

间充质干细胞与免疫调节关系及其在肝癌治疗中的意义和潜在价值

农耀斌 黄鸿娜 黄晶晶 杨树栋 董芷辛 陈绮华 周伟

【摘要】 肝癌是临床上常见的一种恶性肿瘤,发病率、复发率和死亡率逐年升高。间充质干细胞(MSC)可在肿瘤微环境与多细胞联系,在肝癌进展中起着至关重要的作用。目前研究证实,MSC 与免疫调节存在一定联系,且对于肝细胞癌(HCC)有潜在应用价值,与以往研究不同的是,在联合免疫靶向及多种现代化方式治疗方面中,有着可逆转耐药性、高效率、提高放射治疗潜力及安全性。在肝癌发展的肿瘤微环境中相互作用,免疫细胞调节促进肿瘤免疫逃逸、转移与复发, MSC 通过细胞-细胞相互作用或产生可溶性因子介导,其在临床上具有指导意义。本文对免疫调节在肝癌中的作用,以及 MSC 与免疫调节的关系、MSC 在肝癌治疗中的潜在价值及 MSC 的 HCC 疗法进行综述,并为肝癌的诊疗、药物研发拓展思路。

【关键词】 间充质干细胞;免疫调节;肝细胞癌

肝癌是多种因素所致的恶性肿瘤,临床上肝脏的严重损害会导致肝癌的发生、转移、复发、化学治疗耐药性和预后不良。尽管肝切除、介入治疗技术在不断革新,其治疗手段依旧存在一定局限性,目前仍在积极探索特效治疗药物。近年来,随着大量学者对其深入研究,在炎症损伤、免疫信号调节、细胞因子之间取得重大成果。但是,肝癌存在高发、转移等特性,以及耐药性等临床问题,缺少“中轴”介导调节。目前研究发现,间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)与免疫调节关系在肝癌中可充当介导程序,可推动肝癌的治疗进展和并有潜在应用价值。

一、免疫调节在肝癌中作用

肝脏是代谢和免疫调节的中心器官。肝肿瘤进展中,免疫抑制性和细胞异质性在肿瘤微环境是相互独立又协同的驱动因素,也是治疗耐药性的基础。肝癌干细胞(cancer stem cells, CSC)和肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中浸润免疫细胞群在细胞内和细胞外的机制之间相互通信是当前的研究热点。MSC 来源的细胞外囊泡(extracellular vesicles, EV)可以影响先天免疫和适应性,在免疫调节中表现出免疫调节功能并发挥作用。此外,非实质细胞[如肝正弦内皮细胞(hepatic sinusoidal endothelial cells, LSEC)、肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)和大量的免疫细胞(如单核细胞、巨噬细胞等),在肝癌中可重新编程免疫反应以促进肿瘤免疫逃逸、转移和复发的信号传导程序,同时还可调节 CSC 免疫监测的靶向。以下以肝癌发生时先天性免疫和适应性免疫叙述免疫调节过程。

(一)先天性免疫 肝脏先天免疫系统由多种细胞成分调节而成,包括库普弗细胞(Kupffer cells, KC)、树突状细胞(dendritic cells, DC)、自然杀伤(natural killer cells, NK)细胞、自然杀伤 T(natural killer T cells, NKT)细胞和 LSEC。在肝癌炎症期间, KC 会吞噬致病物质并释放大细胞因子和其他产物,随着急性期蛋白质(acute phase protein, APP)的增加而引发急性炎症。CSC 与免疫相互作用在肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)下进行。组织驻留巨噬细胞在胚胎发育过程中,通过建立不同的表达程序,设定多样化的特定环境线索,并根据其解剖位置执行特殊功能来维持器官稳态^[1]。已有研究证实,组织驻留巨噬细胞是成体干细胞生态位的组成部分,这为 CSC 机制稳态利用增加可能性^[2]。巨噬细胞和调节性 T 细胞通过 CSF1R 阻断减少靶向巨噬细胞,与肠隐窝中 IgR5 干细胞的数量有关^[3],而 CD169 巨噬细胞则是作用于骨髓壁龛内的 MSC 干扰造血干细胞在器官内的存留时间^[4]。在体外,巨噬细胞分为促炎性 M1 和免疫抑制性 M2 表型,因时间和空间的变化, TAM 存在多种激活状态的可能^[5,6]。总的来说,这是由 TME 的进化需求及原肿瘤巨噬细胞群的来源决定的。

