

本文引用: 瞿海龙, 梁璐, 边剑飞, 等. 间充质干细胞在癌症治疗中的应用潜能[J]. 医学研究与教育, 2015, 32(5): 93-97.

间充质干细胞在癌症治疗中的应用潜能

瞿海龙, 梁璐, 边剑飞, 张冰

(河北大学附属医院急诊科, 河北 保定 071000)

摘要: 干细胞在恶性肿瘤中的应用受到越来越多的研究与探讨。间充质干细胞具有天然免疫豁免特性、向肿瘤细胞迁移的能力、多系分化的潜能, 使其成为抗肿瘤的一种生物制剂。在肿瘤生长微环境下, 间充质干细胞具有双重作用: 促肿瘤形成和抗肿瘤形成。哪种作用占优势, 取决于间充质干细胞的类型及来源, 肿瘤细胞的类型, 干细胞与机体免疫细胞、癌细胞的相互作用等。间充质干细胞分泌的肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体具有促进肿瘤细胞凋亡的作用。脐带组织来源的间充质干细胞与癌细胞共培养, 可促进干细胞表达该配体, 具有抗肿瘤作用。对间充质干细胞的促肿瘤形成和抗肿瘤形成的特性进行综述。

关键词: 间充质干细胞; 肿瘤; 趋向性; 抗癌

DOI: 10.3969/j.issn.1674-490X.2015.05.023

中图分类号: R54

文献标志码: A

文章编号: 1674-490X(2015)05-0093-05

Application of potential of mesenchymal stem cell in the treatment of cancer

JU Hailong, LIANG Lu, BIAN Jianfei, ZHANG Bing

(Emergency Department, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000, China)

Abstract: Stem cell treatments are being increasingly explored for their possible potential to treat various cancers. Mesenchymal stem cells are believed to possess anti-tumor potential and are preferred for their properties like immune privileged nature, ability to migrate to the site of tumor and capability for multilineage differentiation. This tumor tropism property of MSCs could be utilized to deliver anti-tumor biological agents to the site of tumor. In a tumor micro-environment, MSCs are believed to play both, a pro-tumorigenic and an anti-tumorigenic role. However, this is dependent on a host of factors like, types of MSCs, its source, type of cancer cell line under investigation, interactions between MSCs, host's immune cells and cancer cells. Among several cytokines secreted by MSCs, TRAIL (Tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand) are reported to be pro-apoptotic for tumor cells. Umbilical cord tissue derived MSCs are believed to regulate TRAIL expression in MSC-cancer cell co-culture system resulting in induction of apoptosis in cancer cells. We present a review concerning on pro-tumorigenic and anti-tumorigenic properties of MSCs based on different studies reporting.

Key words: mesenchymal stem cells; tumor; tropism; anti-cancer

收稿日期: 2015-08-08

作者简介: 瞿海龙 (1976—), 男, 河北涞水人, 副主任医师, 硕士, 主要从事急救医学研究。

E-mail: hailongju1976@sina.com

癌症是指由各种疾患引起的组织细胞异常增生形成的恶性新生物。目前对癌症多采用化疗、放疗、手术、免疫、单克隆抗体等综合治疗。这些传统的治疗存在局限性,不能预防肿瘤的复发和转移,而且这些治疗缺乏对癌细胞的针对性。抗癌治疗的失败并不是癌细胞对最初治疗无反应或不能缓解,而是治疗后的复发或转移。在肿瘤复发过程中肿瘤起始细胞起着关键作用。肿瘤起始细胞,又被称作肿瘤干细胞,在体外培养时具有再生肿瘤的能力。在肿瘤微环境中,肿瘤干细胞可自我增殖和分化。我们目前对癌症的治疗,仅仅是针对那些已经分化的肿瘤细胞,而并不能影响肿瘤起始细胞。因此从更广义的角度而言,当前的抗癌治疗只是对症治疗。随着人体干细胞的发现,人们聚焦于干细胞的抗肿瘤作用上。本文就干细胞治疗肿瘤的现状作一综述。

