

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2026.06.001

· 院士论坛 ·

间充质基质细胞疗法用于胰腺导管腺癌治疗的机制、应用及挑战

董玉慧^{1,2}, 李宇^{2,3,4}, 高洁^{2,3,5}, 李兆申^{2,3,5,6} (1. 上海理工大学 健康科学与工程学院, 上海 200093; 2. 海军军医大学 长海医院 长海临床研究中心, 上海 200433; 3. 海军军医大学长海医院 消化内科 国家消化病临床研究中心, 上海 200433; 4. 海军军医大学 转化医学研究中心, 上海 200433; 5. 上海市航海医学与药物及医疗器械转化重点实验室, 上海 200433; 6. 海军军医大学 免疫与炎症全国重点实验室, 上海 200433)



李兆申 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院临床医学研究中心主任、消化内科主任, 教授、主任医师、博士生导师。中国工程院院士, 第十三届全国政协委员, 中国医学科学院学部委员, 国家消化系统疾病临床医学研究中心主任, 国家消化内镜质控中心主任, 上海市胰腺疾病研究所所长。兼任中国医师协会常务理事、内镜医师分会会长,《中华胰腺病杂志》总编辑。曾任国务院学位委员会学科评议组成员, 中华医学会常务理事, 第五、六届中华医学会消化内镜学分会主任委员, 中国医师协会胰腺病学专业委员会主任委员,《中华消化内镜杂志》总编辑。从事医教研一线工作40余年, 在消化内镜和胰腺病诊治领域做出了系统性创新工作。主持国家科技支撑计划等课题40项, 获发明专利18项, 主编专著47部。



高洁 研究员, 博士生导师, 长海医院临床研究中心课题组长, 上海市航海医学与药械转化重点实验室副主任, 生物医用材料专家, 任中国抗癌协会纳米肿瘤学专委会委员, 上海市药学会药剂专委会委员, 中国研究型医院学会神经再生与组织器官损伤修复专委会常委, 神经损伤修复材料研究学组副组长, 中国中医药信息学会中西医外科智能诊疗分会理事。以“临床大数据驱动环境响应仿生剂型: 肿瘤整合防治和器官保护一体化”为题, 聚焦肿瘤安全有效防治的重大挑战, 以临床大数据分析为指导, 建立了以“环境响应仿生”为策略的材料设计范式, 开发新型环境响应仿生剂型, 实现肿瘤整合防治和器官保护的双重目标。以通信和第一作者身份发表113篇SCI收录论文, 影响因子总计1 010; 主持11项国家和省部级基金; 授权专利11项; 主编《生物医用材料: 组织修复与肿瘤治疗》。



李宇 长海医院临床研究中心博士后, 海军军医大学(第二军医大学)转化医学研究中心助理研究员, 任 *Cancer Screen Prev*、《中华烧伤与创面修复杂志》、*Nano Biomed Eng* 青年编委。长期聚焦于核酸纳米材料、无机纳米材料[尤其是金纳米团簇(gold nanoclusters, Au NCs)与核酸的复合物]的设计及性能研究, 以及胰腺导管腺癌的诊疗研究。以第一作者(含共同第一作者)发表SCI收录论文10篇, 总影响因子154。累计他引147次, 其中单篇最高引用62次; 论文被 *Bioact Mater* (IF 20.5)、*J Extracell Vesicles* (IF 16.7)、*Adv Sci* (IF 15.6) 等国际领域权威期刊文章引用。申请国家发明专利3项(第一发明人1项, 第二发明人2项)。主持2024年国家资助博士后研究人员计划(国家级)、2025年上海市自然科学基金(省部级)及海军军医大学“启航人才”项目(军队院校人才项目)。作为指导老师, 带领海军军医大学八年制学员获“国际医学生交流论坛”金奖(国际级)。

[摘要] 胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)具有高度侵袭性、早期诊断率低且对全身治疗总体反应有限, 其致密纤维化基质、异常血管与免疫抑制性肿瘤微环境共同导致药物渗透不足与免疫“冷肿瘤”特征, 是疗效受限的重要原因。间充质基质细胞(mesenchymal stromal cell, MSC)具有趋炎性迁移、免疫调控与旁分泌效应, 可作为“活体递送载体”将细胞因子、化疗药物、溶瘤病毒及自杀基因等定向输送至肿瘤区域, 从而为突破基质屏障与重塑微环境提供策略空间(摘要图)。然而, MSC在肿瘤情境下存在显著可塑性与“双刃剑效应”, 可能被肿瘤微环境再教育而表现出免疫抑制、促血管生成、促纤维化、促侵袭及促耐药等不良作用; 同时其体内分布与载荷释放缺乏可量化与可控证据链, 制备工艺与功能质控标准不统一, 构成转化瓶颈。本文重点评述MSC与PDAC微环境相互作用机制及工程化MSC递送治疗性蛋白、药物、溶瘤病毒与自杀基因等研究进展, 并探讨

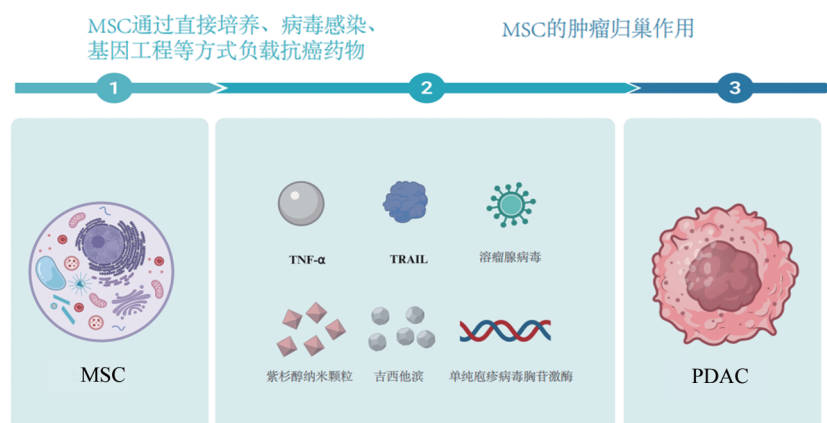
[基金项目] 中国博士后科学基金(GZC20242279); 上海市自然科学基金(25ZR1404012)

[作者简介] 董玉慧, 女, 硕士生

[通信作者] 李兆申、高洁、李宇(扫码获取作者通信方式)



安全性、有效性评价与质量控制挑战。发展具有微环境响应释放与安全开关的可编程MSC平台,建立面向肿瘤治疗的功能评价或放行体系,并推进MSC衍生细胞外囊泡等无细胞策略,或将更有利于提升可重复性与降低体内持久性相关风险。



MSC通过直接培养、病毒感染、基因工程等方式负载抗癌药物,如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , $TNF-\alpha$)、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)、溶瘤腺病毒、紫杉醇纳米颗粒、吉西他滨、单纯疱疹病毒胸苷激酶酶等,并凭借其肿瘤归巢特性靶向递送至PDAC组织。

摘要图 MSC负载治疗性载荷治疗PDAC示意图

[关键词] 胰腺导管腺癌;肿瘤微环境;肿瘤归巢;间充质基质细胞;工程化间充质基质细胞;药物递送

[中图分类号] R735.9;R730.54 [文献标识码] A [文章编号] 1007-385X(2026)06-0589-13

Mesenchymal stromal cell therapy for pancreatic ductal adenocarcinoma: mechanisms, applications, and challenges

DONG Yuhui^{1,2}, LI Yu^{2,3,4}, GAO Jie^{2,3,5}, LI Zhaoshen^{2,3,5,6} (1. School of Health Science and Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China; 2. Changhai Clinical Research Center, Changhai Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 3. Department of Gastroenterology, National Clinical Research Center for Digestive Diseases, Changhai Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 4. Translational Medical Research Center, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 5. Shanghai Key Laboratory of Nautical Medicine and Translation of Drugs and Medical Devices, Shanghai 200433, China; 6. National Key Laboratory of Immunology and Inflammation, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is highly aggressive, often diagnosed at late stages, and generally shows limited response to systemic therapies. The dense fibrotic stroma, abnormal vasculature, and immunosuppressive tumor microenvironment collectively impair drug penetration and contribute to the "cold tumor" phenotype, significantly limiting therapeutic efficacy. Mesenchymal stromal cells (MSCs), known for their inflammatory-directed migration, immune modulation, and paracrine effects, can serve as living delivery vehicles to selectively deliver cytokines, chemotherapeutic agents, oncolytic viruses, and suicide genes to tumor sites, offering promising strategies to overcome stromal barriers and reshape the tumor microenvironment. However, MSCs exhibit significant plasticity in the tumor context, displaying a "double-edged sword" effect, potentially being reprogrammed by the tumor microenvironment to exert immunosuppressive, pro-angiogenic, pro-fibrotic, pro-invasive, and drug-resistance-supporting activities. Moreover, the *in vivo* distribution and payload release of MSCs lack quantifiable and controllable evidence, while inconsistent manufacturing processes and functional quality control standards hinder clinical translation. This review focuses on the mechanisms underlying MSC-tumor microenvironment interactions and recent advances in engineered MSC-based delivery of therapeutic proteins, drugs, oncolytic viruses, and suicide genes, with particular emphasis on challenges related to safety, efficacy evaluation, and quality control. Developing programmable MSC platforms with microenvironment-responsive release and safety switches, establishing functional evaluation or release criteria for tumor therapy, and advancing cell-free approaches such as MSC-derived extracellular vesicles may enhance reproducibility and reduce risks associated with long-term persistence *in vivo*.

