

## 间充质干细胞作为载体用于肿瘤治疗

徐应龙, 王 坚\*

广东医学院附属医院泌尿外科, 湛江 524000

**[摘要]** 干细胞有无限自我更新以及分化成多种祖细胞的能力。间充质干细胞(MSCs)能特异地向多种肿瘤以及它们的转移灶迁移,并且它们的迁移是遍及全身的。借助这一特性,基因修饰 MSCs 可用作特异性靶向药物的载体并表达抗癌因子以抑制肿瘤生长。然而,许多问题和确切的机制尚待解答。本文主要回顾 MSCs 归巢的机制、MSCs 作为载体用于肿瘤治疗以及 MSCs 与无活性药物载体相比的优缺点。MSCs 作为载体可能成为一种细胞治疗,在未来的肿瘤治疗中发挥作用。

**[关键词]** 间充质干细胞; 肿瘤; 药物载体; 归巢

**[中图分类号]** R 730.59 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2011)09-1030-05

### Mesenchymal stem cells: a delivery vehicle for cancer therapy

XU Ying-long, WANG Jian\*

Department of Urology, The Affiliated Hospital of Guangdong Medical College, Zhanjiang 524000, Guangdong, China

**[Abstract]** Stem cells possess unlimited self-renewal properties and the ability to produce multiple differentiation progenitors. Mesenchymal stem cells (MSCs) can specifically migrate to multiple kinds of tumors and their metastases in a systemic manner(to all parts of the body). Therefore genetically modified MSCs can serve as vehicle of anticancer factors to inhibit growth of tumor. But many questions remain to be answered and the precise mechanisms remain unclear. This paper reviews the mechanism of MSC homing, MSCs as delivery vectors for cancer therapy and its advantages over traditional drug vehicle. MSCs as delivery vectors can be used for cellular therapy in future cancer treatment.

**[Key words]** mesenchymal stem cells; neoplasms; drug carriers; homing

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(9):1030-1034]

目前,肿瘤仍然是威胁患者生命的主要疾病之一<sup>[1]</sup>。传统的肿瘤治疗方法主要包括外科手术、化疗、放疗等,尽管治疗方法不断改进,这些方法对许多肿瘤仍然无效。如何使抗癌药物靶向定位到肿瘤组织,仍然是肿瘤治疗面临的挑战。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)能特异地向多种肿瘤以及它们的转移灶迁移,可以作为抗癌药物的载体表达抗癌因子抑制肿瘤生长,有可能成为肿瘤的细胞治疗而应用于临床。

#### 1 间充质干细胞概述

干细胞是一类具有高度自我更新能力和多向分化潜能的细胞,包括胚胎干细胞和成体干细胞。属于成体干细胞的骨髓源干细胞(bone marrow-derived stem cells, BMSCs)又分成造血干细胞(HSCs)和间充质干细胞(MSCs),HSCs产生祖细胞并进一步分化成各种类型的成熟血细胞,MSCs在支持造血作用和分化成间质组织方面有重要的作用<sup>[2]</sup>。除了

参与造血外,BMSCs还能遍及全身迁徙到间质并参与形成新的间质结构,如单纯的组织修复<sup>[3]</sup>、博来霉素诱导的肺损伤和纤维化<sup>[4]</sup>,以及肿瘤的间质组织形成<sup>[5]</sup>。骨髓移植实验也有很多的证据说明 BMSCs 参与到肿瘤组织,如在异性别骨髓移植超过4年后又发生肺癌的1例患者中发现大约20%的肺癌细胞来自骨髓捐赠者<sup>[6]</sup>。

