

# 间充质干细胞在肿瘤微环境中作用的研究进展

曾 龙<sup>1,2</sup>, 王学习<sup>1</sup>, 马占军<sup>1</sup>, 刘永琦<sup>2,3</sup>, 吴建军<sup>2,3</sup>

(1. 兰州大学基础医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000;  
3. 甘肃省高校重大疾病分子医学与中医药防治研究重点实验室, 甘肃 兰州 730000)

**摘要:**干细胞的发现及其功能的研究是近年来医学乃至整个生命科学领域的研究热点。干细胞因其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。间充质干细胞具有较弱的免疫原性使其成为肿瘤生物治疗的首选载体,被广泛用于抗肿瘤的研究。但是,目前间充质干细胞和肿瘤细胞的相互关系已引起学者的关注,大量实验结果表明间充质干细胞和肿瘤的关系存在两面性,有研究证实干细胞能够抑制肿瘤细胞生长,但亦有研究表明干细胞能够促进肿瘤的生长和转移,甚或干细胞发生恶性转化,获得了肿瘤细胞的相关生物学特性。其临床应用的安全性和实用性也有待于进一步的验证。本文对骨髓间充质干细胞在肿瘤微环境中作用的研究进展作一简要综述。

**关键词:**间充质干细胞;肿瘤微环境;治疗

中图分类号:R73 文献标识码:A 文章编号:1671-170X(2016)06-0501-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2016.06.B013

## Research Progress of Mesenchymal Stem Cells in Tumor Microenvironment

ZENG Long<sup>1,2</sup>, WANG Xue-xi<sup>1</sup>, MA Zhan-jun<sup>1</sup>, et al.

(1. College of Basic Medical Sciences, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;  
2. Gansu Traditional Chinese Medicine College, Lanzhou 730000, China)

**Abstract:** The research of the discovery of stem cells and its function is the research hotspot in the medicine and the field of life science in recent years. Because of its high self-renewal and multi-directional differentiation potential, stem cells is the first choice for cell transplantation target cells. Mesenchymal stem cells with weak immunogenicity makes it a tumor biological treatment of choice for the carrier, is widely used in research of antitumor. But the current relationship between mesenchymal stem cells and tumor cells has aroused the attention of scholars. A large number of experimental results show that the existence of mesenchymal stem cells and tumor relations between two sides. Studies have confirmed that stem cells can inhibit the growth of tumor cells, but also studies have shown that stem cells can promote tumor growth and metastasis, or stem cells undergo malignant transformation, obtain the related biological characteristics of tumor cells. Safety and practicability of its clinical application are subject to further validation. In this paper, we review the research progress of the filling bone marrow stromal stem cells in the tumor microenvironment.

**Subject words:** mesenchymal stem cells; tumor microenvironment; treatment

骨髓来源的间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 是应用最多的干细胞,是存在于骨髓中的一种非造血干细胞,具有自我更新、增殖及多向分化的潜能,在体外可被诱导分化为骨、软骨、肌肉、脂

肪和神经等组织细胞<sup>[1]</sup>。MSCs 具有较弱的免疫原性,易于体外分离培养、扩增,容易导入外源基因等特性,因此 MSCs 在细胞治疗和基因治疗方面显示出广阔的应用前景,其基础和临床应用研究已经成为生物医学研究的热点和前沿。但是, MSCs 在肿瘤微环境下向肿瘤的趋化及其作用机制目前仍然不清楚。因此本文对间质干细胞在肿瘤微环境中作用的研究进展作一简要综述。