DC 通过交叉呈递肿瘤抗原,在启动 T 细胞介导的抗肿瘤免疫反应方面起着至关重要的作用。肝脏中的 DC 亚群表型自然杀伤性 DC,在肝癌肿瘤细胞中通过限制癌细胞运输阻止成熟,并诱导生殖细胞亚型的分化来限制 DC 的抗肿瘤特性^[7]。此外,由单核细胞衍生的 DC 对调节性 CD4 T 细胞群可

基金项目:广西省级自然科学基金支持项目(2022GXNSFBA035485;2022GXNSFAA035460);国家自然科学基金支持项目(81760845);桂派中医药传承创新团队-疑难重症中医诊疗研究团队(2022A001);广西高校中青年骨干教师基础能力提升项目(2019KY0313);壮医立体综合疗法防治类风湿关节炎诊疗规范研究(2017YFC1704004);国家中医临床研究基地;广西名中医史伟工作室;广西高发传染病中西医结合转化医学重点实验室

作者单位:537100 贵港 广西医科大学第八附属医院中医科(农耀斌,陈绮华,周伟);530022 南宁 广西中医药大学第一附属医院中医内科教研室(黄鸿娜),仙葫院区脾胃肝病科(黄晶晶),呼吸内科(杨树栋),仙葫院区肿瘤科二区(董芷辛)

通信作者:黄晶晶;Email:55869563@qq.com

重编程介导,表明在肝肿瘤中,DC 与其他免疫细胞群的下游有相互作用^[8]。在小鼠模型中研究发现,用富含 CSC 培养的小鼠癌细胞系裂解物脉冲表达的 DC 比用本体肿瘤细胞脉冲的 DC 会产生更好的免疫反应^[9]。

骨髓细胞和浆细胞样亚群均可启动先天免疫应答。髓系源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)来源于未成熟的骨髓细胞,其作用在肝恶性肿瘤中可扩张并浸润肿瘤,还可抑制抗肿瘤免疫反应并限制抗癌治疗的疗效^[10]。肿瘤相关中性粒细胞(tumor associated neutrophils, TAN)是与多形核 MDSC 密切相关的细胞类型。有研究表明, TAN 可以通过上调核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)来分泌转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)和骨形态发生蛋白-2(bone morphogenetic protein 2, BMP-2)来重新编程肝癌细胞,此过程可获得干细胞的功能性和表型特征^[11],表明 MDSC 和 TAN 是支持 CSC 并成为肝癌免疫治疗的靶标。在肝癌炎症期间, NK 细胞募集通过从 KC 或 LSEC 表达的趋化因子和分泌细胞因子[如 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)],直接杀死靶细胞,如肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)^[12]。NKT 细胞能够识别 CD1d 呈递的脂质抗原,然后释放 Th1[如 IFN- γ 、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)], Th2[如白细胞介素(interleukin, IL)-4、IL-5、IL-10]或 Th17(如 IL-17、IL-22)细胞因子,并激活其他先天免疫细胞和适应性 T 细胞,从而阻止肝癌进展^[13]。LSEC 是肝脏中最常见的非实质细胞,它形成于正弦皮层的血管壁,具有开放的开窗且缺乏基底膜。与其他内皮细胞不同的是, LSEC 高度表达清道夫受体和甘露糖受体中具有很强的内吞能力^[14]。因此, LSEC 可以直接摄入肝炎病毒,预防肝癌进一步恶化。

