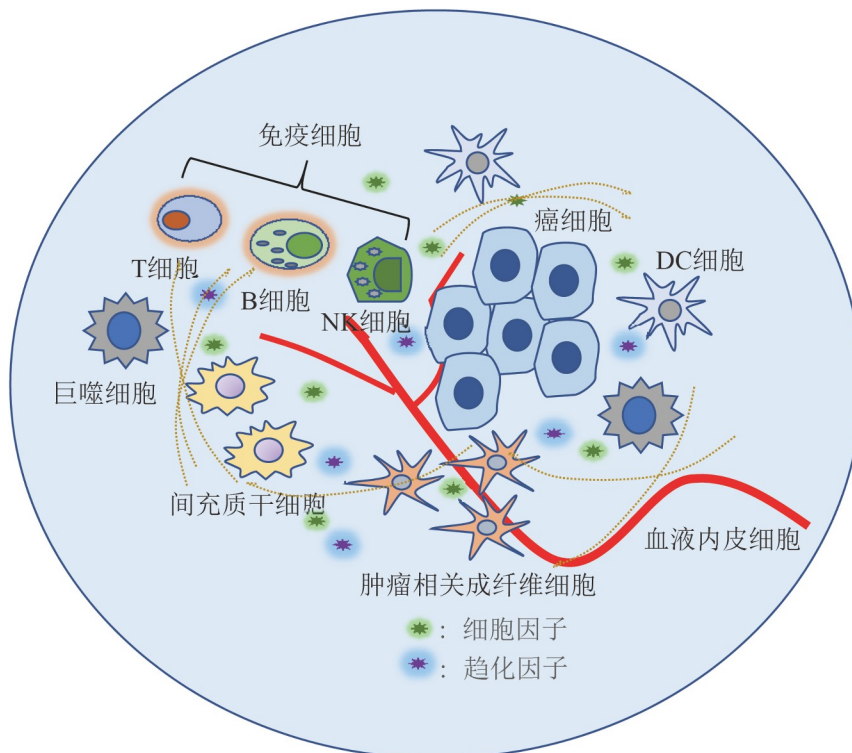


图1 肿瘤微环境的组成

常或肿瘤分泌免疫抑制因子过量等,都会引起免疫失衡,最终使肿瘤细胞逃脱免疫应答^[9-11]。

2 MSCs在TME中的调节作用

2.1 TME中的MSCs影响肿瘤细胞增殖和凋亡

MSCs是一类具有广泛增殖能力、迁移能力的多能干细胞,具有分化为成骨细胞、成软骨细胞和脂肪细胞的潜能。MSCs来源有很多种,最主要的是成人骨髓。此外,脐带、胎盘、外周血、血管和肌肉中也存在大量MSCs^[12]。有证据显示, MSCs通过其旁分泌作用以及修饰微环境的能力进而改变其他细胞的活性,从而对肿瘤细胞、免疫细胞起作用^[13,14]。MSCs存在于TME中最早是Maestroni等^[15]提出的,1999年,他们在肺癌和黑色素瘤的肿瘤部位找到MSCs,并开展了进一步的研究。2002年,Studený等^[16]提出, MSCs具有肿瘤趋向性,通过给黑素瘤的小鼠注射骨髓来源的间充质干细胞,表达GFP的MSCs会优先迁移到肿瘤发生部位,并分化为基质成纤维细胞,表达IFN- β 抑制恶性细胞的生长。而这一作用并没有同时在其他部位检测到。随后,研究者还发现,转染了IFN- β 基因的MSCs可以靶向性到达肿瘤组织,高浓度表达IFN- β 发挥抑癌作用。2013年,Atsuta等^[17]通过体内实验证实,在骨髓瘤的微环境中MSCs可通过表达凋亡相关因子配体Fas-L作用于Fas/Fas-L信号通路,从而诱导多发性骨髓瘤细胞凋亡。2014年,McMillin等^[18]在Kaposi肉瘤模型中发现,静脉移植的MSCs能够迁移到肿瘤部位并分泌因子抑制Akt信号通路来有效地抑制肿瘤增殖。到了2019年,Franois等^[19]通过给大肠癌发生的免疫大鼠注射骨髓来源的MSCs,发现MSCs通过调节CD3⁺、CD8⁺以及巨噬细胞的活性和含量,有效降低了癌细胞的扩增速度,并且在放射治疗后, MSCs的使用不仅减少了健康组织的损伤,还减缓了肿瘤的生长。由此他们发现, MSCs调节肿瘤微环境的免疫成分对结肠癌的发展具有持久的作用。

