

人脐带间充质干细胞治疗卵巢癌的研究进展

阿丽古丽·买买提依明^①, 李倩^②, 尹东峰^②

[摘要] 临床前研究表明人脐带间充质干细胞的归巢性和抑制肿瘤的作用作为化疗药物载体,使其成为治疗肿瘤的一种较有潜力的选择。本文对人脐带间充质干细胞治疗卵巢癌进行分析与总结,归纳为以下 3 个方面:(1)人脐带间充质干细胞的特性;(2)人脐带间充质干细胞治疗卵巢癌的挑战、优势、机制以及不足;(3)人脐带间充质干细胞治疗卵巢癌的应用。在应用部分中人脐带间充质干细胞对卵巢癌的细胞治疗、靶向治疗以及与其他治疗方案合用,使其在卵巢癌治疗方面前景更加广阔。

[关键词] 卵巢癌;脐带间充质干细胞;靶向性;载体

[中图分类号] R94 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-9926(2023)1-0090-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1008-9926.2023.01.019

Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells against Ovarian Cancer: Research Advances

Aliguli MAIMAITIYIMING^①, LI Qian^②, YIN Dong-feng^②

^①College of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumchi 830017, China;

^②General Hospital of Xinjiang Military Region, Urumchi 830002, China

[Abstract] Preclinical studies have demonstrated the homing properties and tumor-suppressing effects of umbilical cord mesenchymal stem cells (UC-MSC) as a vehicle for chemotherapeutic agents, making them a more promising option for tumor treatment. This paper analyzes and summarizes the applicability of UC-MSC in the treatment of ovarian cancer in the following three areas: (1) the characteristics of UC-MSC; (2) the challenges, advantages, mechanisms and shortcomings of UC-MSC in the treatment of ovarian cancer; and (3) the applications of UC-MSC in the treatment of ovarian cancer. UC-MSC are used for cellular therapy, targeted therapy, and in combination with other therapeutic options for ovarian cancer treatment.

[Key words] ovarian cancer; umbilical cord mesenchymal stem cells; targeting; vector

卵巢癌(ovarian cancer, OC)是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一,由于位于盆腔深处,其早期临床症状不典型,发病隐匿,许多患者就诊时已在晚期,这将对她们生命和健康构成严重威胁^[1,2]。在临床上治疗手段包括手术、放疗、化疗、靶向治疗及免疫治疗,然而都有各自的局限性^[3]。目前嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)CAR-T 细胞与溶瘤病毒开启癌症免疫治疗新时代。CAR-T 细胞治疗实体瘤效果逊于血液系统肿瘤,是因为 OC 细胞不断分化形成新的肿瘤

细胞而出现抗原逃逸现象,且微环境中存在免疫抑制成分,使 T 细胞进入肿瘤微环境后杀伤能力被抑制,使得治疗效果下降^[4,5]。溶瘤病毒的免疫原性极高,进行静脉给药治疗时,会被宿主免疫系统清除,从而大幅度降低实际到达肿瘤部位的病毒数量;且靶向效果不理想而影响病毒活性^[6]。化疗作为晚期 OC 的辅助治疗方案,在临床上与其他治疗方案联合应用较多,这也会延长生存期,提高治愈率^[7]。许多研究发现间充质干细胞倾向于向肿瘤微环境迁移,这使得利用间充质干细胞作为载体递送抗肿瘤药物或基因治疗肿瘤的可能性日益增加。

1 人脐带间充质干细胞概述

人脐带间充质干细胞(umbilical cord mesenchymal stem cells, UC-MSC)是来源于脐带的间充质干细胞,它是一种多功能干细胞,不仅具有强大的