[Key words] pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC); tumor microenvironment; tumor homing; mesenchymal stromal cell (MSC); engineered mesenchymal stromal cells; drug delivery

[Chin J Cancer Biother, 2026, 33(6): 589-601. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2026.06.001]

PDAC是消化系统恶性肿瘤中预后最差的类型之一^[1]。流行病学数据显示,PDAC发病率在多个国家及地区呈持续上升趋势,且死亡率与发病率接近,提示总体治疗获益仍有限^[2]。尽管以手术、化疗及放疗为基础的综合治疗不断优化,晚期或复发转移患者的长期生存改善仍不理想^[3]。PDAC的生物学特征之一是显著的间质反应,胰腺星状细胞与癌相关成纤维细胞驱动的致密基质、异常血管结构及免疫抑制细胞浸润共同形成治疗屏障,导致药物在肿瘤内有效暴露不足,并削弱抗肿瘤免疫反应^[4]。因此,如何在安全前提下实现跨基质递送与微环境重塑,成为PDAC生物治疗的重要命题。

间充质基质细胞(mesenchymal stromal cell, MSC)在炎症与组织损伤场景中表现出趋化迁移和免疫调控能力^[5-6],并被提出可作为肿瘤靶向递送的细胞载体,用于递送细胞因子、化疗药物、溶瘤病毒及自杀基因系统等,从而提高局部治疗强度并降低全身毒性^[7]。然而,MSC在肿瘤微环境中的功能高度情境依赖,既可能增强抗肿瘤效应,也可能通过免疫抑制、促血管生成与基质重塑等途径促进肿瘤进展^[8]。此外,MSC体内归巢分布、驻留时间与载荷释放动力学难以精确预测,叠加制备工艺差异与功能质控缺乏统一标准,使临床转化面临疗效归因不足、风险边界不清的现实挑战^[9-11]。

总之,PDAC治疗的关键障碍可概括为两点:药物或生物制剂难以穿透致密间质并达到足够的肿瘤内暴露^[12],以及免疫抑制微环境导致疗效难以放大与维持^[13]。本文据此将MSC定位为可工程化的活体递送平台,围绕三个递进科学问题展开:其一,MSC能否稳定到达并在靶位点持续发挥作用;其二,其效应为何呈双向性并带来转化不确定性;其三,工程化策略如何在疗效增益与可监管的安全性之间实现可验证的平衡。

1 MSC的生物学特性

MSC是一类可体外扩增并具有显著旁分泌与免疫调节能力的基质细胞群,常被用作可工程化的“活体递送平台”,以在肿瘤等疾病环境中实现治疗性载荷的靶向输送与微环境调控^[14]。在临床前及临床研究中,MSC最常来源于骨髓、脂肪组织及围产组织(如脐带、胎盘)。骨髓来源的MSC已被研究得最为详尽,但其获取需要侵入性抽吸,并且通常只能提供有限的细胞产量。相比之下,脂肪组织来源的MSC数量丰富,可通过抽脂技术获取,培养时增殖速度较快。更重要的是,源自脐带或胎盘的MSC免疫原性极低,又不会带来重大伦理争议,故被认为具有发展为标准

化的、可储存的同种异体产品的潜力^[15-17]。除经典的表型特征外,MSC最引人重视的功能特性是其通过免疫调节及旁分泌机制对周围微环境产生实质性、系统性的调控作用:其分泌多种细胞因子、生长因子、趋化因子及细胞外囊泡,能直接改变免疫细胞、内皮细胞、成纤维细胞及恶性肿瘤细胞的行为特征^[18-19]。具体而言,MSC可抑制常规T淋巴细胞增殖,促进调节性T细胞发育,促使巨噬细胞向M2型表型极化,并抑制NK细胞及DC的活性。这些效应主要由一组明确的可溶性介质介导,包括转化生长因子- β (TGF- β)、IL-10、前列腺素E2、吲哚胺2,3-双加氧酶及肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)等^[20,21]。因此,其免疫抑制特性使MSC在炎症性疾病及自身免疫性疾病的治疗中已有广泛应用,但也需注意的是,这一特性在肿瘤微环境中有可能促进免疫逃逸^[22-23]。

此外,MSC在一定条件下或经基因修饰之后有明确、可利用的抗肿瘤活性:其能分泌肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)、干扰素(interferon, IFN)、抗血管生成因子,也可通过基因工程手段直接将肿瘤靶向药物及基因递送至肿瘤部位^[24-26]。但更重要的是,这类具有“双刃剑”性质的功能性物质受到肿瘤来源细胞因子、缺氧环境、代谢信号,以及MSC本身来源及培养条件的极其严格而精细的调控^[18,27]。因此,若将MSC应用于PDAC等恶性疾病的治疗,就必然要设计合理的策略来充分发挥其作为药物/基因载体的作用,同时主动并充分地降低其潜在促肿瘤风险。

2 MSC的肿瘤归巢作用

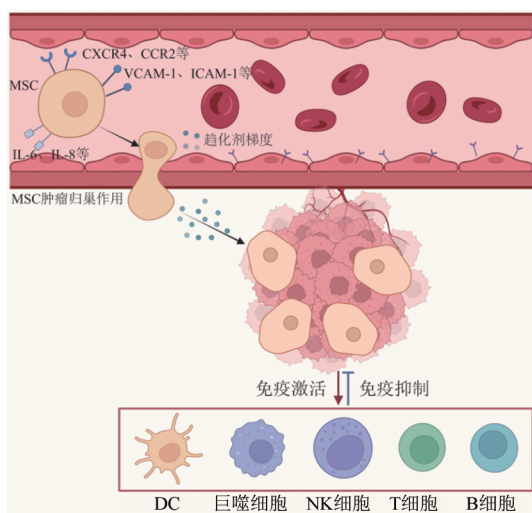
2.1 PDAC微环境作为MSC归巢的生物生态位

PDAC最突出、最关键的特征是其高度浸润的间质组织,因此从组织学上可将其视为由成纤维细胞样细胞、胰腺星状细胞、癌相关成纤维细胞、免疫细胞及大量细胞外基质构成,而恶性上皮细胞所占比例极小^[28]。更重要的是,活化的胰腺星状细胞及癌相关成纤维细胞大量分泌胶原蛋白、纤维连接蛋白和透明质酸,形成坚硬致密的纤维化基质,既直接阻碍药物及免疫细胞进入肿瘤实质,又以旁分泌信号的方式主动促进肿瘤细胞增殖、侵袭及化疗耐药^[29]。

从免疫学角度来看,PDAC通常富含髓系来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)、M2型肿瘤相关巨噬细胞,以及调节性T细胞(regulatory T cell, Treg),但其被细胞毒性CD8⁺T细胞和NK细胞浸润的情况较差^[30]。这种“冷”免疫环境在很大程度上解释了在未进行筛选的患者中,

PD-1/PD-L1 阻断单药治疗效果有限的原因^[31]。

MSC 有明确的趋化性迁移及归巢于炎症、损伤组织的特性,而 PDAC 及其微环境持续分泌炎症介质、趋化因子及生长因子,因而能够吸引 MSC^[32](图 1)。



MSC 通过 C-X-C 基序趋化因子受体 4 (CXCR4)、C-C 基序趋化因子受体 2 (CCR2)、血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1)、细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 等黏附分子和趋化因子受体,响应肿瘤微环境中的趋化剂梯度(如 IL-6、IL-8 等),实现跨内皮迁移并归巢至肿瘤部位;在肿瘤微环境中, MSC 可通过调节 DC、巨噬细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞、T 细胞、B 细胞等免疫细胞的功能,发挥免疫激活或免疫抑制双重效应。

图 1 MSC 肿瘤归巢与微环境免疫调节

2.2 影响 MSC 归巢效率的因素

MSC 的归巢能力受细胞来源与制备方法、体外培养条件、给药途径及宿主状态的影响。低氧预处理、炎症细胞因子暴露或 CXCR4/CCR2 基因过表达可显著增强 MSC 在体外及体内向 PDAC 的迁移能力^[33-34]。静脉输注后,大部分 MSC 会暂时滞留于肺微血管系统(即“首过效应”),随后再分布至其他器官;动脉内或瘤内注射虽可增加肿瘤局部药物浓度,但操作风险更高^[35]。

笔者认为,基因工程过表达 CXCR4 虽可增强趋化作用,但单纯优化细胞工程策略并不能根本解决肺首过效应。因此,在设计基于 MSC 的 PDAC 干预方案时,需在静脉输注基础上联合动脉内递送或磁靶向策略,以突破效率瓶颈。