早在2014年,我们课题组就已经发现,雌激素受体ER α 36在人骨髓来源的干细胞成骨分化过程中高水平表达^[20]。到2019年,在脑胶质瘤的研究进展中,我们发现,雌激素受体ER α 36高表达于脑

胶质瘤细胞,通过观察不同剂量的他莫昔芬(tamoxifen, TAM)对两种类型癌细胞的抑制情况, ER α 36作为TAM诱导的胶质瘤细胞生长抑制的负调节因子,其表达水平影响着TAM的抗性。因此,我们猜想BMSC也可能参与了脑胶质瘤的形成过程,并将进一步分析它们的功能相关性^[21,22]。

2.2 TME中的MSCs参与免疫调节

众所周知, MSCs能够影响免疫反应,特别是在机体产生过激炎症反应时,免疫细胞不停地聚集到受损伤部位,释放炎症因子,产生大量抗体。过激的炎症给机体造成更多的损伤,此时MSCs通过减少促炎因子,增加抗炎因子的产生,降低免疫细胞功能(图2)。Chen等^[23]利用啮齿动物后肢同种异体移植模型,观察了从脾细胞分离的B细胞与自体脂肪间充质干细胞(ASCs)共培养,发现ASCs显著抑制了脂多糖激活的B细胞增殖,同时Bregs的百分比也增加了。此外,共培养上清液中的免疫调节因子(如TGF- β 1和IL-10)的水平也显著增加。Xyab等^[24]在研究COVID-19与ARDS的关系时发现, MSCs可能通过诱导调节性T细胞(Treg细胞)对抗原特异性T细胞反应产生短期和长期影响,进而控制免疫应答,借此提供另一个潜在作用机制用以消除COVID-19或ARDS。最新研究进展中, Fiori等^[25]发现,在吡啶胺2,3-二加氧酶的介导下,人类脂肪来源的间充质干细胞可有效抑制T淋巴细胞的增殖并促进调节性T细胞的诱导。此外, MSCs还可以通过分泌TGF β -1、PGE2、白介素等系列因子来降低NK细胞毒性、抑制单个核细胞向树突状细胞(DC)分化。

2.3 TME中的MSCs释放外泌体影响肿瘤发生与发展

外泌体是指直径大小在30~150 nm区间的细胞外囊泡,来源于不同生物的不同细胞,包含多种类型的脂质、蛋白质、DNA以及RNA等分子,在肿瘤微环境中,外泌体作为免疫细胞与肿瘤细胞以及MSCs之间沟通的桥梁,可通过介导细胞之间的信号转导影响细胞的增殖、凋亡,调节微环境促进血管生成等,进而影响肿瘤的发展^[26-28]。Crompton等^[29]研究发现,将来自骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cell, BM-MSCs)的外泌体与慢性淋巴细胞白血病(CLL)患者体内的B

