

间充质干细胞与肿瘤关系的研究进展

邵俊峰 综述, 陈余清 审校

[关键词] 肿瘤; 间充质干细胞; 免疫逃逸; 肿瘤转移; 综述

[中图分类号] R 73

[文献标志码] A

DOI: 10. 13898/j. cnki. issn. 1000-2200. 2019. 01. 038

间充质干细胞是中胚层发育的早期细胞, 是一种未分化细胞, 广泛存在于已分化组织中。间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 是一种无造血功能的干细胞, 广泛存在于胎儿和成人的各种组织和脏器中, 其中骨髓中的含量最多。MSCs 具有较强的增殖能力及多项分化潜能, 可分化为成纤维细胞、成骨细胞、成软骨细胞、脂肪细胞和肺泡上皮细胞等, 在心血管系统、神经系统、呼吸系统和创伤等领域得到广泛应用。MSCs 不仅能转化成恶性肿瘤细胞, 并且对肿瘤的发生发展的过程也有影响。MSCs 在肿瘤局部的作用可表现为促进肿瘤生长, 发挥免疫抑制作用, 抑制肿瘤凋亡, 刺激血管生成、增殖, 促进肿瘤细胞的转移。而 MSCs 具有向肿瘤组织趋化迁移的特性, 可以将 MSCs 作为肿瘤治疗的载体, 通过病毒载体将各种对肿瘤有抑制作用的基因转染到 MSCs 来达到抑制甚至杀死肿瘤的作用, 因此 MSCs 与肿瘤的关系成为近期研究热点。本文就 MSCs 生物学特性、肿瘤趋向性及与肿瘤的关系等作一综述。

1 MSCs 的生物学特性

人类 MSCs 是基质干细胞的成纤维细胞样子集, 可以从许多间充质来源的组织中分离, 可以分化成不同类型的间充质组织细胞^[1]。2006 年国际细胞治疗学会将 MSCs 定义为:

[收稿日期] 2015-11-16 [修回日期] 2017-08-15

[作者单位] 蚌埠医学院, 安徽 蚌埠 233030

[作者简介] 邵俊峰 (1988-), 男, 硕士研究生。

(1) 成纤维细胞样细胞, 且呈漩涡状贴壁生长; (2) 细胞表型符合 CD11b⁻ 或 CD14⁻、CD19⁻ 或 CD79a⁻、CD34⁻、CD45⁻、人类白细胞抗原-DR⁻、CD73⁺、CD90⁺ 和 CD105⁺; (3) 可向软骨细胞、成骨细胞、脂肪细胞三系分化^[2]。MSCs 最多见于骨髓, 骨髓衍生的 MSC 可以在体外分化为主要的中胚层谱系, 包括骨细胞和成骨细胞、软骨细胞、肌细胞和脂肪细胞^[3], 并且在一定的培养条件下, 能够分化成神经细胞、胰腺细胞和肺泡细胞^[4-5]。MSCs 不表达白细胞谱系的生物学标志, 却和单核/巨噬细胞及上皮细胞 (表皮生长因子家族中的几个成员) 拥有相似的生物学标志^[6-7]。MSCs 具有低免疫原性的特点, BARTHOLOMEW 等^[8] 研究发现, 通过静脉注射骨髓源性的 MSCs, 一般不发生移植排斥反应, 即使个别发生排斥反应, 其排斥程度也比较轻, MSCs 可以抑制外周血白细胞的生长且和其剂量呈正相关^[9]。MSCs 不表达或低表达 MHC-II 分子和 T 细胞共同刺激分子可能是导致其低免疫原性的主要原因。

2 MSCs 的肿瘤趋向性

上皮源性实体瘤的微环境是由癌细胞、内皮细胞、免疫细胞、骨髓细胞、细胞外基质成分和不同类型的 MSCs 构成, 和癌症所处分期息息相关。这些组成部分对于肿瘤的生长、宿主的抗肿瘤反应、抗肿瘤治疗的效果评价等方面均扮演重要的作用^[10-11]。NAKAMIZO 等^[12] 研究发现, 用荧光标记的 MSCs 分别经两侧颈动脉注入神经胶质瘤小鼠模型, 发现不论注入肿瘤同侧或者肿瘤对侧均可检测到 MSCs 聚集到脑肿

[3] 王天峰, 林本耀. 解读乳腺癌 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2006.

