

## · 综 述 ·

## 间充质干细胞的临床应用若干问题

范宏杰<sup>1</sup>, 刘利龙<sup>2</sup>综述, 黄建强<sup>1</sup>, 赵 卫<sup>1</sup>审校

**[摘要]** 间充质干细胞(MSCs)有着独特的生物学特性,其免疫调节能力和多向分化能力更为许多难治性疾病的治疗带来了希望。然而,历经了半个世纪,以 MSCs 为基础的细胞治疗仍然未能普遍地被接受。文章从 MSCs 的制备、安全性、有效性、医学伦理和质量管控等方面综述 MSCs 在研究中和临床应用过程中存在的问题。

**[关键词]** 间充质干细胞;安全性;有效性;细胞治疗;成瘤性

**[中图分类号]** R318 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1672-271X(2017)03-0285-05

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1672-271X.2017.03.016

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是成体干细胞中的一员,广泛存在于身体的各种组织,易于分离和体外扩增。MSCs 强大的自我更新能力、多向分化功能、免疫调节能力和来源广泛的特性,使其在以治疗难治性疾病为目的的干细胞领域占据一席之地。MSCs 被广泛的用于再生医学、组织工程、基因治疗、细胞治疗等前沿学科,被认为是较为理想的种子细胞,有着巨大的科研和临床应用价值。毋庸置疑,以 MSCs 为基础的治疗方法为临床疑难杂症的治疗提供了新思路、为广大患者健康的恢复带来了希望。但是,随着大量动物实验和临床试验研究的深入,MSCs 临床应用中暴露出的问题也越来越多,尤其是安全性问题,广泛地引起了科研人员和临床医师的关注,MSCs 能否像一般药物一样流通于市场并广泛用于临床、造福于人类社会仍然存在着诸多争议。

## 1 安全性问题

### 1.1 制备过程中的安全性问题

**1.1.1 供体的选择和纯度等问题** 制备过程中应该严格 MSCs 供体的选择,尤其供体是患者本身,要充分了解供者的遗传背景以及既往病史等,明确是否有遗传性疾病和身体健康状况是否符合要求;要严格体检,尽可能地排除对 MSCs 产生不良影响的因素,如免疫缺陷病毒、人类 T 淋巴细胞病毒等;年

龄也是重要的影响因素之一,不同年龄的供者之间 MSCs 的分化能力有明显的异质性<sup>[1]</sup>,总体来说年龄越大,诱导成功率越低,要尽量避免在年老体弱者身上提取 MSCs。再者,不同组织来源的 MSCs 受特异性基因表达的影响,其表面特征和功能会有一定差异,有必要按组织源性进行选择。制备和运输、保存过程中要尽可能保持无菌状态,污染了的 MSCs 会影响实验结果或伤害到患者,且有些病毒是无法完全消除的。到目前为止,MSCs 分离的方法有贴壁培养法、免疫磁珠法、密度梯度离心、流式细胞仪分选法等多种,但每个方法有一定不足之处,如贴壁培养法获得的 MSCs 纯度不够高、免疫磁珠法和流式细胞仪分选法价格昂贵,且会损伤细胞,影响存活率,常需要多种方法结合起来。另外,培养过程中添加物的理化特性如浓度过高或过低<sup>[2]</sup>、一些仪器设备不恰当的操作如离心机转速过快等,可导致细胞受损,降低存活率。目前,在获得纯度高、添加物干扰少、存活率高的健康 MSCs 方面,尚无一套可行性、易行性、安全性较高的标准制备流程或操作方法。

**1.1.2 添加物的使用** 制备期间,抗生素、血清、诱导剂等添加物的使用不可避免,这些外来物质有可能会传播病毒、细菌、朊病毒、支原体、内毒素等,也可能在植入机体后发生排斥反应。胎牛血清是一种不够精确的常用添加物,批次之间常有变化,其含有的异基因蛋白质可进入 MSCs 或分布于 MSCs 表面,这可能改变 MSCs 的增值特性及免疫调节能力甚至引起机体免疫排斥<sup>[3]</sup>。Paula 等<sup>[4]</sup>在人类的同种异体血清下培养 MSCs,提高了其 c-MYC 的表达和细胞稳定性,细胞均正常进入衰老状态,无染色体变异、肿瘤形成等表现,这是更为理想的无异

