

骨髓间充质干细胞与舌鳞癌细胞：是促进生长还是靶向生物治疗

<https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-4344.2152>徐竹青¹, 王珠慧², 张馨予³, 郑建金¹

2095-4344.2152

投稿日期: 2020-02-10

送审日期: 2020-02-14

采用日期: 2020-03-11

在线日期: 2020-08-10

中图分类号:

R459.9; R394.2; R739.86

文章编号:

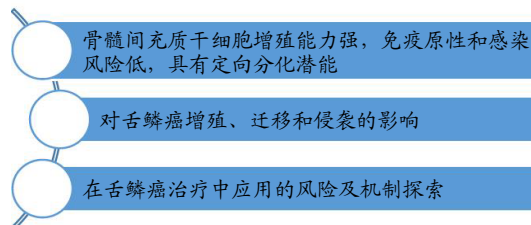
2095-4344(2021)01-00128-05

文献标识码: A

文章快速阅读:

文章特点一

该综述系统介绍了骨髓间充质干细胞通过肿瘤趋向作用, 分泌趋化因子、生长因子等来改变舌鳞癌生物学行为的作用机制, 以期为骨髓间充质干细胞在临床上的应用提供理论依据。



文题释义:

骨髓间充质干细胞: 它是一类属于中胚层的非造血干细胞, 能够自我更新、高度增殖, 具有多向分化潜能、低免疫原性、免疫调节等特点。在机体调控下, 间充质干细胞具有的归巢作用能够使其由原组织位点向新组织位点迁移聚集, 从而参与组织、器官的更新及修复, 维持机体组织形态和功能。

靶向治疗: 是在细胞分子水平上, 针对已经明确的致癌位点的治疗方式(该位点可以是肿瘤细胞内部的一个蛋白分子, 也可以是一个基因片段), 可设计相应的治疗药物, 药物进入体内会特异地选择致癌位点相结合发生作用, 使肿瘤细胞特异性死亡, 而不会波及肿瘤周围的正常组织细胞。

摘要

背景: 关于舌鳞癌的治疗方法目前主要采取以手术为主的综合序列治疗, 但其治疗效果仍不能使人满意。近年来肿瘤靶向生物治疗逐渐受到关注, 干细胞技术可以使治疗因子选择性送至肿瘤部位发挥相应作用, 骨髓间充质干细胞在这一方面表现出很大的优势, 但是骨髓间充质干细胞对舌鳞癌的作用及作用机制尚不明确。

目的: 综述骨髓间充质干细胞对舌鳞癌细胞影响的研究进展, 明确其作用并探讨作用机制。

方法: 应用计算机检索PubMed数据库、万方数据库、中国知网数据库, 以“骨髓间充质干细胞, 肿瘤细胞”“骨髓间充质干细胞, 舌鳞癌”“骨髓间充质干细胞, 增殖”“骨髓间充质干细胞, 迁移, 侵袭”为中文检索词; 以“bone marrow mesenchymal stem cells, cancer cells”“bone marrow mesenchymal stem cells, tongue squamous cell carcinoma”“bone marrow mesenchymal stem cells, proliferation”“bone marrow mesenchymal stem cells, migration, invasion”为英文检索词, 共纳入43篇文献进行分析。

结果与结论: 骨髓间充质干细胞具有很强的增殖特性, 可以定向迁移并促进舌鳞癌细胞侵袭, 提示即使骨髓间充质干细胞具有促进缺损修复的作用, 并且可以通过基因修饰的方法表达治疗因子, 迁移至肿瘤生长部位发挥治疗作用, 也不能用于舌鳞癌的基因转染治疗及术后缺损的修复治疗。间充质干细胞进行靶向生物治疗是一个全新、充满希望的领域, 但其安全性依旧需要着重考虑, 其作用机制及潜在风险依旧需要不断探索。

关键词: 干细胞; 骨髓间充质干细胞; 舌鳞癌; 肿瘤; 增殖; 生物靶向; 综述

Bone marrow mesenchymal stem cells and tongue squamous carcinoma cells: promoting growth or targeting biotherapy

Xu Zhuqing¹, Wang Zhuhui², Zhang Xinyu³, Zheng Jianjin¹

¹Department of Stomatology, ²Department of Anesthesia Surgery, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266000, Shandong Province, China; ³School of Stomatology, Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China
Xu Zhuqing, Master candidate, Physician, Department of Stomatology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266000, Shandong Province, China

Abstract

BACKGROUND: Currently, the treatment methods for tongue squamous cell carcinoma mainly adopt comprehensive sequence therapy mainly based on surgery, but the therapeutic effect is still unsatisfactory. In recent years, tumor targeted biotherapy has attracted increasing attention. Stem cell technology enables therapeutic factors to be selectively delivered to tumor sites to play corresponding roles. Bone marrow mesenchymal stem cells show great advantages in this respect. However, the effect and action mechanism of bone marrow mesenchymal stem cells on tongue squamous cell carcinoma are still unclear.