[4] 中华预防医学会妇女保健分会乳腺学组. 中国乳腺癌患者生活方式指南 [J]. 中华外科杂志, 2017, 55(2): 81.

[5] 戴丹, 李蕊, 贾尚春, 等. 2014 年安徽省肿瘤登记地区恶性肿瘤发病与死亡分析 [J]. 安徽预防医学杂志, 2018(1): 9.

[6] DANIELLE M. 澳大利亚 Danielle Mazza 教授全科医疗案例分析 - 乳腺癌筛查 [J]. 中国全科医学, 2015, 18(2): 123.

[7] 王平, 张瑾, 姚欣, 等. 我国癌症新发病例占世界 1/4 乳腺癌仍是女性发病率最高肿瘤 [EB/OL]. [2018-03-20]. <http://news.cctv.com/2017/04/17/ARTIeWHMheEwZQHmBIC08C9o170417.shtml>.

[8] SAPHALTA S. 中国境内女大学生乳腺癌知识态度行为调查的横断面研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2013.

[9] 陈茂山, 张燕妮, 樊莉, 等. 女大学生对乳房保健知识与乳房自检的认知调查 [J]. 中国妇幼卫生杂志, 2011, 2(6): 266.

[10] 杨敏, 成守珍. 中华妇产科护理“三基”训练手册 [M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2006.

[11] 张志刚. 乳腺癌早期检出率不足两成, 80% 发现已是中晚期 [EB/OL]. [2018-03-20]. <http://news.163.com/11/0420/10/7230V9T800014AEE.html>.

[12] 王静. 乳腺癌筛查指南 [EB/OL]. [2018-03-20]. <http://www.baikemy.com/jiankangkepu/19873143419137>.

[13] 于健春. 肥胖与乳腺癌和子宫内膜癌 [EB/OL]. [2018-03-20]. <http://www.baikemy.com/jiankangkepu/2005234713089>.

[14] 陈书长. 乳腺肿瘤的营养预防 [EB/OL]. [2018-03-20]. <http://www.baikemy.com/jiankangkepu/2005234595841>.

[15] 张保卫. 如何预防乳腺癌? [EB/OL]. [2018-03-20]. <http://www.baikemy.com/jiankangkepu/22949328084481>.

瘤组织内,说明 MSCs 可特异性地聚集于肿瘤局部,而肿瘤组织对 MSCs 的招募机制可能与肿瘤微环境中存在的一系列细胞因子有关。有研究^[12]发现神经胶质瘤细胞可分泌血小板衍生生长因子、表皮生长因子和基质细胞衍生因子等相关细胞因子,而这些因子可明显增强 MSCs 的迁移能力,加入这些因子的抗体,则可明显减弱 MSCs 在基质胶上的迁移能力,提示这些细胞因子可能介导 MSCs 向神经胶质瘤的趋化作用。通过用增强型绿色荧光蛋白 EGFR 阳性的骨髓细胞更换荷瘤小鼠的骨髓细胞或通过皮下移植 EGFP 阳性脂肪组织至荷瘤小鼠,证实小鼠肿瘤组织中的 MSCs 来源于骨髓,肿瘤附近的脂肪组织也存在 MSCs,而这两个来源的 MSCs 在肿瘤组织中的作用有一些差异^[13]。MSCs 被发现存在于细胞微环境中,具有成纤维细胞的特性,可以分泌细胞因子。在特定的条件下, MSCs 可以分化为特异性更高的基质细胞,并且只分泌几种特定的细胞因子^[14]。肿瘤及其微环境主要依靠各种炎性细胞因子、趋化因子、生长因子以及其他因素诱导 MSCs 归巢。