**基金项目:** 甘肃省财政厅科研业务项目 (BH-2013-23); 甘肃省中医药管理局科研立项课题 (GZK-2013-4)

**通讯作者:** 吴建军, 副教授, 博士; 甘肃中医药大学, 甘肃省兰州市城关区定西东路 35 号 (730000); E-mail: wjj@gszy.edu.cn

**收稿日期:** 2015-11-19; **修回日期:** 2016-01-02

## 1 MSCs 的肿瘤靶向趋向性

干细胞有向发生肿瘤恶变的细胞、组织或器官移动、聚集的特性,这种性质被称为肿瘤靶向趋向性。在肿瘤微环境中,肿瘤细胞可局部产生高浓度的细胞因子,有利于 MSCs 向肿瘤组织趋向转移,参与肿瘤微环境的构建。主要的细胞因子有:成纤维细胞生长因子、血管内皮细胞生长因子、肝细胞生长因子、血小板源性生长因子、表皮生长因子、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、TGF- $\beta$  等<sup>[2]</sup>。MSCs 对肿瘤的趋向性在体外及体内迁移实验中均得到证实<sup>[3]</sup>。将标记的外源性 MSCs 移植入亚致死剂量辐射的小鼠, MSCs 被证实定位于远端植入肿瘤基质,转化为成纤维细胞(TAF)或肿瘤相关肌成纤维细胞。这些细胞具有肌成纤维细胞的特性,表达  $\alpha$  平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA) 和成纤维细胞活化标志如成纤维细胞活化蛋白(FAP)。TAF 可通过分泌多种生长因子、细胞因子、趋化因子及细胞外基质(ECM)调控分子来影响和重塑肿瘤微环境进而参与肿瘤的发生发展,其中主要通过分泌高水平的基质细胞衍生生长因子(SDF-1),募集内皮祖细胞进入肿瘤组织,进而促进肿瘤血管的发生,TAF 分泌的 SDF-1 还可以直接经旁分泌作用于肿瘤细胞表面的趋化因子受体 4(CXCR4),促进肿瘤的生长。实验证明将体外培养的 MSCs 输入有损伤的动物体内时, MSCs 可被聚集到创伤部位,而实体肿瘤的微环境与损伤组织环境相似,同样可以通过胞外信号调控过程诱导 MSCs 聚集到实体肿瘤部位, MSCs 所表达的各种趋化因子受体则与其迁移密切相关。到达肿瘤局部的 MSCs 可作为肿瘤微环境的组分之一,通过一系列可溶性因子与肿瘤细胞相互作用。

## 2 肿瘤微环境下 MSCs 作用的多重性

### 2.1 MSCs 可促进肿瘤生长

MSCs 在肿瘤微环境中可通过直接转化为肿瘤细胞或分泌生长因子促进肿瘤生长。文献报道从胃癌组织标本中分离出胃癌间充质干细胞(GC-MSCs),发现其形态、表面标志、特异基因表达及多向分化潜能均与骨髓源间充质干细胞(BM-MSCs)相似;将 BM-MSCs 在肿瘤微环境中培养后,其可向肿瘤相关成纤

维细胞(TAFs)转化,表达  $\alpha$  平滑肌肌动蛋白(SMA)、波形蛋白等多种特异性标志<sup>[3]</sup>。由此认为 MSCs 是肿瘤微环境的重要组成部分。MSCs 通过分泌大量的细胞因子影响肿瘤的生长和转移, Lin 等<sup>[4]</sup>将前列腺癌细胞接种到裸鼠一侧皮下(对照组),1 周后将预混合 MSCs 的肿瘤细胞接种到裸鼠对侧皮下(实验组),结果显示实验组肿瘤较对照组明显增大,且成纤维细胞生长因子 2(FGF-2)表达明显升高。Davatchi 等<sup>[5]</sup>及 Cuiifo 等<sup>[6]</sup>发现, MSCs 可通过分泌 CCL5 促进肿瘤细胞从微血管渗出和转移。其后研究发现, MSCs 可分泌促进肿瘤生长和转移的细胞因子,如 HGF、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 、归巢关联细胞黏附分子(HCAM)、SDF-1、IFN- $\gamma$ 、神经营养因子 3(NT-3)、淋巴细胞功能关联抗原(LFA3)和 IL-6 等,亦可分泌抑制肿瘤生长和转移的细胞因子 Dickkopf1(DKK-1)、促血管生成因子如血管生成素 1(Ang- I)、VEGF、血小板衍生因子(PDGF)和成纤维细胞生长因子(FGF)等。MSCs 可以通过分化为肿瘤血管外周细胞来促进体内肿瘤血管的生成,从而达到促进肿瘤生长的效果<sup>[7]</sup>。还可在肿瘤微环境中分化为 TAFs,构成肿瘤基质部分,从而促进肿瘤的生长<sup>[8]</sup>。

