

# 肿瘤微环境间充质干细胞调节内皮细胞研究进展

崔琳婧<sup>1</sup>, 孙丽<sup>2</sup>, 朱伟<sup>1</sup>

(1. 江苏大学医学院, 江苏 镇江 212013; 2. 江苏大学附属昆山医院检验科, 江苏 昆山 215300)

**[摘要]** 在肿瘤微环境中,血管生成的加强不仅是肿瘤生长和存活至关重要的条件,同时也构成了肿瘤治疗所面临的严峻挑战。间充质干细胞通过分泌生长因子和释放细胞外囊泡等方式,激活一系列信号通路,从而诱导内皮细胞发生功能性改变,调控血管生成过程。深入理解和干预肿瘤血管生成的分子机制对于制定更为有效的抗肿瘤治疗策略至关重要。本文主要对间充质干细胞在肿瘤微环境中调节内皮细胞血管生成的主要分子机制及相关信号通路作一概述。

**[关键词]** 间充质干细胞;内皮细胞;血管生成;分子机制;信号通路

**[中图分类号]** R730.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-7783(2025)01-0079-07

DOI: 10.13312/j.issn.1671-7783.y240020

**[引用格式]** 崔琳婧, 孙丽, 朱伟. 肿瘤微环境间充质干细胞调节内皮细胞研究进展[J]. 江苏大学学报(医学版), 2025, 35(1): 79-85.

肿瘤微环境的复杂性不仅在于促进血管生成,还涉及间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)与内皮细胞之间紧密的相互作用。MSCs 在肿瘤组织中的招募和定位与肿瘤相关血管生成息息相关。MSCs 通过释放生长因子、细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)以及直接接触等方式调节内皮细胞功能,从而影响肿瘤周围的血管结构和功能<sup>[1]</sup>。

以往研究表明,在 MSCs 的影响下,内皮细胞的细胞间紧密连接被破坏,导致血管内壁不稳定性和通透性增加,为肿瘤细胞侵袭和转移提供了更多机会<sup>[2]</sup>。此外, MSCs 还与内皮细胞共同调节炎症反应,影响免疫细胞浸润,为肿瘤免疫逃逸创造了条件。在这一复杂的网络中, MSCs 与内皮细胞的调控作用显得尤为关键。内皮细胞不仅直接影响血管通透性和结构,还通过与 MSCs 相互作用调节 MSCs 的细胞活性和其分泌的生物活性因子。本文综述了 MSCs 在肿瘤微环境中诱导内皮细胞功能改变参与调控血管生成的分子机制和相关信号通路。

## 1 肿瘤微环境中 MSCs 与内皮细胞的相互作用

### 1.1 MSCs 在肿瘤组织中的分布和招募

MSCs 作为成体干细胞具有高度自我更新能力和多向分化潜能。目前,临床分离的 MSCs 主要来源于骨髓、脂肪组织和脐带。这些 MSCs 不仅具有

免疫调节能力,还具备肿瘤归巢特性,对肿瘤的发生和发展具有特殊意义。越来越多的证据表明, MSCs 具有向肿瘤部位迁移的固有亲和力,它们能够通过血液循环或局部化迁移至肿瘤部位,参与调节与肿瘤相关的多种生物学过程,包括肿瘤进展、血管改变和上皮-间充质转化等<sup>[3]</sup>。在肿瘤微环境中, MSCs 的分布和招募机制涉及多个层面的细胞和分子调控,这在肿瘤生物学中具有复杂性和重要性。这些调控因素包括趋化因子、生长因子、EVs 中的生物活性分子等。

肿瘤组织常伴有慢性炎症,导致炎症因子的释放。这些炎症因子(如 IL-6、TNF- $\alpha$  等)可以作为信号,吸引 MSCs 向肿瘤部位迁移。肿瘤细胞和其他细胞在产生化学信号方面发挥作用,可能包括趋化因子和生长因子,是 MSCs 被招募的主要驱动力之一<sup>[4]</sup>。这些趋化因子包括趋化蛋白、血管内皮生长因子(VEGF)和基质金属蛋白酶(MMP)等,它们通过激活 MSCs 表面的趋化受体,如 C-X-C 趋化因子受体家族等,引导 MSCs 向肿瘤部位迁移。肿瘤组织中 MMP 活性升高,可以促使 MSCs 穿过基底膜,进入肿瘤组织。此外, MSCs 的迁移还受到肿瘤局部化学梯度、细胞黏附分子等多因素调控。

