

## 人脐带间充质干细胞促进肝癌细胞的增殖和转移

吴宁<sup>1</sup>,杭化莲<sup>2</sup>,张玉玲<sup>3</sup>,戴绘娟<sup>2</sup>,夏强<sup>2</sup>,卞建民<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学附属南京医院普外科,江苏南京 210006;<sup>2</sup>上海交通大学医学院附属仁济医院肝脏外科,上海 200127;<sup>3</sup>遵义医学院附属医院贵州省细胞工程重点实验室,贵州遵义 563003)

**[摘要]** 目的:研究人脐带来源的间充质干细胞(human umbilical cord mesenchymal stem cells,UC-MSCs)在体内、体外实验中对人肝癌细胞株 HepG2 的增殖和转移作用。方法:将 UC-MSCs 在无血清 DMEM/F12 培养基中培养 48 h,收集上清液(MSCs-CM)。加入到 HepG2 的培养基中,使其在 HepG2 培养基的终浓度为 25%、50%和 75%作为实验组,DMEM/F12 作为对照组,采用 CCK-8 法检测细胞增殖效应。其后使用 Transwell 法检测细胞的侵袭效应。建立裸鼠皮下肿瘤模型,健康雌性裸鼠 12 只随机分为 A(HepG2 细胞单/左侧皮下成瘤)、B(UC-MSCs+HepG2 预混单/左侧皮下成瘤)、C(左侧 HepG2、右侧 UC-MSCs+HepG2 皮下成瘤)3 组( $n = 4$ ),每隔 7 d 监测成瘤体积变化,50 d 后统一处死称量肿瘤湿重。结果:经各浓度 MSCs-CM 处理后 HepG2 细胞增殖能力较对照组明显增高( $P < 0.05$ );实验组侵袭能力明显高于对照组( $P < 0.01$ )。50 d 后皮下肿瘤湿重测得 A 组( $0.054 2 \pm 0.011 2$ )g、B 组( $0.292 0 \pm 0.156 9$ )g、C 组[左侧( $0.089 4 \pm 0.024 2$ )g、右侧( $0.332 6 \pm 0.102 9$ )g],并且从定期体积测量数据发现,两组体积的差异随着时间的推移逐渐增大( $P < 0.05$ )。结论:UC-MSCs 能促进 HepG2 的生长和转移,并且这种对肿瘤的增殖和侵袭促进作用可能与 UC-MSCs 分泌的一些因子有关。

**[关键词]** 脐带间充质干细胞;肝癌;HepG2;肿瘤增殖;肿瘤转移

**[中图分类号]** Q257

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2014)08-1003-07

**doi:**10.7655/NYDXBNS20140801

## Human umbilical cord mesenchymal stem cells promote proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma cells

Wu Ning<sup>1</sup>, Hang Hualian<sup>2</sup>, Zhang Yuling<sup>3</sup>, Dai Huijuan<sup>2</sup>, Xia Qiang<sup>2</sup>, Bian Jianmin<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>Department of General Surgery, Nanjing Hospital Affiliated to NJMU, Nanjing 210006; <sup>2</sup>Department of Liver Surgery, Ren Ji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127; <sup>3</sup>Key Laboratory of Cell Engineering of Guizhou Province, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563033, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells on the proliferation and metastasis of human hepatocellular carcinoma cell line (HepG2) in vitro and in vivo. **Methods:** The UC-MSCs were cultured 48 hours in serum-free DMEM/F12 medium, and then the supernatant (MSCs-CM) was collected. The MSCs-CM was added to the culture medium of HepG2 cells to a final concentration of 25%, 50% or 75% (the experimental groups). DMEM/F12 was set as control group. Cell proliferation was detected by cell counting Kit-8 (CCK-8) and the migration and invasion were assessed by Transwell assays. Nude mouse subcutaneous tumor models were established. A total of 12 male nude mice were randomly divided into 3 groups ( $n = 4$ , respectively): Group A (subcutaneous injection of HepG2 on the left side), Group B (subcutaneous injection of UC-MSCs + HepG2 on the left side) and Group C (subcutaneous injection with HepG2 on the left side and UC-MSCs+HepG2 on the right side). The volume of tumor was monitored at interval of 7 days until all the mice were sacrificed for the measurements of wet tumor weights at 50th day. **Results:** After treatment with each concentration of MSCs-CM, the proliferation of HepG2 was significantly promoted ( $P < 0.05$ ) and the invasiveness was also significantly improved ( $P < 0.01$ ) compared with the control group, respectively. Significant differences of wet tumor weight and volume were observed between Group A ( $0.054 2 \pm 0.011 2$  g) and Group B ( $0.292 0 \pm 0.156 9$  g), as well as two

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81100306),上海市科委医学引导类基金(134119a9501),南京市医学科技发展项目(201308014)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: jmbian0324@gmail.com

sides of Group C (left side:  $0.0894 \pm 0.0242$  g; right side:  $0.3326 \pm 0.1029$  g,  $P < 0.05$ ) mice in a time-dependent manner after 50 days. **Conclusion:** UC-MSCs can significantly promote proliferation and metastasis capability of HepG2 cells via increasing the release of cytokines of UC-MSCs.