外源性输入的 MSCs 优先集中到肿瘤组织,这一细胞亚群可用于细胞治疗而不需要采用骨髓移植的方法,最有可能在将来应用于临床。一些学者在体外应用 transwell 迁移试验<sup>[7-9]</sup>和体内应用实验动物肿瘤模型<sup>[8-10]</sup>都证实这些细胞优先迁移到肿瘤组织。在这些模型中,静脉注射的 MSCs 能优先迁移到乳腺癌和黑素瘤的肺转移灶<sup>[7,9]</sup>、结直肠癌<sup>[8]</sup>、Kaposi 肉瘤(KS)<sup>[10]</sup>,并能在肿瘤组织存活下来。MSCs 特别适合作为载体用于癌症治疗,与 BMSCs 相比,它们能用作细胞治疗,而不发生骨髓移植相关的疾病和因此导致的死亡。这是因为 MSCs 低表达主要组织相容性复合体(MHC) I 类,

**[收稿日期]** 2011-04-14 **[接受日期]** 2011-06-22

**[基金项目]** 湛江市科技计划项目,广东医学院附属医院博士科研基金(20401B010010)。Supported by Science and Technology Program of Zhanjiang City and Scientific Research Foundation for Doctorate Candidate of Affiliated Hospital of Guangdong Medical College(20401B010010)。

**[作者简介]** 徐应龙,硕士生。E-mail: xuyinglongai@sina.com

\* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 0759-2387418, E-mail: zj\_wangjian@126.com

但却缺乏 MHC II 类和共刺激分子 CD80、CD86、CD40 的表达,因此具有免疫功能的患者理论上都可以采用同种异体移植或异种移植的 MSCs 治疗。经过基因修饰的 MSCs 作为细胞治疗的方法用于患者,没有免疫应用带来的并发症和后顾之忧,这一点有非常重要的临床意义。理论上需要建立一个 MSCs 库,在这个 MSCs 库里可以存储同种细胞应用于患者。标准化制备的 MSCs 能应用于许多临床试验,包括心血管疾病、移植物抗宿主疾病(GvHD)和克罗恩病,并且由于免疫原性低就不需要供体和受体人类白细胞抗原(HLA)配型<sup>[11]</sup>。目前尚没有特异的细胞标记物能用来准确鉴定 MSCs,主要的鉴别依赖于它们表达 CD105、CD73 和 CD90,并且在细胞表面缺乏造血细胞标记物的表达(CD19、CD14、CD34、CD45、CD79a、CD11b 和 HLA-DR)<sup>[12]</sup>。

## 2 MSCs 归巢

MSCs 归巢到各种肿瘤的确切机制至今还没有定论,其优先迁移到肿瘤的最可能原因是来自肿瘤的趋化因子和生长因子的释放。肿瘤通过自分泌或旁分泌等方式产生多种可溶性因子,这些细胞因子能够趋化 MSCs 靶向迁移到肿瘤<sup>[13]</sup>。MSCs 在细胞表面有大量的趋化因子和细胞因子受体,其功能是与配体结合。肿瘤产生的一系列炎症趋化因子和细胞因子,充当 MSCs 表面受体的配体<sup>[14]</sup>。其中以 SDF-1 (基质细胞衍生因子 1, 又称 CXCL12, 属于趋化因子家族中的 CXC 亚族)和它的受体 CXCR4 组成的 SDF-1/CXCR4 轴最有特征性,其他的炎症趋化因子和细胞因子的功能还不能完全确定。Wang 等<sup>[15]</sup>发现,加入 CXCR4 的阻断剂 AMD3100 后,骨髓源性间充质干细胞(bone marrow-derived mesenchymal stem cells)的迁移能力较对照组明显下降;骨髓源性间充质干细胞的定向迁移对 SDF-1 的浓度具有依赖性,说明 SDF-1 结合它的受体 CXCR4 后才能趋化 MSCs 的迁移。Picinich 等<sup>[16]</sup>也发现 SDF-1 和蛋白激酶 C 在 MSCs 迁移中发挥重要作用。

MSCs 上表达的趋化因子受体还包括受体 CXCR1、CXCR2<sup>[17]</sup>和 CCR3<sup>[18]</sup>等,这些受体被抗体中和后减少了白细胞迁移<sup>[19]</sup>。这也提示,MSCs 与表达大量趋化因子的白细胞一样具备归巢的能力。此外,在体内乳腺癌细胞分泌的 CCR2 (单核细胞趋化蛋白 1, 又称 MCP-1)与抗体中和后减少了 MSCs 的归巢<sup>[14]</sup>。