目前,普遍认为 MSCs 具有促肿瘤功能。一旦 MSCs 到达肿瘤部位,便可以通过与肿瘤细胞、免疫细胞、内皮细胞等相互作用,参与肿瘤血管生成、炎症反应和免疫调节等生物学过程。研究发现,

接受人脐带 MSCs 培养上清液刺激的甲状腺乳头状癌细胞,能诱导人脐静脉血管内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)血管形成改变<sup>[5]</sup>。

具备多向分化潜能的 MSCs,在受到肿瘤细胞释放的趋化因子和生长因子的调控下,会在肿瘤周围区域富集,并能在 VEGF 刺激下向内皮细胞转化。研究表明,人胎盘多能 MSCs 经诱导后展现出内皮细胞特有标志的显著增强,包括 CD31、CD34、VEGFR1 以及 VEGFR2 的表达水平显著提升<sup>[6-7]</sup>。这说明 MSCs 能够通过多种分子机制和信号转导途径向内皮细胞分化,从而促进肿瘤微环境中血管生成和稳定,促进肿瘤进展。

### 1.2 内皮细胞在肿瘤血管生成中的作用

肿瘤血管生成的复杂性在于多个细胞类型的协同作用,其中内皮细胞作为血管内腔的核心成分,扮演着极为重要的调控角色。在健康人中,血管和内皮细胞保持静止状态,很少被激活。基底膜和周细

胞包裹着内皮细胞,阻止内皮细胞迁移至新的部位;而在机体组织受到创伤、炎症或缺血缺氧时,内皮细胞被诱导形成分支<sup>[8-9]</sup>。首先,内皮细胞通过活跃的增殖和迁移,参与形成新的血管网络,以满足肿瘤组织对于氧气和营养的急迫需求;其次,内皮细胞的调控涉及对血管通透性的敏感调节,通常破坏血管间紧密连接使其呈现出增强的通透性,为肿瘤细胞通过血管壁扩散到周围组织创造了有利条件;内皮细胞的作用还进一步显现在其分泌生长因子和调控细胞黏附分子的能力上,这些分子直接参与肿瘤血管生成的信号调控网络。

通过与周围肿瘤细胞、MSCs 等作用,内皮细胞在肿瘤微环境中构建了一个高度动态的调控平台。来自 MSCs 的生长因子和 EVs 等调控因子直接影响周围细胞的生物学行为。内皮细胞积极响应其分泌的信号分子,对 MSCs 的功能调控形成反馈,引起细胞异常增殖和血管通透性改变,进而影响肿瘤血管结构和血液供应(表 1)。

表 1 间充质干细胞调控内皮细胞的关键调控因子及其作用机制

调控因子	受体	受体分布	功能	参考文献
VEGF	VEGFR-1(Flt-1) VEGFR-2(KDR/Flk-1)	内皮细胞表面	促进血管生成,增加血管通透性,促进内皮细胞生存和增殖	[10]
bFGF	FGFR	细胞膜	刺激内皮细胞增殖,血管形成,组织修复,神经发育	[11]
TGF- $\beta$	TGF- $\beta$ R I TGF- $\beta$ R II	细胞膜	细胞增殖抑制,炎症抑制,促进纤维细胞增殖和胶原合成,免疫调节	[12]
PDGF	PDGFR- $\alpha$ PDGFR- $\beta$	细胞膜	招募平滑肌细胞,招募成纤维细胞,参与血管壁形成和修复	[12]
Ang-1	Tie-2	内皮细胞表面	促进血管稳定性,抑制血管通透性,抑制炎症反应	[13]
Ang-2	Tie-2	内皮细胞表面	破坏内皮细胞稳定性,血管重塑,增加血管通透性,组织修复	[14]
HGF	c-Met	细胞膜	促进内皮细胞增殖,促进内皮细胞迁移和侵袭,组织修复和再生,抗凋亡作用	[15]
SDF-1	CXCR4 CXCR7	细胞膜	细胞趋化,干细胞迁移和归巢,促进内皮细胞迁移	[16]
IL-6	mIL-6R sIL-6R	细胞膜	免疫调节,细胞增殖,造血调节,急性炎症反应	[17]