基金项目:军队后勤科研计划面上项目, No. CLJ20J030

作者简介:阿丽古丽·买买提依明,硕士在读。研究方向:肿瘤靶向递送系统。E-mail:2402394286@qq.com

作者单位:① 830017 新疆乌鲁木齐,新疆医科大学药学院;
② 830002 新疆乌鲁木齐,新疆军区总医院

通信作者:尹东峰,主任药师。E-mail:ydf1112@163.com

增殖能力和多向分化能力,在特定的诱导条件下,可分化为脂肪、骨、肌肉等多种组织细胞;且 UC-MSC 还具有低免疫原性和免疫调节作用,可以抑制同种异体免疫排斥反应,延长移植物生存时间;其来源对人体无害,生物安全性更好;因胎盘屏障的存在,受移植者细菌和病毒感染的风险大幅度降低;采集时对母婴无危害或损伤,伦理学争议少。UC-MSC 易于分离培养、扩增简单及可以长期保存而不失去其潜能等优势使得 UC-MSC 成为一种较为理想的组织工程种子细胞^[8,9]。

1.1 UC-MSC 免疫调节作用 UC-MSC 可以调控先天性和适应性免疫反应。MSC 介导的免疫调节发生在 MSC 周围的微环境中:在免疫反应过程中产生的炎症因子诱导 MSC 分泌各种可溶性抑制因子,作用于多种免疫细胞,如 T 细胞、DC 和 NK 细胞等^[10]。MSC 通过抑制 T 淋巴细胞功能、降低 B 细胞的增殖与分泌、影响巨噬细胞分化与树突细胞成熟、并抑制自然杀伤细胞的细胞毒活性,从而调节免疫抑制功能^[11]。

阮光萍等^[12]通过建立系统性红斑狼疮树鼯模型以及 UC-MSC 移植进行治疗效果评估。结果表明,用 UC-MSC 治疗后病理改变发生好转。刘涓漪^[13]研究 UC-MSC 旁分泌作用对小胶质细胞激活的影响,研究发现 UC-MSC-CM 以旁分泌的方式抑制小胶质细胞炎症因子的分泌;促进活化的小胶质细胞由 M1 型向 M2 型转化,其机制与激活 PI3K 信号通路相关。

1.2 UC-MSC 自我更新及分化作用 UC-MSC 自我更新的调节以性别决定区 Y 框蛋白 2(sex determining region Y-box 2, SOX2)、八聚体结合转录因子 4(octamer binding transcription factor 4, OTF4)、胚胎干细胞相关转录因子 4(ES cell associated transcripts4, Ecat4, 又名 Nanog)为中心的转录调控网络和 DNA 甲基化等表观遗传修饰共同抑制分化基因并激活干性基因。其中, OCT4 作为最上游的转录期,促进 G₁/S 转换。这是一种独特的细胞周期进程,是干细胞自我更新所必须的^[14]。苏晓霞等^[15]比较炎症微环境对于牙周膜干细胞(periodontal ligament stem cells, PDLSC)与 UC-MSC 再生能力的影响。研究发现,与 PDLSC 相比,UC-MSC 对炎症微环境具有更强的抵抗力,这表明 UC-MSC 可以更好地介导炎症微环境下组织再生和修复。

1.3 UC-MSC 归巢作用 自体或外源性 MSC 在多种因素的作用下可定向靶向性迁移至靶组织并定植,这种能力被定义为 MSC 的归巢。当损伤影响组织的结构完整性时, MSC 在恢复组织稳态中起着重要作用。这不仅有利于其自身发挥靶向抗肿瘤作

用,还有助于有效传递抗肿瘤药物,也能向发生肿瘤恶变的细胞、组织或器官移动、聚集,克服当前肿瘤治疗的局限性,如药物半衰期短、靶向性差等^[16,17]。

研究表明,归巢过程分为系统和非系统归巢。非系统性归巢过程,由于肿瘤组织释放多种细胞因子和趋化因子^[18], UC-MSC 在靶组织内移植,其通过趋化因子浓度梯度被引导至损伤部位。在全身归巢过程中, UC-MSC 被管理或内源性招募到血液中,经历滚动、激活、阻滞、移植或透析,以及迁移来退出循环和迁移到损伤部位^[19,20]。