1 干细胞

1963年, McCulloch 等首次发现了干细胞的存在,为人类应用祖细胞治疗各类疾患开创了无限的可能^[1]。干细胞是指那些具有均质性,能够自我增殖、更新的祖细胞群。按其来源可分为4大类:胚胎干细胞,能够自我更新和向各类组织分化;胎儿干细胞,存在于胎儿组织内,具有多向分化的潜能;成体干细胞,为部分定向干细胞,存在于特定的基质组织内,能够从骨髓、肌肉、脂肪组织、滑膜、骨膜等中胚层组织获取^[2];脐带血干细胞,包括2亚类干细胞,即造血干细胞和间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)。

在这些干细胞中,用于抗癌研究最多的一类为 MSCs。MSCs 为成体干细胞,最早是在骨髓间质内发现的。此类细胞具有多向分化潜能,能够向骨、软骨、脂肪细胞分化,具有天然免疫豁免特性,能够向受损部位和肿瘤细胞迁移,体外易于培养和储存^[3]。MSCs 的多向分化潜能使其在组织再生中具有重要作用,众多实验将其用于不同疾病状态下的组织修复^[4]。20世纪90年代科研人员首次验证了 MSCs 临床应用的有效性和安全性。实验对15例患有恶性血液病的患者输注了自体 MSCs,结果显示所有患者得到完全缓解,且无不良事件发生^[5]。随后的研究将 MSCs 用于治疗成骨不全症、心脏退行性病变、炎症性疾病、脊髓损伤、脑损伤、心肌梗死等,且均取得了较好的疗效^[6-7]。

MSCs 表达主要组织相容抗原(major histocompatibility, MHC) I类分子表面标志,而缺乏 MHC II类分子的表达,同时此类细胞不表达协同刺激分子 CD40、CD80 和 CD86。尽管 MSCs 低表达 MHC I类分子,可活化 T 细胞,但由于缺乏协同刺激因子,致使不能激活免疫反应的二级信号,使 T 细胞处于无应答状态^[8]。低水平表达 MHC I类分子,可使 MSCs 免受自然杀伤细胞介导的细胞毒作用,如果不表达 MHC I类分子, MSCs 则会成为攻击目标,导致 MSCs 死亡^[9]。MSCs 的这种先天免疫耐受的特性是其实现同种异体移植的必要条件。

2 MSCs 向受损组织或肿瘤的趋向性

MSCs 具有向肿瘤组织趋向性的发现,引起了科研工作者浓厚兴趣。1999年, Maestroni 等提出 MSCs 可迁移到肿瘤部位,将这种特性定义为 MSCs 的归巢特性^[10]。肿瘤被称为“不能治愈的伤口”, MSCs 具有向伤口的趋向性,已被众多的研究所证实。MSCs 可通过多种途径与肿瘤细胞发生相互作用,促进或抑制肿瘤生长。Maestroni 的研究显示骨髓来源的 MSCs 可释放多种可溶性因子,可抑制小鼠肺癌和 B16 黑色素瘤的生长^[10]。MSCs 对胶质瘤的趋向性在大鼠实验得到证实,与人类神经干细胞(human neural stem cells, hNSC)相比, MSCs 对胶质瘤的趋向性具有选择性^[11]。hNSC 获取困难,体外不易扩增,

使其应用得到限制。MSCs 则易于获取，体外易培养和扩增。如前所述，肿瘤就如同一个伤口，可持续释放细胞因子和趋化因子，募集各类细胞，包括 MSCs。多种肿瘤具有促进 MSCs 归巢的特性，如胰腺癌、卵巢癌、大肠癌、乳腺癌、肺癌、恶性胶质瘤等^[12-13]。

肿瘤促进 MSCs 迁移的机制目前尚不清楚，可能与肿瘤微环境的生物特性有关。高浓度的炎性趋化因子和生长因子被认为是将 MSCs 整合到肿瘤基质的主要原因。由于肿瘤被看作一个“伤口”，其周围环境是一慢性炎症场所。由于这种慢性炎症，促使 MSCs 释放各种可溶性因子，如表皮生长因子、血管内皮生长因子-A、成纤维生长因子、血小板源性生长因子、基质衍生生长因子-1 α 、白介素-8、白介素-6、粒-巨细胞集落刺激因子、转化生长因子 β 等，在这些因子的参与下，完成了 MSCs 的迁移^[14-15]。