VEGF:血管内皮生长因子;bFGF:碱性成纤维细胞生长因子;TGF- $\beta$ :转化生长因子 $\beta$ ;PDGF:血小板源性生长因子;Ang-1:血管生成素-1;Ang-2:血管生成素-2;HGF:肝细胞生长因子;SDF-1:基质细胞来源因子-1;IL-6:白细胞介素-6

### 1.3 MSCs 对内皮细胞增殖、迁移和管腔形成的调控

在肿瘤微环境中, MSCs 通过多种机制对内皮细

胞增殖、迁移和管腔形成发挥关键调控作用<sup>[18]</sup>。Zhang 等<sup>[19]</sup>通过 ki-67 免疫细胞化学、CCK-8 和 Transwell 实验发现,骨髓间充质干细胞(bone marrow

mesenchymal stem cells, BMSCs) 培养上清液具有促进 HUVECs 增殖和迁移的作用。同时,对小鼠大脑皮层蛋白质组的分析结果显示,在接受 MSCs 移植的组别中,与促血管生成相关的因子[如 MMP-3、MMP-9、胰岛素样生长因子结合蛋白-2 (IGFBP-2) 和 IGFBP-3],呈现显著高表达。这一研究结果揭示了 MSCs 对血管内皮细胞增殖的刺激作用,同时在大脑皮层水平进一步证实与促血管生成相关蛋白质因子的表达也有所增加。对血管内皮细胞增殖的刺激作用直接影响新血管形成,为肿瘤生长提供足够的氧气和营养供应。

其次, MSCs 通过释放 EVs 和直接细胞接触等方式影响内皮细胞迁移。研究发现, BMSCs 来源的外泌体具有促进 HUVECs 增殖、迁移和血管形成的能力,可能通过调控血管生成信号通路实现<sup>[20]</sup>。此外, MSCs 与内皮细胞之间的直接细胞接触通过分泌细胞黏附分子调节内皮细胞的细胞骨架和迁移相关信号通路,从而影响其迁移行为。最后, MSCs 分泌的血管生成因子具有诱导内皮细胞形成管腔结构的能力,进而促进血管稳定和成熟,其中涉及多个协同作用的信号通路。这一综合机制揭示了 MSCs 在肿瘤微环境中对内皮细胞功能的多层次调控,为深入理解肿瘤血管生成提供了重要线索。

## 2 影响肿瘤血管生成的调控因子

### 2.1 肿瘤微环境中生长因子的调节作用

在肿瘤微环境中,生长因子的协同作用直接影响内皮细胞与 MSCs 的功能和血管生成过程,这对于理解 MSCs 调节肿瘤血管生成机制具有重要意义。在支持干细胞自我更新和增殖过程中,特定细胞因子通过激活相应的信号通路发挥关键职能。Wnt5a 作为 Wnt 信号通路的关键组成部分,普遍认为是肿瘤干细胞干性调节的关键因子,能促使干细胞增殖并维持其干性状态<sup>[21]</sup>。Notch 信号通路的激活与干细胞自我更新和多向分化紧密相连。Notch 配体(如 DLL4)通过与 Notch 受体结合,精确调节 MSCs 的基因表达,从而影响其分化方向<sup>[22-23]</sup>。

VEGF-A 作为最经典和重要的血管生成促进因子之一,由肿瘤细胞和 MSCs 大量产生,通过结合内皮细胞表面的 VEGF 受体,激活内皮细胞增殖和迁移,推动新血管形成。在乳腺癌和前列腺癌中, MSCs 上调 VEGF 等血管生成因子的表达水平,促进

肿瘤血管网络构建与扩张<sup>[24]</sup>。另一常见的血管生成调控因子是碱性成纤维细胞生长因子(bFGF),可刺激内皮细胞增殖和血管结构形成<sup>[25]</sup>。bFGF 与 VEGF 协同作用,推动血管生成过程。此外,血小板衍生生长因子也参与肿瘤微环境中血管生成的调控作用,诱导血管平滑肌细胞增殖,促进血管结构形成。

### 2.2 MSCs 来源的 EVs 在肿瘤微环境中的调节作用

EVs 是一类由细胞释放的膜包裹泡状结构,包括外泌体和微囊泡等。越来越多的证据表明,在肿瘤微环境中, MSCs 释放的 EVs 对于调节血管生成具有重要作用<sup>[26]</sup>。这些 EVs 包含大量血管生成因子,其中最显著的是 VEGF。MSCs 释放的 EVs 通过传递 VEGF、血管生成素-1(Ang-1)及其他血管生成因子提供了一个局部的生长因子库,刺激周围内皮细胞参与血管生成过程。这种促进作用对于支持肿瘤生长和供血至关重要。