青岛市市立医院, ¹口腔科, ²全程麻醉手术室, 山东省青岛市 266000; ³青岛大学口腔医学院, 山东省青岛市 266000

第一作者: 徐竹青, 女, 1994年生, 山东省青岛市人, 汉族, 在读硕士, 医师, 主要从事口腔颌面外科的研究。

<https://orcid.org/0000-0001-5189-4807> (徐竹青)

基金资助: 青岛市科技局重点项目 (15-9-2-79-nsh), 项目负责人: 郑建金

引用本文: 徐竹青, 王珠慧, 张馨予, 郑建金. 骨髓间充质干细胞与舌鳞癌细胞: 是促进生长还是靶向生物治疗 [J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(1):128-132



OBJECTIVE: To review the research progress on the effect of bone marrow mesenchymal stem cells on tongue squamous carcinoma cells, and clarify its function and discuss its mechanism.

METHODS: The computer was used to search literatures about bone marrow mesenchymal stem cells in PubMed database, Wanfang database and CNKI database. The key words were "bone marrow mesenchymal stem cells, tumor cells", "bone marrow mesenchymal stem cells, tongue squamous cell carcinoma", "bone marrow mesenchymal stem cells, proliferation", "bone marrow mesenchymal stem cells, migration, invasion" in Chinese, and "bone marrow mesenchymal stem cells, cancer cells" and "bone marrow mesenchymal stem cells, tongue squamous cell carcinoma", "bone marrow mesenchymal stem cells, proliferation", "bone marrow mesenchymal stem cells, migration, invasion" in English. A total of 43 articles were included for analysis.

RESULTS AND CONCLUSION: Bone marrow mesenchymal stem cells have strong proliferation characteristics and can migrate directionally and promote invasion of tongue squamous carcinoma cells, suggesting that even if bone marrow mesenchymal stem cells have the function of promoting defect repair, and can also express therapeutic factors by gene modification and migrate to tumor growth site to play a therapeutic role, they cannot be used for repair treatment of postoperative defects of tongue squamous cell carcinoma. Targeted biological therapy of mesenchymal stem cells is a brand-new and promising field, but its safety still needs to be taken into account, and its mechanism of action and potential risks still need our continuous exploration.

Key words: stem cells; bone marrow mesenchymal stem cells; tongue squamous cell carcinoma; tumor; proliferation; biological target; review

Funding: the Major Project of Qingdao Municipal Science and Technology Bureau, No. 15-9-2-79-nsh (to ZJJ)

How to cite this article: XU ZQ, WANG ZH, ZHANG XY, ZHENG JJ. Bone marrow mesenchymal stem cells and tongue squamous carcinoma cells: promoting growth or targeting bioterapy. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2021;25(1):128-132.

0 引言 Introduction

口腔癌是发生在头颈部的一种恶性肿瘤，其发病率在全身常见恶性肿瘤中占第6位^[1]，而在口腔癌中舌癌的发病率占首位，多数为鳞癌，多见于男性，但近年来女性发病率增多，舌癌多发生于舌缘，常为溃疡型或浸润型，具有恶性程度高、颈部转移率高、复发率高等特点，且发病年龄趋于年轻化^[2]。舌鳞癌临床表现早期常无明显症状，一般为局部刺激痛，有时呈溃疡状表现，容易被患者忽视而延期治疗，所以当患者就诊时基本已为中晚期，预后常不理想，病情加重时常波及舌肌使舌运动受限，也可逐渐侵犯口底肌、下颌骨甚至向后侵犯腭舌弓等咽旁组织，病灶范围扩大发展为口咽癌，患者常表现为吞咽困难、言语困难甚至呼吸困难，再加上舌体平时运动频繁，血液循环及淋巴循环均十分丰富，所以舌鳞癌早期极有可能发生淋巴转移甚至远处转移。目前针对舌癌的治疗方式以手术治疗为主，放化疗为辅，虽然对于舌鳞癌的诊断和治疗技术在逐步提高，舌癌临床治疗5年生存率仍在50%-60%^[3]，主要是由于局部复发和淋巴转移等这些特点，尤其是有淋巴转移的患者，其生存率下降至约30%^[4]，临床治疗效果难以令人满意。