[Key words] human umbilical cord mesenchymal stem cells; hepatocellular carcinoma; HepG2; tumor proliferation; tumor metastasis

[Acta Univ Med Nanjing, 2014, 34(08): 1003-1009]

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国最常见的恶性肿瘤之一,其病情进展快、疗效差,5年平均生存率只有7%左右。当前,手术切除仍是肝细胞癌最有效的治疗方法之一。但是由于术后肝癌高复发率严重影响了手术治疗效果,人们期望通过更有效的方法实现对肝癌的根治。靶向治疗的诞生为各类肿瘤提供了新的治疗途径,也为广大肝癌患者带来了新的希望。寻找一种更为安全高效的靶向载体是当今各个研究领域的热点。

随着干细胞生物学的逐步深入,间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)因其低免疫原性,易于外源基因的表达以及具备较好的靶向肿瘤归巢能力等各种优势,使得将MSCs作为载体用于治疗恶性实体肿瘤成为当前临床研究的热点。然而, MSCs自身是否会发生恶性转化以及与肿瘤发生发展的关系尚不明确,人体输注MSCs后是否会导致肿瘤的进展或复发是在大规模临床应用前必须首先考虑的问题。有关外源性MSCs究竟是促进还是抑制肿瘤生长的问题尚存有争议,各种体内外实验也出现了完全不一致的结论<sup>[1-4]</sup>。

目前用于研究与肿瘤关系的MSCs大多停留在骨髓、脂肪、真皮来源,很少涉及人脐带间充质干细胞(human umbilical cord mesenchymal stem cells, UC-MSCs),尤其是UC-MSCs与肝脏相关肿瘤的关系尚未得到明确研究。本研究旨在通过体内外实验的方法,研究UC-MSCs与肝细胞癌之间相互关系,以期为肝癌的靶向治疗提供潜在的靶向载体。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

UC-MSCs由上海交通大学医学院附属仁济医院妇产科提供;人肝癌细胞株HepG2由上海中科院细胞库购买;改良型RPMI1640培养基、PBS(Hyclone公司,美国),DMEM/F12培养基、胎牛血清(Gibco公司,美国),碱性成纤维细胞生长因子(bFGF, Invitrogen公司,美国),流式抗体、Matrigel胶(BD公司,美国),CCK-8试剂盒(同仁公司,日本),Transwell板(Corning公司,美国),4周龄裸鼠

(上海斯莱克公司)。倒置显微镜(尼康公司,日本);FACS Calibur流式细胞仪(BD公司,美国)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 UC-MSCs的分离和培养

脐带取自健康足月破腹产胎儿(已签知情同意书),无菌条件下将脐带中的血液冲洗干净撕下动、静脉并剥离外层的羊膜,将脐带剪碎成肉糜状(1 mm × 1 mm × 1 mm的组织块),置于培养皿中加入适量含10%FBS、1 ng/ml bFGF的DMEM/F12完全培养基,5%CO<sub>2</sub>、37℃培养箱中培养,7 d左右半量换液,待细胞贴壁后(10~14 d)将组织块移除,观察细胞生长情况。此后2~3 d换液,至细胞融合度达80%左右,使用0.25%胰酶消化后按1:3比例传代培养(实验取细胞状态较好的3~8代)。

#### 1.2.2 UC-MSCs上清(MSCs-CM)的收集

取状态较好UC-MSCs细胞(3~8代),DMEM/F12(无FBS、无bFGF)培养48 h,收集MSCs-CM, -80℃保存待用。

#### 1.2.3 HepG2培养及HepG2与UC-MSCs的共培养

HepG2细胞无菌条件下取含10%FBS的RPMI1640完全培养基于5%CO<sub>2</sub>、37℃培养箱中培养,1~2 d换液,至细胞融合度达80%左右时用0.25%胰酶消化按1:3比例传代培养。将HepG2和UC-MSCs按5:1的比例混匀后至培养皿中加含10%FBS的RPMI1640完全培养基,于5%CO<sub>2</sub>、37℃培养箱中培养。