**作者单位:** 1. 650032 昆明,昆明医科大学第一附属医院影像中心; 2. 430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院泌尿外科

**通信作者:** 黄建强, E-mail: jq2008h@163.com

**引用格式:** 范宏杰, 刘利龙, 黄建强, 等. 间充质干细胞在临床应用中的几个问题[J]. 东南国防医药, 2017, 19(3): 285-289.

基因培养环境。多数学者认为,很有必要引进无异基因蛋白质的胎牛血清替代品或可行的无血清培养环境来制备 MSCs<sup>[5-7]</sup>。制备过程中要尽量避免外来物质和环境因素对 MSCs 产生不良影响,以提高所制备的 MSCs 质量和安全性。

**1.1.3 鉴定和诱导分化** MSCs 的鉴定方法有待完善,目前多采用的是相差显微镜观察细胞形态和表面标志物检测。人们对 MSCs 表面抗原的认识局限于体外培养过后的 MSCs,且并非所有的细胞均表达某些特定抗原,目前仍难找到有特异性的表面标记<sup>[8]</sup>。实验和临床中需要 MSCs 完全按期望的方向进行分化,这对 MSCs 的分化微环境提出了严格要求,如 MSCs 诱导分化为成骨细胞需要加入一定浓度的  $\beta$ -甘油磷酸钠、抗坏血酸、地塞米松等<sup>[2]</sup>,部分 MSCs 并不会分化为目的细胞而是分化为其他细胞,可控性仍需要提高,这和组织来源有关。

**1.2 表型改变和成瘤性** MSCs 的安全性需注意其制备和应用过程中的成瘤性问题,细胞治疗兴起以来,干细胞治疗引发肿瘤,已成为肿瘤发病新的重要机制<sup>[9]</sup>。

**1.2.1 MSCs 的恶变** MSCs 临床应用前,常需要大量的扩增已达到临床应用需要的数量,然而,长时间扩增可导致 MSCs 表观遗传变异、形态和生物特性改变、无限增殖甚至肿瘤形成。在培养期间,细胞发生遗传或表观遗传的改变会增加 MSCs 自发恶性转变的概率,这种转变常伴随着 P53、RB 等抑癌基因的丢失和一些基因的激活及超表达<sup>[10-11]</sup>。因此,在培养的 MSCs 用于临床之前,要明确长时间培养扩增过程中基因组和表观遗传稳定性相关因子是否有改变,并作安全性评估。MSCs 可用于如帕金森病、脊髓损伤、脑缺血、非特异性炎症等神经系统疾病的治疗,有很多研究者认为 MSCs 在神经系统疾病的治疗中有可行性且不易发生肿瘤。Zeira 等<sup>[12]</sup>选了 8 只确定有不明原因的脑脊膜脑脊髓炎症状的病犬,在征得主人同意情况下进行骨髓来源的 MSCs 治疗,临床护理 6 个月到 2 年。结果显示所有病犬均无重大不良反应或恶变,一般状况和神经系统症状有改善。Maia 等<sup>[13]</sup>用骨髓来源的 MSCs 通过鞘内注射治疗 10 只雌雄参半的马脊髓损伤,也证明了其有效性和可行性。但需要指出的是大多类似的实验,实验动物数量太少,且培养时间较短,不能以此确定治疗某种疾病,尤其是人类疾病治疗的可行性或者安全性。Amariglio 等<sup>[14]</sup>的研究中,观察了 1 个在胚胎神经干细胞治疗 4 年后确诊为多发性脑肿瘤的患者,从分子和细胞遗传等多方面检

测,发现此病例肿瘤并非自体产生的而是来源于移植的干细胞。这些研究表明,干细胞治疗导致肿瘤发生风险的担忧并非毫无根据,目前还迫切需要进一步的工作来评估这类细胞治疗的安全性。