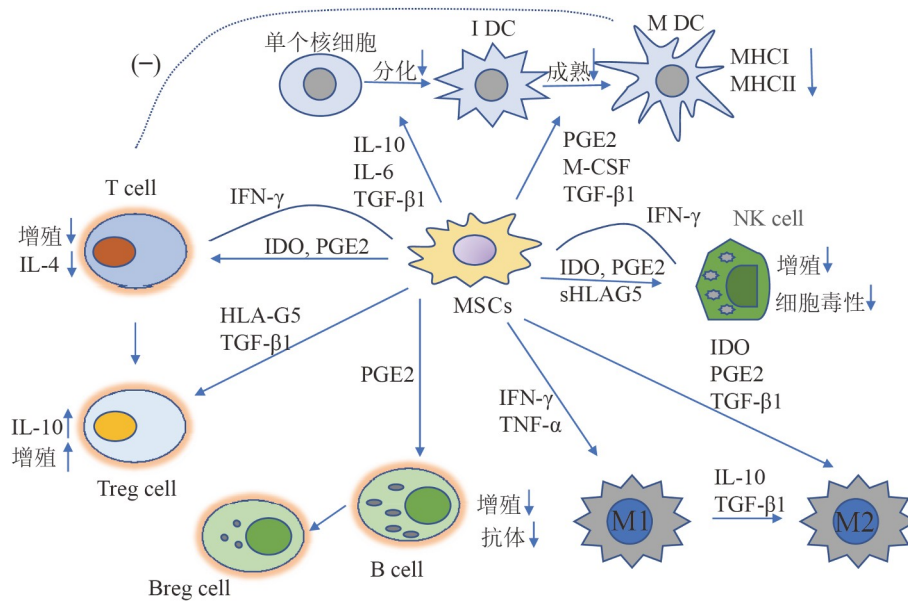


图2 MSCs调节TME中的免疫细胞

细胞共培养后, 白血病细胞自发性细胞凋亡减少, 参与B细胞受体途径的几个基因(如 *CCL3/4*、*MYC*等)表达上调。这表明外泌体在CLL B细胞和骨髓微环境通信中起着至关重要的作用。在白血病患者体内, Huang等^[30]和Liu等^[31]制备出使TGF- β 1沉默的外泌体, 与DC细胞共培养后发现, 其可使DC细胞的TGF- β 1表达下调, 有效促进其成熟和免疫功能的发挥。而DC细胞TGF- β 1的低表达更有效地促进了体外CD4⁺ T细胞增殖和Th1细胞因子分泌, 并诱导肿瘤特异性细胞免疫应答。

相较于MSCs, 其衍生的外泌体显示出高效的生物相容性和更低的固有免疫原性, 并且由于个体小、易循环、易改造、生物活性高等优点, 外泌体被用作肿瘤治疗方法中药物传递的宝贵载体。例如, Melzer等^[32]在实验中用高浓度的紫杉醇处理人间充质干细胞, 并分离负载紫杉醇的外泌体将其注射到乳腺癌小鼠模型上, 结果发现, 应用了MSCs衍生的紫杉醇外泌体的小鼠, 显示皮下原发性肿瘤减少了60%以上。由此可见, 在不同癌细胞群体中, 负载药物的MSCs衍生外泌体能够有效靶向原发性肿瘤, 为减少肿瘤发生提供了有希望的未来前景。

3 基于TME的MSCs临床研究进展

迄今为止, 很多体内和体外实验已经强调了

MSCs及其外泌体的抗肿瘤潜力, 而且不同来源的MSCs, 也被应用到不同疾病治疗的临床研究中。随着人们对MSCs认识的深入, 其抗肿瘤机制也逐渐明了。如下所示(图3), 由于MSCs具有肿瘤趋化性, 当MSCs被注入癌症病人体内, 它们迅速聚集到肿瘤和炎症部位, 并通过三种方式对肿瘤微环境进行调控: (1)诱导肿瘤细胞凋亡, MSCs可使肿瘤细胞内凋亡因子半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3的表达增加, 促进肿瘤细胞凋亡; (2)抑制肿瘤细胞增殖, MSCs可使肿瘤细胞的细胞周期负调节蛋白p21表达上调, 导致肿瘤细胞停滞在G₀期或G₁期, 通过下调靶细胞磷脂酰肌醇3激酶-蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶(PI3K-Akt)信号途径中的Akt蛋白激酶活性, 直接抑制肿瘤细胞生长; (3)促进肿瘤组织中CD4⁺ T细胞、CD8⁺ T细胞和NK细胞的募集, 从而激活抗肿瘤反应。研究显示, IL基因修饰的MSCs可在肿瘤局部大量表达IL和干扰素(IFN)- γ , 激活自然杀伤细胞, 引起肿瘤特异性T细胞反应及抗肿瘤免疫, 能明显抑制肿瘤生长, 显著延长癌症病人的生存时间。IL修饰的MSCs活性主要由CD8⁺ T细胞介导, 自然杀伤细胞和CD4⁺ T细胞参与其中^[33]。

2012年, Chao等^[34]发现, 将乳腺癌细胞MDAMB-231与HUMSCs共培养后, MDA-MB231细胞会发生凋亡, 进一步研究发现, 凋亡的原因可能有以下三方面。一是结合机制: MDAMB-231