在肿瘤外周的 MSCs 向肿瘤组织的趋向过程的第一步是 MSCs 附着于血管内皮,然后横穿过内皮细胞层。肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 可以特异性上调 MSCs 中血管细胞黏附分子-1 的表达,促使 MSCs 黏附于血管内皮之上,白细胞介素 (IL)-1 β 和 γ -干扰素 (inflammatory factors interferon- γ , IFN- γ) 也被证实具有类似的作用^[15-16]。由于 MSC 表达 IL-6 受体,故而肿瘤组织中较高的 IL-6 水平可直接诱导 MSCs 在这些组织中的积累。LIU 等^[17]研究发现 IL-6 可以诱导 MSCs 中 CXC 基序配体的趋化因子 CXCL7、CXCL6 和 CXCL5 高表达。肿瘤细胞可以分泌大量的基质细胞衍生因子-1 (stromal cell-derived factor 1, SDF-1), 而 MSCs 则表达 SDF-1 的受体趋化因子受体 4 (CXC chemokine receptor 4, CXCR4)^[18-19]。SDF-1 的化学浓度梯度可以影响 MSCs 的迁移^[20]。血小板衍生生长因子、肝细胞生长因子以及其它生长因子同样可以诱导 MSC 向肿瘤组织迁移^[21]。

3 MSCs 和肿瘤免疫逃逸

当癌细胞从肿瘤的原发灶脱离之前,其必须将自身从免疫系统中隐藏起来,使宿主的免疫系统无法识别,这个过程称之为免疫逃逸。机体的免疫系统迅速通过自然杀伤细胞、MHC-1 限制的细胞毒 T 淋巴细胞 (restricted cytotoxic T lymphocytes, CTLs) 迅速杀死体内异常细胞,如恶性细胞等。这些细胞所释放的穿孔素、端粒酶及死亡受体都受到调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs) 的调控。但是肿瘤自身可以调节产生若干个公认的免疫逃逸机制^[22]。MSCs 被认为是一种动态细胞,可以通过阻止免疫细胞攻击以及召集修复细胞促进伤口愈合^[23]。MSCs 可促进 Tregs 增殖和通过细胞周期蛋白 D2 的抑制剂抑制促分裂原活化的 T 细胞增殖,导致细胞周期停滞在 G₀/G₁ 期。肿瘤现在被认为是一种非愈合性的创伤,可以通过类似机制使得 MSCs 募集, MSCs 的免疫

抑制行为是由炎性细胞因子引起,尤其是在肿瘤微环境中。CHANG 等^[24]通过将 MSCs 及鼠前列腺腺癌细胞系 RM-1 共注射至小鼠体内发现, RM-1 细胞分泌炎性细胞因子 IL-1 α 可以上调 MSCs 中转录生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β), 从而促进肿瘤的发生。MSC 分泌的 TGF- β 1 和 Tregs 特别是 FoxP3 表达阳性 Tregs 的增殖息息相关,而后者已被证明具有免疫抑制作用。PATEL 等^[25]发现在乳腺癌中, MSCs 使 CTLs 所释放的颗粒酶 B 显著减少。MSC 的存在使得 TGF- β 1 表达增加和 Tregs 数目增多,导致自然杀伤细胞和 CTLs 的应答能力显著下降,引起肿瘤的进展和增殖^[26]。