除了蛋白质因子外, EVs 还含有丰富的 miRNA<sup>[27]</sup>。这些 miRNA 可以通过转运至目标细胞,调控血管生成信号和基因表达水平。研究者发现,来自健康人脂肪组织的 MSCs 小细胞外囊泡(MSC-sEV)能够修复衰老内皮细胞,并在体内和体外实验证实了其对血管生成和迁移功能的促进作用<sup>[28]</sup>。miRNA 微阵列分析揭示, MSC-sEV 中富含的 miR-146a 通过减轻内皮细胞的衰老状态,刺激血管生成。另外, Heo 等<sup>[29]</sup>筛选出人脂肪来源的 MSCs 释放的 EVs 中, miR-132 和 miR-146a 能够促进内皮细胞的增殖活性和管状结构的形成。此外,人脐带 MSCs 来源的 EVs 中的 miR-320 能够负调控人脑微血管内皮细胞,促进细胞增殖活力、迁移和小管形成<sup>[30]</sup>;人缺氧嗅黏膜 MSCs 来源的 EVs 利用 miR-612 促进人脑微血管内皮细胞增殖、迁移和血管生成活性<sup>[31]</sup>。

尽管很多研究证实 MSCs 促进肿瘤微环境中血管生成,但不同来源的 MSCs 释放的外泌体在不同类型肿瘤中,血管形成调节作用不同。例如,来自 BMSCs 的外泌体通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)/缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )信号轴传递 miR-100 进入乳腺癌细胞,靶向 VEGF,降低其在肿瘤细胞中的表达水平,抑制血管生成和肿瘤进展<sup>[32]</sup>。王晨等<sup>[33]</sup>研究发现,人脐带 MSCs 来源的外泌体可被肝窦内皮细胞摄取,并显著抑制 TNF- $\alpha$  诱导的管腔形成及血管内皮细胞标志 CD34、Ang-2 的

表达。此外,通过缺氧预处理 HUVECs 来源的外泌体,可以有效地促进 MSCs 血管生成功能,并在短时间(2 h)内形成明显的管腔结构<sup>[34]</sup>。这些发现强调了 EVs 作为 MSCs 与内皮细胞相互作用的关键媒介,为理解其在血管生成过程中的作用机制提供了重要线索。

### 3 MSCs 调控内皮细胞的分子机制与信号通路

#### 3.1 MSCs 与内皮细胞作用相关转录因子

转录因子在 MSCs 与内皮细胞相互作用中发挥重要的调控作用,影响细胞的基因表达和功能。例如,在缺血缺氧条件下激活 HIF-1 $\alpha$ ,促使 MSCs 释放血管生成因子如 VEGF、Ang、bFGF 等,直接调控血管生成相关基因的表达,刺激内皮细胞的增殖和血管形成。TGF- $\beta$  是一个多功能生长因子,具有诱导 MSCs 向血管细胞分化的潜力。在肿瘤微环境中,TGF- $\beta$  的存在可导致 MSCs 定向分化为内皮细胞,从而促进血管生成<sup>[35-36]</sup>。TGF- $\beta$  还可以调节 MSCs 产生和释放血管生成因子,影响 MSCs 与周围细胞之间相互作用,促使细胞外基质重塑,对于形成稳定的血管结构至关重要<sup>[37]</sup>。

一些转录因子如性别决定相关基因簇 2(Sox2)、八聚体结合转录因子 4(Oct4)、胚胎干细胞关键因子(Nanog)等参与了 MSCs 的自我更新和分化,并

可能调控其向内皮细胞的分化<sup>[38]</sup>。在内皮细胞中,ETS 家族和 KLF 家族等转录因子对其增殖、迁移和管腔结构形成等关键过程起着精确调控作用<sup>[39]</sup>。它们调节内皮细胞的功能,对血管生成和维持血管结构具有重要影响。这些转录因子通过调控基因的表达,影响 MSCs 与内皮细胞的相互作用、增殖、分化和血管生成等生物学过程,从而在维持血管健康和调节血管生成过程中发挥协同作用。