**1.2.2 特定环境可诱发 MSCs 恶变** 体外培养或植入后的 MSCs 在一定的微环境下易发生恶变,如低氧、化学物质诱导、生物因素等。生理状况下,低氧环境较为常见,也普遍存在于胚胎干细胞和成体干细胞发育的早期阶段,在维持干细胞特性方面有着举足轻重的作用。病理状态下也会出现低氧环境,如肿瘤的形成和生长、受伤、关节炎、缺血性心脏病等,这种环境影响 MSCs 的归巢和移植。为了适应这些生理或病理环境, MSCs 必须对各种原因导致的不断变化的低氧环境作出感应和调整。Nekanti 等<sup>[15]</sup>研究了低氧微环境下华通氏胶来源的 MSCs 的增值和分化特点,他们在实验中观察到,低氧状态下 MSCs 的 HIF-1 $\alpha$ 、HIF-2 $\alpha$  的 mRNA 表达水平提高,Notch 受体和配体以及下游基因 HES1 的表达均较正常环境的 MSCs 表达有明显提高,早期中胚层和内皮基因表达提高如 DESMIN、CD34、ACTC 等, $\beta$ -gal 染色测细胞衰老情况发现很少有细胞进入衰老阶段,形态学上大部分变为宽大扁平的细胞,因此认为长期在低氧环境下培养必然引起 MSCs 的恶性转化。生物因素会影响 MSCs 的增值、分化、恶性转化,病毒便是其中一种。病毒对 MSCs 有很强的感染作用,如一些逆转录病毒、腺病毒、疯牛病毒等。Valle 等<sup>[16]</sup>对 MSCs 的致癌性进行了深入研究,他们用多瘤病毒 JCV 的 T 抗原等诱导鼠骨髓来源的成体 MSCs 使其经历肿瘤形成转变,并将之植入裸小鼠中,比较了植入与未植入 MSCs 的裸小鼠的区别;在此期间 MSCs 有致癌性转化,肿瘤生长过程中伴随表现型的改变,这种诱导干细胞恶性转化可为研究提供一类新型的肿瘤模型。Tang 等<sup>[10]</sup>的研究中分离了 10 个捐献者的脐带源性 MSCs,评估他们的自发情况下恶化潜力和致癌剂 3-甲基胆蒽诱导下的恶化情况。他们通过形态学变化、增殖率、细胞的衰老能力、端粒酶活性、染色体异常和形成肿瘤的能力来评估其恶性转化情况。结果发现自发组的脐带源性 MSCs 历经 49.5 d 均进入衰老,未自发恶化;而 3-甲基胆蒽诱导组中, MSCs 的增值率均明显提高,有 2 例在 300 d 的实验时间内均未能进入衰老状态,细胞形态发生明显变化。这些 MSCs 的端粒逆转录酶表现为高活性,在体外长期培养过程中端粒并未缩短,端粒长度的改变是 MSCs 恶变为肿瘤的重要特点, MSCs 明显地维持较长的端粒



长度,为细胞逃避衰老提供了途径,因而得到了经久不衰的增殖潜力。<sup>[10,17]</sup>

**1.2.3 肿瘤环境的 MSCs** 有研究表明,肿瘤细胞和 MSCs 之间有着相互作用,肿瘤组织在 MSCs 的影响下也可以表达间充质细胞标记物 Vim、CK、CD99,一些肿瘤细胞能分泌趋化因子、细胞因子等活性小分子物质刺激 MSCs 的迁移并募集 MSCs 于肿瘤细胞周围<sup>[10,18]</sup>,MSCs 也可分泌一些可溶性分子如趋化因子 CCL-5 等来提高肿瘤细胞的迁移。MSCs 是肿瘤基质的重要组分,被认为是肿瘤相关的成纤维细胞的前体<sup>[19]</sup>。处于肿瘤部位的 MSCs 持续暴露于肿瘤微环境的免疫细胞和炎症细胞因子/趋化因子中,由此获得不同于一般组织 MSCs 的功能,这些独特的功能在调节肿瘤微环境和促进肿瘤生长中起着重要作用。Ren 等<sup>[20]</sup>从自发淋巴瘤的小鼠中分离出了 MSCs,发现这种 MSCs 能有效地招募单核细胞、巨噬细胞和中性粒细胞到肿瘤,用 TNF- $\alpha$  刺激骨髓来源的 MSCs 模拟淋巴瘤源性 MSCs 趋化因子的产生和功能,并促进了淋巴瘤、黑色素瘤、乳腺癌的发生和生长。因此,肿瘤部位的 MSCs 与免疫细胞有交互作用,能通过募集巨噬细胞和单核细胞提高肿瘤的生长。