4 MSCs 和肿瘤血管生成

MSCs 可以刺激血管生长,这一特性已经用来治疗一些诸如严重肢体缺血性疾病^[27],但肿瘤细胞同时也在利用 MSCs 的这一特性促进肿瘤组织内血管生成。COMŞA 等^[28]发现,在乳腺癌中 MSCs 表现出具有在组织中集群和形成毛细管样结构的倾向。进一步研究^[29]表明 MSCs 分泌各种细胞因子,如血管内皮细胞等不仅吸引血管细胞聚集,也增加了血管内皮细胞的生存和抗凋亡能力,这些细胞因子包括 IL-6、血管内皮生长因子 (vascularendothelial growth factor, VEGF)、单核细胞趋化蛋白 (monocyte chemoattractant protein, MCP-1)。MSCs 促进血管生成的能力在高度缺氧和炎症的肿瘤微环境中增强,可能与炎症因子 IFN- γ 和 TNF- α 有关。LIU 等^[30]研究发现将经过 TNF- α 和 IFN- γ 预先刺激过的 MSCs 与结肠癌细胞共注射于小鼠皮下,肿瘤的生长速度和血管生成较对照组显著增强。体外鸡胚绒毛尿囊膜实验 (hen egg test-chorioallantoic membrane, HETCAM) 发现,与经 IFN- γ /TNF- α 刺激 MSCs 处理过的条件培养基相似, MSCs 处理过的条件培养基也有增强血管的效应。体外研究^[31-32]已经表明,血管内皮生长因子可诱导 MSCs 分化成血管内皮细胞,甚至形成三维的血管结构。但 MSCs 在瘤体中是否能分化为血管内皮细胞仍然存在争议,在老鼠结肠癌和乳腺癌模型中, MSCs 可以促进肿瘤血管生成,但其本身并没有分化成 CD31 阳性或者 vWF 阳性表型的内皮细胞集群。但 KIDD 等^[13]在体内研究中发现,成纤维细胞特异性蛋白阳性和成纤维细胞活化蛋白阳性的肿瘤相关成肌纤维细胞来源于骨髓源性的 MSCs,而肿瘤组织中血管内皮细胞主要来自于肿瘤临近的脂肪组织,因此在循环中的骨髓源性 MSCs 和瘤周的脂肪源性 MSCs 可能在肿瘤组织中分化为不同的细胞。LIU 等^[30]发现, IFN- γ 和 TNF- α 预处理的 MSCs 通过 HIF- α 信号通路促进 VEGF 过表达,从而增强 MSC 促进肿瘤血管生成能力,基因沉默 HIF-1 α 表达后 MSC 失去促进结肠癌生长的能力。

5 MSCs 和肿瘤的耐药

MSCs 除了可以增加血管内皮细胞在缺氧环境下的生存能力,还可能在抗肿瘤治疗过程中对肿瘤细胞起到保护作用

用。急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 细胞中天冬酰胺合成酶 (asparagine synthetase, ASNS) 的表达水平较低, 可以通过受输入天冬酰胺酶使得 ALL 细胞内天冬酰胺耗竭从而达到治疗目的。IWAMOTO 等^[33] 发现, ALL 患者骨髓源性 MSCs 可以增加 ALL 细胞中 ASNS 的表达水平而保护 ALL 细胞, 基因沉默 ASNS 可以阻止这个保护能力。MSCs 也可以通过下调 Caspase-3 活性及上调 Bcl-XL 表达从而增加慢性粒细胞性白血病对伊马替尼治疗的抵抗^[34]。BALAKRISHNAN 等^[35] 研究发现, 吡咯地辛可以诱导 2'-脱氧鸟苷三磷酸累积以及 ATP 耗尽, 从而导致慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 细胞的凋亡, 虽然在临床前试验中结果令人满意, 但是在临床试验中发现外周血中 CLL 细胞的数目并不减少, 进一步研究发现 MSCs 可以阻断吡咯地辛的作用。