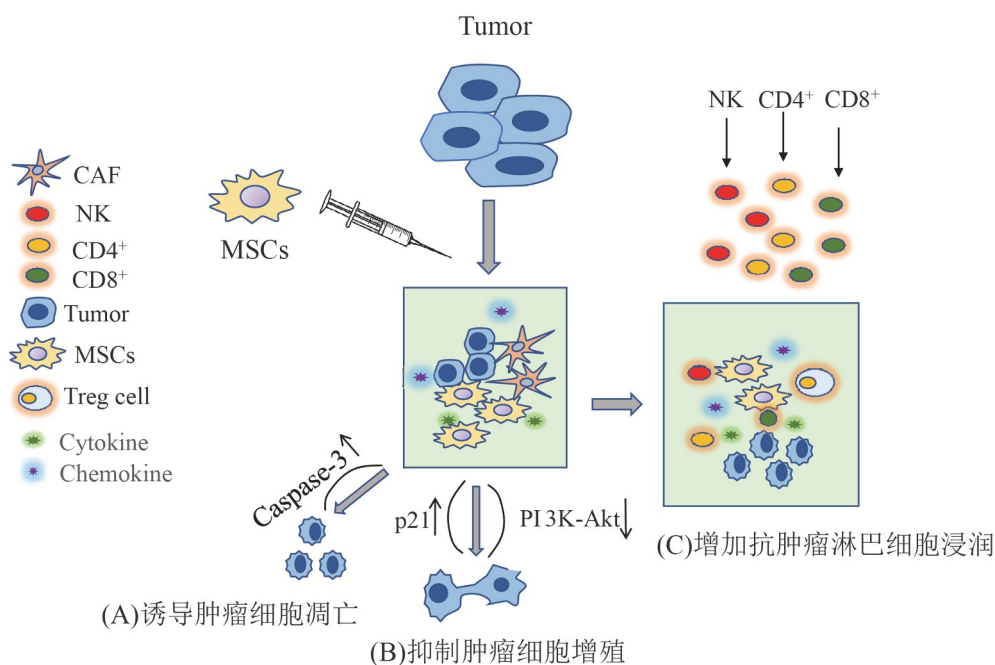


图3 MSCs的抗肿瘤机制

同HUMSCs直接接触结合后, HUMSCs中的某些物质黏附和注入MDA-MB231使其立即收缩;二是细胞内机制: HUMSCs可能会内化到MDA-MB231中以形成细胞中的细胞结构, 与MDA-MB231相互作用促使其凋亡;三是间接(细胞因子)机制: 主要由HUMSCs和MDA-MB231共培养或单独HUMSCs分泌的一种或多种细胞因子抑制乳腺癌细胞的生长, 不与癌细胞直接接触。时隔六年后, 张睿等^[35]建立了裸鼠MCF-7人乳腺癌转移瘤模型, 将IL-12重组质粒联合骨髓间充质干细胞(BMSCs)多次注射到小鼠体内, 通过对比对照组和实验组的裸鼠肿瘤、脾脏重量, 发现用IL-12联合BMSCs治疗的实验组肿瘤生长明显减慢, 肿瘤体积变小。这说明BMSCs条件培养基处理MCF-7细胞可有效促进MCF-7细胞凋亡, 且随着作用时间的延长细胞凋亡率有所升高。此外, 禹名卉等^[36]采用小鼠尾静脉注射的方法, 证实了BMSCs通过抑制OPN与Integrin α 的表达来阻止肝癌的增长与转移, 为BMSCs治疗肝癌提供了新证据。Chao等^[37]将MSCs与腺病毒载体结合, 递送NK4进行肝癌治疗, 发现NK4修饰的MSCs对MHCC-97H细胞的生长和迁移以及肿瘤血管生成具有抑制作用。这为肝癌靶向治疗提供了新的策略。