2 UC-MSC 治疗 OC 的挑战

根据多项临床试验的系统分析,证明 UC-MSC 被采用治疗多种临床疾病,包括胰腺癌^[21]、糖尿病^[22]、免疫系统疾病^[23]、肝病^[24,25]、心血管疾病^[26,27]等,且多处于临床 I 期或 II 期使用阶段^[28,29]。UC-MSC 已用于治疗卵巢早衰,在使用化疗诱导的卵巢早衰动物模型进行的临床前研究中卵巢功能得到改善。但迄今为止,尚无使用 UC-MSC 治疗 OC 患者的完整试验,限制了对 UC-MSC 治疗 OC 的评估。

2.1 UC-MSC 对 OC 的治疗优势 在年轻女性癌症患者中,卵巢对化疗药物极其敏感,近 70% 的成年女性肿瘤患者在化疗后会造成卵巢损伤,包括卵泡丢失、血管损伤和组织纤维化,导致早期绝经、早发性卵巢功能不全甚至卵巢早衰等^[30,31]。UC-MSC 可以携带目的基因定向进入肿瘤组织,从而缩小实体肿瘤体积,对癌症显示出一定的治疗价值。研究显示,UC-MSC 分布到受损的卵巢,抑制不同阶段卵泡的凋亡,显著改善卵巢微结构和功能,具有向创伤组织趋化迁移的能力,修复受损组织结构和功能并提供正常的激素分泌^[32]。UC-MSC 保护卵巢颗粒细胞和促进卵巢血管生成、激活原始卵泡、上调保护性生长因子的表达^[33]。正常情况下,大多数的 MSC 都可产生细胞外囊泡(extracellular, EVs),可分为:外泌体、微囊泡或脱落囊泡和凋亡小体。EVs 包含许多生物活性分子,如蛋白质、脂质、mRNA 和 miRNA 等^[34]。EVs 携带 miRNAs 在 OC 中发挥抑制 OC 细胞迁移和增殖,并通过下调双皮质激素样激酶 1 进一步具有抑制卵巢透明细胞恶性表型的作用^[35]。MSC 具有多分化潜能,存在形成肿瘤的风险。因此逐渐将目光放在有同样功效且风险更小的 MSC 来源外泌体上,希望其替代 MSC 发挥治疗作用^[36]。

2.2 UC-MSC 的抗 OC 机制 UC-MSC 治疗 OC 可能的机制包括:(1)UC-MSC 可通过旁分泌方式促进卵巢

组织血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)和胰岛素样生长因子(insulin like growth factor, IGF)等表达,促进向肿瘤迁移^[37]; (2) UC-MSC 通过增加线粒体超氧化物歧化酶(Mitochondrial superoxide dismutase, SOD2)和过氧化氢酶的表达来增强抗氧化和抗凋亡酶基因表达; (3) UC-MSCs 可通过上调 CYR61 和结缔组织生长因子(Connective tissue growth factor, CTGF)的表达促进卵泡发育^[38]; (4) 抑制 PI3K/Akt 信号通路,进而促进 SKOV-3 细胞凋亡^[26]。

2.3 UC-MSC 治疗 OC 的不足 研究发现目前应用 MSC 时存在一些问题: (1) MSC 植入动物体内后驻留并发挥修复作用时间有限,在不同组织的驻留情况也不同; (2) MSC 进入体内迁徙归巢至损伤部位后,部分细胞在短期内由于缺乏氧气、营养而死亡^[39]; (3) 静脉注射的 MSC 会被困在肺毛细血管中,因此 MSC 到达目标组织的比例比较低^[40]。例如,当将分选的人类 CD34+ 脐血祖细胞注射到非肥胖糖尿病/严重联合免疫缺陷(non obese diabetic/severe combined immunodeficiency disease, NOD/SCID)小鼠时,根据对 24 h 后从股骨采集的骨髓细胞的流式细胞术分析,大约 2.5% 的细胞是骨髓的归宿^[41]。UC-MSC 的细胞治疗存在的几个潜在缺陷,限制了预期的临床效益。因此,在进行试验中提高其归巢效率是 MSC 疗法面临的巨大挑战。