#### 1.2.4 UC-MSCs流式和免疫组化鉴定

取第3代融合度80%的UC-MSCs,0.25%胰酶消化细胞,细胞离心后PBS洗涤2次,计数,每流式管中加入细胞 $2 \times 10^5$ 个/ml,200 μl PBS重悬细胞,按抗体使用说明书加入流式直标抗体CD90、CD105、CD13、CD59、CD45、CD34、HLA-DR各10 μl,4℃暗室孵化30 min, PBS离心洗涤2次,用流式固定液固定监测。取第3代UC-MSCs接种于预置盖玻片的6孔板中,待细胞连成片后进行免疫细胞化学染色监测波形蛋白。

#### 1.2.5 CCK-8增殖实验

消化离心对数生长状态HepG2细胞,RPMI1640完全培养基重悬计数使其密度为 $1 \times 10^5$

个/ml, 100  $\mu$ l 接种至 96 孔板, 过夜待其完全贴壁, 吸去培养基。设对照组和实验组(每组 5 复孔), 空白对照组为加无血清 DMEM/F12 培养基 25、50、75  $\mu$ l, 实验组为 MSCs-CM 25、50、75  $\mu$ l 最终加 RPMI1640 完全培养液使每孔补足 100  $\mu$ l (各组终浓度为 25%、50%、75%), 5%CO<sub>2</sub>、37°C 培养箱中培养 24 h。每孔加入 10  $\mu$ l CCK-8 溶液, 孵箱内继续孵化 1.5 h 后用 450 nm 波长酶标仪检测吸光度值。

### 1.2.6 Transwell 细胞侵袭实验

用 50 mg/L Matrigel 1:8 稀释液包被 Transwell 小室底部膜的上室面, 37°C 风干。制备细胞悬液前先将 HepG2 细胞撤血清饥饿 12 h, 消化离心, 将  $5 \times 10^4$  个细胞接种于不含血清 RPMI1640(200  $\mu$ l) 的上室。下室中加含 20%FBS RPMI1640 培养基 500  $\mu$ l, 再加入 100  $\mu$ l 不含血清 DMEM/F12 培养基或 MSCs-CM 100  $\mu$ l, 于 5%CO<sub>2</sub>、37°C 培养箱中培养 24 h。取出 Transwell 小室, 弃去孔中培养液, 用无钙的 PBS 洗 2 遍, 多聚甲醛固定 30 min, 将小室适当风干。0.1% 结晶紫染色 20 min, 用棉签轻轻擦掉上层未迁移细胞, 用 PBS 洗 3 遍。400 倍显微镜下随机 5 个视野观察细胞, 记数。

### 1.2.7 动物皮下成瘤实验

取 5 周龄雌性裸鼠 12 只, 随机分 A、B、C 组( $n=4$ )。A 组: HepG2 消化后 PBS 离心洗涤, 将  $5 \times 10^6$  个 HepG2 皮下注射到裸鼠左侧背部; B 组: 将  $5 \times 10^6$  个 HepG2 和  $1 \times 10^6$  个 UC-MSCs 消化洗涤后预混合皮下注射到裸鼠左侧背部; C 组: 将  $5 \times 10^6$  个 HepG2 皮下注射到裸鼠左侧, 在同一只裸鼠右侧注射  $5 \times 10^6$  个 HepG2 和  $1 \times 10^6$  个 UC-MSCs 混合悬液。定期观察记录成瘤体积(7 d), 50 d 统一处死裸鼠, 称肿瘤湿重。实验动物由上海交通大学医学院附属仁济医院实验动物中心统一饲养。

### 1.3 统计学方法

数据均以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析, 指标比较采用单因素方差分析, 两组间比较采用 *t* 检验,  $P \leq 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 UC-MSCs 形态学观察及鉴定结果

脐带组织块贴壁培养 14 d 后可见 UC-MSCs 从组织块边缘游离出, 移除组织块后继续培养 1 周细胞融合度达 80% 左右传代, 传代后细胞生长速度加快, 排列规则, 形态大多呈梭形、多边形及不规则形

(图 1)。免疫组化染色显示, UC-MSCs 波形蛋白表达阳性(图 2)。流式细胞鉴定结果示细胞高表达间充质细胞相关抗原 CD29、CD90、CD105, 而低表达造血细胞相关抗原 CD31、CD33、CD34、CD45 和 HLA-DR(图 3)。



图 1 第 3 代脐带间充质干细胞( $\times 100$ )

Figure 1 P3 UC-MSCs( $\times 100$ )

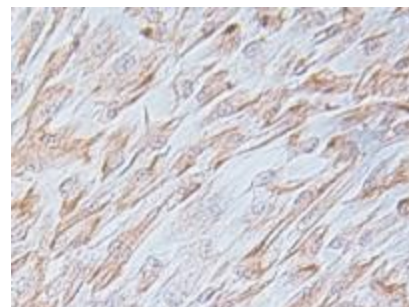


图 2 免疫组化染色波形蛋白表达( $\times 200$ )