4 问题与展望

长期以来, MSCs的致瘤性始终是临床应用安全性的考量之一, 但近年来, 越来越多的证据支持MSCs具有抗肿瘤活性, 其主要表现在以下几方面: (1)通过释放因子调节免疫细胞活性, 进而调控肿瘤微环境; (2)MSCs因具有高度自我更新和多向分化潜能, 是细胞移植的首选靶细胞, 较低的免疫原性使其成为肿瘤生物治疗的首选载体, 常与抗癌药物联合应用于抗肿瘤研究。因此, MSCs引起人们的极大关注。另外, MSCs作为肿瘤基质细胞的一部分, 在微环境中影响着肿瘤的生长状况, 其中一部分MSCs被同化成肿瘤相关间充质干细胞。Ghosh等^[38]发现, TA-MSCs可以促进EMT加速肿瘤扩散和细胞外基质重塑。但MSCs还可以通过旁分泌与免疫细胞相互作用, 促进免疫监视, 抑制肿瘤生长。

由此可见, MSCs是一把双刃剑, 它与肿瘤的关系仍然是研究的重点领域, 今后研究者在考虑将外源性MSCs作为抗癌策略的同时, 还应充分考虑其临床应用的有效性和安全性。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020.

- CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30
- [2] Kim HR, Park JS, Park JH, et al. Cell-permeable transgelin-2 as a potent therapeutic for dendritic cell-based cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 43-65
 - [3] Gupta R, Turati V, Brian D, et al. Nov/CCN3 enhances cord blood engraftment by rapidly recruiting latent human stem cell activity. *Cell Stem Cell*, 2020, 26(4): 527-541e8
 - [4] Arneith B. Tumor microenvironment. *Medicina*, 2020, 56(1): 15
 - [5] 刘桐言, 方攀奇, 韩忱成, 等. 肿瘤相关成纤维细胞自噬促进肺腺癌细胞侵袭迁移. *中华实验外科杂志*, 2019, 36(9): 1543-1545
 - [6] Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol*, 2004, 22(1): 329-360
 - [7] Martin-Orozco N, Muranski P, Chung Y, et al. T helper 17 cells promote cytotoxic T cell activation in tumor immunity. *Immunity*, 2009, 31(5): 787-798
 - [8] Yuen GJ, Demissie E, Pillai S. B lymphocytes and cancer: a love-hate relationship. *Trends Cancer*, 2016, 2(12): 747-757
 - [9] Berger MF, Hodis E, Heffernan TP, et al. Melanoma genome sequencing reveals frequent PREX2 mutations. *Nature*, 2012, 485(7399): 502-506
 - [10] Mittal SK, Roche PA. Suppression of antigen presentation by IL-10. *Curr Opin Immunol*, 2015, 34: 22-27
 - [11] Jin Y, Pei Z, Li J, et al. B7-H3 in combination with regulatory T cell is associated with tumor progression in primary human non-small cell lung cancer. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(11): 13987-13985
 - [12] 马倩玉, 沈心, 龚姝婧, 等. 间充质干细胞的生物学调控及其在骨关节疾病中的应用. *生命的化学*, 2018, 38(2): 207-212
 - [13] Wang Y, Chen X, Cao W, et al. Plasticity of mesenchymal stem cells in immunomodulation: pathological and therapeutic implications. *Nat Immunol*, 2014, 15(11): 1009-1016
 - [14] Shi Y, Du L, Lin L, et al. Tumour-associated mesenchymal stem/stromal cells: emerging therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(1): 35-52
 - [15] Maestroni GJM, Hertens E, Galli P. Factor(s) from nonmacrophage bone marrow stromal cells inhibit Lewis lung carcinoma and B16 melanoma growth in mice. *Cell Mol Life Sci (CMLS)*, 1999, 55(4): 663-667
 - [16] Studeny M, Marini FC, Champlin RE, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells as vehicles for interferon-beta delivery into tumors. *Cancer Res*, 2002, 62(13): 3603-3608
 - [17] Atsuta I, Liu S, Miura Y, et al. Mesenchymal stem cells inhibit multiple myeloma cells via the Fas/Fas ligand pathway. *Stem Cell Res Ther*, 2013, 4(5): 111-135
 - [18] McMillin MJ, Beck AE, Chong JX, et al. Mutations in PIEZO2 cause gordon syndrome, marden-walker syndrome, and distal arthrogryposis type 5. *Am J Hum Genet*, 2014, 94(5): 734-744
 - [19] Franois S, Usunier B, Forgue-Lafitte ME, et al. Mesenchymal stem cell administration attenuates colon cancer progression by modulating the immune component within the colorectal tumor microenvironment. *STEM Cells Transl Med*, 2019, 8(3): 285-300
 - [20] Francis WR, Owens SE, Wilde C, et al. The temporal expression of estrogen receptor alpha-36 and runx2 in human bone marrow derived stromal cells during osteogenesis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 453(3): 552-556
 - [21] 屈超, 李洪艳, 张叶军, 等. 雌激素膜受体ER- α 36及其在人脑胶质瘤中的作用. *生理科学进展*, 2018, 49(5): 359-362
 - [22] Qu C, Ma J, Zhang Y, et al. Estrogen receptor variant ER- α 36 promotes tamoxifen agonist activity in glioblastoma cells. *Cancer Sci*, 2019, 110(1): 221-234
 - [23] Chen CC, Chen RF, Shao JS, et al. Adipose-derived stromal cells modulating composite allotransplant survival is correlated with B cell regulation in a rodent hind-limb allotransplantation model. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 478-494
 - [24] Xyab D, Yuan Y, Jxa B, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respiratory Med*, 2020, 8(5): 475-481
 - [25] Fiori A, Uhlig S, Klüter H, et al. Human adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells inhibit CD4⁺ T cell proliferation and induce regulatory T cells as well as CD127 expression on CD4⁺CD25⁺ T cells. *Cells*, 2021, 10(1): 58-64
 - [26] Boyiadzis M, Whiteside TL. Exosomes in acute myeloid leukemia inhibit hematopoiesis. *Curr Opin Hematology*, 2018, 25(4): 279-284
 - [27] Colombo M, Giannandrea D, Lesma E, et al. Extracellular vesicles enhance multiple myeloma metastatic dissemination. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3236-3242
 - [28] 张细煥, 王冬雪, 白英龙, 等. 脂肪间充质干细胞来源外泌体的功能. *生命的化学*, 2021, 41(1): 55-60
 - [29] Crompot E, Van Damme M, Pieters K, et al. Extracellular vesicles of bone marrow stromal cells rescue chronic lymphocytic leukemia B cells from apoptosis, enhance their migration and induce gene expression modifications. *Haematologica*, 2017, 102(9): 1594-1604