3 UC-MSC 在治疗 OC 中的应用

3.1 UC-MSC 自身抑制 OC 的作用 研究发现, OC 细胞与其微环境中的 UC-MSC 相互影响, MSC 通过分泌 IL-6 作用 OC 细胞发生上皮间质转化,使 OC 细胞获得间质特性,此外还分泌基质金属蛋白酶增强肿瘤的侵袭和转移能力^[42]。姬国杰^[43]将 UC-MSC 用于小鼠卵巢早衰模型中研究发现, UC-MSC 可以促进卵巢颗粒细胞抑制素 β 的分泌,增加卵母细胞 GDF9 和 BMP15 表达,改善卵泡正常发育,激素分泌能力得到缓解,阻止卵巢功能衰退。周莉娜等^[17]通过 Transwell 共培养观察 UC-MSC 向 OC 细胞靶向归巢的作用,发现 UC-MSC 体外能向 OC 细胞靶向归巢,通过调节增殖相关基因 Ki-67 的表达,抑制 SKOV3 细胞增殖;调节凋亡相关基因 Bcl-2 和 Bax 的表达,促进 SKOV3 细胞凋亡。

周俊英等^[44]研究 MSC 分泌的 EVs 中 miR-4488 通过 ABHD8 对 OC 进展的调控机制。与正常卵巢细胞和组织相比, OC 细胞和组织中 miR-4488 低表达,

ABHD8 高表达。ABHD8 是 miR-4488 的靶基因, MSC-EVs 中过表达的 miR-4488 通过抑制 ABHD8 表达抑制细胞增殖、侵袭和迁移,促进癌细胞的凋亡。

3.2 药物干预 UC-MSC 抑制 OC 作用 由于 MSC 对肿瘤组织具有强烈的趋向性和侵袭性,因此, MSC 正被研发成为药物传递的选择性载体,尤其是在侵袭性肿瘤中,达到提高对肿瘤的特异性和降低全身毒性的效果^[45]。

唐立等^[46]探讨 UC-MSC 条件培养基与白藜芦醇联合使用对人 OC 细胞株 A2780 的作用。研究得出单独使用白藜芦醇可以通过上调凋亡蛋白 Bax 和 PARP 抑制 A2780 细胞的增殖,促进细胞凋亡,并且发生线粒体的损伤;而联合使用 UC-MSC 条件培养基可以抑制白藜芦醇造成的细胞凋亡和线粒体损伤,减少凋亡蛋白 Bax 和 PARP 的产生。

3.3 基因修饰的 UC-MSC 抑制 OC 作用 MSC 还具有易转染外源基因、促进干细胞植入等特性,是细胞治疗、组织工程研究中一种重要的种子细胞和基因治疗载体,可以为临床上各种难治性疾病提供一个新的治疗途径,因而逐渐显示出作为抗肿瘤基因负载细胞的良好应用前景及科研价值^[47,48]。

张云霞^[49]采用慢病毒携带 IL-21 基因转染 UC-MSC,通过 UC-MSC 将具有抗肿瘤效应的 IL-21 细胞因子携带到肿瘤部位,使 UC-MSC、IL-21 与 miR-200c 三者联合共同发挥抗 OC 的作用,慢病毒-IL-21 感染的 UC-MSC 能诱导 IFN- γ 、TNF- α 分泌增加,促使 NK 细胞数量和活性增加,从而发挥良好的抗裸鼠 OC 移植瘤作用。该结果为临床使用 UC-MSC 为载体的基因治疗 OC 研究奠定了实验基础,该研究结果为 OC 的治疗提供新的策略和方法。