Figure 2 Expression of vimentin in UC-MSCs by immunohistochemical staining( $\times 200$ )

### 2.2 MSCs-CM 对 HepG2 增殖的影响

MSCs-CM 与 HepG2 细胞共培养 24 h 后, 加入 CCK-8 后 37°C 孵育 1.5 h, 经酶标仪检测得到各比例组 HepG2 增殖动力学变化(图 4)。同组之间比较可见, 含 25%、50%、75% MSCs-CM 实验组 HepG2 细胞增殖能力相对对照组分别提高 12.9%、24.2%、36.0%, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。提示含 UC-MSCs 分泌物质的上清液对 HepG2 细胞具有促进增殖的作用。

### 2.3 MSCs-CM 对 HepG2 侵袭的影响

100  $\mu$ l MSCs-CM 加入到下室与不含血清上室 HepG2 共培养 24 h 后, 观察计数发现, MSCs-CM 组 HepG2 穿膜细胞 [ $(107.80 \pm 34.52)$  个] 明显高于对照组 [ $(22.67 \pm 14.38)$  个,  $P < 0.01$ , 图 5]。提示 MSCs-CM 具有促进肿瘤细胞侵袭的作用。

### 2.4 UC-MSCs 在体内对 HepG2 细胞生长的影响

各组细胞皮下注入裸鼠体内后, 平均每 5 d 测量肿瘤体积(长 $\times$ 宽<sup>2</sup>/2, 图 6), 50 d 统一处死后测量肿

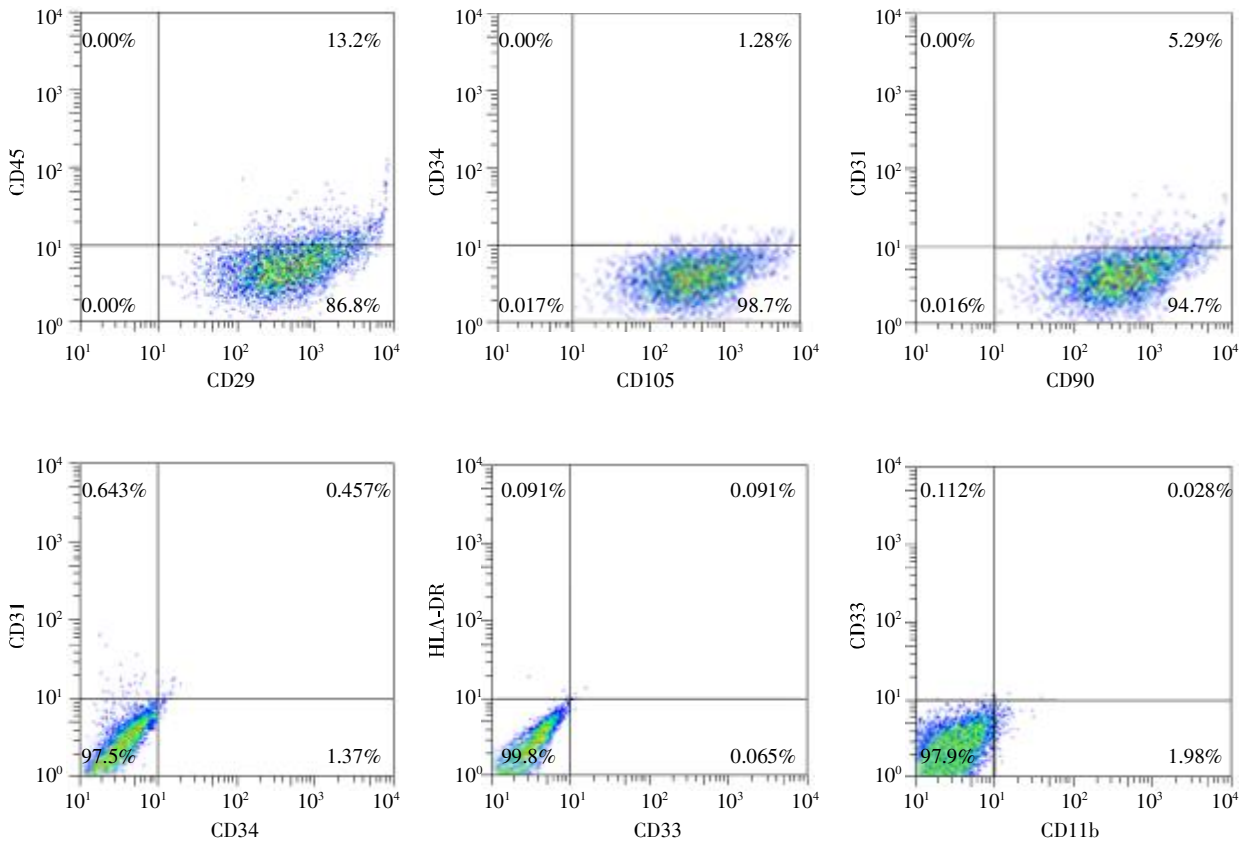
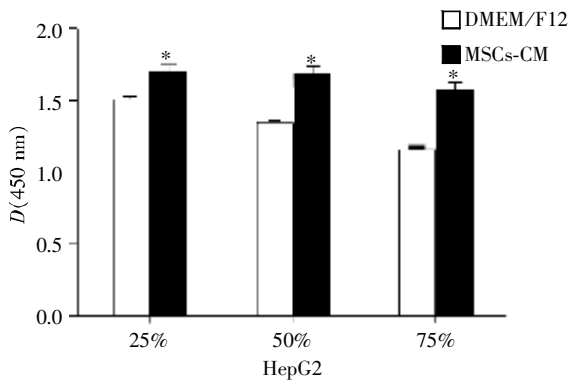