3 天然 MSC 在 PDAC 治疗中的优势与局限性

3.1 MSC 在 PDAC 中的抗肿瘤作用

多项研究表明,在特定条件下,未经修饰的 MSC 可对 PDAC 细胞产生抑制作用。骨髓 MSC 条件培养基在体外实验中可抑制 PDAC 细胞系的增殖、集落形成

及侵袭能力,诱导细胞周期阻滞,并上调促凋亡蛋白表达。在原位 PDAC 模型中, MSC 给药可适度抑制肿瘤生长,同时伴随微血管密度降低及肿瘤细胞凋亡增加^[36]。

MSC 通过调节 TGF- β /Smad 和 Wnt/ β -连环蛋白通路来抑制上皮-间充质转化和转移潜能,减少 PDAC 细胞的迁移和侵袭^[37-40]。上述效应表明,天然 MSC 仅具微弱的内在抗肿瘤活性,不足以作为独立治疗手段。

3.2 MSC 的促肿瘤活性

相反,许多研究已经表明 MSC 能够促进 PDAC 的进展,即 MSC 以分泌 IL-6 等因子的方式发挥旁分泌作用,由此增强 PDAC 细胞的增殖、侵袭、上皮-间充质转化及化疗耐药性,同时激活信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、NF- κ B 和细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 信号通路^[14, 41-42]。PDAC 细胞长期接触 MSC 的条件培养基后,对吉西他滨的耐药性明显增强,干细胞特性标志物的表达也相应地被上调^[43]。

由于 MSC 易受肿瘤微环境的影响而分化为类似癌相关成纤维细胞的细胞,故在 PDAC 模型中可观察到 MSC 表达癌相关成纤维细胞的标志物 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 和成纤维细胞活化蛋白 (fibroblast activation protein, FAP),大量分泌细胞外基质蛋白,促进结缔组织增生^[44]。而癌相关成纤维细胞本身就会通过分泌细胞因子、生长因子及外泌体等方式直接促进肿瘤生长、侵袭、代谢适应及免疫逃逸^[29, 45]。因此, MSC 向癌相关成纤维细胞的转变是将外源性或内源性 MSC 与 PDAC 中的促肿瘤性基质重塑联系起来的一种可能机制。

3.3 MSC 促肿瘤与抗肿瘤效应的决定因素

MSC 对 PDAC 的作用实质上是内在因素与外在因素彼此交织、相互作用的复杂过程。这种作用并非固定为抗肿瘤或促肿瘤,而是呈现情境依赖的双重效应:细胞来源与制备条件不仅影响归巢效率,还可通过改变分泌物特征决定其抗肿瘤或促肿瘤倾向^[15, 21],而培养条件、传代次数、是否接触血清或炎症刺激都会改变 MSC 的表型,后期传代时甚至可能发生染色体异常^[27]。

疾病阶段、肿瘤负荷、缺氧水平及宿主免疫状态都决定了 MSC 的“极化”方向^[46]。这种双重效应的动态转换与其旁分泌及免疫调节网络的可塑性密切相关^[8]。输注剂量、频率,以及与化疗、放疗或免疫疗法的联合使用均可进一步调节 MSC 在体内的分布和功能^[47-49]。

因此, MSC 在 PDAC 中更应被视为一把双刃剑,能否获得可重复的抗肿瘤获益,关键不在于证明其可

能有效,而在于在特定治疗场景下识别并控制决定其效应方向的核心变量。表1汇总了当前证据支持的主要决定因素与潜在风险窗口,提示在进入临床方案前应首先完成场景化的效应评估,并通过工程化与工艺控制锁定期望功能、限制促肿瘤通路并控制安全性风险,以提升疗效可预测性与安全可控性。

表1 MSC抗、促肿瘤效应的决定因素

决定因素类别	具体变量	抗肿瘤效应条件	促肿瘤效应条件	关键机制
细胞来源	骨髓来源	基础免疫调节活性	中等肿瘤归巢效率	经典来源,分泌谱相对平衡
	脂肪来源	较低	较高	高表达 VEGF、HGF 等促血管因子
	脐带/胎盘来源	较高	较低	原始状态,免疫调节能力强,分化倾向低
培养条件	传代次数	低代次(P1~P3)	高代次(> P5)	高代次出现染色体异常及衰老相关分泌表型
肿瘤微环境	培养基成分	低血清/无血清	高血清或肿瘤条件培养基	血清因子和肿瘤分泌因子“教育”MSC
	缺氧预处理	适度缺氧(1%~3% O ₂)	长期严重缺氧(< 1%)	HIF 激活程度决定促血管因子分泌
	炎症刺激	短期低剂量	长期高剂量	炎症记忆形成,向促炎/促肿瘤表型极化
	肿瘤负荷	早期/小肿瘤	晚期/高肿瘤负荷	免疫刺激与免疫抑制微环境
	缺氧水平	轻度缺氧	严重缺氧(< 0.5% O ₂)	HIF-1 α /2 α 双重激活
	免疫状态	免疫激活(T、NK 细胞存在)	免疫抑制(Treg、MDSC 主导)	免疫细胞调控 MSC 分泌谱
	基质硬度	低硬度(< 5 kPa)	高硬度(> 12 kPa)	机械信号通过 YAP/TAZ 通路影响分化
治疗干预	化疗联合	序贯给药	同时联合	化疗诱导 MSC 保护性反应或杀伤
	放疗联合	低剂量分割	高剂量单次	损伤信号招募 MSC 修复或促进肿瘤进展
	免疫治疗联合	免疫检查点抑制剂	无	解除免疫抑制后 MSC 功能重定向

VEGF: 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor); HIF: 缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor); YAP/TAZ: Yes 相关蛋白/转录共激活因子 PDZ 结合基序(Yes-associated protein/transcriptional coactivator with PDZ-binding motif); P 为传代数。

4 工程化 MSC 作为抗肿瘤药物载体

MSC 在 PDAC 中的自发抗肿瘤效应总体有限且高度依赖微环境,研究重心正由以 MSC 本身作为治疗手段转向将 MSC 工程化为可控的肿瘤靶向递送载体,以在纤维化屏障显著、全身给药受限的背景下实现治疗性负载的局部富集,并降低全身毒性^[50-51]。现有策略可概括为四类:递送治疗性蛋白/细胞因子、递送化疗/纳米药物、递送溶瘤病毒,以及自杀基因/前药激活系统;它们的作用机制、旁观者效应、免疫激活、持续时间,以及制备与监管复杂度等方面各具取舍(表2),共同瓶颈集中于产品一致性、体内分布与释放可控性及长期安全性与疗效可预测性的临床验证(图2)^[52]。

4.1 工程化 MSC 递送治疗性蛋白

将 MSC 进行基因改造,使其能够稳定表达治疗性蛋白质,是目前研究最为深入的策略之一(图3)。IFN- β 是一种具有多种作用的细胞因子,具有直接的抗增殖、促凋亡和免疫刺激作用^[53]。KIDD 等评估了 MSC 的内在效应及其作为 IFN- β 递送载体在胰腺肿瘤生长中的应用效果。在建立 PANC-1 细胞移植瘤模型后,小鼠每周接受腹腔注射生理盐水、表达萤火虫萤光素酶的 MSC(MSC-ffLuc)或经过改造以表达人类 IFN- β 的 MSC-ffLuc(MSC-ffLuc-IFN- β)。生物发光

成像显示,与生理盐水组相比,两个 MSC 治疗组的肿瘤生长明显受到抑制,而在第 21 天,对照组肿瘤的信号强度分别约为 MSC-ffLuc 和 MSC-ffLuc-IFN- β 肿瘤的 4 倍和 20 倍。接受生理盐水治疗的动物由于肿瘤负荷过重而较早达到实验结束标准。尽管从第 21 天起, MSC-ffLuc-IFN- β 组的抑制作用略强于 MSC-ffLuc 组,但只有到第 30 天才出现统计学上的显著差异^[54]。当将经过改造能够分泌 IFN- α 的 MSC 应用于由 KRAS 基因驱动的 PDAC 模型中时,也得出了类似的结论^[44]。

TRAIL 是 TNF 超家族成员之一,能优先诱导转化细胞发生程序性细胞死亡,而对大多数正常组织的毒性较小,因此近年来已有若干研究团队将 MSC 改造为表达 TRAIL 的细胞,并系统地评估了其在 PDAC 模型中的抗肿瘤活性。SPANIO 等^[55]证明,经过改造能够分泌可溶性 TRAIL 变体的人脂肪来源的 MSC 释放出了具有生物活性的配体,这些配体诱导了 PDAC 细胞的凋亡,并在实验系统中抑制了肿瘤的生长。此外,他们利用光化学内化技术增强细胞内运输途径,提高了 MSC 中 TRAIL 的分泌量,进而促使 TRAIL 在胰腺肿瘤组织中更充分富集,因而获得了更强的抗肿瘤效果^[56]。