#### 3.2 调控因子与内皮细胞相互作用的特定信号通路

在调控因子与内皮细胞相互作用的领域,激活特定信号通路对于肿瘤血管生成至关重要(图 1)。首先,生长因子受体的激活是其中的关键机制。MSCs 已被证明通过缺氧增强机制促进血管生成。在肿瘤微环境的缺氧状态下,HIF-1 $\alpha$  促使 VEGF/VEGFR 结合刺激 PI3K/AKT 和 ERK/MAPK 等下游信号通路,推动内皮细胞功能改变,直接促进肿瘤新血管形成<sup>[40-41]</sup>。另外,bFGF 是一个重要的生长因子,在细胞增殖、分化和血管生成中发挥关键作用。bFGF 与细胞表面相应受体结合后,激活 PI3K/Akt 和 ERK/MAPK 通路,这两个通路参与调控内皮细胞增殖、分化和迁移,影响血管生成过程。

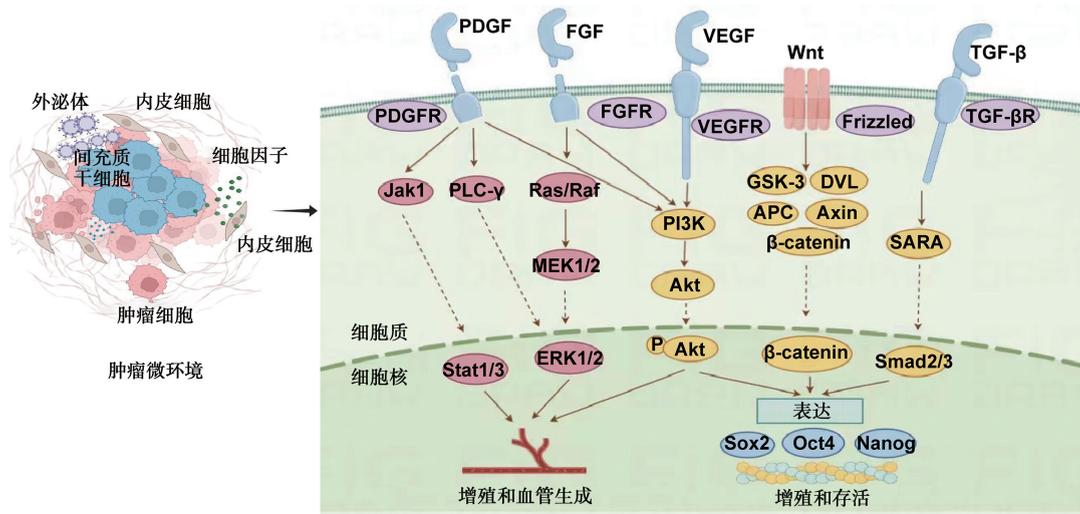


图 1 MSCs 来源的细胞因子和细胞外囊泡在肿瘤微环境中调控内皮细胞功能的相关信号通路

细胞外基质与细胞内信号传导通路在调控因子与内皮细胞的相互作用中不可或缺。整合素信号通路是一个重要的调控节点,通过细胞外基质与内皮细胞表面的整合素结合,激活局部黏着斑激酶(FAK)/类固醇受体共激活因子(Src)等分

子,影响内皮细胞迁移和形成血管结构<sup>[42]</sup>。调控因子通过与内皮细胞上 Notch 受体结合,活化 Notch 信号通路。被激活的 Notch 信号通路可以影响 MSCs 分化为血管细胞,并与内皮细胞作用,调控血管生成过程。这些调控机制对于血管生成的正常

进行至关重要,影响内皮细胞的命运和血管结构的形成。

在非小细胞肺癌和黑色素瘤中,Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路也参与了血管生成的调控网络<sup>[43-44]</sup>。Wnt 蛋白与其受体 Frizzled 结合激活该信号通路,影响内皮细胞增殖和血管形成能力,是肿瘤血管生成的重要调控机制之一<sup>[45]</sup>。

#### 4 总结与展望

总体而言,在肿瘤微环境中,MSCs 通过分泌生长因子、释放 EVs 等多种途径,直接或间接地参与调节肿瘤内皮细胞的增殖、迁移和血管形成,从而影响肿瘤生长和发展。然而,由于肿瘤的异质性和 MSCs 来源的多样性,MSCs 与内皮细胞的相互作用对肿瘤发展的影响呈现出多方面差异。