**1.3 其他** MSCs 应用广泛,组织工程、基因治疗、细胞移植等多个领域均有应用。然而,关于其不良反应的报道也较为常见,干细胞治疗可能导致多种疾病,如动脉硬化症<sup>[21]</sup>、胃癌<sup>[22]</sup>、骨肉瘤<sup>[23]</sup>、儿童白血病等。由于很难回顾性地鉴别人类成熟的肿瘤细胞的源细胞,尤其是这些细胞表达不仅只有一种细胞类型的标记物,大多数类型的肿瘤细胞的起源仍然未知<sup>[24]</sup>。MSCs 经过体外培养后,细胞体积变大,植入血管后更不易通过一些细小管道,在血流、细胞间相互作用等影响下易形成细胞团块,阻塞血管影响血流,严重可导致局部组织缺血坏死,MSCs 治疗有导致心肌梗死、血栓、栓塞等风险<sup>[25]</sup>。另外,MSCs 的作用靶点、长期治疗后果、体内存留或转归仍然不够明确,其是否能长期存留、有何机制、存留后对机体是否有影响、该如何应对等均有待于深入探究。

## 2 有效性问题

**2.1 MSCs 生物学特性的改变** MSCs 经过体外培养过后,生物学特性会发生改变,有学者将体外培养的不均一的 MSCs 群体也称为间充质基质细胞,表达 CD73、CD105 等,伴随分化且植入性、自我更新能力减弱,其不均一性表现在 2 周内形成的成纤维

细胞集落形成单位大小、增值能力、分化能力的不同<sup>[8]</sup>。MSCs 在培养过程中如控制不好,会失去原有的活性或生物学特性,形成无效的细胞或分化为非目的细胞。生物学特性改变过后的 MSCs 可能会上调促炎作用的细胞因子和趋化因子,如 TNF- $\alpha$ 、IL1、IL8、IL-32、CXCL10、LIF、ICAM、CCR1;相反,对有抗炎作用的 IL-10 等活性因子失去分泌能力<sup>[26]</sup>。Rodriguez 等<sup>[27]</sup>的研究中,MSCs 经过致癌性转化后炎症调节功能、前列腺素合成调节功能削弱,丧失了对有免疫抑制作用的 PGE2 和 PGI2 的分泌功能,并且产生了具有促炎作用的凝血噁烷类物质;人类白细胞抗原 HLA-2 和 CD86 分子的表达上调,导致了 MSCs 能表达 MHC-II 类分子和 CD86,分泌炎症细胞因子和趋化因子活化 T 淋巴细胞,进而丧失免疫抑制作用。转变后的 MSCs 通过改变有关酶活性和功能的途径改变了前列腺素类分子的合成,表现为高表达 PTGS2 和 PTGS1,低表达 PTGES, PTGIS, and PTGDS。MSCs 有复制衰老现象,体外增值过程中经历时间如果较长,细胞的形态学、活性、分化能力等方面会改变,会在一定程度上降低其植入性,影响存活率<sup>[28-29]</sup>。这些特征性改变会导致应用过程中有效性的降低,甚至可能在一些疾病的治疗过程中根本无效。

**2.2 移植后 MSCs 的低存活率** MSCs 的注入途径有多种:静脉、局部、动脉、肌肉、鞘内注射等。静脉注射的 MSCs 会经右心房、右心室、再到肺,肺的截留作用会减少干细胞的体内循环数量,导致 MSCs 主要分布于肺并且大多数死亡,到达靶组织或损伤组织的量已经很少,疗效被大幅度削弱<sup>[30]</sup>。局部注射的 MSCs 有可能引起局部组织的病理反应,加重病情。另外 MSCs 进入机体后,大部分会因缺氧、营养物质缺乏等环境因素而死亡,少数存活的 MSCs 并分泌相关的细胞因子、趋化因子而起作用,MSCs 移植后的存活率仍然很低。如能提高其植入性和体内存活率,必然会对疾病的治疗带来积极效应,并加快其临床应用的步伐。