表2 四种工程化MSC策略系统比较

比较维度	递送治疗性蛋白	递送化疗药物	递送溶瘤病毒	自杀基因递送
核心机制	基因改造 MSC 持续分泌 IFN- β 、TRAIL、IL-15 等细胞因子, 直接抑制肿瘤生长或激活免疫	利用 MSC 作为“特洛伊木马”载体, 内化并靶向释放紫杉醇、吉西他滨等化疗药物	MSC 装载溶瘤病毒(如 HSV-1), 保护病毒免受中和, 靶向递送至肿瘤部位	MSC 表达前药转化酶(如 HSV-TK), 在肿瘤部位将前药(更昔洛韦)转化为毒性产物
抗肿瘤效果	显著抑制肿瘤生长 (MSC-IFN- β 组肿瘤生物发光信号强度降低 20 倍)	MSC-Az-PTX 纳米颗粒效果优于游离 PTX, 肿瘤体积抑制显著	肿瘤体积增加仅 2.8 倍 (对照组 4.8 倍), 抑制率 42.1%~48.9%	显著抑制原发肿瘤生长, 减少转移扩散
靶向特异性	中等(依赖 MSC 天然归巢+细胞因子扩散)	高(MSC 肿瘤归巢+药物局部释放)	高(MSC 保护病毒+肿瘤选择性复制)	高(MSC 靶向归巢+前药局部激活)
全身毒性	较低(局部高浓度, 但细胞因子可能系统释放)	低(药物集中于肿瘤, 减少全身暴露)	低(病毒被 MSC 保护, 减少脱靶感染)	可控(前药全身给药, 仅在肿瘤部位激活)
作用持续性	较长(基因稳定表达, 持续分泌蛋白)	中等(药物释放后 MSC 可能存活或凋亡)	较长(病毒复制+旁观者效应)	中等(依赖 MSC 存活时间和酶活性)
旁观者效应	有限(细胞因子扩散范围有限)	有限(药物释放主要作用于局部)	强(病毒复制感染邻近肿瘤细胞)	强(毒性产物通过间隙连接杀死邻近细胞)
免疫激活能力	强(IL-15 激活 NK 细胞和 CD8 ⁺ T 细胞)	弱(主要直接细胞毒性)	强(病毒释放肿瘤抗原, 启动抗肿瘤免疫)	中等(细胞死亡释放抗原, 但可能有限)
技术复杂度	中等(基因改造+蛋白表达验证)	较高(药物装载优化+纳米颗粒制备)	高(病毒改造+MSC 装载+安全性验证)	中等(基因改造+前药系统优化)
临床转化障碍	蛋白稳定性、长期表达调控、潜在免疫原性	药物装载效率、批次一致性、规模化生产	病毒安全性、预存免疫、监管严格、制备复杂	前药渗透性、酶活性调控、重复给药可行性

PTX: 紫杉醇(paclitaxel); HSV-1: 单纯疱疹病毒 1 型(herpes simplex virus type 1)。

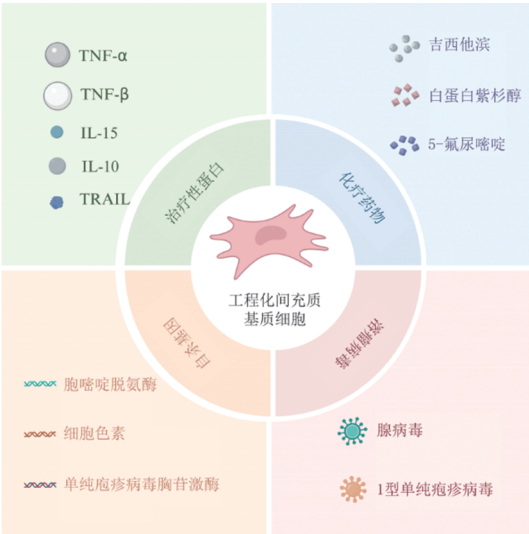


图2 工程化MSC抗肿瘤递送载体示意图

同样, 经过 IL-10 处理的人类 MSC 能够抑制 PDAC 的生长, 其机制可能是通过减少促炎性细胞因子(如 IL-6 和 TNF- α)的分泌, 或者通过阻断肿瘤血管生成实现的^[57]。经 IL-15 慢病毒载体转导的脐带血来源的 MSC 能够特异地迁移到肿瘤部位, 并分泌足量的

IL-15, 显著抑制了 PDAC 的生长。一项研究^[58]表明, 转导了小鼠 IL-15 基因的人类脐带血来源的 MSC 会定位在肿瘤部位并释放 IL-15, 由此增强 NK 细胞和 CD8⁺ T 细胞介导的抗肿瘤活性, 并抑制携带胰腺肿瘤小鼠的肿瘤生长。这些研究支持了这样一个概念: 工程化 MSC 可作为 PDAC 治疗中局部、持续且高剂量生物制剂的高效递送系统, 因而抗肿瘤疗效更好, 全身毒性更低。

总体而言, MSC 递送治疗性蛋白的核心优势在于将强效但系统毒性或半衰期受限的生物制剂局部化、持续化, 从而在 PDAC 这种递送受阻的疾病中获得更高的肿瘤暴露与更好的治疗窗^[52]。然而, 现有动物实验也提示 MSC 自身生物学效应可能干扰载荷贡献(如对照 MSC 组亦可抑制肿瘤生长), 因此笔者认为该策略的关键不在于能否表达, 而在于能否以可量化的方式证明肿瘤内有效剂量、作用持续时间、安全边界三者的可控关系, 并在不同模型与给药途径下复现疗效优势, 同时应将促肿瘤风险(如免疫抑制、促血管生成等)作为与疗效同等重要的工程化约束条件^[51, 59]。

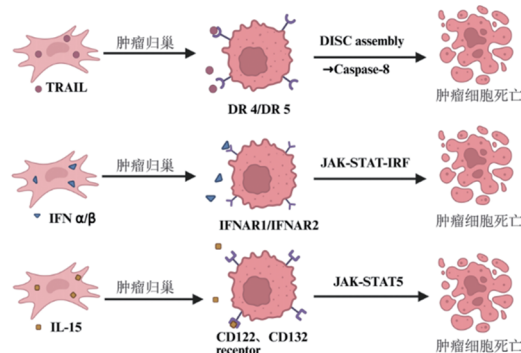


图3 工程化MSC递送治疗性蛋白示意图

4.2 工程化MSC递送化疗药物

传统的化疗药物存在一些局限性,包括半衰期短、肿瘤靶向能力差,以及全身性毒性^[60]。鉴于MSC具有肿瘤导向迁移能力,其可以被重新利用作为经典化疗药物(如PTX和吉西他滨)的细胞载体,目的是将这些药物集中到恶性组织内^[61](图4)。实验表明, MSC对PTX的耐受性优于许多其他细胞类型,并且能够内化大量药物。负载后, MSC会逐渐将紫杉醇释放到周围环境中,在共培养系统中抑制诸如CFPAC-1等PDAC细胞系的生长^[62]。同样, BONOMI等^[63]研究表明, 预先用2 000 ng/mL吉西他滨孵育24 h的骨髓和胰腺来源的MSC吸收了该药物,并随后释放出足够的量来显著抑制 CFPAC-1 和其他人类胰腺肿瘤细胞在体外的增殖。在Mani Giri等进行的的研究中,测试了使用纳米工程化的MSC作为PTX载体的治疗益处,该

研究是将KPC细胞接种到C57BL/6J小鼠的胰腺中。荷瘤小鼠接受了以下其中一种治疗方案:生理盐水、天然的MSC、游离的PTX、PTX纳米颗粒(PTX NP)、白蛋白结合型PTX(Abraxane),或者MSC-Az-PTX纳米颗粒,并且每周记录肿瘤进展情况。在生理盐水组和MSC组中,肿瘤的增长情况几乎相同,然而, MSC-Az-PTX纳米颗粒组对肿瘤体积的抑制作用最为显著且持续时间最长。与游离的PTX相比,PTX纳米颗粒和Abraxane能适度减缓肿瘤生长,但明显不如MSC-Az-PTX纳米颗粒制剂的效果好。结合体外数据所显示的MSC向肿瘤细胞定向迁移的情况,这些发现支持使用MSC-Az-PTX纳米颗粒作为一种肿瘤趋向性细胞载体,能够使PTX在胰腺肿瘤中的积累量超过传统载体所能达到的水平^[50],突显了MSC在改善PDAC中化疗药物的药代动力学和肿瘤靶向性方面的潜力。

MSC负载化疗药物的证据支持其作为活体药物载体改善药代动力学与肿瘤富集的潜力,尤其适用于PDAC纤维化基质导致的组织渗透不足这一难点^[50]。但笔者认为该路线转化的核心瓶颈是可制造性与可预测性,不同来源MSC对药物内化或外排能力差异显著,装载过程可能影响细胞活性与归巢行为,且体内释放动力学与脱靶分布需通过定量成像或组织药代动力学研究加以确认^[64]。因而,后续研究应从是否更强进一步走向为什么更强、强在哪里、强到什么程度且是否更安全,并建立标准化装载工艺与放行指标以支撑临床可重复性。