6 MSCs 和肿瘤的转移

KARNOUB 等^[36] 在小鼠的皮下乳腺癌模型中发现, 肿瘤局部注射 MSCs 后原发部位肿瘤的体积及转移发生率均较对照组显著增加, 且乳腺癌细胞在失去和 MSCs 共接触后的这种增强的转移能力减弱, 即 MSCs 增强乳腺癌的转移能力是可逆的, 趋化因子 CCL5 可以增加乳腺癌细胞向肺部转移能力。肿瘤的转移最早主要是涉及到肿瘤微环境的改变, 其主要包括在微环境中肿瘤细胞基底膜的破坏、细胞-细胞和细胞-基质黏附性的下降、细胞外基质的降解等^[37]。肿瘤持续增大导致局部微环境缺氧加重。在缺氧及一些趋化因子如 IL-6、CCL2、PDGF、VEGF-A 和 IGF-1 等的共同作用下, MSCs 会向肿瘤组织聚集^[38]。MSCs 和癌细胞对于缺氧产生应答的关键信号分子是缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factors, HIFs), CHATURVEDI 等^[39] 研究发现, MSCs 可以增加 HIF 在乳腺癌细胞中的表达, 从而增加其转移倾向。在缺氧的情况下膜型基质金属蛋白酶-1 (membrane type 1 matrix metalloprotease, MT1-MMP) 和 HIF-1 α 有协同作用, 从而使 SH3 域结合蛋白 2 (a pleckstrin homology and Src homology 2 domain-containing, 3BP2) 适配器的表达升高, 3BP2 被认为可以调节致瘤性 MSC 的迁移能力^[40]。在肝癌的体外实验中证明, 与未经过处理的条件培养基相比, 使用经过 IFN- γ 和 TNF- α 预处理的 MSCs 的条件培养基可以显著促进肝癌细胞侵袭能力, 且在动物实验中发现使用 MSCs 条件培养基处理的肝癌细胞可显著提高其在体内的转移能力^[41]。TNF- α 可以促进在 MSCs 中 CXCR3 的配体 CXCL9、CXCL10 和 CXCL11 的表达, 从而促进乳腺癌细胞系的迁移能力^[42]。

7 展望

因为癌细胞可以将 MSCs 招募向肿瘤微环境, 并且可以使肿瘤按照骨髓 MSCs 在血管内的趋化梯度在血液循环中逃逸, 预示着经过基因修饰 MSCs 可能在治疗肿瘤的转移方面具有良好的前景。由于 MSCs 对肿瘤具有趋向性, 故而 MSCs 作为载体用于肿瘤治疗与其他肿瘤治疗方式比起来,

能特异地集中在不同的肿瘤组织内以及它们的转移灶中。经过基因修饰的 MSCs 可能作为抗肿瘤治疗的新策略。鉴于 hMSCs 具有促进肿瘤生长的作用, 探索 MSCs 的细胞治疗和组织再生等用途时仍应慎重。

[参 考 文 献]

- [1] HO PJ, YEN ML, YET SF, *et al.* Current applications of human pluripotent stem cells: possibilities and challenges [J]. *Cell Transplant*, 2012, 21 (5): 801.
- [2] DOMINICI M, LE B K, MUELLER I, *et al.* The international society for cellular therapy position statement [J]. *Cytotherapy*, 2006, 8 (4): 315.
- [3] GRONTHOS S, ZANNETTINO AC, HAY SJ, *et al.* Molecular and cellular characterisation of highly purified stromal stem cells derived from human bone marrow [J]. *J Cell Sci*, 2003, 116 (Pt 9): 1827.
- [4] GRIFFITHS MJ, BONNET D, JANES SM. Stem cells of the alveolar epithelium [J]. *Lancet*, 2005, 366 (9481): 249.
- [5] MIMÉAULT M, HAUKE R, BATRA SK. Stem cells: a revolution in therapeutics—recent advances in stem cell biology and their therapeutic applications in regenerative medicine and cancer therapies [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2007, 82 (3): 252.
- [6] KERPEDIJEVA SS, KIM DS, BARBEAU DJ, *et al.* EGFR ligands drive multi-potential stromal cells to produce multiple growth factors and cytokines via early growth response-1 [J]. *Stem Cells Dev*, 2012, 21: 2541.
- [7] SIEGEL G, KLUBA T, HERMANUTZ-KLEIN U, *et al.* Phenotype, donor age and gender affect function of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells [J]. *BMC Med*, 2013, 11: 146.
- [8] BARTHOLOMEW A, STURGEEN C, SIATKA SM, *et al.* Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation *in vitro* and prolong skin graft survival *in vivo* [J]. *Exp Hematol*, 2002, 30 (1): 42.
- [9] GEBLER A, ZABEL O, SELIGER B. The immunomodulatory capacity of mesenchymal stem cells [J]. *Trends Mol Med*, 2012, 18 (2): 128.
- [10] PARAISO KH, SMALLEY KS. Fibroblast-mediated drug resistance in cancer [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85: 1033.
- [11] WOOD SL, PERNEMALM M, CROSBIE PA, *et al.* The role of the tumor microenvironment in lung cancer metastasis and its relationship to potential therapeutic targets [J]. *Cancer Treat Rev*, 2013 (13): 205.
- [12] NAKAMIZO A, MARINI F, AMANO T. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of gliomas [J]. *Cancer Res*, 2005, 65 (8): 3307.
- [13] KIDD S, SPAETH E, WATSON K, *et al.* Origins of the tumor microenvironment: quantitative assessment of adipose-derived and bone marrow-derived stroma [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (2): e30563.
- [14] ESPOSITO M, KANG Y. Targeting tumor-stromal interactions in bone metastasis [J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 141: 222.
- [15] UCHIBORI R, TSUKAHARA T, MIZUGUCHI H, *et al.* NF- κ B activity regulates mesenchymal stem cell accumulation in tumor