图 3 第 3 代 UC-MSCs 流式细胞鉴定结果

Figure 3 Phenotypes of third-passaged UC-MSCs by flow cytometry



与对照组(DMEM/F12)比较, \*P < 0.05。

图 4 UC-MSCs 对 HepG2 细胞增殖的影响

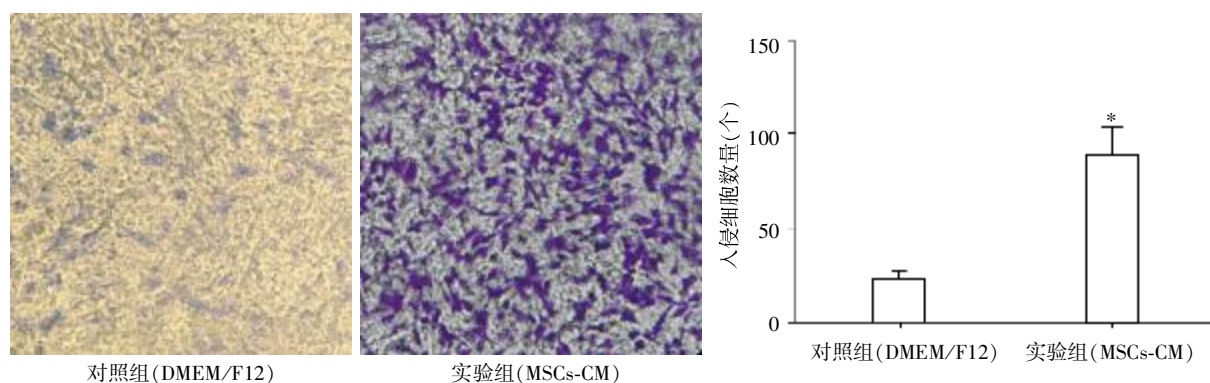
Figure 4 The effect of UC-MSCs on the proliferation of HepG2 cells

瘤重量(图 7)。皮下肿瘤湿重测得 A 组( $0.054 2 \pm 0.011 2$ )g, B 组 ( $0.292 0 \pm 0.156 9$ )g, C 组左侧 ( $0.089 4 \pm 0.024 2$ )g, C 组右侧( $0.332 6 \pm 0.102 9$ )g, A 组与 B 组比较、C 组两侧比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。定期体积监测发现, 28 d 后 B 组肿瘤体积增长速度快于 A 组, 同样 C 组 21 d 左右两侧肿瘤体积出现差异, 并且差异随着时间推移逐渐增大( $P < 0.05$ )。提示在体内环境 UC-MSCs 同样具有