未来的研究可以重点深入解析 MSCs 与内皮细胞相互作用的分子机制和已知信号通路的上下游分子,特别是在不同类型肿瘤微环境中的调控。同时,对于 EVs 中生物活性分子的详细研究,以及其在调控内皮细胞功能和血管生成中的具体作用,提示将 MSCs 来源的 EVs 作为治疗的靶点或载体可能成为临床上的有益探索。另外,针对不同阶段的肿瘤发展,MSCs 可能表现出不同的调控模式,因此,更深入的时序和阶段性研究将有助于全面把握其在肿瘤血管生成中的作用。

#### [参考文献]

[1] Ahmadi M, Mahmoodi M, Shoaran M, et al. Harnessing normal and engineered mesenchymal stem cells derived exosomes for cancer therapy: opportunity and challenges[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22): 13974.

[2] Shang S, Zhuang K, Chen J, et al. A bioactive composite hydrogel dressing that promotes healing of both acute and chronic diabetic skin wounds [J]. *Bioact Mater*, 2024, 34: 298-310.

[3] Wu D, Liu Y, Liu X, et al. Heme oxygenase-1 gene modified human placental mesenchymal stem cells promote placental angiogenesis and spiral artery remodeling by improving the balance of angiogenic factors in vitro[J]. *Placenta*, 2020, 99: 70-77.

[4] Cai B, Lin D, Li Y, et al. N2-Polarized neutrophils guide bone mesenchymal stem cell recruitment and initiate bone regeneration: a missing piece of the bone regeneration puzzle[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(19): e2100584.

[5] 丁超,董利阳,郑婷婷,等. 人脐带间充质干细胞培

养上清液对甲状腺乳头状癌细胞诱导人静脉内皮细胞血管形成的影响[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2020, 30(3): 229-233, 238.

[6] Lee MY, Huang JP, Chen YY, et al. Angiogenesis in differentiated placental multipotent mesenchymal stromal cells is dependent on integrin  $\alpha_5\beta_1$  [J]. *PLoS One*, 2009, 4(10): e6913.

[7] Naji A, Eitoku M, Favier B, et al. Biological functions of mesenchymal stem cells and clinical implications[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(17): 3323-3348.

[8] Eelen G, Treps L, Li X, et al. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis updated[J]. *Circ Res*, 2020, 127(2): 310-329.

[9] Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease[J]. *Nat Med*, 2003, 9(6): 653-660.

[10] Du F, Liu M, Wang J, et al. Metformin coordinates with mesenchymal cells to promote VEGF-mediated angiogenesis in diabetic wound healing through Akt/mTOR activation[J]. *Metabolism*, 2023, 140: 155398.

[11] Wang P, Li J, Zhang C, et al. bFGF overexpression adipose derived mesenchymal stem cells improved the survival of pulmonary arterial endothelial cells via PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2019, 113: 87-94.

[12] Liang T, Zhu L, Gao W, et al. Coculture of endothelial progenitor cells and mesenchymal stem cells enhanced their proliferation and angiogenesis through PDGF and Notch signaling[J]. *FEBS Open Bio*, 2017, 7(11): 1722-1736.

[13] Hu X, Ning X, Zhao Q, et al. Islet-1 mesenchymal stem cells-derived exosome-incorporated angiogenin-1 hydrogel for enhanced acute myocardial infarction therapy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(32): 36289-36303.

[14] Liu J, Yan Z, Yang F, et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells accelerate cutaneous wound healing by enhancing angiogenesis through delivering angiopoietin-2 [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2021, 17(2): 305-317.

[15] Wang H, Zheng R, Chen Q, et al. Mesenchymal stem cells microvesicles stabilize endothelial barrier function partly mediated by hepatocyte growth factor (HGF) [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 211.

[16] Wang X, Jiang H, Guo L, et al. SDF-1 secreted by mesenchymal stem cells promotes the migration of endothelial progenitor cells via CXCR4/PI3K/AKT pathway[J]. *J Mol Histol*, 2021, 52(6): 1155-1164.