- sites[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(1):364.
- [16] TEO GS, ANKRUM JA, MARTINELLI R, *et al.* Mesenchymal stem cells transmigrate between and directly through tumor necrosis factor- α -activated endothelial cells via both leukocyte-like and novel mechanisms[J]. *Stem Cells*, 2012, 30(11):2472.
- [17] LIU S, GINESTIER C, OU SJ, *et al.* Breast cancer stem cells are regulated by mesenchymal stem cells through cytokine networks[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(2):614.
- [18] LIN G, YANG R, BANIE L, *et al.* Effects of transplantation of adipose tissue-derived stem cells on prostate tumor[J]. *Prostate*, 2010, 70(10):1066.
- [19] GAO H, PRIEBEW, GLOD J, *et al.* Activation of signal transducers and activators of transcription 3 and focal adhesion kinase by stromal cell-derived factor 1 is required for migration of human mesenchymal stem cells in response to tumor cell-conditioned medium[J]. *Stem Cells*, 2009, 27(4):857.
- [20] SHI M, LI J, LIAO L, *et al.* Regulation of CXCR4 expression in human mesenchymal stem cells by cytokine treatment; role in homing efficiency in NOD/SCID mice[J]. *Haematologica*, 2007, 92(7):897.
- [21] CHATURVEDI P, GILKES DM, WONG CC, *et al.* Hypoxia-inducible factor-dependent breast cancer-mesenchymal stem cell bidirectional signaling promotes metastasis[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(1):189.
- [22] TRAPANI J, SMITH MJ. Functional significance of the perforin/granzyme cell death pathway[J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(10):735.
- [23] MOHSENY A, XIAO W, CARVALHO R, *et al.* An osteosarcoma zebrafish model implicates Mmp-19 and Ets-1 as well as reduced host immune response in angiogenesis and migration[J]. *Pathol*, 2012, 227(2):245.
- [24] CHANG AI, SCHWERTSCHKOW AH, NOLTA JA, *et al.* Involvement of mesenchymal stem cells in cancer progression and metastases[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2015, 15(2):88.
- [25] PATEL A, MEYER J, GRECO J, *et al.* Mesenchymal stem cells protect breast cancer cells through regulatory T cells; role of mesenchymal stem cell-derived TGF- β [J]. *J Immunol*, 2010, 184(10):5885.
- [26] GRUENLOH W, KAMBAL A, SONDERGAARD C, *et al.* Characterization and *in vivo* testing of mesenchymal stem cells derived from human embryonic stem cells[J]. *Tissue Eng Part A*, 2011, 17(11/12):1517.
- [27] LIEW A, O'BRIEN T. Therapeutic potential for mesenchymal stem cell transplantation in critical limb ischemia[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2012, 3(4):28.
- [28] COMŞA S CIUCULESCU F, RAICA M. Mesenchymal stem cell-tumor cell cooperation in breast cancer vasculogenesis[J]. *Mol Med Rep*, 2012, 5(5):1175.