促进肝脏肿瘤细胞 HepG2 生长的作用。

### 3 讨论

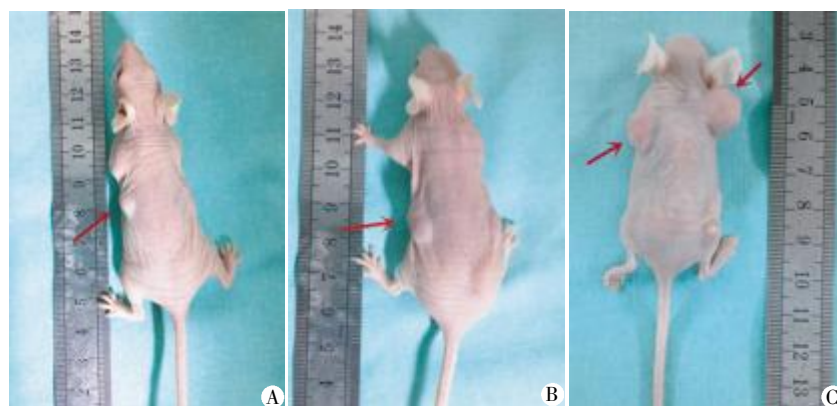
MSCs 因其具备多向分化能力、免疫调节能力、靶向归巢能力等一系列优势, 使其必然在今后的临床研究与应用中占有重要的地位, 尤其是其能够在体外有效扩增、低免疫原性以及炎症归巢的特性使 MSCs 很有机会成为肿瘤靶向治疗极佳的靶向载体来源。目前, 很多研究也已经涉及将 MSCs 作为载体, 将 TRAIL、IL-12、INF- $\beta$  等多种基因通过在 MSCs 内稳定表达的方法, 利用 MSCs 的靶向迁移能力用于肿瘤的治疗<sup>[5-7]</sup>。然而有关 MSCs 自身与肿瘤相互间的关系依旧存在争议, 这一系列争议主要在于实验设计的差别(即体内外实验结果的差别)、成瘤病理类型的差别、成瘤部位的差别和 MSCs 注射途径、剂量的差别。目前, 对其可能的作用机制主要解释为以下几类: ①MSCs 对肿瘤血管生成的影响<sup>[8-10]</sup>; ②MSCs 对机体免疫的调节作用<sup>[11]</sup>; ③MSCs 对肿瘤细胞的凋亡产生影响<sup>[12]</sup>; ④MSCs 通过影响肿瘤细胞之间的细胞因子网络及信号通路的影响<sup>[13-15]</sup>。Qiao 等<sup>[16-17]</sup>曾提出胎儿真皮来源的 MSCs 对肝脏肿瘤细胞



与对照组(DMEM/F12)比较,\* $P < 0.01$ 。

图 5 MSCs-CM 对 HepG2 细胞侵袭的影响

Figure 5 The effect of MSCs-CM on the HepG2 cell invasiveness



A:A 组;B:B 组;C:C 组(左侧:HepG2;右侧:HepG2+UC-MSCs)( $n = 4$ )。

图 6 皮下成瘤(50 d)

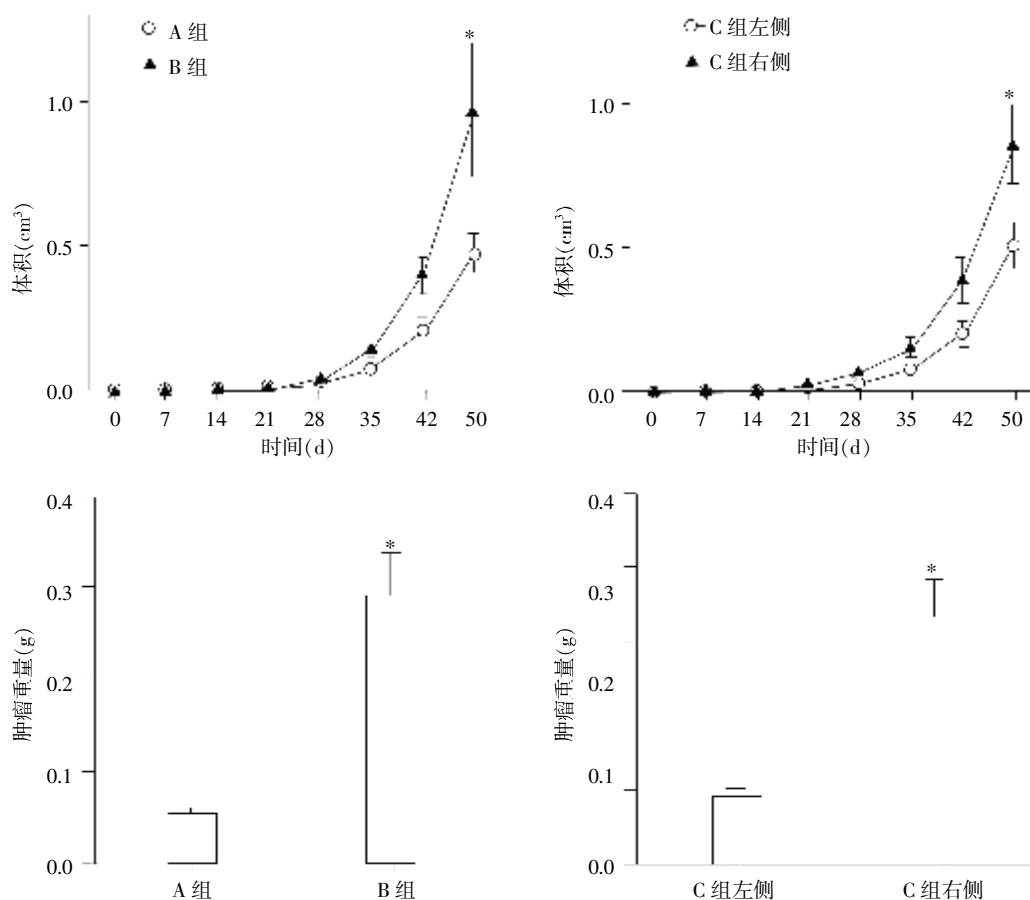
Figure 6 Subcutaneous tumor (50 days)