### 2.2 MSCs 亦可抑制肿瘤生长

多数研究结论提示 MSCs 可促进瘤细胞的生长,但也有学者研究表明 MSC 可抑制肿瘤细胞的生长。MSCs 分泌的某些细胞因子可通过作用于 MSCs 与肿瘤细胞间的信号通路实现对肿瘤细胞凋亡的调控。Atsuta 等<sup>[9]</sup>通过体内外实验证实, MSCs 可通过表达凋亡相关因子配体 Fas-L 作用于 Fas/Fas-L 信号通路诱导多发性骨髓瘤细胞凋亡。Liu 等<sup>[10]</sup>发现脐带来源的 MSCs 可抑制胆管癌细胞 HCCC-9810 的增殖,并认为此过程是通过糖原合成激酶 GSK-3 及作用于 Wnt/ $\beta$ -catenin 和 PI3K/Akt 信号通路实现的。Lu 等<sup>[11]</sup>将 MSCs 与肝癌细胞 H22、淋巴瘤细胞 YAC-1 和 EL-4、胰岛素瘤细胞 INS-1 共培养发现, MSCs 可促进肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤细胞生长。Khakoo 等<sup>[12]</sup>发现 MSCs 通过下调 PI3K-Akt 信号途径 Akt 蛋白激酶活性直接抑制肿瘤细胞生长。Cho 等<sup>[13]</sup>发现将 MSCs 与卵巢癌细胞株 SK-OV-3 共培养,通过影响血管生成因子、胰岛素样生长因子结合蛋白、趋化因子配体 8 等的表达可使肿瘤细胞核固缩,肿瘤细胞生长受到明显抑制。Chen 等<sup>[14]</sup>将编码 IL-12

的腺病毒载体 MSCs 后给小鼠腹腔注射,1 周后皮下注射 B16 黑素瘤、Lewis 肺癌或肝癌细胞,结果显示 3 种肿瘤细胞的生长均受到了抑制。Chen 等向 B16 黑素瘤、4T1 乳腺癌和肝癌三种晚期肿瘤转移的小鼠模型多次静脉注射 MSCs-IL-12,结果肿瘤向淋巴结及终末器官的转移均明显受阻。进一步研究表明 MSCs-IL-12 的抗转移效应与激活自然杀伤细胞和 CD8T 淋巴细胞相关,同时其可作用于 VEGFR-3 信号途径,使肿瘤组织 VEGF-D 的活性表达明显下调甚至逆转,肿瘤凋亡指数增加。

MSCs 还可直接抑制肿瘤生长。MSCs 在体外可诱导肿瘤细胞产生细胞周期负调节蛋白 p21,将肿瘤细胞暂时阻滞在细胞周期 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期;同时下调抗凋亡因子 Bcl-2,并诱导产生凋亡因子 caspase-3,促进肿瘤细胞凋亡<sup>[15]</sup>。MSCs 还可分泌 Wnt 通路抑制因子 Dickkopf-1,抑制肿瘤细胞 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号途径,抑制肿瘤细胞恶性表型,削弱其增殖能力。Ohlsson 等<sup>[16]</sup>在研究早期肿瘤生长与周围环境的相互关系中,将结肠癌细胞和 MSCs 的混合物与基质共同接种于大鼠皮下,MSCs 和结肠癌细胞数相等时可完全抑制肿瘤细胞生长,肿瘤周围大量炎性细胞浸润,而单独接种结肠癌细胞、MSCs 或基质时肿瘤仍可生长。此外也有发现 MSCs 培养上清液能抑制肿瘤细胞的生长。

### 2.3 在肿瘤微环境中 MSCs 自身的恶性转化

MSCs 在 6~8 周的体外扩增期内是相对安全的,但长时间体外培养,MSCs 能发生恶性转化<sup>[17]</sup>。Miura 等<sup>[18]</sup>将鼠骨髓 MSCs 经过一年以上连续传代后,获得无限群体倍增数,发生恶性转化。MSCs 变异的过程中,细胞表面标记发生了改变。FISH 显示,双微体的形成是由于位于鼠 15 号染色体上的癌基因 *c-myc* 扩增,Western blot 分析证实第 14、29、54 代时,*c-myc* 蛋白表达比第 1 代增加。他们还发现转化细胞端粒酶活性增高,推测 *c-myc* 通过上调端粒酶活性在 MSCs 的恶性转化过程中发挥了作用。除了干细胞单独体外培养可自身发恶性转化之外,孙红玉等<sup>[19]</sup>还发现,人胚胎表皮干细胞在与黑色素瘤细胞进行共同培养 7 天之后发生了恶性转化。具体表现在于细胞的克隆形成率提高,胞间黏附能力下降,接触抑制丧失。生化分析表明这部分细胞 E-CAD 表达下降,且部分细胞表达突变型 P53 蛋白,而此两