**2.3 MSCs 的适应与禁忌证** MSCs 的禁忌证和禁忌证目前仍无统一的规范化标准。目前适合用 MSCs 治疗的疾病有很多,如骨缺损为代表的组织工程疾病<sup>[31]</sup>、血液病造血干细胞移植、再生医学、基因治疗等。然而 MSCs 并非万能的,过去的几十年里,MSCs 的作用很多时候被过分地夸大,随着研究的深入,不适合用 MSCs 治疗的疾病也越来越多地被揭示。有很多疾病应该被列为 MSCs 治疗的禁忌证或相对禁忌证,如高度过敏体质者、全身器官

衰竭、晚期恶性肿瘤、严重感染、艾滋病、乙肝、梅毒、凝血功能障碍性疾病如血友病等。另外,如糖尿病、COPD 等疾病目前已经有较好的治疗体系, MSCs 治疗作为可选择的治疗途径或许会有一些的效果,但也需要从患者的经济能力、机体承受力等多角度多社会因素权衡其中的利弊,采取更为有效的治疗措施。

### 3 伦理性和监管方面的问题

**3.1 伦理性问题** MSCs 从供体如胎盘、脐带、血液、骨髓等器官或组织收集,需要征得供体提供者的同意,且要对供体提供者进行全面体检,以保障获得优质的 MSCs 并尽可能地排除对受体身体造成伤害的可能; MSCs 的使用要严格控制,不应该无视道德底线地乱用、滥用; MSCs 用于治疗患者前,要充分地患者说明病情以及 MSCs 的作用、可能带来的已知的危害或是未知的影响,让患者理解干细胞治疗现状,并征得患者的同意。

**3.2 干细胞监管问题** 干细胞治疗的监管程序十分复杂,采集、建库、制备、检测、保存、运输等会导致误差累积,每个程序需要的人员资质和环境应有严格要求<sup>[7]</sup>,很有必要作出界定、准入管理,按照质量控制要求进行严格监管。其复杂程度堪比一门新兴学科,目前尚未形成一套行之有效的方法,相关部门应给予重视。对干细胞实验的前后及临床应用进行评估及强制性规范的制度迫切需要,尽管可能会因此在一定程度上阻碍科学研究<sup>[32]</sup>,但可相对有效地维护患者的利益。干细胞治疗技术牵涉面甚广,有关道德伦理、监管、实验和治疗标准等问题的分歧一直都存在。甚至以“人文关怀”为依据的干细胞治疗,仍然面临着不被接受的尴尬<sup>[33]</sup>。因此,有必要形成较为成熟、统一的监管体系,来使干细胞治疗工作标准化。

### 4 结 语

MSCs 来源广泛,有着极强的自我更新、免疫调节、多向分化等功能,为股骨头坏死<sup>[34]</sup>、心肌梗死<sup>[35]</sup>、脑创伤<sup>[36]</sup>、血管疾病<sup>[37]</sup>等多种难治性疾病的治愈带来了希望,为广大患者带来了福音。然而,以 MSCs 为基础的细胞疗法,仍然有许多问题需要在将来得到解决,如对 MSCs 免疫调节能力、体内行为和应答机制的进一步认识, MSCs 致瘤性和特异标志物的缺乏, MSCs 低存活率和如何提高移植率等;提示我们该疗法在用于临床治疗前,必须要投入完成大量的基础研究或动物实验<sup>[38]</sup>。 MSCs

仍未能作为适于临床的,安全性、可行性、易行性、可控性、有效性高的商品流行起来,这里面的伦理问题、监管问题仍然存在争议。不可否认 MSCs 治疗仍有着广阔的应用前景,但这种争议短期内仍然难以消除,这也是广大科研工作者和临床医师在使用 MSCs 的时候需要考虑的。