(一)适应性免疫 适应性免疫在控制肝癌炎症方面起着至关重要的作用。幼稚的 T 细胞由抗原呈递细胞(antigen presenting cell, APC)引发(如 KC 和 DC),增殖并分化成效应细胞。在免疫调节中, T 细胞和 B 细胞是重要组成部分,在抗原特异性免疫反应中发挥重大作用。胶质母细胞瘤干细胞来源于 CD133,其分泌的 TGF- β 可限制 NKG2D 在外周血单核细胞上的表达^[15]。CSC 可抑制 NK 细胞活性,通过释放 EV 来减少胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)和 Akt 信号传导而抑制或逃避的抗肝肿瘤 T 细胞,并下调主要组织相容性复合物和相关表达调节^[16]。T 细胞根据其表型和功能分为 CD4 T 细胞、CD8 T 细胞和 $\gamma\delta$ -T 细胞,这三种类型细胞除具有吞噬和肿瘤杀伤作用外,还在肝癌中起到免疫调节作用^[17,18]。此外,还有多种细胞在免疫调节 TME、衰老、肥胖和饮食、治疗耐药性等因素中与肝癌息息相关。

总之,在肝癌中不免存在肝损伤性炎症,但肝脏中存在免疫耐受性,可防止不必要的炎症反应从而加重肝癌进展。因此,当肝癌发生时,肝脏可以迅速发生免疫反应活跃状态对炎症进行调节。这种免疫调节涉及来源于 MSC 的巨噬细胞和 DC 等多种免疫细胞的功能多样性、不同类型的 T 细胞亚群(如 Th17 和 Treg)的比例,以及促炎和抗炎细胞因子之间的平

衡及其他免疫相关因素。

二、MSC 与免疫调节关系

MSC 在肝癌中可调节免疫细胞迁移,其表达的趋化因子和受体可促进免疫反应维持体内稳态。实验表明, TLR 配体或细菌感染时, MSC 分泌 CCL2 诱导单核细胞迁移到循环中,这增强了对细菌感染的抵抗力^[19]。MSC 趋化性在 Fas 配体中可促进肝癌细胞凋亡,从而减少治疗自身免疫性疾病^[20]。在肝癌的进程中,炎症所致肝损伤是免疫细胞诱导的关键,而 MSC 正是通过细胞相互作用或产生可溶性因子介导反应并阻碍肝癌进一步进展。

在小鼠模型中注射 MSC 刺激研究显示, MHC II 的分化比 CD80 和 CD86 而言,可分化出高致癌 DC,表明 DC 通过抑制炎症性 T 细胞(包括 Th1 细胞)的活性和分化帮助改善肝癌中的炎症损伤^[21]。MSC 在肝癌中调节巨噬细胞的 M1/M2 轴中起至关重要的作用。实验表明, Ly6C 巨噬细胞产生各种因子(包括细胞因子、趋化因子)激活 HSC 并抑制 HSC 功能,通过产生和分泌 TNF、MMP 12 及 MMP 13 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)凋亡来调节肝癌细胞凋亡^[22]。有学者研究发现,骨髓 MSC(bone marrow MSC, BM-MSC)移植在肝癌的小鼠中通过抑制 Ly6C,间接阻止 HSC 的激活,可明显降低血清丙氨酸氨基转移酶(alanine amino-transferase, ALT)的水平,并减少了致癌细胞的因子[如 IL-1 β 、TNF- α 、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)等],阻碍了肝癌的进程^[23]。中性粒细胞在血液中最丰富,并作为第一个白细胞到达肝癌损伤部位。肝癌严重程度与肝组织中嗜中性粒细胞的数量直接相关, CXC 趋化因子受体 2(CXC-chemokine receptor 2, CXCR2)是中性粒细胞募集中最重要的趋化因子之一。在模型大鼠实验中注射 MSC 后,从大鼠肝癌中分离出的嗜中性粒细胞表达显著降低,这些中性粒细胞中的 p38 MAPK 磷酸化是细胞表面 CXCR2 表达降低的主要原因,可见 p38 MAPK 磷酸化酶抑制降低了 MSC 的治疗潜力,而肝脏巨噬细胞是产生 CXCL2 和中性粒细胞募集的主要来源,因此可通过抑制 NF- κ B p65 磷酸化减少肝巨噬细胞 CXCL2 的产生和表达,从而应用于 MSC 治疗^[24]。另外, MSC 在治疗肝癌中可以抑制 CD4 T 细胞的活化和迁移。在经 MSC 处理的肝癌小鼠中显示,有不同标记物的 TCD4 细胞表达中 TCD4⁺ 细胞活化, CD69、CD44 在 MSC 治疗的小鼠中表达随之降低^[25]。在研究 MSC 对产生 IL-17 细胞的影响中发现, Treg/TH17 不平衡与许多肝癌疾病有关。在 MSC 治疗肝癌模型小鼠肝组织中评估肝癌组织损伤显示,致癌组织中染色区域的大小显著减少^[26]。NKT17/NKTreg 轴也参与肝癌发病机制,肝癌细胞中大多数会产生 IL17 细胞(NKT 细胞)。Neda Milosavljevic 等^[27]研究发现,肝脏 NKT 细胞的体外共培养中也从体内研究中证实, MSC 通过调节 NKT17/NKTreg 轴减少有害的炎症反应同时也改善了肝癌,可见 MSC 通过降低肝脏 NKT17 细胞的细胞毒性,并以 IDO 依赖性方式产生炎症细胞因子的能力来防止肝癌进展^[27]。