种分子对肿瘤的发生和发展均有关键作用。

## 3 MSCs 在肿瘤治疗中的应用

由于 MSCs 具有极好的靶向迁移能力和肿瘤趋向性,所以外源 MSCs 进入体内后会聚集在肿瘤组织内,由于低免疫原性使其可在宿主体内长期存留<sup>[20]</sup>。而且 MSCs 在体外分离纯化后能大量扩增易导入外源基因并能长时间高效表达<sup>[21]</sup>。MSCs 的这些特性无疑为肿瘤基因治疗和细胞治疗提供了新的策略。用 MSCs 作为生物载体携带并运送抗肿瘤基因或药物至恶性肿瘤内部发挥其抗肿瘤作用,并能减少全身给药因非特异性分布所造成的不良反应,是当前 MSCs 有望应用于肿瘤临床治疗的主要研究方向。

在这方面 Studeny 等<sup>[22]</sup>做了大量的探索性工作。他将 *IFN- $\beta$*  基因修饰的 MSCs(MSCs-*IFN- $\beta$* )自静脉注射至荷有异种乳腺癌肺转移肿瘤的 SCID 小鼠体内,发现 MSCs 能够整合到癌组织内并分泌 *IFN- $\beta$*  抑制肿瘤组织生长,而对正常组织无影响;全身性应用重组 *IFN- $\beta$*  并不能有效抑制肿瘤生长。注射 MSCs-*IFN- $\beta$*  干预动物生存期相比干预组明显延长。静脉接种 MSCs-*IFN- $\beta$*  后所能产生的 *IFN- $\beta$*  的最大血清浓度,与临床患者注射最大耐受剂量 *IFN- $\beta$*  后所能产生的平均最高血清浓度相当<sup>[23]</sup>。与 Studeny 研究类似,Nakamura 等<sup>[24]</sup>在大鼠颅内接种胶质瘤细胞,形成瘤灶后在肿瘤内注射 *IL-2* 基因修饰的 MSCs(MSCs-*IL-2*),大鼠的生存时间与未治疗的对照组相比有明显延长。头颅 MRI 检查显示注射 MSCs-*IL-2* 大鼠颅内肿瘤体积明显小于对照大鼠,即使在对照组大鼠的颅内瘤体增长至致死体积时,注射 MSCs-*IL-2* 大鼠颅内瘤体仍然保持较小。以上实验结果表明,MSCs 于肿瘤部位定植后在其微环境内产生的 *IFN- $\beta$* (或 *IL-2*)可抑制恶性肿瘤的生长,其治疗效果和不良反应大大优于全身性应用相应剂量的 *IFN- $\beta$* (或 *IL-2*)。

MSCs 在治疗胶质瘤方面也有取得了重大的进展。利用 MSCs 良好的趋瘤性,Nakamura 等<sup>[24]</sup>采用 Fischer344 鼠系来源的 MSCs 进行体内趋瘤生长实验研究。他们采用立体定向技术将标记有增强绿色荧光蛋白(EGFP)的 MSCs 注入 9L 胶质瘤鼠同侧及对侧大脑半球,14 天后对脑组织切片进行分析,结

果显示无论来自同侧与对侧注射的 MSCs 最终绝大部分聚集在瘤体与周围正常脑组织交界部位, 而肿瘤内注射者则相对均一地布满于整个肿瘤床, 周围正常脑组织未见 MSCs 的出现。通过共聚焦激光显微镜显示这些聚集的 EGFP-MSCs 很好地保留了其纺锤样细胞形态, 这也在一定程度上说明了 EGFP-MSCs 良好的组织相容性。此外, Hamada 等<sup>[25]</sup>在实验中除发现被移植入瘤床或瘤周组织的 MSCs 最终也定位在胶质瘤与正常脑组织交界部位外, 还可形成类似胶囊样结构, 起到包裹、限制胶质瘤增殖外延, 保护正常脑组织的作用。Aboody 等<sup>[26]</sup>认为脑胶质瘤治疗难度之一在于它独特的损伤部位, 大多数胶质瘤可通过其局部占位、瘤周侵袭及组织坏死等破坏正常脑组织结构, 使包括外科切除在内的各项综合治疗措施无法从根本上弥补这种损伤造成的功能缺陷, 这也就给患者的术后带来极大负担。然而随着对干细胞认识的深入, 近年认为 MSCs 和其他神经前体细胞一样, 具备组织损伤反应性和修复损伤脑组织、重建缺失神经结构的巨大潜能。研究者发现经 MSCs 移植后的近脑肿瘤部位除可见大量细胞外基质, 如 I 型、IV 型胶原蛋白, 纤维连接蛋白和基底膜层黏蛋白外, 还存在多种细胞因子, 包括 IL-7、IL-8、IL-11、干细胞因子、神经营养因子、集落刺激因子-1(CSF-1)、骨形成蛋白(BMP)及造血调节分子等。据推测微环境中这些溶解因子在 MSCs 进行损伤组织修复过程中将发挥重要调节作用, 但具体机制还不清楚。初步研究结果提示 BMSCs 尚有可能通过其自身的合成与分泌各种促生长因子, 与受损组织相互作用诱导分化出神经功能细胞, 完成胶质瘤及手术引起的损伤脑组织的自我修复与重建。