### 【参考文献】

- [1] 张利铭,李秋柏,李新建. 不同代次骨髓间充质干细胞成骨分化潜能的体外研究[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2012,41(2):132-136.
- [2] 刘 悦,张湘生,张 庆,等. 骨髓间充质干细胞成骨分化中血管内皮生长因子和骨形态发生蛋白 2 的表达[J]. 中国组织工程研究,2012,16(36):6651-6657.
- [3] Tuschong L, Soenen SL, Blaese RM, *et al.* Immune Response to Fetal Calf Serum by Two Adenosine Deaminase-Deficient Patients After T Cell Gene Therapy[J]. Hum Gene Ther, 2002(13): 1605-1610.
- [4] Paula AC, Martins TM, Zonari A, *et al.* Human adipose tissue-derived stem cells cultured in xeno-free culture condition enhance c-MYC expression increasing proliferation but bypassing spontaneous cell transformation[J]. Stem cell Res Ther, 2015,6:76.
- [5] Koellensperger E, Bollinger N, Dexheimer V, *et al.* Choosing the right type of serum for different applications of human adipose tissue-derived stem cells; influence on proliferation and differentiation abilities[J]. Cytotherapy, 2014,16:789-799.
- [6] KÖlle ST, Oliveri RS, Glovinski PV, *et al.* Pooled human platelet lysate versus fetal bovine serum-investigating the proliferation rate, chromosome stability and angiogenic potential of human adipose tissue-derived stem cells intended for clinical use[J]. Cytotherapy, 2013,15:1086-1097.
- [7] Merlo B, Pirondi S, Iacono E, *et al.* Viability, in Vitro Differentiation and Molecular Characterization of Equine Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells Cryopreserved in Serum and Serum-free Medium[J]. Cryoletters, 2016,37(4):243-252.
- [8] 郭子宽. 间充质干细胞及其临床应用中的几个问题[J]. 中国组织工程研究, 2012,16(1):1-10.
- [9] Tolar J, Neglia JP. Transplacental and other routes of cancer transmission between individuals[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2003,25(6):430-434.
- [10] Tang Q, Chen Q, Lai X, *et al.* Malignant transformation potentials of human umbilical cord mesenchymal stem cells both spontaneously and via 3-methylcholanthrene induction[J]. PLoS One, 2013,8(12):e81844.
- [11] Teng IW, Hou PC, Lee KD, *et al.* Targeted methylation of two tumor suppressor genes is sufficient to transform mesenchymal stem cells into cancer stem/initiating cells[J]. Cancer Res, 2011,71(13):4653-4563.
- [12] Zeira O, Asiag N, Aralla M, *et al.* Adult autologous mesenchymal stem cells for the treatment of suspected non-infectious inflammatory diseases of the canine central nervous system; safety, feasibility and preliminary clinical findings[J]. J Neuroinflammation, 2015,12:181.
- [13] Maia L, da Cruz Landim-Alvarenga F, Taffarel MO, *et al.* Feasi-