3.4 其他修饰技术

3.4.1 靶向给药系统 将化疗药物包裹在纳米载体中,利用增强渗透性和保留效应,是提高肿瘤生物利用度和减少暴露于健康组织的最广泛探索的策略。由于多种生理屏障,这些系统的成功率有限。主动靶向是指癌细胞在其表面过度表达特定的蛋白,通过将适当的配体或抗体结合到纳米颗粒表面,可以靶向这些蛋白。然而,许多肿瘤相关蛋白也在正常细胞上表达,不易通过靶向天然膜蛋白来达到高水平的肿瘤选择性。因此,为了解决这些问题,实现肿瘤选择性,利用 UC-MSC 其固有的肿瘤归巢能力,使细胞毒性药物更特异地传递到原发肿瘤和转移性病变,从而有效抑制卵巢肿瘤^[50]。

YANG 等^[51]开发了一种聚(乳酸-羟基乙酸)[poly

(lactic-co-glycolic acid, PLGA) 包被 UC-MSC 的细胞质膜(Cellular plasma membranes, PM)的聚合物纳米粒子(nanoparticle, NP),用于肿瘤靶向递送化疗药物。研究发现 PM-NP 的摄取率约为 P-NP 的 2 倍,且随着孵育时间的延长,差异更加明显,表明 PM 有助于 NP 细胞摄取。PM-NP-Dox 释放阿霉素(Doxorubicin, Dox)不到 35%,说明 PM 表面修饰可以保护药物在血液循环中不被突然释放。得知对肿瘤有促进作用 PLGA 包埋的 Dox 对细胞杀伤作用,重要的是 NP 的肿瘤靶向和聚集。因此,这种 UC-MSC 质该功能性纳米载体具有较高的肿瘤蓄积效率,增强了化疗药物的抗肿瘤作用,且不良反应小。

3.4.2 磁靶向技术 磁性纳米颗粒(magnetic nanoparticle, MNPs)可通过弛缓作用将交变磁场能量转化为热,显著提高治疗效果。由于没有穿透深度限制的优势,具有纳米尺度空间分辨率的局部热、无创和远程可控制性,可导致癌细胞死亡^[52]。

3.4.3 细胞表面工程 细胞表面工程是提高 MSC 归巢能力的另一种策略。在这种策略中, MSC 在体外扩增过程中对归巢相关分子表达水平的不利影响可以被最小化。唾液酸路易斯-X 糖(Sialyl Lewis x, SLe_x)是一种在白细胞上表达的细胞滚动配体,它与 UC-MSC 结合可以促进 p 选择素表达的内皮细胞捕获 UC-MSC,这有利于系统给药的 UC-MSC 的肿瘤归巢。细胞表面工程不需要干细胞的基因改变,通常对 MSC 生理有轻微的影响。然而,表面工程干细胞制备过程中的大规模生产和批间变化是该策略的主要挑战^[53]。

3.4.4 与其他技术合用 MSC 可分泌多种趋化因子和细胞因子,能够启动急性免疫反应,结合 MSC 与 CAR-T/NK 细胞,从而维持 CAR-T/-NK 细胞的活动,提高其抗肿瘤侵袭性并克服各自的缺陷^[54]。热疗有助于在肿瘤部位更有效地释放药物。ABHALAXMI 等^[55]通过制备利用 MSC 作为载药 MNPs 的载体加上局部热疗后,发现使用 MSC 在肿瘤部位局部递送载药的 MNPs 有助于更显著地减少肿瘤体积。

除此之外,还有体外引物靶组织、目标组织修饰和放射治疗技术均可以是提高 UC-MSC 归巢效率、增强滞留和作用的新策略。目前已有文献报道通过以上修饰技术治疗骨坏死、阿尔茨海默症、脑疾病、肺纤维化、胃癌等多种疾病。但是有关治疗 OC 方面文献极少。