除了通过修饰 MSCs 靶向运送生长因子、细胞因子和凋亡基因等外, MSCs 还可以靶向运送可复制的腺病毒, 这些病毒通过复制直接破坏并溶解肿瘤细胞, 进一步产生新的病毒, 释放到肿瘤的周围, 如此循环, 可以抑制肿瘤的生长, 减少其在体内的扩散。这也是临床治疗肿瘤的新思路。

#### 4 MSCs 临床应用的问题与展望

MSCs 易于在体外培养、扩增, 容易导入外源性基因, 并且具有极好的肿瘤趋向性、较弱的免疫原性

等特性使 MSCs 成为肿瘤生物治疗的首选载体, 被广泛用于抗肿瘤的研究。用 MSCs 作为载体追踪并运送抗肿瘤药物到恶性肿瘤内部, 减少化疗药物对全身所造成的不良反应; 或将基因修饰的 MSC 作为肿瘤基因治疗的靶向载体以增强其抗肿瘤作用已成为临床抗肿瘤治疗的新思路。但与此同时也产生了许多需要解决的新问题: ①分离、纯化: 目前所获得的间充质干细胞均为多种细胞的混杂群体, 如何才能有效地获得纯的细胞群体, 有待对其细胞学特点和分化各阶段细胞标志物的进一步研究。②MSCs 的增殖、分化的控制均需要合适的条件, 如何既控制增殖, 又避免形成肿瘤, 而且还能在适当的时候启动沿所需路径的分化, 还有待进一步研究。③MSCs 基因治疗所面临的靶向性、转染效率持续表达、可控性需进一步研究改良。④临床实践中转基因细胞的数量不足是基因治疗效果不理想的主要因素之一, 如何提高转染效率、富集转基因细胞仍待进一步研究。由于 MSCs 对肿瘤生长有促进作用甚至有恶化癌变的可能, 其大规模临床应用的安全性还是令人担忧。

进一步明确 MSCs 与肿瘤发生发展的关系, 不断改造 MSCs 作为治疗恶性肿瘤的细胞载体, 将为 MSCs 的合理临床应用提供更好的保证和理论支持, 相信 MSCs 会在肿瘤治疗方面发挥巨大作用。

#### 参考文献:

- [1] Xu W, Zhang X, Qian H, et al. Mesenchymal stem cells from adult human bone marrow differentiate into a cardiomyocyte phenotype in vitro[J]. *Exp Biot Med*, 2004, 229(7): 623-631.
- [2] Hung SC, Deng WP, Yang WK, et al. Mesenchymal stem cell targeting of microcopic tumors and tumor stroma development monitored by noninvasive in vivo positron emission tomography imaging[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(21): 7749-7756.
- [3] Coffeh SB, Marini FC, Watson K, et al. The proinflammatory peptide LL -37 promotes ovarian tumor progression through recruitment of multipotent mesenchymal stromal cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(10): 3806-3811.
- [4] Lin G, Yang R, Banie L, et al. Effects of transplantation of adipose tissue-derived stem cells on prostate tumor[J]. *Prostate*, 2010, 70(10): 1066-1073.
- [5] Davatchi F, Abdollahi BS, Mohyeddin M, et al. Mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis. Preliminary