综上所述, MSC 与免疫调节是通过以下 3 种机制发挥作用: ①免疫系统反应的调节; ②增殖诱导/细胞凋亡抑制; ③肝癌进展中炎症及纤维化的减少。

三、MSC 在肝癌机制中的意义

(一) MSC 促进 HCC 进展的机制 在 HCC 的进展中, 人 MSC 通过激活 MAPK 途径来增加相关蛋白(Ki-67、pHH3、PCNA)的表达, 促进 HCC 的转移和生长。人 MSC(human MSC, hMSC)治疗试验显示, NK 细胞标志物 CD56 表达降低、TNF- α 和 IL-6 表达增加, 也有助于肿瘤生长和转移^[28]。当 MSC 被肿瘤细胞诱导进化成肿瘤相关的 MSC 并暴露在 HCC 条件培养基时, 通过增强糖酵解人脂肪来源 MSC(hAD-MSC)阻断细胞周期和激活线粒体凋亡来抑制细胞增殖^[29]。MSC 和 HCC 之间的 Wnt/ β -catenin 信号通路表明, lncRNA-MUF 与 ANXA2 和 miR-34a 的相互作用可促进 HCC 的生物学功能, 从而促进 HCC 的恶性发展^[30]。相关研究发现, 恶性 HCC 细胞可能由 BM-MSC 通过 AQP1 参与引导至 TME 中引起^[31], 可见 HCC 的进展中人 MSC 有着促进作用。

(二) MSC 抑制 HCC 进展的机制 目前, 脐带 MSC(UC-MSC)在 HCC 的启动和发展中起抑制作用。相关研究表明, UC-MSC 和 UC-MSC-CM 在肝肿瘤中通过氧化应激水平, 在 hUC-MSC 外泌体(hUC-MSC-Ex)的作用降低, 抑制了 CCl₄ 诱导的肝肿瘤生长, 起到了减小炎症浸润及肿瘤大小的作用, 从而抑制 HCC 细胞迁移、生长、转移和血管生成^[32]。此外, UC-MSC 还可以通过下调 Survivin、AFP 和 Bcl-2 来抑制肝癌细胞的生长和相关信号通路加速了细胞凋亡^[33]。有学者证实, MSC 可以通过 Notch1、NF- κ B、TGF- β 、Akt 等多种信号通路对 HCC 增殖进行负调节^[34]。在人羊膜 MSC(hAMSC)中分泌多种细胞因子(DKK-3、DKK-1、IGFBP-3), 可通过阻断相关信号通路(Wnt/ β -catenin、IGF-1R/PI3K/Akt)抑制肝癌细胞增殖^[35]。人经血源性干细胞(MenSC)也可调控肝癌细胞增殖^[36], 这体现了抗炎可在肿瘤治疗中起抑制作用。