4 展望

在全球范围内,OC 发病率、病死率和伤残寿命年均逐年上升。化疗期间肿瘤细胞发生适应性改变有

利于生长和繁殖,耐药性的逐渐出现是治疗失败的重要原因。肿瘤耐药性和化疗药毒性作用已经成为治疗肿瘤中的最大难题。已有研究证明了 UC-MSC 对 OC 有抗肿瘤和归巢作用。综上所述,利用 UC-MSC 的归巢作用,设计一种新型小分子化疗药物的肿瘤靶向给药系统来治疗耐药 OC,从而改善单一的抗肿瘤药物半衰期短、不良反应大、易产生多重耐药性(multi drug resistance, MDR)、癌细胞复发和预后不良等缺点成为了今后研究的重要方向。

[参考文献]

- [1] 刘涛,熊焱强. 外泌体在卵巢癌中的研究进展[J]. 广东医学, 2021, 42(12): 1512-1516.
- [2] 汪波. 卵巢癌相关抗原、人绒毛膜促性腺激素联合检测在卵巢癌诊断中的价值分析[J]. 医学理论与实践, 2021, 34(17): 3068-3069.
- [3] 卢国姣. 卵巢恶性肿瘤保留生育功能的治疗和预后分析[D]. 济南: 山东大学, 2021.
- [4] 刘义. 上皮细胞和间充质干细胞与肠癌细胞共培养的观察研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2020.
- [5] 王亮. uPAR 促进卵巢癌发生转移及靶向 uPAR-CAR-T 细胞治疗卵巢癌的研究[D]. 吉林: 吉林大学, 2020.
- [6] 黄山鹰, 唐国玲, 胡海燕, 等. PD-1ScFv 溶瘤病毒对卵巢癌裸鼠模型免疫活性、肿瘤生长及存活率的影响[J]. 免疫学杂志, 2022, 38(10): 854-861.
- [7] 刘柯江. 兼具肿瘤靶向和逃避免疫监视的双功能溶瘤病毒的构建与应用[D]. 北京: 北京理工大学, 2018.
- [8] 郝利平. 贝伐珠单抗联合紫杉醇治疗复发性铂耐药卵巢癌的应用研究[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2021, 5(5): 3-5.
- [9] 程傲霜. 卵巢癌细胞 PARP 抑制剂耐药机制研究及卵巢癌淋巴结切除术的预后分析[D]. 北京: 北京协和医学院, 2020.
- [10] 高小月, 张玉泉, 杨晓清. 人脐带间充质干细胞在组织损伤修复中的研究进展[J]. 生物医学工程与临床, 2018, 22(2): 208-213.
- [11] 韩睿. 脐带间充质干细胞调节树突状细胞分化、成熟与功能的研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2019.
- [12] 阮光萍, 姚翔, 蔡学敏, 等. 脐带间充质干细胞移植治疗系统性红斑狼疮树鼯模型的效果评价[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(1): 90-95.
- [13] 刘涓漪. 间充质干细胞对小胶质细胞炎症反应的免疫调节作用[D]. 唐山: 华北理工大学, 2019.
- [14] 卢岩. OCT4 通过调节 DNMTs/p21 信号维持人毛囊间充质干细胞自我更新和抑制衰老的作用[D]. 吉林: 吉林大学, 2019.
- [15] 苏晓霞, 雷凤珍, 王芮, 等. 炎症微环境对牙周膜干细胞与脐带间充质干细胞再生功能的影响[J]. 口腔生物医学, 2020, 11(2): 71-75.
- [16] 张晨亮, 李欣, 米一, 等. 基因修饰间充质干细胞治疗肿瘤研究进展[J]. 药物评价研究, 2021, 44(10): 2049-2057.
- [17] 周莉娜, 向江东, 李林霞, 等. 脐带间充质干细胞对卵巢癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中南大学学报(医学版), 2019, 44(10): 1120-1127.
- [18] 李艾, 张添源, 高建青. 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[J]. 浙江大学学报(医学版), 2020, 49(1): 20-34.
- [19] 陆定贵. 软组织工程的研究现状及间充质干细胞的修复策略[J]. 微创医学, 2021, 16(3): 307-311.
- [20] 吕 丽. 基于代谢组学的人脐带间充质干细胞对 FSGS 小鼠干预作用的研究[D]. 济南: 山东大学, 2021.
- [21] 袁 哲, 吴思梦, 王亚君, 等. UC-MSC 经 PI3K/AKT 信号通路影响人肺腺癌 A549 细胞的凋亡和增殖[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(3): 260-265.
- [22] 李翰阳, 张尚衡, 王耀坤, 等. UC-MSCs 腹腔移植对 db/db-小鼠血糖和体重的影响[J]. 牡丹江医学院学报, 2019, 40(4): 9-11.
- [23] 吴春莉. 基于延缓 UC-MSCs 衰老增强其调节 RA CD4⁺T 细胞亚群的机制研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2022.