MSCs 归巢的机制也可能与白细胞从脉管系统外渗的机制相似,同样有黏附分子和整合素的参与<sup>[20]</sup>。在人 MSCs 沿血管壁内皮细胞表面滚动的过程中,P-选择素在人 MSCs 与内皮细胞结合上发挥重要作用,体外实验表明,经 P-选择素抗体处理后,内皮细胞与 MSCs 的结合受到抑制<sup>[20]</sup>。VLA-4 (the very late antigen-4)是黏附分子的一种整合素,和它相对应的配体血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1)构成了 VLA-4/VCAM-1 轴,在 MSCs 黏附到内皮细胞上有重要作用,并且它们中的任一个经过抗体处理后均能减少 MSCs 黏附到内皮细胞<sup>[20]</sup>。可以推测,MSCs 与内皮细胞黏附、结合以及沿着内皮细胞血管壁滚动都涉及 MSCs 归巢。虽然白细胞游走和 MSC 迁移存在相似之处,但仍有很多差别。例如,血小

板/内皮细胞上表达的黏附分子-1 (PECAM-1)是与白细胞游走有关的,而在 MSCs 上不表达<sup>[21]</sup>。尽管存在差异性,但普遍认为 MSCs 确实表达大量的趋化因子受体,这些受体很可能涉及到它们的归巢能力<sup>[22]</sup>。

## 3 MSCs 作为载体用于肿瘤治疗

由于 MSCs 能特异地迁移到肿瘤,很多学者用 MSCs 作为载体介导抗癌因子应用于肿瘤的治疗实验,包括 IFN- $\beta$ 、IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-12、CX3CL1、Ganciclovir/HSV-tk、TRAIL 等。有学者将 MSCs 设计成为表达 IFN- $\beta$  基因的靶向载体,应用到前列腺癌肺转移模型中,结果发现在动物模型中表达 IFN- $\beta$  的 MSC 导致实验动物生存增加和(或)肿瘤负荷减轻,其机制可能是分泌的 IFN- $\beta$  促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤血管生成和增强 NK 细胞(自然杀伤细胞)活性<sup>[23]</sup>。Kidd 等<sup>[24]</sup>的研究则通过 MSCs 携带 IFN- $\beta$  在 SCID 小鼠模型中抑制人类胰腺癌的生长。在黑素瘤肺转移模型中,IFN- $\alpha$  基因修饰的 MSCs 通过诱导凋亡和抑制肿瘤血管生成,抑制肿瘤细胞增殖,减缓黑素瘤肺转移灶的生长<sup>[25]</sup>。MSCs 也能产生和释放 IFN- $\gamma$ ,它在体外能刺激凋亡和抑制白血病细胞增殖<sup>[26]</sup>。MSCs 也能通过腺病毒转导表达白介素-12(IL-12),具有提高免疫监视和抗肿瘤功能。Gao 等<sup>[27]</sup>用转染了 IL-12 的 MSCs 治疗肾癌有很好的抑制肿瘤生长作用。MSCs 还介导能激活 T 细胞和 NK 细胞的趋化因子 CX3CL1,使结肠癌和黑素瘤静脉转移到肺转移灶的数目减少<sup>[9]</sup>。

除了作为生长因子、细胞因子和炎症趋化因子的载体, MSCs 还可作为条件复制性腺病毒的载体,在体内减少肿瘤生长和转移。这些病毒通过复制产生新病毒释放到肿瘤组织的周围,使肿瘤细胞发生溶解破坏。这种治疗在鼠的原位乳腺癌<sup>[28]</sup>、肺癌<sup>[28]</sup>以及肺转移瘤<sup>[29]</sup>模型中延长了生存期。