四、MSC 在肝癌中的潜在应用价值

(一) MSC 的肝细胞应用 MSC 能够归巢到 TME。HCC 细胞可提高 MSC 的迁移能力, 因此 MSC 成为肝癌靶向治疗的理想载体^[37]。与单独抗癌药物相比, MSC 协同联合治疗有着特异性、逆转耐药性、高效率、提高放射治疗潜力及安全性的特点。

(二) MSC 和索拉非尼的联合治疗 研究报道, 与单独使用索拉非尼相比, 索拉非尼联合 MSC 治疗肝癌时, MSC 降低了 IL-1, 增加了 TNF- α 及抑制因子 IL-10 等因子水平, 引起 HCC 细胞凋亡并减弱肿瘤细胞增殖^[38]。在索拉非尼耐药性肝癌细胞中, siGRP78 修饰的 MSC-Ex 由 GRP78 表达, 同时是治疗 HCC 细胞中(索拉非尼联合治疗)的靶点^[39]。可见, 联合靶点治疗可削弱癌细胞生长和侵袭, 从而逆转索拉非尼耐药性。

(三) MSC 和阿霉素的联合治疗 在基因工程中 sFlt1 是一种 VEGF 抑制剂, 可破坏血管的生成。sFlt1 由 MSC 分泌, 在 HCC 中起抗血管生成并阻碍肿瘤生长作用。经体内试验验

证, 连续低剂量阿霉素和联合治疗 sFlt1 基因工程 MSC 可诱导肝癌细胞凋亡^[40]。来自 MSC 的外泌体具有肿瘤抑制作用。有学者研究发现, HCC 中 mir-199a 修饰的脂肪组织在阿霉素敏感性中通过 mTOR 途径衍生的 MSC-Ex 加强^[41]。由此可见, MSC 和阿霉素的联合治疗可增强治疗肝癌作用。

(四) MSC 与放射治疗的联合治疗 AD-MSC 可以增强肝癌放射治疗能力。相关研究发现, AD-MSC 通过抑制 IFITM1 基因表达, 下调 STAT3 和 MMP, 上调 P53 和半链酶, 从而破坏肝肿瘤迁移、生长及侵袭的能力, 增强了肿瘤放射治疗效果^[42]。在皮下 HuH7 肿瘤生物学靶向 NIS 转基因表达中, 通过应用 SMAD-NIS-MSC 后注射¹³¹I, 在 TGF- β 1 诱导下 SMAD 启动可达到延迟肿瘤生长效果^[43]。这体现出 MSC 在辅助放射治疗方面的价值。

(五) 基因改造 MSC 的治疗 Apoptin 是来自鸡传染性贫血病毒病的一种蛋白质, 具体指识别溶解癌细胞的能力。它在基因治疗中可修饰腺病毒载体, 具有低毒性和高转移性特点。肝癌细胞通过凋亡素修饰的 CM 和 MSC 依赖性剂量可抑制增殖^[44]。研究发现, GPC3-ENG MSC 可定向 T 细胞到达 GPC3 肿瘤细胞中表达 CD80 和 4-1BBL, 从而激活抗原依赖性产生 IL-2, 促进 T 细胞增殖并杀灭 GPC3 肿瘤细胞^[45]。有学者研究发现, NK4 在 HGF/c-Met 通路抑制肝肿瘤血管生成, 还可限制 HGF 诱导肝肿瘤细胞侵袭、转移和生长^[46]。由此表明, MSC 在肝癌靶向治疗中 HMGA1 和 BYSL 成为转基因新潜在靶标^[47]。这体现出基因改造 MSC 在肝癌未来治疗中的潜力。

(六) 其他治疗 MSC 介导的溶瘤病毒可以增强抗肝癌的功效。oAd 由 MSC 归巢至肿瘤中积累, 病毒颗粒随血液中循环时间延长, 从而减少肝脏毒性来提高安全性, 且通过大量病毒复制推进 MSC 的消除^[48]。有学者研究表明, HCC 中褪黑激素可通过消除炎症、氧化应激和诱导细胞凋亡等在 MSC 中实现最大化治疗, 改善肝功能和肝实质的恢复^[49]。