MSCs 成为理想的运载抗癌生物制剂载体，主要是由于它具有肿瘤趋向性，能够整合到肿瘤细胞的基质，且具有天然免疫豁免特性。将抗癌基因转染到 MSCs，能够成功起到抗癌效果，如转染干扰素 β 治疗胰腺癌、转染白介素-12 治疗黑色素瘤和肝癌、转染干扰素 γ 治疗白血病、转染白介素-2 治疗胶质瘤、转染 NK4 基因治疗肺癌、转染 TRAIL 基因治疗乳腺癌、胶质瘤和肺癌。MSCs 的趋向性可将溶瘤细胞病毒输送到肿瘤部位，动物实验证明，与直接注射腺病毒相比，将携带溶瘤腺病毒的 MSCs 移植到肿瘤部位，其杀瘤效果更明显^[16]。

3 MSCs —— 促癌还是抑癌？

有研究显示在肿瘤生长微环境下，MSCs 具有促进肿瘤生长的作用，包括分泌生长因子、促进肿瘤部位血管的形成、营建肿瘤干细胞巢^[17]。有人认为 MSCs 通过以下途径促进肿瘤生长：促进血管形成；创造一个有利于肿瘤干细胞存活的微环境；抑制机体对癌细胞的免疫反应；促进癌细胞转移^[18]。MSCs 是促进肿瘤形成还是抑制肿瘤的形成，取决于多种因素的相互作用。

MSCs 的来源不同，对肿瘤的作用不同。一项研究显示脐带血来源的 MSCs 可抑制脑肿瘤的生长，而脂肪组织来源的 MSCs 却可促进脑肿瘤的生长。不仅如此，脂肪来源 MSCs 还具有促进胃癌、乳腺癌、卵巢癌的生长^[19]。另一项研究证明将同种异体 MSCs 移植到体内，可促进黑色素瘤细胞向恶性肿瘤形成^[20]。

肿瘤细胞的类型不同，对 MSCs 的反应不同。MSCs 可促进黑色素瘤 A375 细胞株的生长，而对恶性胶质瘤 8MGGBA 细胞株却无作用，这表明肿瘤细胞对 MSCs 具有特定的反应。许多研究证实，以细胞为基础的癌症基因疗法，MSCs 是最适宜的载体工具，而且 MSCs 对某些类型的癌细胞具有细胞毒作用。体外研究表明 MSCs 的条件培养基可下调肝癌和乳癌的 NF- κ B 的表达，抑制肿瘤细胞的增殖^[21]。将 MSCs 移植到肿瘤动物模型体内，可抑制肺癌、胶质瘤、大肠癌、恶性黑色素瘤、乳癌、胰腺癌和前列腺癌的生长^[22]。

骨髓来源 MSCs 释放的可溶性因子具有显著抑制黑色素瘤、肺癌和胶质瘤等生长和转移的作用。而脐带血来源的 MSCs 可通过上调 TRAIL 的分泌，抑制多形性胶质细胞瘤的增殖^[23]。有一项研究将 MSCs 进一步分离纯化，将其分为 MSC1 和 MSC2 两类细胞，MSC1 具有促炎作用，MSC2 具有免疫抑制作用。进一步研究表明 MSC1 具有抗肿瘤形成作用，而 MSC2 具有促肿瘤形成作用^[24]。Wnt 信号通路是干细胞自我增殖和分化的重要途径，而 Wnt 信号通路异常是肿瘤进展的机制。将 MSCs 与人肝癌细胞株进行共培养，可抑制肿瘤细胞的增殖、促进肿瘤细胞凋亡、下调 Wnt 信号通路相关基因表达（Bel-2、c-Myc、PCNA）。应用 MSCs 的条件培养基可取得相同的实验结果，表明 MSCs 的旁分泌效应参与了肿瘤的调节。