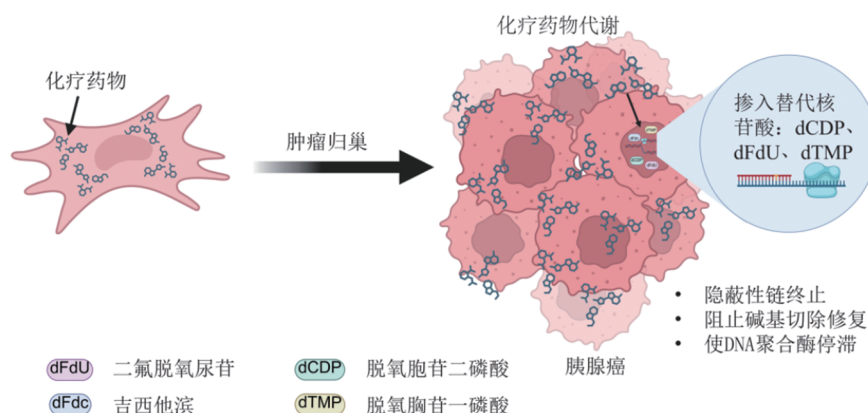


图4 MSC递送化疗药物治疗PDAC

4.3 工程化MSC递送溶瘤病毒

溶瘤病毒经过基因改造,能够优先感染并增殖于恶性细胞内,最终导致细胞破裂并释放出肿瘤抗原,同时释放出与损伤相关的信号,从而能够启动全身性的抗肿瘤免疫反应^[65]。然而,溶瘤病毒的系统性给药会受到快速中和作用,以及在非靶器官中聚

集的阻碍。由于MSC具有免疫逃逸特性,并对肿瘤具有归巢性, MSC已逐渐成为溶瘤病毒的理想载体^[66]。MSC的肿瘤归巢特性可以提高溶瘤病毒递送的特异性,从而减少对正常组织的潜在毒性^[67](图5)。NA等研究表明,经全身给药,人骨髓MSC携带溶瘤腺病毒/松弛素复合物并结合PCDP(oAd/RLX-PCDP)抗

肿瘤效果最佳, 优于裸 oAd/RLX 及未装载 PCDP 的 hBMSC-oAd/RLX 等对照。至第 21 天, 除 hBMSC-oAd/RLX-PCDP 组外, 其余组肿瘤体积较第 1 天约增 4.8 倍, 而该组仅增 2.8 倍, 肿瘤生长抑制率为 42.1%~48.9%。末次给药后 3 d 取样, H-E 染色示广泛坏死, Masson 染色示胶原沉积减少; Ad E1A 表达最高提示递送和复制更高。说明增强病毒积累与 RLX 表达可促细胞外基质降解并提升抗肿瘤反应^[68]。在另一项研究中, HSV-1 减少了肿瘤相关巨噬细胞的比例, 并增加了肿瘤浸润淋巴细胞的数量, 从而重塑了 PDAC 的微环境, 降低了肿瘤负荷, 并延长了荷瘤小鼠的存活时间^[69]。这些研究表明, 工程化 MSC 可以保护病毒载体免受固有免疫的中和作用, 延长其循环半衰期, 并将其精准地递送至纤维化的 PDAC 基质深处。

利用 MSC 递送溶瘤病毒在逻辑上最能体现其平台价值, 既可提高病毒到达肿瘤的概率, 又可能绕开循环中和与非靶器官蓄积, 从而在 PDAC 免疫冷微环境与基质致密的背景下放大溶瘤与免疫原性效应^[70-72]。笔者倾向认为该策略的临床前有效性已具吸引力, 但其推进临床必须同步解决三类问题: 生物安全(包括病毒外泄、复制控制、环境风险)、免疫学可控性(如抗载体免疫导致疗效衰减或毒性), 以及生产与监管(包括细胞与病毒复合产品的一致性与追溯)。因此, 更工程化的设计(如可关停复制、肿瘤特异性启动子、联合基质调控模块等)可能是从概念验证走向临床验证的必要步骤, 而非可选项。

4.4 工程化 MSC 介导的自杀基因递送

自杀基因策略依赖于能够将相对无害的前药直接代谢为有毒化合物的酶, 这些酶可在病变组织内发挥作用。通过为 MSC 配备此类酶, 可以利用其肿瘤归巢特性, 使系统性给药的前药在肿瘤部位及其周围区域特异性地被激活^[27, 73](图 6)。典型的系统包括单纯疱疹病毒胸苷激酶(herpes simplex virus-thymidine kinase, HSV-TK)与更昔洛韦(ganciclovir, GCV)、胞嘧啶脱氨酶与 5-氟胞嘧啶, 以及与环磷酸胺结合的细胞色素 P450 同工酶。激活后的代谢产物会损害 DNA 并触发细胞凋亡; 由于它们能够穿过缝隙连接, 未表达该酶的邻近恶性细胞也会被杀死, 从而产生“旁观者效应”^[74]。ZISCHEK 等^[75]通过使用 C-C 基序趋化因子配体 5(C-C motif chemokine ligand 5, CCL5)启动子驱动 MSC 中的 HSV-TK 表达, 增强了基质靶向作用, 该启动子在肿瘤微环境中被激活。在原位 PDAC 模型中, 使用这些经过改造的 MSC 并联合全身性使用更昔洛韦, 显著抑制了原发性肿瘤的生长, 并

减少了转移。CONRAD 等^[76]采用了另一种设计方法, 即将诸如 HSV-TK 等治疗性基因置于 TEK 受体酪氨酸激酶(TEK receptor tyrosine kinase, Tie2)启动子/增强子调控之下, 这样当 MSC 在肿瘤内分化为内皮样细胞时, 基因表达就会被诱导。当与更昔洛韦结合使用时, 这种基于 MSC 的基因治疗的“特洛伊木马”模式显著抑制了肿瘤的发展, 并延长了 PDAC 和乳腺癌小鼠模型的存活时间。总的来说, 将 MSC 与自杀基因系统相结合有可能提高肿瘤生长抑制的疗效和特异性, 并可能有助于开发治疗 PDAC 的新策略。

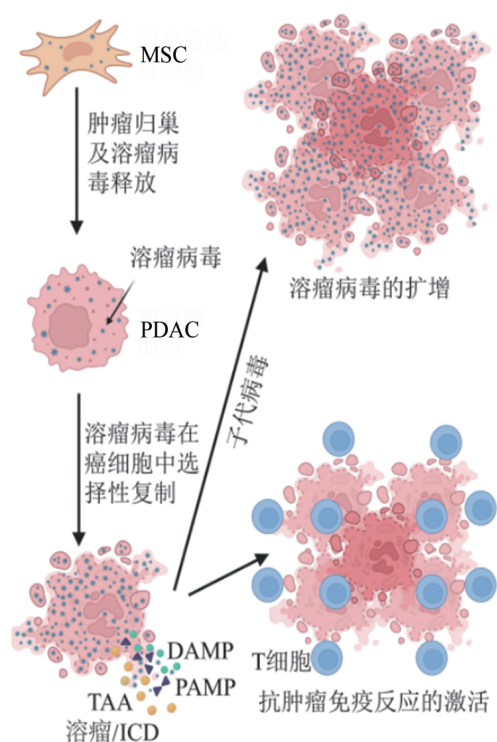


图5 工程化 MSC 递送溶瘤病毒治疗 PDAC

自杀基因/前药激活体系的优势在于将细胞毒性限定在肿瘤内生成, 并通过旁观者效应扩大对异质性肿瘤细胞的覆盖, 这与 PDAC 局部微环境复杂、药物渗透差的现实高度契合^[77]。笔者认为该策略最值得优先强化的是时空特异性与可关闭性, 包括启动子在真实肿瘤微环境中的特异性、MSC 在非肿瘤组织的潜在定植导致的异位激活风险, 以及前药给药窗口与剂量、毒性的可控性^[78-80]。若能在临床前以严格的组织分布与代谢产物示踪证明肿瘤内激活、全身低暴露, 并建立可追踪或可清除的安全开关, 该路线有望成为 MSC 平台中安全可控性相对更优的一种实现方式。

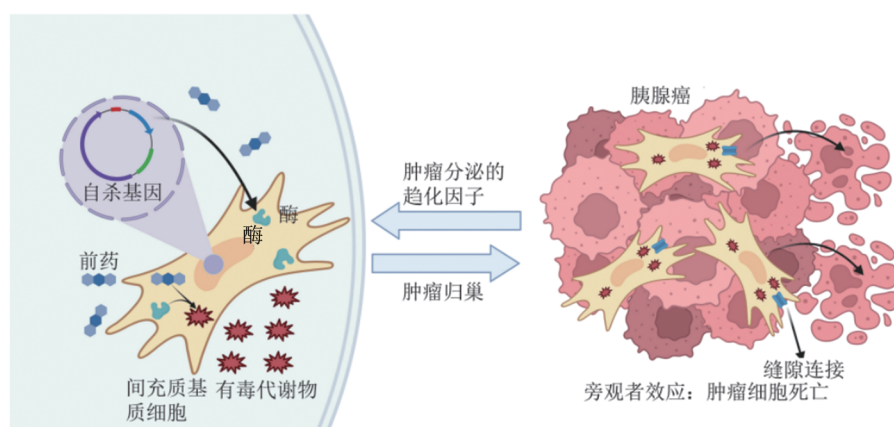


图6 工程化MSC自杀基因递送示意图

5 基于MSC疗法治疗PDAC的安全性及转化挑战

5.1 潜在促肿瘤效应与长期安全性

从现有论述可以看到, MSC在某些条件下可通过旁分泌信号传导及分化为类似癌相关成纤维细胞的细胞来促进肿瘤生长、转移、化疗耐药及基质纤维化^[14, 44]。这提示潜在风险, 未经修饰或修饰不足的MSC可能促进PDAC进展。