综上, MSC 在 HCC 潜在应用价值巨大, MSC 与多种靶向药物联合治疗可提高治疗 HCC 的疗效, 在阻碍 HCC 进展方面取得较大的进步。因此, 探索阻断 HCC 靶向治疗中 MSC 的恶性转化和肿瘤促进是 MSC 治疗 HCC 的关键及潜在价值。

五、总结与展望

肝癌是临床上常见的一种恶性肿瘤, 发病率逐年升高, 存在术后复发率及转移率仍较高的特点。本文简要综述 MSC 参与免疫调节影响肝癌的发生和发展, 并能改善肝功能。免疫调节在肝癌中发挥重新编程免疫反应, 以促进肿瘤免疫逃逸、转移和复发的信号传导程序, 同时 MSC 可调节免疫细胞迁移, 促进免疫反应维持体内稳态。虽然 MSC 与免疫调节共同在肝癌进展的机制中调控, 如单核细胞和巨噬细胞、肿瘤相关的嗜中性粒细胞、淋巴细胞及多种分子信号通路, 产生抑制或促进作用。但是, MSC 与免疫调节在肝癌的发展仍有诸多不明之处, 因此在 MSC 的 HCC 治疗中需更加谨慎, 并致力于揭示 MSC 对 HCC 的双向作用机制, 未来我们仍需进一步揭示 MSC 迁移的分子机制, 以提高靶向治疗的募集效率和有效性。临床上报