- [24] 钱仕东. 改良 PE 联合 UC-MSC 治疗 HBV-ACLF 的临床疗效分析[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2020.
- [25] 潘仕达, 苏 楠, 王嗣予, 等. 脐带间充质干细胞治疗熊去氧胆酸应答不佳的原发性胆汁性胆管炎的临床观察[J]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2022, 12(1): 26-33.
- [26] 颜丽英. 人脐带间充质干细胞通过调节巨噬细胞极化参与小鼠心肌梗死的修复过程[D]. 太原: 山西医科大学, 2021.
- [27] 颜丽英, 刘司麒, 吴明芮, 等. 人脐带间充质干细胞移植治疗心肌梗死模型小鼠[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(30): 4826-4833.
- [28] 陈益琼. 人脐带间充质干细胞治疗射血分数减低性心力衰竭的安全性及有效性研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2022.
- [29] 付晓飞. 经血源子宫内皮干细胞改善顺铂诱导的卵巢颗粒细胞损伤的研究[D]. 新乡: 新乡医学院, 2022.
- [30] 孙 萍, 王智慧, 张 琪, 等. 化疗性卵巢早衰的中西医防治研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(11): 1838-1842.
- [31] LI X F, LI Z M. Effects of human umbilical cord mesenchymal stem cells on co-cultured ovarian carcinoma cells[J]. Micros Res Techniq, 2019, 82(6): 1-5.
- [32] DENG T R, HE J, YAO Q Y, *et al.* Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve ovarian function in chemotherapy-induced premature ovarian failure mice through inhibiting apoptosis and inflammation via a paracrine mechanism[J]. Reprod Sci, 2021, 28(6): 1718-1732.
- [33] 韩 敏. MSCs 来源的细胞外囊泡通过调控 AMPK 通路在大鼠脑卒中的神经保护作用及机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2020.
- [34] LI P, XIN H, LU L. Extracellular vesicle-encapsulated microRNA-424 exerts inhibitory function in ovarian cancer by targeting MYB[J]. J Transl Med, 2021, 19(1): 4-19.
- [35] 郭 嘉, 丁琼桦, 刘 泽, 等. 间充质干细胞来源分泌体的生物学特性及免疫调控作用[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(7): 1093-1101.
- [36] 洪诗敏. 载顺铂间充质干细胞外泌体对上皮性卵巢癌生长抑制的体外研究[D]. 南宁: 广西大学, 2022.
- [37] 张 丽, 李启玉, 曾 莉, 等. 脐带间充质干细胞对卵巢早衰家兔的治疗效果及机制研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(13): 2432-2436.
- [38] 卢晓莉, 刘广芝, 成乐楠, 等. 人脐带间充质干细胞对人卵巢癌 SKOV3 细胞凋亡的影响及可能机制[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(4): 334-338.
- [39] ULLAH M, LIU D D, THAKOR A S. Mesenchymal stromal cell homing: mechanisms and strategies for improvement[J]. Jscienc, 2019, 31(15): 421-438.
- [40] LIESVELD J L, SHARMA N, ALJITAWI O S. Stem cell homing: from physiology to therapeutics[J]. Stem Cells, 2020, 38(10): 1241-1253.
- [41] 袁晓凤, 袁修凯, 周 芳. 卵巢癌细胞株 SKOV3 在人脐带间充质干细胞培养液中的增殖、凋亡和迁移情况观察[J]. 山东医药, 2018, 58(11): 46-49.