MSCs 抗肿瘤机制尚未完全阐明，目前认为与其下调 Akt、NF- κ B 和影响 Wnt 信号通路有关。干细

胞和肿瘤细胞在增殖和分化时有相同的信号传导通路,如 Wnt、Notch、Shh、BMP 途径。MSCs 对这些途径具有很强的调控能力,而肿瘤细胞调控能力差,进而导致了肿瘤无限增殖的特性。

总之,干细胞的发现为人类抗击肿瘤提供了一条新的途径,然而其对肿瘤的双刃剑作用,需要医务工作者对其机制进行更深入的探讨与研究。

参考文献:

- [1] BECKER A J, MCCULLOCH E A, TILL J E. Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells[J]. *Nature*, 1963, 197(2): 452–454.
- [2] 瞿海龙,麻月云,边剑飞. 干细胞治疗心脏疾患研究进展[J]. *医学研究与教育*, 2014, 31(5): 55–58.
- [3] 瞿海龙,边剑飞,周英莲,等. 间充质干细胞治疗炎症性心肌病的研究进展[J]. *医学研究与教育*, 2012, 29(3): 44–48.
- [4] KLINKER M W, WEI C H. Mesenchymal stem cells in the treatment of inflammatory and autoimmune diseases in experimental animal models[J]. *World J Stem Cells*, 2015, 7(3): 556–567.
- [5] LAZARUS H M, HAYNESWORTH S E, GERSON S L. Ex vivo expansion and subsequent infusion of human bone marrow–derived stromal progenitor cells (mesenchymal progenitor cells): implications for therapeutic use[J]. *Bone Marrow Transplant*, 1995, 16(4): 557–564.
- [6] KIM N, CHO S G. New strategies for overcoming limitations of mesenchymal stem cell–based immune modulation[J]. *Int J Stem Cells*, 2015, 8(1): 54–68.
- [7] RAMDASI S, SARANG S, VISWANATHAN C. Potential of Mesenchymal Stem Cell based application in Cancer[J]. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*, 2015, 9(2): 95–103.
- [8] JEON Y, LEE M S, CHEON Y P. Decreased contact inhibition in mouse adipose mesenchymal stem cells[J]. *Balsaenggwa Saengsig*, 2012, 16(4): 329–338.
- [9] STABILE H, NISTI P, MORRONE S, et al. Multifunctional human CD56 low CD16 low natural killer cells are the prominent subset in bone marrow of both healthy pediatric donors and leukemic patients[J]. *Haematologica*, 2015, 100(4): 489–498.
- [10] MAESTRONI G J, HERTENS E, GALLI P. Factor(s) from nonmacrophage bone marrow stromal cells inhibit Lewis lung carcinoma and B16 melanoma growth in mice[J]. *Cell Mol Life Sci*, 1999, 55(4): 663–667.
- [11] SMITH C L, CHAICHANA K L, LEE Y M, et al. Pre–exposure of human adipose mesenchymal stem cells to soluble factors enhances their homing to brain cancer[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2015, 4(3): 239–251.
- [12] SEICEAN A, PETRUSEL L, SEICEAN R. New targeted therapies in pancreatic cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(20): 6127–6145.
- [13] FAKIRUDDIN K S, BAHARUDDIN P, LIM M N, et al. Nucleofection optimization and in vitro anti–tumorigenic effect of TRAIL–expressing human adipose–derived mesenchymal stromal cells[J]. *Cancer Cell Int*, 2014, 14(1): 122.
- [14] DWYER R M, KHAN S, BARRY F P, et al. Advances in mesenchymal stem cell–mediated gene therapy for cancer[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2010, 1(3): 25.
- [15] LOURENCO S, TEIXEIRA V H, KALBER T, et al. Macrophage migration inhibitory factor–CXCR4 is the dominant chemotactic axis in human mesenchymal stem cell recruitment to tumors[J]. *J Immunol*, 2015, 194(7): 3463–3474.
- [16] GENTSCHKEV I, PATIL S S, PETROV I, et al. Oncolytic virotherapy of canine and feline cancer[J]. *Viruses*, 2014, 6(5): 2122–2137.
- [17] YU J M, JUN E S, BAE Y C, et al. Mesenchymal stem cells derived from human adipose tissues favor tumor cell growth in vivo[J]. *Stem Cells Dev*, 2008, 17(3): 463–473.
- [18] GALDERISI U, GIORDANO A, PAGGI M G. The bad and the good of mesenchymal stem cells in cancer: Boosters of tumor growth and vehicles for targeted delivery of anticancer agents[J]. *World J Stem Cells*, 2010, 2(1): 5–12.
- [19] LIS R, TOUBOUL C, MIRSHAHI P, et al. Tumor associated mesenchymal stem cells protects ovarian cancer cells from