[17] Liu C, Xu Y, Lu Y, et al. Mesenchymal stromal cells

- pretreated with proinflammatory cytokines enhance skin wound healing via IL-6-dependent M2 polarization [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 414.
- [18] Zhang Y, Jiao Z, Wang S. Bone marrow mesenchymal stem cells release miR-378a-5p-carried extracellular vesicles to alleviate rheumatoid arthritis [J]. *J Innate Immun*, 2023, 15(1): 893-910.
- [19] Zhang X, Huang Y, Liu Y, et al. Local transplantation of mesenchymal stem cells improves encephalo-myosynangiosis-mediated collateral neovascularization in chronic brain ischemia [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 233.
- [20] Huang Y, He B, Wang L, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes promote rotator cuff tendon-bone healing by promoting angiogenesis and regulating M1 macrophages in rats [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 496.
- [21] Katoh M, Katoh M. WNT signaling and cancer stemness [J]. *Essays Biochem*, 2022, 66(4): 319-331.
- [22] Wang H, Bi X, Zhang R, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell facilitate hematopoietic stem cell proliferation via the Jagged-1/Notch-1/Hes signaling pathway [J]. *Stem Cells Int*, 2023, 2023: 1068405.
- [23] Li ZX, Chen JX, Zheng ZJ, et al. TGF- $\beta$ 1 promotes human breast cancer angiogenesis and malignant behavior by regulating endothelial-mesenchymal transition [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1051148.
- [24] Zhang T, Lee YW, Rui YF, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells promote growth and angiogenesis of breast and prostate tumors [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2013, 4(3): 70.
- [25] Avolio E, Katare R, Thomas AC, et al. Cardiac pericyte reprogramming by MEK inhibition promotes arteriogenesis and angiogenesis of the ischemic heart [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(10): e152308.
- [26] Bhaskara M, Anjorin O, Wang M. Mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNAs in cardiac regeneration [J]. *Cells*, 2023, 12(24): 2815.
- [27] Dong J, Wu B, Tian W. Exosomes derived from hypoxia-preconditioned mesenchymal stem cells (hypoMSCs-Exo): advantages in disease treatment [J]. *Cell Tissue Res*, 2023, 392(3): 621-629.
- [28] Xiao X, Xu M, Yu H, et al. Mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles mitigate oxidative stress-induced senescence in endothelial cells via regulation of miR-146a/Src [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 354.
- [29] Heo JS, Kim S. Human adipose mesenchymal stem cells modulate inflammation and angiogenesis through exosomes [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 2776.
- [30] Feng J, He W, Xia J, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells-derived exosomal circDLGAP4 promotes angiogenesis after cerebral ischemia-reperfusion injury by regulating miR-320/KLF5 axis [J]. *FASEB J*, 2023, 37(3): e22733.
- [31] Ge L, Xun C, Li W, et al. Extracellular vesicles derived from hypoxia-preconditioned olfactory mucosa mesenchymal stem cells enhance angiogenesis via miR-612 [J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 380.
- [32] Pakravan K, Babashah S, Sadeghizadeh M, et al. MicroRNA-100 shuttled by mesenchymal stem cell-derived exosomes suppresses *in vitro* angiogenesis through modulating the mTOR/HIF-1 $\alpha$ /VEGF signaling axis in breast cancer cells [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2017, 40(5): 457-470.
- [33] 王晨, 王岩金, 杨馥吉, 等. 人脐带间质干细胞来源的外泌体抑制肝窦内皮细胞毛细血管样改变 [J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2022, 32(5): 376-384.
- [34] Li L, Mu J, Zhang Y, et al. Stimulation by exosomes from hypoxia preconditioned human umbilical vein endothelial cells facilitates mesenchymal stem cells angiogenic function for spinal cord repair [J]. *ACS Nano*, 2022, 16(7): 10811-10823.
- [35] Ljubimov AV, Saghizadeh M. Progress in corneal wound healing [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2015, 49: 17-45.
- [36] Zhu X, Wang Y, Soaita I, et al. Acetate controls endothelial-to-mesenchymal transition [J]. *Cell Metab*, 2023, 35(7): 1163-1178. e10.
- [37] Ryu Y, Hwang JS, Bo Noh K, et al. Adipose mesenchymal stem cell-derived exosomes promote the regeneration of corneal endothelium through ameliorating senescence [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023, 64(13): 29.
- [38] Pitrone M, Pizzolanti G, Coppola A, et al. Knockdown of NANOG reduces cell proliferation and induces G0/G1 cell cycle arrest in human adipose stem cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(10): 2580.
- [39] Ervin EH, French R, Chang CH, et al. Inside the stemness engine: mechanistic links between deregulated transcription factors and stemness in cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 87: 48-83.
- [40] Gao W, He R, Ren J, et al. Exosomal HMGB1 derived from hypoxia-conditioned bone marrow mesenchymal stem cells increases angiogenesis via the JNK/HIF-1 $\alpha$  pathway [J]. *FEBS Open Bio*, 2021, 11(5): 1364-

1373.