对于经过基因工程改造的MSC而言, 插入突变、基因组不稳定、异位表达及转基因控制的长期丧失等问题都需要谨慎考虑, 尤其是在使用整合型病毒载体时^[27, 74]。减轻这些风险的一种策略是将安全开关[如HSV-TK或可诱导半胱天冬酶-9(inducible caspase-9, iCasp9)]整合到MSC构建体中, 以便在细胞无节制增殖或出现严重毒性的情况下通过药物手段消除MSC^[58, 73]。

MSC在非肿瘤性疾病中的临床应用经验总体上显示了良好的短期安全性, 但大多数试验规模较小, 随访时间也较短^[81]。在PDAC这种复发率很高的疾病中, 要区分自然的疾病进展与潜在的MSC相关的致癌效应是颇具挑战性的。需要进行长期、严格控制的试验来确定基于MSC的策略在PDAC中的确切安全性特征。

5.2 生产与质量控制

骨髓MSC产品的标准化是另一个重大障碍。不同研究机构在骨髓来源(自体与异体)、分离方法、培养系统(含血清培养基与无血清培养基)、传代次数, 以及冷冻保存方案等方面存在很大差异^[15]。而所有这些因素都会影响骨髓MSC的表型、增殖能力、免疫调节功能及肿瘤趋向性。

由于基因工程改造的MSC要严格控制转导效率、载体拷贝数、整合位点及转基因表达水平等多种参数, 因此符合GMP的生产必然要配合一整套严谨、系统的质量控制措施: 无菌测试、支原体及病毒筛查、染色体分析、免疫表型分析、功能测试, 以及明确的

有效性放行标准^[45]。这些要求增加了生产成本和复杂性, 在非专业设施外的应用受到极大限制。

5.3 剂量确定、给药策略及临床试验设计

基于MSC的治疗效果和安全性与给药剂量、给药途径及给药频率密切相关。静脉输注技术简单, 但容易导致肺部蓄积及肿瘤归巢的不一致性; 动脉内或肿瘤内注射可以提高局部MSC的数量, 但会增加手术风险, 尤其是在胰腺中^[36]。为了提高肿瘤归巢能力(例如通过过表达CXCR4和预处理), 必须权衡与潜在的非靶向蓄积相关的风险。

由于目前有关MSC在癌症治疗中应用的临床研究大多处于早期阶段, 故其主要从可行性和安全性两方面予以考察。就PDAC而言, 目前只有少数小型的I期/II期研究(如NCT03608631)评估了基于MSC的基因或病毒疗法, 且已有证据支持其安全性, 但疗效尚有限^[75, 82]。因此, 今后的试验须采用多中心、随机设计, 有足够的样本量, 明确以总生存期、无进展生存期、生活质量等指标作为主要终点。更重要的是, 宜系统、严谨地探索其与化疗、放疗、靶向治疗、免疫治疗等各种方法联用的最佳模式。同时, 开发能可靠追踪MSC体内归巢、持久性及功能状态的成像技术或分子生物标志物, 对患者分层及疗效监测均有直接而重大的意义。

6 展望

MSC在PDAC的新兴治疗策略中更应被定位为可工程化的活体递送平台, 其肿瘤趋向性结合旁分泌与免疫调节能力, 使其有望将细胞因子、化疗药物、溶瘤病毒、核酸或自杀基因等负载更高效地富集至病灶, 并在一定程度上重塑纤维化与免疫抑制微环境, 从而提升免疫检查点阻断及过继细胞治疗等联合方案的可及性与效能^[46, 51, 83]。面向转化, 研究重点应从机制细节的堆叠转向三条主线: 其一, 整合多组学、单细胞与空间技术, 绘制MSC与癌细胞、癌相关成

纤维细胞及免疫亚群的互作图谱, 锁定可被重新设计的关键通路^[84]; 其二, 开发更安全、可编程的MSC产品(如可诱导自杀开关、肿瘤特异性调控元件与合成基因回路), 实现效应物释放与细胞持久性的时空可控并降低促瘤再教育风险^[85]; 其三, 推进MSC来源的细胞外囊泡的无细胞疗法作为补充或替代, 但需系统解决异质性、标准化制备、体内半衰期与靶向稳定性等瓶颈并明确最佳给药与协同机制^[86]。总体而言, MSC能否纳入PDAC常规多模式治疗, 取决于可监管的产品体系、可追踪的体内行为指标与循证的临床证据链^[87]。就中国而言, MSC来源与产业化基础、多中心临床资源与交叉工程技术具备优势, 但在工艺与效力检测标准统一、体内分布/释放动力学与长期安全性定量评价, 以及复合产品的化学、生产和控制(chemistry, manufacturing and controls, CMC)与法规路径衔接方面仍存在短板; 下一阶段应优先建设标准化质量体系、体内可追踪指标、分层联合临床转化的转化闭环, 将规模与资源优势转化为可复制的临床获益证据。

利益冲突声明: 作者声明不存在可能影响本文研究结果的利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] HALBROOK C J, LYSSITIS C A, PASCA DI MAGLIANO M, et al. Pancreatic cancer: advances and challenges[J]. *Cell*, 2023, 186(8): 1729-1754. DOI:10.1016/j.cell.2023.02.014.
- [2] SIEGEL R L, GIAQUINTO A N, JEMAL A. Cancer statistics, 2024[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(1): 12-49. DOI:10.3322/caac.21820.
- [3] OU Y L, HUANG Y D, ZHANG Z, et al. Survival benefit of radiotherapy in pancreatic cancer A real-world analysis based on SEER and an independent hospital-based cohort[J]. *Int J Surg*, 2025: 7349-7361. DOI:10.1097/JS9.0000000000004098.
- [4] QIN Q, YU R, ERIKSSON J E, et al. Cancer-associated fibroblasts in pancreatic ductal adenocarcinoma therapy: challenges and opportunities[J]. *Cancer Lett*, 2024, 591: 216859. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.216859.
- [5] SAJJAD U, AHMED M, IQBAL M Z, et al. Exploring mesenchymal stem cells homing mechanisms and improvement strategies[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2024, 13(12): 1161-1177. DOI: 10.1093/stcltm/szae045.
- [6] PENG Y Y, JAAR J, TRAN S D. Gingival mesenchymal stem cells: biological properties and therapeutic applications[J]. *J Oral Biol Craniofac Res*, 2024, 14(5): 547-569. DOI: 10.1016/j.jobcr.2024.07.003.
- [7] LI Z Z, FAN D M, XIONG D S. Mesenchymal stem cells as delivery vectors for anti-tumor therapy[J]. *Stem Cell Investig*, 2015, 2: 6. DOI:10.3978/j.issn.2306-9759.2015.03.01.
- [8] SAHINGOZ ERDAL G, SEDA TASI T, ISIKSACAN N. The dual role of mesenchymal stem cells in cancer: from immune modulation to therapy resistance[M]//*Mesenchymal Stem Cells-Biology, Therapeutics, and Beyond*. London: IntechOpen, 2025. DOI:10.5772/intechopen.1011339.
- [9] RENESME L, COBEY K D, LALU M M, et al. Delphi-driven consensus definition for mesenchymal stromal cells and clinical reporting guidelines for mesenchymal stromal cell-based therapeutics[J]. *Cytotherapy*, 2025, 27(2): 146-168. DOI:10.1016/j.jcyt.2024.10.008.
- [10] FU L X, PELOSINI L, KOPSACHILIS N, et al. Evaluating the efficacy of stem cells in treating severe dry eye disease[J]. *World J Stem Cells*, 2025, 17(4): 101891. DOI:10.4252/wjsc.v17.i4.101891.
- [11] SHAN Y L, ZHANG M Y, TAO E X, et al. Pharmacokinetic characteristics of mesenchymal stem cells in translational challenges [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9: 242. DOI: 10.1038/s41392-024-01936-8.
- [12] ZHOU Y, MA Y X, SHENG J W, et al. Breaking down barriers in drug delivery by stromal remodeling approaches in pancreatic cancer[J]. *Mol Pharmaceutics*, 2024, 21(8): 3764-3776.
- [13] CHICK R C, PAWLIK T M. Updates in immunotherapy for pancreatic cancer[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(21): 6419. DOI:10.3390/jcm13216419.
- [14] DOMINICI M, LE BLANC K, MUELLER I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement[J]. *Cytotherapy*, 2006, 8(4): 315-317. DOI:10.1080/14653240600855905.
- [15] SENSEBÉ L, BOURIN P, TARTE K. Good manufacturing practices production of mesenchymal stem/stromal cells[J]. *Hum Gene Ther*, 2011, 22(1): 19-26. DOI:10.1089/hum.2010.197.
- [16] WANG L M, TRAN I, SESHAREDDY K, et al. A comparison of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells and human umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells for cartilage tissue engineering[J]. *Tissue Eng Part A*, 2009, 15(8): 2259-2266. DOI:10.1089/ten.tea.2008.0393.
- [17] HEO J S, CHOI Y, KIM H S, et al. Comparison of molecular profiles of human mesenchymal stem cells derived from bone marrow, umbilical cord blood, placenta and adipose tissue[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(1): 115-125. DOI:10.3892/ijmm.2015.2413.
- [18] SHI Y F, SU J J, ROBERTS A I, et al. How mesenchymal stem cells interact with tissue immune responses[J]. *Trends Immunol*, 2012, 33(3): 136-143. DOI:10.1016/j.it.2011.11.004.
- [19] SHI Y F, WANG Y, LI Q, et al. Immunoregulatory mechanisms of mesenchymal stem and stromal cells in inflammatory diseases[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(8): 493-507. DOI:10.1038/s41581-018-0023-5.
- [20] ENGLISH K. Mechanisms of mesenchymal stromal cell immunomodulation[J]. *Immunol Cell Biol*, 2013, 91(1): 19-26. DOI:10.1038/icb.2012.56.
- [21] WANG Y, CHEN X D, CAO W, et al. Plasticity of mesenchymal stem cells in immunomodulation: pathological and therapeutic implications[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(11): 1009-1016. DOI: 10.1038/ni.3002.
- [22] GALLAND S, VUILLE J, MARTIN P, et al. Tumor-derived mesenchymal stem cells use distinct mechanisms to block the activity of natural killer cell subsets[J]. *Cell Rep*, 2017, 20(12): 2891-2905. DOI:10.1016/j.celrep.2017.08.089.
- [23] TEMPERO M A, MALAFA M P, CHIOREAN E G, et al. Guidelines insights: pancreatic adenocarcinoma, version 1.2019[J].