- bility and safety of intrathecal transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cells in horses[J]. BMC Veter Res, 2015,11:63.
- [14] Amariglio N, Hirshberg A, Scheithauer BW, *et al.* Donor-derived brain tumor following neural stem cell transplantation in an ataxia telangiectasia patient[J]. PLoS Med, 2009, 6(2): e1000029.
- [15] Nekanti U, Dastidar S, Venugopal P, *et al.* Increased Proliferation and Analysis of Differential Gene Expression in Human Wharton's Jelly-derived Mesenchymal Stromal Cells under Hypoxia[J]. Inter J Biol Sci, 2010, 6(5): 499-512.
- [16] Del Valle L, Pina-Oviedo S, Perez-Liz G, *et al.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cells undergo JCV T-antigen mediated transformation and generate tumors with neuroectodermal characteristics[J]. Cancer Biol Ther, 2010, 9(4): 286-294.
- [17] Shay JW, Wright WE. Role of telomeres and telomerase in cancer[J]. Semin Cancer Biol, 2011, 21(6): 349-353.
- [18] Kasashima H, Yashiro M, Nakamae H, *et al.* CXCL1-chemokine (C-X-C Motif) receptor 2 signaling stimulates the recruitment of bone marrow derived mesenchymal cells into diffuse-type gastric cancer stroma[J]. Am J Pathol, 2016, 186(11): 3028-3039.
- [19] Quante M, Tu SP, Tomita H, *et al.* Bone marrow-derived myofibroblasts contribute to the mesenchymal stem cell niche and promote tumor growth[J]. Cancer Cell, 2011, 19(2): 257-272.
- [20] Ren G, Zhao X, Wang Y, *et al.* CCR2-dependent recruitment of macrophages by tumor-educated mesenchymal stromal cells promotes tumor development and is mimicked by TNFalpha[J]. Cell stem cell, 2012, 11(6): 812-824.
- [21] Qing H, Liu Y, Zhao Y, *et al.* Deficiency of the NR4A Orphan Nuclear Receptor NOR1 in Hematopoietic Stem Cells Accelerates Atherosclerosis[J]. Stem Cells, 2014, 32(9): 2419-2429.
- [22] Kasashima H, Yashiro M, Nakamae H, *et al.* Bone marrow-derived stromal cells are associated with gastric cancer progression[J]. Br J Cancer. 2015, 113(3): 443-452.
- [23] Bonuccelli G, Avnet S, Grisendi G, *et al.* Role of mesenchymal stem cells in osteosarcoma and metabolic reprogramming of tumor cells[J]. Oncotarget. 2014, 5(17): 7575-7588.
- [24] Ricci-Vitiani L, Pallini R, Larocca LM. Mesenchymal differentiation of glioblastoma stem cells[J]. Cell Death Differ, 2008, 15(9): 1491-1498.
- [25] Jung JW, Kwon M, Choi JC. Familial occurrence of pulmonary embolism after intravenous, adipose tissue-derived stem cell therapy[J]. Yonsei Med J, 2013, 54(5): 1293-1296.
- [26] Anderson P, Souza-Moreira L, Morell M, *et al.* Adipose-derived mesenchymal stromal cells induce immunomodulatory macrophages which protect from experimental colitis and sepsis[J]. Gut. 2013, 62(8): 1131-1141.
- [27] Rodriguez R, Rosu-Myles M, Arauzo-Bravo M, *et al.* Human bone marrow stromal cells lose immunosuppressive and anti-inflammatory properties upon oncogenic transformation[J]. Stem cell reports, 2014, 3(4): 606-619.
- [28] Li Z, Liu C, Xie Z, *et al.* Epigenetic Dysregulation in Mesenchymal Stem Cell Aging and Spontaneous Differentiation[J]. PLoS One, 2011, 6(6): e20526.
- [29] Zhu Y, Song X, Wang J, *et al.* Placental mesenchymal stem cells of fetal origin deposit epigenetic alterations during long-term culture under serum-free condition[J]. Expert Opin Biol Ther, 2015, 15(2): 163-180.
- [30] Mäkelä T, Takalo R, Arvola O, *et al.* Safety and biodistribution study of bone marrow-derived mesenchymal stromal cells and mononuclear cells and the impact of the administration route in an intact porcine model[J]. Cytotherapy, 2015, 17(4): 392-402.
- [31] Alhag M, Farrell E, Toner M, *et al.* Evaluation of the ability of collagen-glycosaminoglycan scaffolds with or without mesenchymal stem cells to heal bone defects in Wistar rats[J]. Oral Maxillofac Surg, 2012, 16: 47-55.
- [32] Shen H. Stricter standards sought to curb stem-cell confusion[J]. Nature, 2013, 499: 389.
- [33] Notarangelo LD. Into the wild-the use and abuse of stem cells in clinical practice[J]. Am J Hematol, 2013, 88(6): 447-448.
- [34] 史跃, 王安明, 陈启忠, 等. 动脉溶栓联合自体骨髓间充质干细胞治疗股骨头坏死[J]. 东南国防医药, 2010, 12(1): 27-29.
- [35] 章仁品, 宋晓蓉, 翟志敏, 等. 超声观察骨髓间充质干细胞移植对兔心肌梗死心功能的影响[J]. 东南国防医药, 2010, 12(3): 193-196.
- [36] 彭德新, 陈自谦. 脑创伤骨髓间充质干细胞修复及 MR 活体示踪的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2011, 24(4): 416-419.
- [37] 黄蓉, 梁瑜祯, 卢炳丰. 自体骨髓间充质干细胞移植促进缺血下肢血管新生的实验研究[J]. 医学研究生学报, 2015, 28(7): 706-710.
- [38] Satija NK, Singh VK, Verma YK, *et al.* Mesenchymal stem cell-based therapy: a new paradigm in regenerative medicine[J]. J Cell Mol Med, 2009, 13(11-12): 4385-4402.

(收稿日期:2017-02-06; 修回日期:2017-04-20)

(本文编辑:刘玉巧)