- [30] Huang F, Wan J, Hao S, et al. TGF- β 1-silenced leukemia cell-derived exosomes target dendritic cells to induce potent anti-leukemic immunity in a mouse model. *Cancer Immunol Immunother*, 2017, 66(10): 1321-1331
- [31] Liu Y, Song B, Wei Y, et al. Exosomes from mesenchymal stromal cells enhance imatinib-induced apoptosis in human leukemia cells via activation of caspase signaling pathway. *Cytotherapy*, 2018, 20(2): 181-188
- [32] Melzer C, Rehn V, Yang Y, et al. Taxol-loaded MSC-derived exosomes provide a therapeutic vehicle to target metastatic breast cancer and other carcinoma cells. *Cancers*, 2019, 11(6): 798-808
- [33] Peng G, Ding Q, Zhong W, et al. Therapeutic potential of human mesenchymal stem cells producing IL-12 in a mouse xenograft model of renal cell carcinoma. *Cancer Lett*, 2010, 290(2): 157-166
- [34] Chao KC, Yang HT, Chen MW. Human umbilical cord mesenchymal stem cells suppress breast cancer tumorigenesis through direct cell-cell contact and internalization. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(8): 1803-1815
- [35] 张睿, 崔乐. IL-12重组质粒联合骨髓间充质干细胞对MCF-7人乳腺癌细胞侵袭及裸鼠移植瘤生长的影响分析. *中华细胞与干细胞杂志*, 2018, 8(3): 18-23
- [36] 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. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(23): 1169-1174
- [37] Chao C, Hou L, Zhang J, et al. The inhibitory effect of mesenchymal stem cells with rAd-NK4 on liver cancer. *Appl Biochem Biotechnol*, 2017, 183(1): 444-459
- [38] Ghosh D, Mejia Pena C, Quach N, et al. Senescent mesenchymal stem cells remodel extracellular matrix driving breast cancer cells to more invasive phenotype. *J Cell Sci*, 2020, 133(2): 232