- J Natl Compr Cancer Netw, 2019, 17(3): 202-210. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0014.
- [24] PESSINA A, BONOMI A, COCCÈ V, et al. Mesenchymal stromal cells primed with paclitaxel provide a new approach for cancer therapy[J]. PLoS One, 2011, 6(12): e28321. DOI: 10.1371/journal.pone.0028321.
- [25] KAMERKAR S, LEBLEU V S, SUGIMOTO H, et al. Exosomes facilitate therapeutic targeting of oncogenic KRAS in pancreatic cancer[J]. Nature, 2017, 546(7659): 498-503. DOI: 10.1038/nature22341.
- [26] KUCEROVA L, MATUSKOVA M, HLUBINOVA K, et al. Tumor cell behaviour modulation by mesenchymal stromal cells[J]. Mol Cancer, 2010, 9(1): 129. DOI:10.1186/1476-4598-9-129.
- [27] MOSALLAEI M, SIMONIAN M, EHTESHAM N, et al. Genetically engineered mesenchymal stem cells: targeted delivery of immunomodulatory agents for tumor eradication[J]. Cancer Gene Ther, 2020, 27(12): 854-868. DOI:10.1038/s41417-020-0179-6.
- [28] ERKAN M, HAUSMANN S, MICHALSKI C W, et al. The role of stroma in pancreatic cancer: diagnostic and therapeutic implications [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2012, 9(8): 454-467. DOI: 10.1038/nrgastro.2012.115.
- [29] WANG Z F, DONG S, ZHOU W C. Pancreatic stellate cells: Key players in pancreatic health and diseases (Review) [J]. Mol Med Rep, 2024, 30(1): 109. DOI:10.3892/mmr.2024.13233.
- [30] VONDERHEIDE R H. The immune revolution: a case for priming, not checkpoint[J]. Cancer Cell, 2018, 33(4): 563-569. DOI:10.1016/j.ccell.2018.03.008.
- [31] ROYAL R E, LEVY C, TURNER K, et al. Phase 2 trial of single agent Ipilimumab (anti-CTLA-4) for locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma[J]. J Immunother, 2010, 33(8): 828-833. DOI:10.1097/CJI.0b013e3181eec14c.
- [32] PONTE A L, MARAIS E, GALLAY N, et al. The *in vitro* migration capacity of human bone marrow mesenchymal stem cells: comparison of chemokine and growth factor chemotactic activities [J]. Stem Cells, 2007, 25(7): 1737-1745. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0054.
- [33] HONCZARENKO M, LE Y, SWIERKOWSKI M, et al. Human bone marrow stromal cells express a distinct set of biologically functional chemokine receptors[J]. Stem Cells, 2006, 24(4): 1030-1041. DOI:10.1634/stemcells.2005-0319.
- [34] KARP J M, LENG TEO G S. Mesenchymal stem cell homing: the devil is in the details[J]. Cell Stem Cell, 2009, 4(3): 206-216. DOI: 10.1016/j.stem.2009.02.001.
- [35] VON BAHR L, BATSIIS I, MOLL G, et al. Analysis of tissues following mesenchymal stromal cell therapy in humans indicates limited long-term engraftment and no ectopic tissue formation[J]. Stem Cells, 2012, 30(7): 1575-1578. DOI:10.1002/stem.1118.
- [36] MA Z L, HUA J, LIU J, et al. Mesenchymal stromal cell-based targeted therapy pancreatic cancer: progress and challenges[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(4): 3559. DOI:10.3390/ijms24043559.
- [37] SUN Y P, ZHANG B L, DUAN J W, et al. Effect of NK4 transduction in bone marrow-derived mesenchymal stem cells on biological characteristics of pancreatic cancer cells[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(3): 3729-3745. DOI:10.3390/ijms15033729.
- [38] YAO X H, MAO Y Q, WU D, et al. Exosomal circ_0030167 derived from BM-MSCs inhibits the invasion, migration, proliferation and stemness of pancreatic cancer cells by sponging miR-338-5p and targeting the Wif1/Wnt8/β-catenin axis[J]. Cancer Lett, 2021, 512: 38-50. DOI:10.1016/j.canlet.2021.04.030.
- [39] LIN T Y, PU X F, ZHOU S H, et al. Identification of exosomal miR-484 role in reprogramming mitochondrial metabolism in pancreatic cancer through Wnt/MAPK axis control[J]. Pharmacol Res, 2023, 197: 106980. DOI:10.1016/j.phrs.2023.106980.
- [40] KLOPP A H, 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. DOI:10.1002/stem.559.
- [41] BHARTI R, DEY G, MANDAL M. Cancer development, chemoresistance, epithelial to mesenchymal transition and stem cells: a snapshot of IL-6 mediated involvement[J]. Cancer Lett, 2016, 375(1): 51-61. DOI:10.1016/j.canlet.2016.02.048.
- [42] HWANG R F, MOORE T T, HATTERSLEY M M, et al. Inhibition of the hedgehog pathway targets the tumor-associated stroma in pancreatic cancer[J]. Mol Cancer Res, 2012, 10(9): 1147-1157. DOI:10.1158/1541-7786.MCR-12-0022.
- [43] PEISL S, MELLENTIN C, VIGNOT L, et al. Therapeutic targeting of STAT3 pathways in pancreatic adenocarcinoma: a systematic review of clinical and preclinical literature[J]. PLoS One, 2021, 16(6): e0252397. DOI:10.1371/journal.pone.0252397.
- [44] SUNAMI Y, HÄUBLER J, KLEEFF J. Cellular heterogeneity of pancreatic stellate cells, mesenchymal stem cells, and cancer-associated fibroblasts in pancreatic cancer[J]. Cancers, 2020, 12(12): 3770. DOI:10.3390/cancers12123770.
- [45] SENSEBÉ L, GADELORGE M, FLEURY-CAPPELLESSO S. Production of mesenchymal stromal/stem cells according to good manufacturing practices: a review[J]. Stem Cell Res Ther, 2013, 4(3): 66. DOI:10.1186/s12717.
- [46] TANG J, CHEN Y, WANG C H, et al. The role of mesenchymal stem cells in cancer and prospects for their use in cancer therapeutics[J]. MedComm, 2024, 5(8): e663. DOI: 10.1002/mco2.663.
- [47] MEI R Y, WAN Z, YANG C, et al. Advances and clinical challenges of mesenchymal stem cell therapy[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1421854. DOI:10.3389/fimmu.2024.1421854.
- [48] SHI Y Z, ZHANG J, LI Y N, et al. Engineered mesenchymal stem/stromal cells against cancer[J]. Cell Death Dis, 2025, 16: 113. DOI: 10.1038/s41419-025-07443-0.
- [49] ANTOON R, OVERDEVEST N, SALEH A H, et al. Mesenchymal stromal cells as cancer promoters[J]. Oncogene, 2024, 43(49): 3545-3555. DOI:10.1038/s41388-024-03183-1.
- [50] MANI GIRI P, BANERJEE A, GHOSAL A, et al. Mesenchymal stem cell-delivered paclitaxel nanoparticles exhibit enhanced efficacy against a syngeneic orthotopic mouse model of pancreatic cancer[J]. Int J Pharm, 2024, 666: 124753. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2024.124753.
- [51] EYÜPOĞLU H Ö, EYÜPOĞLU E, SERAKINCI N. Potential use of human mesenchymal stem cells (hMSCs) in pancreatic damage/cancer[J]. OBM Genet, 2024, 8(3): 1-18. DOI: 10.21926/obm.genet.2403252.
- [52] MINEV T, BALBUENA S, GILL J M, et al. Mesenchymal stem