- report of four patients[J]. *Int J Rheum Dis*, 2011, 14(2): 211–215.
- [6] CuiFFo BG, Karnoub AE. Mesenchymal stem cells in tumor development: emerging roles and concepts[J]. *Cell Adh Migr*, 2012, 6(3): 220–230.
- [7] Dai LJ, Moniri MR, Zeng ZR, et al. Potential implications of mesenchymal stem cells in cancer therapy[J]. *Cancer Lett*, 2011, 305(1): 8–20.
- [8] Paunescu V, Bojin FM, Tatu CA, et al. Tumour-associated fibroblasts and mesenchymal stem cells: more similarities than differences [J]. *J Cell Mol Med*, 2011, 15(3): 635–646.
- [9] Atsuta I, Liu S, Miura Y, et al. Mesenchymal stem cells inhibit Multiple myeloma cells via the Fas/Fas ligand pathway [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2013, 4(5): 111.
- [10] Liu J, Han G, Liu H, et al. Suppression of cholangiocarcinoma cell growth by human umbilical cord mesenchymal stem cells: a possible role of Wnt and Akt signaling [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e62844.
- [11] Lu YR, Yuan Y, Wang XJ, et al. The growth inhibitory effect of mesenchymal stem cells on tumor cells invitro and in vivo [J]. *Cancer Biol Ther*, 2008, 7(2): 245–251.
- [12] Khakoo AY, Pati S, Anderson SA, et al. Human mesenchymal stem cells exert potent antitumor effects in a model of Kaposi sarcoma[J]. *Exp Med*, 2006, 203(5): 1235–1247.
- [13] Cho JA, Park H, Kim HK, et al. Hyperthermia-treated mesenchymal stem cells exert antitumor effects on human carcinoma cell line [J]. *Cancer*, 2009, 115(2): 311–323.
- [14] Chen X, Lin X, Zhao J, et al. A tumor-selective biotherapy with prolonged impact on established metastases based on cytokine gene-engineered MSCs[J]. *Mol Ther*, 2008, 16(4): 749–756.
- [15] Sun B, Roh KH, Park JR, et al. Therapeutic potential of mesenchymal stromal cells in a mouse breast cancer metastasis model[J]. *Cytotherapy*, 2009, 11(3): 289–298.
- [16] Ohlsson LB, Varas L, Kjellman C, et al. Mesenchymal progenitor cell mediated inhibition of tumor growth in vivo and in vitro in gelatin matrix[J]. *Exp Mol Pathol*, 2003, 75: 248.
- [17] Rubio D, Garcia-Castro J, Martin MC, et al. Spontaneous human adult stem cell transformation[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(8): 3035–3039.
- [18] Miura M, Miura Y, Padilla-Nash HM, et al. Accumulated chromosomal instability in murine bone marrow mesenchymal stem cells leads to malignant transformation[J]. *Stem Cells*, 2006, 24(4): 1095–1103.
- [19] Sun HY, Hu KM, Liu HQ. Melanoma cell induces malignant transformation of epidermal stem cells [J]. *Academic Journal of Second Military Medical University*, 2007, 28(11): 1161–1164. [孙红玉, 胡凯猛, 刘厚奇. 黑色素瘤细胞诱导人胚上皮干细胞的恶性转化[J]. *第二军医大学学报*, 2007, 28(11): 1161–1164.]
- [20] Menon LG, Picinich S, Koneru R, et al. Differential gene expression associated with migration of mesenchymal stem cells to conditioned medium from tumor cells or bone marrow cells[J]. *Stem Cells*, 2007, 25(2): 520–528.
- [21] Djouad F, Plence P, Bony C, et al. Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells favors tumor growth in allogeneic animal[J]. *Blood*, 2003, 102(10): 3837–3844.
- [22] Studeny M, Marini FC, Dembinski JL, et al. Mesenchymal stem cells: potential precursors for tumor stroma and targeted-delivery vehicles for anticancer agents[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2004, 96(21): 1593–1603.
- [23] Studeny M, Marini FC, Champlin RE, et al. Bone marrow derived mesenchymal stem cell as vehicles for INF- $\beta$  delivery to tumors[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(13): 3603–3608.
- [24] 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.
- [25] Hamada H, Kobune M, Nakamura K, et al. Mesenchymal stem cells(MSC) as therapeutic cytoreagents for gene therapy[J]. *Cancer Science*, 2005, 96(3): 149.
- [26] Aboody KS, Yip S, Bums M, et al. Neural stem cell biology may be well suited for improving brain tumor therapies [J]. *Cancer J*, 2003, 9(3): 189–204.