MSCs 也充当载体用于靶向化疗。用表达单纯疱疹病毒胸苷激酶(HSV-tk)的反转录病毒转染 MSCs,应用 HSV-tk/gcv 自杀基因治疗,在体内外试验导致神经胶质瘤细胞死亡<sup>[30]</sup>。在其他研究中,AT-MSCs(脂肪组织来源的间充质干细胞)上表达胞嘧啶脱氨酶,能转换底物 5-氟胞嘧啶(5-FC)为高毒性的 5-氟尿嘧啶(5-FU);AT-MSCs 迁移到肿瘤组织致使皮下黑素瘤<sup>[31]</sup>和结肠癌<sup>[32]</sup>的缩小。然而,这些方法受 MSC 治疗的毒性所限制。Loebinger 等<sup>[7]</sup>将 MSCs 作为 TRAIL 的载体,在肺转移瘤模型中发现皮下肿瘤生长和复发减少,并且在多数小鼠中抑制了肺转移灶的生长。

## 4 MSCs 与无活性药物载体相比的优点

MSCs 不是单纯的无活性的载体,而是对生理和病理过程都有影响的活性细胞。众所周知, MSCs 有极大的免疫抑制作用。研究发现, T 细胞和 MSCs 共培养不出现增殖,这或许是由于抑制了 T 细胞使其停止在 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期,而未能进入 S 期,从而抑制了 T 细胞分裂<sup>[33]</sup>。与抑制 T 细胞相似, MSCs 也抑制 B 细胞<sup>[34]</sup>和树突状细胞<sup>[35]</sup>增殖,使其停止在 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期,这样导致浆细胞成熟、抗体产生以及抗原提呈的各自减少。除直接的 T 细胞抑制, MSCs 还诱导 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FoxP3<sup>+</sup> 调控性 T 细胞(Tregs),进一步限制 CD4 和 CD8 亚

群以及B细胞、NK细胞的活化<sup>[36]</sup>。MSCs的这些免疫抑制效应已应用在骨髓移植后发生的GvHD的治疗上<sup>[37]</sup>。

MSCs除了在一些损伤系统中通过刺激性修复和发挥抗炎作用减少损伤以外,也表现出自身的抗肿瘤性质。MSCs能诱导癌细胞凋亡,并且使肝癌、淋巴瘤以及胰岛素瘤细胞大部分阻滞在G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期,抑制肿瘤细胞生长,减少肝癌细胞腹膜内注射荷瘤小鼠后产生的恶性腹水<sup>[38]</sup>。Sun等<sup>[39]</sup>也发现,脐带血(UCB)MSCs和脂肪组织(AD)MSCs移植能归巢到原发肿瘤灶和肺部转移灶,并通过诱导凋亡抑制人的乳腺癌细胞和转移灶的生长。

此外,在小鼠Kaposi肉瘤模型中静脉内注射MSCs能抑制肿瘤生长,其机制可能是MSCs与肿瘤细胞接触时,能抑制靶细胞磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/Akt信号途径中Akt蛋白激酶活性,从而抑制肿瘤细胞生长<sup>[10]</sup>。MSCs所释放的一些可溶性因子也能在神经胶质瘤<sup>[13]</sup>等模型中抑制肿瘤生长和转移,并且在体外用来培养hMSCs(human mesenchymal stem cells)的条件培养液也使肝癌和乳腺癌细胞中NF-κB下调,导致体外增殖下降<sup>[40]</sup>。

### 5 MSCs与无活性药物载体相比的缺点

骨髓来源的MSCs具有免疫抑制、修复以及生成血管的特性,并表达肿瘤血管的周细胞标记物,能分化为肿瘤血管的周细胞,增加肿瘤血供<sup>[41]</sup>。MSCs产生的营养因子也促进肿瘤生长和转移。MSCs能分泌趋化因子CCL5,在鼠的皮下异种移植模型中促进乳腺癌细胞的转移<sup>[42]</sup>。也有研究发现, MSCs迁移到胰腺癌,并与肿瘤接触时可导致肿瘤转移,其机制可能也与CCL5在MSCs上表达有关<sup>[43]</sup>。MSCs介导的IL-6也能通过STAT-3磷酸化作用加速乳腺癌细胞生长<sup>[44]</sup>。