H7402、HepG2 以及乳腺癌细胞 MCF-7 具有抑制生长作用。但是,Yan 等<sup>[18]</sup>则在近期提出,肝脏正常组织来源的 MSCs(LN-MSCs)和肝脏肿瘤来源的 MSCs(LC-MSCs)对肝脏肿瘤细胞生长都具有促进作用,并且证实 LC-MSCs 对肿瘤细胞的促进作用明显高于 LN-MSCs。由此可以认为在实验对象和模型相似的前提下,MSCs 来源的不同也同样会导致实验结果的完全不同。

相比其他来源,脐带来源的 MSCs 具有更好的细胞原始性、更强的增殖能力、取材过程更为方便安全以及无伦理学限制等多种优势,因而可能成为肿瘤靶向治疗更为理想的 MSCs 来源<sup>[19-20]</sup>。本实验组在前期研究中已明确 UC-MSCs 在外源基因 HNF4 $\alpha$  和一系列生长因子的共同刺激下能够分化成为具备部分肝脏功能的肝样细胞<sup>[21]</sup>。本次实验又将 UC-MSCs 与肝癌细胞 HepG2 细胞通过体内外实验的方法共同验证两者之间的相互关系。

CCK-8 细胞增殖实验显示, MSCs-CM 的上清能

够有效促进 HepG2 细胞的增殖,在 MSCs-CM 上清比例为 25% 时已对 HepG2 细胞的增殖产生了促进作用,当其比例达到 75% 时对 HepG2 细胞增殖的促进作用更为明显。Transwell 侵袭实验,下室中添加 100  $\mu$ l MSCs-CM 组中, HepG2 细胞通过附有 Matrigel 胶上室膜的数量远远高于对照组, 这都说明 MSCs-CM 中具有促细胞增殖和侵袭作用物质,而其中成分的鉴定有望后期通过 Western blot、ELISA 以及蛋白芯片多种手段进行进一步的研究探讨。在体外实验的基础上, 本研究将 UC-MSCs 和 HepG2 应用于裸鼠的体内实验,将 HepG2 以及 HepG2 与 UC-MSCs 的混合物分别注入裸鼠皮下,以观察在体内环境下 UC-MSCs 对 HepG2 细胞是否同样具备促进作用,结果证明在 2 周内不论是单纯 HepG2 还是 UC-MSCs/HepG2 混合(单侧组、双侧组),肿瘤生长都相对较为缓慢,体积大小尚未出现明显差异,在第 3 周(21 d 左右)双侧组中 UC-MSCs/HepG2 生长速度已相对对侧 HepG2 较快,而单侧组则在第 4 周



A: A组与B组皮下成瘤体积比较; B: C组对侧皮下成瘤体积比较; C: A组与B组皮下成瘤重量比较; D: C组对侧皮下成瘤体积比较。两组比较, \* $P < 0.05$ 。

图7 皮下成瘤生长体积和肿瘤重量(50 d)

Figure 7 Subcutaneous tumor volume and weight (50 days)

(28 d左右)出现 UC-MSCs/HepG2 生长速度相对对侧 HepG2 较快的现象, 并且随着时间的推移 UC-MSCs/HepG2 与 HepG2 之间体积的差异逐渐明显, 当接种 50 d 后统一处死测得各组肿瘤重量也同样说明 UC-MSCs 能够有效促进 HepG2 的生长, 且均具有统计学差异 ( $P < 0.05$ )。这便在体内水平上再次证明了 UC-MSCs 能够促进肝癌的生长。本次实验将单侧组和双侧组同时进行, 目的是为了判断双侧组中一侧 UC-MSCs/HepG2 中的 UC-MSCs 是否能够影响对侧 HepG2 的生长, 结果证明相对单侧组中的 HepG2, 双侧组中的肿瘤体积和重量都有一定升高, 但尚未具备统计学差异。