道,组织衍生的 MSC 及 MSC 衍生外泌体对肝癌有着特异作用,为此 MSC 与浸润免疫细胞之间的相互作用及外泌体对肝癌治疗是我们未来临床研究的潜在方向,基因改造 MSC 治疗肝癌是未来最具潜力的新方向。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Mass E, Ballesteros I, Farlik M, et al. Specification of tissue-resident macrophages during organogenesis[J]. *Science*, 2016, 353(6304):aaf4238.
- [2] Hide T, Komohara Y, Miyasato Y, et al. Oligodendrocyte progenitor cells and macrophages/microglia produce glioma stem cell niches at the tumor border[J]. *EBioMedicine*, 2018, 30: 94-104.
- [3] Naik S, Larsen S B, Cowley C J, et al. Two to tango: dialog between immunity and stem cells in health and disease[J]. *Cell*, 2018, 175(4): 908-920.
- [4] Sehgal A, Donaldson D S, Pridans C, et al. The role of CSF1R-dependent macrophages in control of the intestinal stem-cell niche[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1272.
- [5] Huang Y K, Wang M, Sun Y, et al. Macrophage spatial heterogeneity in gastric cancer defined by multiplex immunohistochemistry[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3928.
- [6] Cassetta L, Fragkogianni S, Sims A H, et al. Human tumor-associated macrophage and monocyte transcriptional landscapes reveal cancer-specific reprogramming, biomarkers, and therapeutic targets[J]. *Cancer Cell*, 2019, 588-602. e10.
- [7] Engblom C, Pfirschke C, Pittet M J. The role of myeloid cells in cancer therapies[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 447-462.
- [8] Barilla R M, Diskin B, Caso R C, et al. Specialized dendritic cells induce tumor-promoting IL-10⁺ IL-17⁺ FoxP3neg regulatory CD4⁺ T cells in pancreatic carcinoma[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1424.
- [9] Ning N, Pan Q, Zheng F, et al. Cancer stem cell vaccination confers significant antitumor immunity[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(7): 1853-1864.
- [10] Veglia F, Sanseviero E, Gabrilovich D I. Myeloid-derived suppressor cells in the era of increasing myeloid cell diversity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(8): 485-498.
- [11] Zhou S L, Yin D, Hu Z Q, et al. A positive feedback loop between cancer stem-like cells and tumor-associated neutrophils controls hepatocellular carcinoma progression[J]. *Hepatology*, 2019, 70(4): 1214-1230.
- [12] Lanier L L. NK cell recognition[J]. *Annu Rev Immunol*, 2005, 23: 225-274.
- [13] Swain M G. Hepatic NKT cells: friend or foe? [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2008, 114(7): 457-466.
- [14] Cormier E G, Tsamis F, Kajumo F, et al. CD81 is an entry coreceptor for hepatitis C virus[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(19): 7270-7274.
- [15] Beier C P, Kumar P, Meyer K, et al. The cancer stem cell subtype determines immune infiltration of glioblastoma[J]. *Stem Cells Dev*, 2012, 21(15): 2753-2761.
- [16] Bayik D, Lathia J D. Cancer stem cell-immune cell crosstalk in tumour progression[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(8): 526-536.
- [17] Carambia A, Freund B, Schwinge D, et al. Nanoparticle-based autoantigen delivery to Treg-inducing liver sinusoidal endothelial cells enables control of autoimmunity in mice[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(6): 1349-1356.
- [18] Shi C, Jia T, Mendez-Ferrer S, et al. Bone marrow mesenchymal stem and progenitor cells induce monocyte emigration in response to circulating toll-like receptor ligands[J]. *Immunity*, 2011, 34(4): 590-601.
- [19] Akiyama K, Chen C, Wang D, et al. Mesenchymal-stem-cell-induced immunoregulation involves FAS-ligand-/FAS-mediated T cell apoptosis[J]. *Cell Stem Cell*, 2012, 10(5): 544-555.
- [20] Zhang Y, Cai W, Huang Q, et al. Mesenchymal stem cells alleviate bacteria-induced liver injury in mice by inducing regulatory dendritic cells[J]. *Hepatology*, 2014, 59(2): 671-682.
- [21] Tsuchida T, Friedman S L. Mechanisms of hepatic stellate cell activation[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(7): 397-411.
- [22] Li YH, Shen S, Shao T, et al. Mesenchymal stem cells attenuate liver fibrosis by targeting Ly6Chi/lo macrophages through activating the cytokine-paracrine and apoptotic pathways[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 239.
- [23] Li S, Zheng X, Li H, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate hepatic ischemia/reperfusion injury via inhibition of neutrophil recruitment[J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 7283703.
- [24] Qin C C, Liu Y N, Hu Y, et al. Macrophage inflammatory protein-2 as mediator of inflammation in acute liver injury[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(17): 3043-3052.
- [25] Wang H, Zhang H, Huang B, et al. Mesenchymal stem cells reverse high-fat diet Induced non-alcoholic fatty liver disease through suppression of CD4⁺ T lymphocytes in mice[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(3): 3769-3774.
- [26] Chen Q H, Wu F, Liu L, et al. Mesenchymal stem cells regulate the Th17/Treg cell balance partly through hepatocyte growth factor in vitro[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 91.
- [27] Milosavljevic N, Gazdic M, Simovic Markovic B, et al. Mesenchymal stem cells attenuate acute liver injury by altering ratio between interleukin 17 producing and regulatory natural killer T cells[J]. *Liver Transpl*, 2017, 23(8): 1040-1050.
- [28] Chen J, Ji T, Wu D, et al. Human mesenchymal stem cells promote tumor growth via MAPK pathway and metastasis by epithelial mesenchymal transition and integrin $\alpha 5$ in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(6): 425.
- [29] Wang C, Hu J, Chen Z, et al. Reversibility of hAT-MSCs phenotypic and metabolic changes after exposure to and