考虑到MSCs有无限增殖的能力,不同来源的MSCs在不同的生存环境其潜在的恶性变能力是非常值得关注的。在评估人类骨髓源性MSCs恶变的潜在可能性研究中,经过体外多代培养直至衰老,骨髓源性MSCs并无恶性变特征,而且核型稳定,因此推断MSCs体外扩增后仍然适用于细胞治疗<sup>[45]</sup>。

### 6 展望

干细胞研究的最终目的是为了人类细胞治疗。MSCs向肿瘤归巢能在很大程度上增强放疗的效果,这在放射治疗神经胶质瘤、乳腺和结肠癌异种移植模型以及同源小鼠乳腺癌模型中已得到证实;除了在MSCs上上调趋化因子受体,照射的组织还继发性增加炎症反应和表达细胞因子,增强MSCs向肿瘤微环境的趋化性<sup>[46-47]</sup>。化疗和放疗均被证实能增强靶向MSCs治疗的效果,应用化疗和放疗的同时,肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)的细胞凋亡效应在体内和体外异种移植模型中得到加强。靶向MSC肿瘤治疗最可能与现在的放疗以及化疗进行联合治疗。目前, MSCs作为载体用于肿瘤治疗在结直肠癌<sup>[8]</sup>、Kaposi肉瘤<sup>[10]</sup>、前列腺癌肺转移<sup>[23]</sup>、肾癌<sup>[27]</sup>、胰腺癌<sup>[28]</sup>、乳腺癌及其肺转移模型<sup>[39]</sup>、肝癌及其转移模型<sup>[48]</sup>等多种恶性肿瘤的实验模型中,

并有较好的治疗效果。靶向MSCs抗肿瘤治疗转化为临床药物有很大的潜力,其定向迁移到靶器官的性质比传统的载体有较少的宿主毒性,并且将提高局部抗肿瘤药物的有效剂量。MSCs作为载体用于肿瘤治疗与其他肿瘤治疗方式比起来,能特异地集中在不同的肿瘤细胞内以及它们的转移灶中。而单克隆抗体类主要依赖于特异肿瘤抗原的表达和检测,其很可能因患者差异性、肿瘤类型、以及发生时间而变化。也有研究提出通过特定的培养因子或试剂处理以提高细胞表面迁移相关受体的表达<sup>[49]</sup>和通过基因转染改进细胞表面受体的表达或增强转移相关的信号<sup>[50]</sup>,能够提高MSCs作为载体用于肿瘤治疗的利用率。尽管仍有许多问题没有解决,包括应用MSCs治疗的最佳时机、需要的细胞数量以及确切的归巢机制,但是这些不能阻止MSCs临床试验的发展和将来的临床应用。