- cells-the secret agents of cancer immunotherapy: promises, challenges, and surprising twists[J]. *Oncotarget*, 2024, 15: 793-805. DOI:10.18632/oncotarget.28672.
- [53] ŠVAJGER U, KAMENŠEK U. Interleukins and interferons in mesenchymal stromal stem cell-based gene therapy of cancer[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2024, 77: 76-90. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2024.03.002.
- [54] 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. DOI: 10.3109/14653241003631815.
- [55] SPANO C, GRISENDI G, GOLINELLI G, et al. Soluble TRAIL armed human MSC as gene therapy for pancreatic cancer[J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 1788. DOI:10.1038/s41598-018-37433-6.
- [56] HAN J, HWANG H S, NA K. TRAIL-secreting human mesenchymal stem cells engineered by a non-viral vector and photochemical internalization for pancreatic cancer gene therapy[J]. *Biomaterials*, 2018, 182: 259-268. DOI:10.1016/j.biomaterials.2018.08.024.
- [57] XIANG Z, HUA M L, HAO Z, et al. The roles of mesenchymal stem cells in gastrointestinal cancers[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 844001. DOI:10.3389/fimmu.2022.844001.
- [58] JING W, CHEN Y, LU L, et al. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells producing IL15 eradicate established pancreatic tumor in syngeneic mice[J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(8): 2127-2137. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0175.
- [59] ZHUANG H Y, SHI X W. Mesenchymal stem cell-derived exosomes: regulators of progression and suppression in pancreatic cancer (Review)[J]. *Oncol Lett*, 2025, 31(1): 1-12. DOI: 10.3892/ol.2025.15374.
- [60] CHEETHAM A G, KEITH D, ZHANG P C, et al. Targeting tumors with small molecule peptides[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2016, 16(6): 489-508. DOI:10.2174/1568009616666151130214646.
- [61] 李艾, 张天元, 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. DOI:10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.22.
- [62] BONOMI A, SILINI A, VERTUA E, et al. Human amniotic mesenchymal stromal cells (hAMSCs) as potential vehicles for drug delivery in cancer therapy: an *in vitro* study[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6(1): 155. DOI:10.1186/s13287-015-0140-z.
- [63] BONOMI A, SORDI V, DUGNANI E, et al. Gemcitabine-releasing mesenchymal stromal cells inhibit *in vitro* proliferation of human pancreatic carcinoma cells[J]. *Cytotherapy*, 2015, 17(12): 1687-1695. DOI:10.1016/j.cyt.2015.09.005.
- [64] RAJENDRAN A, RAJAN R A, BALASUBRAMANIAM S, et al. Nano delivery systems in stem cell therapy: transforming regenerative medicine and overcoming clinical challenges[J]. *Nano TransMed*, 2025, 4: 100069. DOI:10.1016/j.ntm.2024.100069.
- [65] STUCKEY D W, SHAH K. Stem cell-based therapies for cancer treatment: separating hope from hype[J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(10): 683-691. DOI:10.1038/nrc3798.
- [66] YOON A R, RIVERA-CRUZ C, GIMBLE J M, et al. Immunotherapy by mesenchymal stromal cell delivery of oncolytic viruses for treating metastatic tumors[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2022, 25: 78-97. DOI:10.1016/j.omto.2022.03.008.
- [67] LAN T X, LUO M, WEI X W. Mesenchymal stem/stromal cells in cancer therapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 195. DOI:10.1186/s13045-021-01208-w.
- [68] NA Y J, NAM J P, HONG J, et al. Systemic administration of human mesenchymal stromal cells infected with polymer-coated oncolytic adenovirus induces efficient pancreatic tumor homing and infiltration[J]. *J Control Release*, 2019, 305: 75-88. DOI:10.1016/j.jconrel.2019.04.040.
- [69] ZHANG L M, WANG W, WANG R K, et al. Reshaping the immune microenvironment by oncolytic herpes simplex virus in murine pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(2): 744-761. DOI:10.1016/j.ymthe.2020.10.027.
- [70] ZENG F J, HUANG Y C, XU B, et al. A novel oncolytic virus formulation based on mesenchymal stem cell-derived vesicles for tumor therapy[J]. *J Cancer*, 2025, 16(3): 700-707. DOI: 10.7150/jca.104066.
- [71] ROSCIGNO G, JACOBS S, TOLEDO B, et al. The potential application of stroma modulation in targeting tumor cells: focus on pancreatic cancer and breast cancer models[J]. *Semin Cancer Biol*, 2025, 113: 151-175. DOI:10.1016/j.semcancer.2025.05.003.
- [72] KANG X Z, HAN Y F, WU M D, et al. *In situ* blockade of TNF-TNFR2 axis *via* oncolytic adenovirus improves antitumor efficacy in solid tumors[J]. *Mol Ther*, 2025, 33(2): 670-687. DOI:10.1016/j.ymthe.2024.12.011.
- [73] AGHI M, HOCHBERG F, BREAKFIELD X O. Prodrug activation enzymes in cancer gene therapy[J]. *J Gene Med*, 2000, 2(3): 148-164. DOI: 10.1002/(SICI)1521-2254(200005/06)2:3<148::AID-JGM105>3.0.CO;2-Q.
- [74] KUCEROVA L, ALTANEROVA V, MATUSKOVA M, et al. Adipose tissue-derived human mesenchymal stem cells mediated prodrug cancer gene therapy[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(13): 6304-6313. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-06-4024.
- [75] ZISCHEK C, NIESS H, ISCHENKO I, et al. Targeting tumor stroma using engineered mesenchymal stem cells reduces the growth of pancreatic carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2009, 250(5): 747-753. DOI:10.1097/SLA.0b013e3181bd62d0.
- [76] CONRAD C, HÜSEMANN Y, NIESS H, et al. Linking transgene expression of engineered mesenchymal stem cells and angiopoietin-1-induced differentiation to target cancer angiogenesis[J]. *Ann Surg*, 2011, 253(3): 566-571. DOI:10.1097/SLA.0b013e3181fcb5d8.
- [77] BADDIER L M, DAVIES J A, MENIEL V S, et al. The $\alpha v \beta 6$ integrin specific virotherapy, Ad5(NULL)-A20.FCU1, selectively delivers potent "in-tumour" chemotherapy to pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2024, 131(10): 1694-1706. DOI: 10.1038/s41416-024-02869-3.
- [78] YOUSSEF E, FLETCHER B, PALMER D. Enhancing precision in cancer treatment: the role of gene therapy and immune modulation in oncology[J]. *Front Med*, 2025, 11: 1527600. DOI: 10.3389/fmed.2024.1527600.
- [79] MITTAL M, KUMARI A, PAUL B, et al. Challenges and opportunities of gene therapy in cancer[J]. *OBM Genet*, 2024, 8(1): 219. DOI:10.21926/obm.genet.2401219.
- [80] NIESS H, THOMAS M N, SCHIERGENS T S, et al. Genetic engineering of mesenchymal stromal cells for cancer therapy:

- turning partners in crime into Trojan horses[J]. *Innov Surg Sci*, 2016, 1(1): 19-32. DOI:10.1515/iss-2016-0005.
- [81] HAN X, LIAO R D, LI X, et al. Mesenchymal stem cells in treating human diseases: molecular mechanisms and clinical studies[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 262. DOI: 10.1038/s41392-025-02313-9.
- [82] KALLURI R, LEBLEU V S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. *Science*, 2020, 367(6478): eaau6977. DOI:10.1126/science.aau6977.
- [83] SHOKATI A, RAHNAMA M A, JALALI L, et al. Revolutionizing cancer treatment: engineering mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles[J]. *Cancer Cell Int*, 2025, 25(1): 275. DOI: 10.1186/s12935-025-03900-0.
- [84] PENTIMALLI T M, SCHALLENBERG S, LEÓN-PERINÁN D, et al. Combining spatial transcriptomics and ECM imaging in 3D for mapping cellular interactions in the tumor microenvironment[J]. *Cell Syst*, 2025, 16(5): 101261. DOI:10.1016/j.cels.2025.101261.
- [85] MANSOURI M, FUSSENEGGER M. Therapeutic cell engineering: designing programmable synthetic genetic circuits in mammalian cells[J]. *Protein Cell*, 2022, 13(7): 476-489. DOI: 10.1007/s13238-021-00876-1.
- [86] SHIMIZU Y, INOUE Y, MATSUURA N, et al. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles in regenerative medicine: standardisation, bioengineering and clinical translation[J]. *Regen Ther*, 2026, 31: 101058. DOI:10.1016/j.reth.2025.101058.
- [87] HUMBERT C, CORDIER C, DRUT I, et al. GMP-compliant process for the manufacturing of an extracellular vesicles-enriched secretome product derived from cardiovascular progenitor cells suitable for a phase I clinical trial[J]. *J Extracell Vesicles*, 2025, 14(8): e70145. DOI:10.1002/jev2.70145.
- [收稿日期] 2026-04-07 [修回日期] 2026-06-15
[本文编辑] 黄静怡