- withdrawal from HCC-conditioned medium through regulation of the ROS/MAPK/HIF-1 α signaling pathway[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020,11(1):506.
- [30] Yan X, Zhang D, Wu W, et al. Mesenchymal stem cells promote hepatocarcinogenesis via lncRNA-MUF interaction with ANXA2 and miR-34a[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(23): 6704-6716.
- [31] Liu Y, Ren H, Zhou Y, et al. The hypoxia conditioned mesenchymal stem cells promote hepatocellular carcinoma progression through YAP mediated lipogenesis reprogramming[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019,38(1):228.
- [32] Liu J, Shi Y, Han J, et al. Quantitative tracking tumor suppression efficiency of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells by bioluminescence imaging in mice hepatoma model[J]. *Int J Stem Cells*, 2020,13(1):104-115.
- [33] Tang Y M, Bao W M, Yang J H, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells inhibit growth and promote apoptosis of HepG2 cells[J]. *Mol Med Rep*, 2016,14(3):2717-2724.
- [34] Serhal R, Saliba N, Hilal G, et al. Effect of adipose-derived mesenchymal stem cells on hepatocellular carcinoma: in vitro inhibition of carcinogenesis[J]. *World J Gastroenterol*, 2019,25(5):567-583.
- [35] Liu Q W, Li J Y, Zhang X C, et al. Human amniotic mesenchymal stem cells inhibit hepatocellular carcinoma in tumour-bearing mice[J]. *J Cell Mol Med*, 2020,24(18):10525-10541.
- [36] Ye F, Jiang J, Zong C, et al. Sirt1-overexpressing mesenchymal stem cells drive the anti-tumor effect through their pro-inflammatory capacity[J]. *Mol Ther*, 2020,28(3):874-888.
- [37] Endaya B, Guan S P, Newman J P, et al. Human mesenchymal stem cells preferentially migrate toward highly oncogenic human hepatocellular carcinoma cells with activated EpCAM signaling[J]. *Oncotarget*, 2017,8(33):54629-54639.
- [38] Hajighasemlou S, Nikbakht M, Pakzad S, et al. Sorafenib and mesenchymal stem cell therapy: a promising approach for treatment of HCC[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020,2020:9602728.
- [39] Li H, Yang C, Shi Y, et al. Exosomes derived from siRNA against GRP78 modified bone-marrow-derived mesenchymal stem cells suppress Sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma[J]. *J Nanobiotechnology*, 2018,16(1):103.
- [40] Seyhoun I, Hajighasemlou S, Ai J, et al. Novel combination of mesenchymal stem cell-conditioned medium with sorafenib have synergistic antitumor effect of hepatocellular carcinoma cells[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2019,20(1):263-267.
- [41] Lou G, Chen L, Xia C, et al. MiR-199a-modified exosomes from adipose tissue-derived mesenchymal stem cells improve hepatocellular carcinoma chemosensitivity through mTOR pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020,39(1):4.
- [42] Wu L, Tang Q, Yin X, et al. The therapeutic potential of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells to enhance radiotherapy effects on hepatocellular carcinoma[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019,7:267.
- [43] Schug C, Kitzberger C, Sievert W, et al. Radiation-induced amplification of TGFBI-induced mesenchymal stem cell-mediated sodium iodide symporter (NIS) gene 131I therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2019,25(19):5997-6008.
- [44] Zhang J, Hou L, Wu X, et al. Inhibitory effect of genetically engineered mesenchymal stem cells with Apoptin on hepatoma cells in vitro and in vivo[J]. *Mol Cell Biochem*, 2016,416(1-2):193-203.
- [45] Szoor A, Vaidya A, Velasquez M P, et al. T cell-activating mesenchymal stem cells as a biotherapeutic for HCC[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2017,6:69-79.
- [46] Cai C, Hou L, Zhang J, et al. The inhibitory effect of mesenchymal stem cells with rAd-NK4 on liver cancer[J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2017,183(1):444-459.
- [47] 李梦,周云,禹亚彬,等.长链非编码RNA肝癌高表达转录本促进人骨髓间充质干细胞向肝样细胞的分化[J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(29): 4656-4661.
- [48] Yoon A R, Hong J, Li Y, et al. Mesenchymal stem cell-mediated delivery of an oncolytic adenovirus enhances antitumor efficacy in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2019,79(17):4503-4514.
- [49] El-Magd M A, Mohamed Y, El-Shetry E S, et al. Melatonin maximizes the therapeutic potential of non-preconditioned MSCs in a DEN-induced rat model of HCC[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019,114:108732.

(收稿日期:2024-10-10)

(本文编辑:赖荣陶)