### [参考文献]

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun M J. Cancer statistics, 2007[J]. CA Cancer J Clin, 2007, 57: 43-66.
- [2] Bonnet D. Biology of human bone marrow stem cells[J]. Clin Exp Med, 2003, 3: 140-149.
- [3] Prockop D J, Gregory C A, Spees J L. One strategy for cell and gene therapy: harnessing the power of adult stem cells to repair tissues[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100 (Suppl 1): 11917-11923.
- [4] Xu J, Mora A, Shim H, Stecenko A, Brigham K L, Rojas M. Role of the SDF-1/CXCR4 axis in the pathogenesis of lung injury and fibrosis[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2007, 37: 291-299.
- [5] Hung S C, Deng W P, Yang W K, Liu R S, Lee C C, Su T C, et al. Mesenchymal stem cell targeting of microscopic tumors and tumor stroma development monitored by noninvasive *in vivo* positron emission tomography imaging[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11: 7749-7756.
- [6] Cogle C R, Theise N D, Fu D, Ucar D, Lee S, Guthrie S M, et al. Bone marrow contributes to epithelial cancers in mice and humans as developmental mimicry[J]. Stem Cells, 2007, 25: 1881-1887.
- [7] Loebinger M R, Eddaoudi A, Davies D, Janes S M. Mesenchymal stem cell delivery of TRAIL can eliminate metastatic cancer[J]. Cancer Res, 2009, 69: 4134-4142.
- [8] Menon L G, Picinich S, Koneru R, Gao H, Lin S Y, Koneru M, 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: 520-528.
- [9] Xin H, Kanehira M, Mizuguchi H, Hayakawa T, Kikuchi T, Nukiwa T, et al. Targeted delivery of CX3CL1 to multiple lung tumors by mesenchymal stem cells[J]. Stem Cells, 2007, 25: 1618-1626.
- [10] Khakoo A Y, Pati S, Anderson S A, Reid W, Elshal M F, Rovira I I, et al. Human mesenchymal stem cells exert potent antitumor effects in a model of Kaposi's sarcoma[J]. J Exp Med, 2006, 203: 1235-1247.
- [11] Weiss D J, Kolls J K, Ortiz L A, Panoskaltis-Mortari A, Prock-