通过体内外实验, 我们证实了 UC-MSCs 对 HepG2 细胞的增殖和侵袭具有促进作用, 为 UC-MSCs 促进肝脏肿瘤生长、转移的作用提供证据, 为基于 MSCs 靶向治疗的新型临床治疗提供实验依据。本研究提示, 尽管 UC-MSCs 相对胎儿真皮来源的 MSCs 在来源和取材等多方面具备较大的优势,

但因自身对肝脏肿瘤具有较强的促进生长作用, 作为肝脏肿瘤治疗的靶向载体前仍需慎重考虑。

#### [参考文献]

- [1] Klopp AH, Gupta A, Spaeth E, et al. Concise review: Dissecting a discrepancy in the literature: do mesenchymal stem cells support or suppress tumor growth [J]. *Stem Cells*, 2011, 29(1): 11-19
- [2] 庞一琳, 张斌, 陈虎. 间充质干细胞与肿瘤细胞相互作用: 促进还是抑制 [J]. *中华细胞与干细胞杂志: 电子版*, 2013, 3(1): 31-38
- [3] Li X, Ling W, Khan S, et al. Therapeutic effects of intra-bone and systemic mesenchymal stem cell cytotrapy on myeloma bone disease and tumor growth [J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(8): 1635-1648
- [4] Tsai KS, Yang SH, Lei YP, et al. Mesenchymal stem cells promote formation of colorectal tumors in mice [J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(3): 1046-1056
- [5] Kidd S, Caldwell L, Dietrich M, 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(5):615-625
- [6] Seo SH, Kim KS, Park SH, et al. The effects of mesenchymal stem cells injected via different routes on modified IL-12-mediated antitumor activity[J]. *Gene Therapy*, 2011, 18(5):488-495
- [7] Grisendi G, Bussolari R, Cafarelli L, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells as stable source of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand delivery for cancer therapy[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(9):3718-3729
- [8] Otsu K, Das S, Houser SD, et al. Concentration-dependent inhibition of angiogenesis by mesenchymal stem cells[J]. *Blood*, 2009, 113(18):4197-4205
- [9] Prantl L, Muehlberg F, Navone NM, et al. Adipose tissue-derived stem cells promote prostate tumor growth[J]. *Prostate*, 2010, 70(15):1709-1715
- [10] Tian LL, Yue W, Zhu F, et al. Human mesenchymal stem cells play a dual role on tumor cell growth in vitro and in vivo[J]. *J Cell Physiol*, 2011, 226(7):1860-1867
- [11] Djouad F, 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
- [12] Yu JM, Jun ES, Bae YC, 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
- [13] Hsu HS, Lin JH, Hsu TW, et al. Mesenchymal stem cells enhance lung cancer initiation through activation of IL-6/JAK2/STAT3 pathway[J]. *Lung Cancer*, 2012, 75(2):167-177
- [14] Zhu Y, Sun Z, Han Q, et al. Human mesenchymal stem cells inhibit cancer cell proliferation by secreting DKK-1[J]. *Leukemia*, 2009, 23(5):925-933
- [15] Dasari VR, Velpula KK, Kaur K, et al. Cord blood stem cell-mediated induction of apoptosis in glioma downregulates X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP)[J]. *PLoS One*, 2010, 5(7):e11813
- [16] Qiao L, Xu Z, Zhao T, et al. Suppression of tumorigenesis by human mesenchymal stem cells in a hepatoma model[J]. *Cell Res*, 2008, 18(4):500-507
- [17] Qiao L, Xu ZL, Zhao TJ, et al. Dkk-1 secreted by mesenchymal stem cells inhibits growth of breast cancer cells via depression of Wnt signalling [J]. *Cancer Lett*, 2008, 269(1):67-77
- [18] Yan XL, Jia YL, Chen L, et al. Hepatocellular carcinoma-associated mesenchymal stem cells promote hepatocarcinoma progression: role of the S100A4-miR155-SOCS1-MMP9 axis[J]. *Hepatology*, 2013, 57(6):2274-2286
- [19] Chao YH, Wu HP, Chan CK, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for hematopoietic stem cell transplantation[J]. *J Biotechnol*, 2012, 2012:759503
- [20] Mattei TA. Umbilical cord stem cells: the hidden swan in a family of ugly ducklings[J]. *Acta Neurochirurgica*, 2012, 154(9):1729-1731
- [21] 禹亚彬, 杭化莲, 卞建民. HNF4 $\alpha$  真核表达载体的构建及其在人脐带间充质干细胞中的表达[J]. *南京医科大学学报:自然科学版*, 2012, 32(10):1356-1360

[收稿日期] 2014-02-19

欢迎投稿 欢迎订阅