- hyperthermia through CXCL12[J]. Int J Cancer, 2011, 128(3): 715–725.
- [20] DJOUAD F1, PLENCE P, BONY C, et al. Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells favors tumor growth in allogeneic animals[J]. Blood, 2003, 102(10): 3837–3844.
- [21] MA G, TABANCA N, HUSNU CAN BASER K, et al. Inhibition of NF- κ B-mediated transcription and induction of apoptosis in human breast cancer cells by epoxypseudoisoeugenol-2-methyl butyrate[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2009, 63(4): 673–680.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] WATERMAN R S, HENKLE S L, BETANCOURT A M. Mesenchymal stem cell 1 (MSC1)-based therapy attenuates tumor growth whereas MSC2-treatment promotes tumor growth and metastasis[J]. PLoS One, 2012, 7(9): e45590.

(责任编辑：高艳华)

(上接第 92 页)

毒功效，以解类风湿关节炎骨病变内蕴之毒，并借助有毒之药性，以毒攻毒；以其燥湿和散结滞之能，搜剔百节中积聚痰湿。白附子辛、甘、大温、有小毒，归胃、肝经，具有祛风痰、解毒散结止痛、定惊搐功效。《中药大辞典》谓之，独角莲球茎供药用，祛风痰、逐寒湿、镇痉。取本品祛痰散结功效，攻散类风湿关节炎骨病变之顽痰、痰积。僵蚕，咸、辛、平，归肝、肺经，具有化痰散结、息风止痉、祛风止痛功效。取其化痰散结功效，以助白附子功效之不足。三药合用，则“痰”“毒”并治。

参考文献：

- [1] 汪悦. 风湿病中医治疗[M]. 南京: 江苏科技出版社, 2005: 1–6, 112–114, 281–282.
- [2] 马玉琛. 对《素问》痹的理解[J]. 风湿病与关节炎, 2013, 2(9): 46–49.
- [3] 罗成贵, 周新尧, 姜泉. 类风湿关节炎骨破坏的中医研究进展[J]. 中国中医风湿病学杂志, 2010, 13(3/4): 414–416.
- [4] 宋·严用和. 重订济生方[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 145–149.
- [5] 清·林珮琴. 类证治裁[M]. 上海: 上海中医药大学出版社, 1997: 232–235.
- [6] 清·叶天士. 临证指南医案[M]. 上海: 上海人民出版社, 1976: 108–110.
- [7] 董宏生, 李春红, 董占斌, 等. 胡荫奇主任医师治疗类风湿关节炎经验特色[J]. 浙江中医药大学学报, 2011, 35(3): 309–310.
- [8] 韩尽斌. 类风湿关节炎骨质破坏中医病机与治法探讨[J]. 云南中医中药杂志, 2011, 32(11): 10–13.
- [9] 柳亚平. 中医学“痰”的理论研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2008: 24–36, 72–79.
- [10] 于智敏. 中医学之“毒”的现代诠释[D]. 北京: 中国中医科学院, 2006: 11–17, 45–46.
- [11] 马玉琛. 类风湿关节炎间质性肺病属肺痹及“痰”毒并治论[J]. 中医中药, 2009, 11(1): 124–125.
- [12] 王勇, 马玉琛. 痰毒并治类风湿性关节炎致肺间质纤维化[J]. 中国中医急症, 2009, 18(3): 395–396.
- [13] 王勇, 马玉琛, 赵志勇. 雄附方治疗类风湿关节炎间质性肺病的临床观察[J]. 军队进修学院学报, 2012, 33(1): 42–44.

(责任编辑：刘俊华)