- op D J. Stem cells and cell therapies in lung biology and lung diseases[J]. Proc Am Thorac Soc, 2008, 5: 637-667.
- [12] Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement[J]. Cytotherapy, 2006, 8: 315-317.
- [13] Ho I A, Chan K Y, Ng W H, Guo C M, Hui K M, Cheang P, et al. Matrix metalloproteinase 1 is necessary for the migration of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells toward human glioma[J]. Stem Cells, 2009, 27: 1366-1375.
- [14] Dwyer R M, Potter-Beirne S M, Harrington K A, Lowery A J, Hennessy E, Murphy J M, et al. Monocyte chemotactic protein-1 secreted by primary breast tumors stimulates migration of mesenchymal stem cells[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13: 5020-5027.
- [15] Wang Y, Deng Y B, Zhou G Q. SDF-1alpha/CXCR4-mediated migration of systemically transplanted bone marrow stromal cells towards ischemic brain lesion in a rat model[J]. Brain Res, 2008, 1195: 104-112.
- [16] Picinich S C, Glod J W, Banerjee D. Protein kinase C zeta regulates interleukin-8-mediated stromal-derived factor-1 expression and migration of human mesenchymal stromal cells[J]. Exp Cell Res, 2010, 316: 593-602.
- [17] Ringe J, Strassburg S, Neumann K, Endres M, Notter M, Burmester G R, et al. Towards *in situ* tissue repair: human mesenchymal stem cells express chemokine receptors CXCR1, CXCR2 and CCR2, and migrate upon stimulation with CXCL8 but not CCL2[J]. J Cell Biochem, 2007, 101: 135-146.
- [18] Ponte A L, Marais E, Gallay N, Langonné A, Delorme B, Héroult O, et al. The *in vitro* migration capacity of human bone marrow mesenchymal stem cells: comparison of chemokine and growth factor chemotactic activities[J]. Stem Cells, 2007, 25: 1737-1745.
- [19] Spaeth E, Klopp A, Dembinski J, Andreeff M, Marini F. Inflammation and tumor microenvironments defining the migratory itinerary of mesenchymal stem cells[J]. Gene Ther, 2008, 15: 730-738.
- [20] Rüster B, Göttig S, Ludwig R J, Bistrrian R, Müller S, Seifried E, et al. Mesenchymal stem cells display coordinated rolling and adhesion behavior on endothelial cells[J]. Blood, 2006, 108: 3938-3944.
- [21] Karp J M, Leng Teo G S. Mesenchymal stem cell homing: the devil is in the details[J]. Cell Stem Cell, 2009, 4: 206-216.
- [22] Chamberlain G, Fox J, Ashton B, Middleton J. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing[J]. Stem Cells, 2007, 25: 2739-2749.
- [23] Ren C, Kumar S, Chanda D, Kallman L, Chen J, Mountz J D, et al. Cancer gene therapy using mesenchymal stem cells expressing interferon-beta in a mouse prostate cancer lung metastasis model[J]. Gene Ther, 2008, 15: 1446-1453.
- [24] Kidd S, Caldwell L, Dietrich M, Samudio I, Spaeth E L, Watson K, 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: 615-625.
- [25] Ren C, Kumar S, Chanda D, Chen J, Mountz J D, Ponnazhagan S. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells producing interferon-alpha in a mouse melanoma lung metastasis model[J]. Stem Cells, 2008, 26: 2332-2338.
- [26] Li X, Lu Y, Huang W, Xu H, Chen X, Geng Q, 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: 151-158.
- [27] Gao P, Ding Q, Wu Z, Jiang H, Fang Z. Therapeutic potential of human mesenchymal stem cells producing IL-12 in a mouse xenograft model of renal cell carcinoma[J]. Cancer Lett, 2010, 290: 157-166.
- [28] Hakkarainen T, Särkioja M, Lehenkari P, Miettinen S, Ylikomi T, Suuronen R, et al. Human mesenchymal stem cells lack tumor tropism but enhance the antitumor activity of oncolytic adenoviruses in orthotopic lung and breast tumors[J]. Hum Gene Ther, 2007, 18: 627-641.
- [29] Stoff-Khalili M A, Rivera A A, Mathis J M, Banerjee N S, Moon A S, Hess A, et al. Mesenchymal stem cells as a vehicle for targeted delivery of CRAds to lung metastases of breast carcinoma[J]. Breast Cancer Res Treat, 2007, 105: 157-167.
- [30] Uchibori R, Okada T, Ito T, Urabe M, Mizukami H, Kume A, et al. Retroviral vector-producing mesenchymal stem cells for targeted suicide cancer gene therapy[J]. J Gene Med, 2009, 11: 373-381.
- [31] Kucerova L, Matuskova M, Pastorakova A, Tyciakova S, Jakubikova J, Bohovic R, et al. Cytosine deaminase expressing human mesenchymal stem cells mediated tumour regression in melanoma bearing mice[J]. J Gene Med, 2008, 10: 1071-1082.
- [32] Kucerova L, Altanerova V, Matuskova M, Tyciakova S, Altaner C. Adipose tissue-derived human mesenchymal stem cells mediated prodrug cancer gene therapy[J]. Cancer Res, 2007, 67: 6304-6313.
- [33] Glennie S, Soeiro I, Dyson P J, Lam E W, Dazzi F. Bone marrow mesenchymal stem cells induce division arrest anergy of activated T cells[J]. Blood, 2005, 105: 2821-2827.
- [34] Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, Giunti D, Cappiello V, Cazzanti F, et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions[J]. Blood, 2006, 107: 367-372.
- [35] Ramasamy R, Fazekasova H, Lam E W, Soeiro I, Lombardi G, Dazzi F. Mesenchymal stem cells inhibit dendritic cell differentiation and function by preventing entry into the cell cycle[J]. Transplantation, 2007, 83: 71-76.
- [36] Wolf D, Wolf A M. Mesenchymal stem cells as cellular immunosuppressants[J]. Lancet, 2008, 371: 1553-1554.
- [37] Le Blanc K, Frasson F, Ball L, Locatelli F, Roelofs H, Lewis I, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study[J]. Lancet, 2008, 371: 1579-1586.
- [38] Lu Y R, Yuan Y, Wang X J, Wei L L, Chen Y N, Cong C, et al. The growth inhibitory effect of mesenchymal stem cells on