- [41] Han Y, Ren J, Bai Y, et al. Exosomes from hypoxia-treated human adipose-derived mesenchymal stem cells enhance angiogenesis through VEGF/VEGF-R[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2019, 109: 59–68.
- [42] Slack RJ, Macdonald SJF, Roper JA, et al. Emerging therapeutic opportunities for integrin inhibitors[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(1): 60–78.
- [43] Huang WC, Kuo KT, Adebayo BO, et al. Garcinol inhibits cancer stem cell-like phenotype via suppression of the Wnt/ $\beta$ -catenin/STAT3 axis signalling pathway in human non-small cell lung carcinomas [J]. *J Nutr*

Biochem, 2018, 54: 140–150.

- [44] Ekström EJ, Bergenfelz C, von Bülow V, et al. WNT5A induces release of exosomes containing pro-angiogenic and immunosuppressive factors from malignant melanoma cells[J]. *Mol Cancer*, 2014, 13: 88.
- [45] Bats ML, Peghaire C, Delobel V, et al. Wnt/frizzled signaling in endothelium: a major player in blood-retinal- and blood-brain-barrier integrity [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2022, 12(4): a041219.

[收稿日期] 2024-02-28 [编辑] 郭欣

(上接第 78 页)

- [8] Li D, Huang X, Rao H, et al. *Klebsiella pneumoniae* bacteremia mortality: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1157010.
- [9] Chen J, Hu Q, Zhou P, et al. Ceftazidime-avibactam versus polymyxins in treating patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: a systematic review and meta-analysis[J]. *Infection*, 2024, 52(1): 19–28.
- [10] Shirley M. Ceftazidime-avibactam: A review in the treatment of serious gram-negative bacterial infections[J]. *Drugs*, 2018, 78(6): 675–692.
- [11] Shields RK, Nguyen MH, Chen L, et al. Ceftazidime-avibactam is superior to other treatment regimens against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(8): e00883–17.
- [12] Zhao X, Li S, Zhang Y, et al. Ceftazidime-avibactam-based combination therapy for hospital-acquired central nervous system infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2023, 61(5): 106777.
- [13] Fang J, Li H, Zhang M, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam versus polymyxin B and risk factors affecting clinical outcomes in patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections a retrospective study[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 780940.
- [14] Zheng G, Cai J, Zhang L, et al. Ceftazidime/avibactam-based versus polymyxin B-based therapeutic regimens for the treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection in critically ill patients: A retrospective cohort study[J]. *Infect Dis Ther*, 2022,

11(5): 1917–1934.

- [15] Bhattacharyya S, Darby RR, Raibagkar P, et al. Antibiotic-associated encephalopathy [J]. *Neurology*, 2016, 86(10): 963–971.
- [16] Qian ET, Casey JD, Wright A, et al. Cefepime vs piperacillin-tazobactam in adults hospitalized with acute infection: the ACORN randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2023, 330(16): 1557–1567.
- [17] Mattappalil A, Mergenhagen KA. Neurotoxicity with antimicrobials in the elderly: a review [J]. *Clin Ther*, 2014, 36(11): 1489–1511.e1484.
- [18] Boschung-Pasquier L, Atkinson A, Kastner LK, et al. Cefepime neurotoxicity: thresholds and risk factors. A retrospective cohort study [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26(3): 333–339.
- [19] Pingue V, Penati R, Nardone A, et al. Ceftazidime/avibactam neurotoxicity in an adult patient with normal renal function[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2020, S1198-743X(20)30727-8.
- [20] Vanneste D, Gijzen M, Maertens J, et al. Ceftazidime-related neurotoxicity in a patient with renal impairment: a case report and literature review [J]. *Infection*, 2024, 52(3): 1113–1123.
- [21] Huang Q, Li J, Huang N, et al. Clinical characteristics and outcomes of antibiotic-associated encephalopathy in patients with end-stage kidney disease [J]. *Ren Fail*, 2022, 44(1): 1708–1716.
- [22] 赵锦锦, 张菁. 头孢他啶-阿维巴坦药品说明书[J]. *国外医药(抗生素分册)*, 2019, 40(2): 115–127.

[收稿日期] 2024-08-06 [编辑] 刘星星