- [29] HUNG C, POCHAMPALLY R, CHEN S. Angiogenic effects of human multipotent stromal cell conditioned medium activate the PI3K-Akt pathway in hypoxic endothelial cells to inhibit apoptosis, increase survival, and stimulate angiogenesis[J]. *Stem Cells*, 2007, 25(9):2363.
- [30] LIU Y, HAN Z, ZHANG S, *et al.* Effects of inflammatory factors on mesenchymal stem cells and their role in the promotion of tumor angiogenesis in colon cancer[J]. *Biol Chem*, 2011, 286(28):25007.
- [31] MUEHLBERG FL, SONG YH, KROHN A, *et al.* Tissue-resident stem cells promote breast cancer growth and metastasis[J]. *Carcinogenesis*, 2009, 30(4):589.
- [32] SHINAGAWA K, KITADAI Y, TANAKA M, *et al.* Mesenchymal stem cells enhance growth and metastasis of colon cancer[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(10):2323.
- [33] IWAMOTO S, MIHARA K, DOWNING JR, *et al.* Mesenchymal cells regulate the response of acute lymphoblastic leukemia cells to asparaginase[J]. *Clin Invest*, 2007, 117(4):1049.
- [34] VIANELLO F, TISATO V, LYMPERI S, *et al.* Bone marrow mesenchymal stromal cells non-selectively protect chronic myeloid leukemia cells from imatinib-induced apoptosis via the CXCR4/CXCL12 axis[J]. *Haematologica*, 2010, 95(7):1081.
- [35] BALAKRISHNAN K, BURGER JA, QUIROGA MP, *et al.* Influence of bone marrow stromal microenvironment on forodesine-induced responses in CLL primary cells[J]. *Blood*, 2010, 116(7):1083.
- [36] KARNOUB AE, DASH AB, RICHARDSON AL, *et al.* Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis[J]. *Nature*, 2007, 449(7162):557.
- [37] ZHOU S, ZHOU ZJ, HU ZQ, *et al.* CXCR2/CXCL5 axis contributes to epithelial-mesenchymal transition of HCC cells through activating PI3K/Akt/GSK-3 β /snail signaling[J]. *Cancer Lett*, 2015, 358(2):124.
- [38] YANG J, MANI SA, DONAHER JL, *et al.* Twist, a master regulator of morphogenesis, plays an essential role in tumor metastasis[J]. *Cell*, 2004, 117(7):927.
- [39] CHATURVEDI P, GILKES DM, TAKANO N, *et al.* Hypoxia-inducible factor-dependent signaling between triple-negative breast cancer cells and mesenchymal stem cells promotes macrophage recruitment[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(20):E2120.
- [40] CHATURVEDI P, GILKES DM, WONG C, *et al.* Hypoxia-inducible factor-dependent breast cancer-mesenchymal stem cell bidirectional signaling promotes metastasis[J]. *Clin Invest*, 2013, 123(20):189.
- [41] JING Y, HAN Z, LIU Y, *et al.* Mesenchymal stem cells in inflammation microenvironment accelerates hepatocellular carcinoma metastasis by inducing epithelial-mesenchymal transition[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8):e43272.
- [42] SHIN SY, NAM JS, LIM Y, *et al.* TNF α -exposed bone marrow-derived mesenchymal stem cells promote locomotion of MDA-MB-231 breast cancer cells through transcriptional activation of CXCR3 ligand chemokines[J]. *Biol Chem*, 2010, 285(40):30731.