- tumor cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Cancer Biol Ther*, 2008, 7: 245-251.
- [39] Sun B, Roh K H, Park J R, Lee S R, Park S B, Jung J W, et al. Therapeutic potential of mesenchymal stromal cells in a mouse breast cancer metastasis model [J]. *Cytotherapy*, 2009, 11: 289-298.
- [40] Qiao L, Zhao T J, Wang F Z, Shan C L, Ye L H, Zhang X D. NF-kappaB downregulation may be involved the depression of tumor cell proliferation mediated by human mesenchymal stem cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2008, 29: 333-340.
- [41] Bexell D, Gunnarsson S, Tormin A, Darabi A, Gisselsson D, Roybon L, et al. Bone marrow multipotent mesenchymal stroma cells act as pericyte-like migratory vehicles in experimental gliomas [J]. *Mol Ther*, 2009, 17: 183-190.
- [42] Karnoub A E, Dash A B, Vo A P, Sullivan A, Brooks M W, Bell G W, et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis [J]. *Nature*, 2007, 449: 557-563.
- [43] Makinoshima H, Dezawa M. Pancreatic cancer cells activate CCL5 expression in mesenchymal stromal cells through the insulin-like growth factor- I pathway [J]. *FEBS Lett*, 2009, 583: 3697-3703.
- [44] Sasser A K, Sullivan N J, Studebaker A W, Hendey L F, Axel A E, Hall B M. Interleukin-6 is a potent growth factor for ER-alpha-positive human breast cancer [J]. *FASEB J*, 2007, 21: 3763-3770.
- [45] Bernardo M E, Zaffaroni N, Novara F, Cometa A M, Avanzini M A, Moretta A, et al. Human bone marrow derived mesenchymal stem cells do not undergo transformation after long-term *in vitro* culture and do not exhibit telomere maintenance mechanisms [J]. *Cancer Res*, 2007, 67: 9142-9149.
- [46] Zielske S P, Livant D L, Lawrence T S. Radiation increases invasion of gene-modified mesenchymal stem cells into tumors [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75: 843-853.
- [47] Klopp A H, Spaeth E L, Dembinski J L, Woodward W A, Munshi A, Meyn R E, et al. Tumor irradiation increases the recruitment of circulating mesenchymal stem cells into the tumor microenvironment [J]. *Cancer Res*, 2007, 67: 11687-11695.
- [48] Gao Y, Yao A, Zhang W, Lu S, Yu Y, Deng L, et al. Human mesenchymal stem cells overexpressing pigment epithelium-derived factor inhibit hepatocellular carcinoma in nude mice [J]. *Oncogene*, 2010, 29: 2784-2794.
- [49] Sarkar D, Vemula P K, Zhao W, Gupta A, Karnik R, Karp J M. Engineered mesenchymal stem cells with self-assembled vesicles for systemic cell targeting [J]. *Biomaterials*, 2010, 31: 5266-5274.
- [50] Dembinski J L, Spaeth E L, Fueyo J, Gomez-Manzano C, Studeyny M, Andreeff M, et al. Reduction of nontarget infection and systemic toxicity by targeted delivery of conditionally replicating viruses transported in mesenchymal stem cells [J]. *Cancer Gene Ther*, 2010, 17: 289-297.

[本文编辑] 孙 岩

· 书 讯 ·

《超声引导麦默通操作手册》已出版

该书由胡薇、施俊义主编,第二军医大学出版社出版,ISBN 978-7-5481-0055-3,32开,定价:30.00元。

该书对乳腺疾病和乳腺超声成像的基础理论进行了介绍,并回顾了以往细针或粗针穿刺的利弊,重点阐述了麦默通对乳腺病灶微创旋切的原理、适应证和禁忌证、具体操作过程及注意事项、以及围手术期处理及护理要求。最后还介绍了与之相关的病理切片制作、快速活检等内容。

该书适合各级医院乳腺外科组建微创治疗室使用,有利于外科医生迅速熟悉、掌握麦默通微创旋切治疗乳腺疾病。

该书由第二军医大学出版社发行科发行,全国各大书店均有销售。

通信地址:上海市翔殷路800号,邮编:200433

邮购电话:021-65344595,65493093

<http://www.smmup.com>