- [42] 李 洁. 人胚胎干细胞衍生 MSC 对 T 淋巴细胞功能调节潜力的研究[D]. 太原: 山西大学, 2020.
- [43] 姬国杰. 脐带间充质干细胞联合大豆异黄酮治疗小鼠卵巢早衰的研究[D]. 新乡: 新乡医学院, 2022.
- [44] 周俊英, 常 蕾, 张伟卫, 等. 间充质干细胞外囊泡中 microRNA-4488 通过靶向 ABHD8 抑制卵巢癌进展[J]. 现代妇产科进展, 2022, 31(7): 490-495.
- [45] 李 涛. 间质干细胞亚群及其胞外囊泡对卵巢癌和乳腺癌影响的研究[D]. 镇江: 江苏大学, 2020.
- [46] 唐 立, 徐惠亮, 蔡金洋, 等. 白藜芦醇与人脐带间充质干细胞条件培养基联合应用对卵巢癌细胞株 A2780 的作用[J]. 江苏医药, 2018, 44(8): 868-872.
- [47] KENARKOOHI A, BAMDAD T, SOLEIMANI M, *et al.* HSV-TK expressing mesenchymal stem cells exert inhibitory effect on cervical cancer model[J]. Int J Mol Cell Med, 2020, 9(2): 146-154.
- [48] LIU Q Y, RUAN F, LI J Y, *et al.* Human menstrual blood-derived stem cells inhibit the proliferation of HeLa cells via TGF-beta1-mediated JNK/P21 signaling pathways[J]. Stem Cells Int, 2019, 2019(3): 1-18.
- [49] 张云霞. IL-21 基因修饰的人脐带间充质干细胞联合 miR-200c 抗卵巢癌作用研究[D]. 南京: 东南大学, 2017.
- [50] BUDDHADEV L, MIHIR S, SUSHEEL K, *et al.* Mesenchymal stem cells as guideposts for nanoparticle-mediated targeted drug delivery in ovarian cancer[J]. Cancers, 2020, 12(4): 965-976.
- [51] YANG N, DING Y, ZHANG Y, *et al.* Surface functionalization of polymeric nanoparticles with umbilical cord-derived mesenchymal stem cell membrane for tumor-targeted therapy[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2018, 10(27): 22963-22973.
- [52] HUANG L, CHEN M, XU C, *et al.* Intercellular crosstalk of mesenchymal stem cells with prostate cancer cells via microvesicles loaded with magnetic nanocubes for targeted magnetic hyperthermia[J]. J Biomed Nanotechnol, 2019, 15(12): 2291-2304.
- [53] ZHANG T, LIN R, WU H, *et al.* Mesenchymal stem cells: a living carrier for active tumor-targeted delivery[J]. Adv Drug Deliver Rev, 2022, 185: 14300.
- [54] CHAN L Y, DASS S A, TYE G J, *et al.* CAR-T cells/-NK cells in cancer immunotherapy and the potential of MSC to enhance its efficacy: a review[J]. Biomedicine, 2022, 10(4): 804-825.
- [55] SINGH A, JAIN S, SAHOO S K. Magnetic nanoparticles for amalgamation of magnetic hyperthermia and chemotherapy: An approach towards enhanced attenuation of tumor[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2020, 110: 110695.

(收稿日期: 2022-09-27; 修回日期: 2023-01-12)

(本文编辑 梁秋野)