近年来肿瘤微环境和间充质干细胞对肿瘤细胞的影响日益受到人们的关注，系统性间充质干细胞向肿瘤组织归巢及其向肿瘤相关成纤维细胞表型转化是当前的热点之一。间充质干细胞是一类属于中胚层的非造血干细胞，能够自我更新、高度增殖，具有多向分化潜能、低免疫原性、免疫调节等特点。间充质干细胞在适宜的环境下，不仅可分化为中胚层的成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞，还可以分化为内胚层和外胚层的肝细胞、神经细胞、纤维母细胞、内皮细胞及肌细胞等多种细胞^[5]。在机体调控下，间充质干细胞具有的归巢作用能够使其由原组织位点向新组织位点迁移聚集，从而参与组织、器官的更新及修复，维持机体组织形态和功能。目前已有超过200多例临床试验使用异体间充质干细胞进行研究，已完成I期和II期临床试验，进入III期临床试验，数据显示其对复杂型阳痿、缺血性心脏病等有明显疗效^[6-7]，但其对肿瘤细胞的影响仍然存在争议。

间充质干细胞最早发现于骨髓，还可从脂肪、脐血、羊

水、牙体等组织中分离出来^[8]，但以骨髓中含量最为丰富。骨髓间充质干细胞同样具有多向分化潜能及肿瘤趋向性等间充质干细胞的特点，并且可以逃避免疫系统的识别^[9]，对炎症及损伤组织具有趋向性，可以通过血液循环穿过血管内皮细胞迁移过去。相对于其他组织来源的间充质干细胞，骨髓间充质干细胞具有来源广泛，易于分离、培养及扩增，易于接受外源基因导入等优点，被视为是一种较好的组织工程细胞和基因载体细胞。近年来骨髓间充质干细胞对恶性肿瘤的影响日益受到关注，为恶性肿瘤的治疗提供新的临床思路。骨髓间充质干细胞对肿瘤的促进或抑制作用目前尚无定论。目前有研究报道，肿瘤细胞必须具备水解基底膜及间质结缔组织的能力，才能够保证细胞穿过细胞外基质进入定植区域，而骨髓间充质干细胞与肺癌细胞融合机制全部激活从而促进肺癌的转移^[10]；还有研究显示，骨髓间充质干细胞可以上调血管内皮生长因子的表达，增强肝癌细胞的增殖，却能下调基质金属蛋白酶9及基质金属蛋白酶2的表达，从而抑制肝癌细胞的迁移和侵袭作用^[11]；但骨髓间充质干细胞对舌鳞癌的影响鲜有研究。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 检索数据库 PubMed数据库、万方数据库、中国知网。

1.2 检索途径、检索词及各检索词的逻辑关系 为全面、准确地检索出撰写该综述的相关文献，文章写作过程中综合考虑了检索途径的选择、检索词的选择和各检索词间逻辑关系的配置，制定了科学的检索策略。

1.2.1 检索途径 以主题词、关键词检索途径检索。

1.2.2 检索词 以“骨髓间充质干细胞，肿瘤细胞”“骨髓间充质干细胞，舌鳞癌”“骨髓间充质干细胞，增殖”“骨髓间充质干细胞，迁移，侵袭”为中文检索词；以“bone marrow mesenchymal stem cells, cancer cells”“bone marrow mesenchymal stem cells, tongue squamous cell carcinoma”“bone marrow mesenchymal stem cells, proliferation”“bone marrow mesenchymal stem cells, migration, invasion”为英文检索词。

1.2.3 检索的时间范围 近10年文献为主。

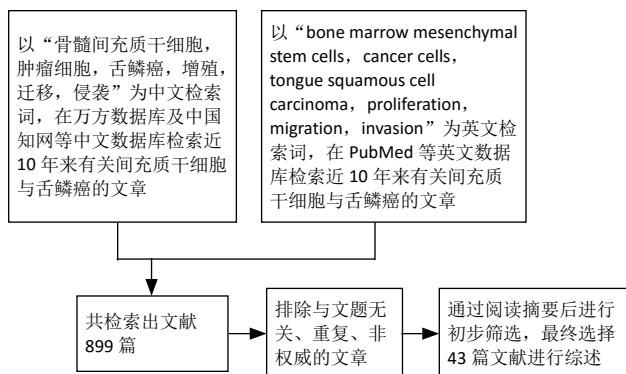


图1 | 文献筛选流程图

1.3 文献筛选流程和筛选标准

1.3.1 文献的筛选标准 ①来源权威，质量可靠的高质量文献；②近期权威杂志发表的文章；③与该研究高度相关。

1.3.2 文献的排除标准 ①内容重复的文献；②年代较久远的文献；③非权威的文献；④与文题无关的文献。文献筛选流程图见图1。

2 结果 Results

2.1 骨髓间充质干细胞的生物学特性 骨髓间充质干细胞来源广泛，可以提取、纯化、培养及扩增，多次传代克隆后仍有干细胞特性^[12]，其最为显著的特性是自我更新能力，具有较强的端粒酶活性，可通过不对称分裂方式增殖，使其在一定时间内能产生与自身完全相同的细胞，有时这一时间甚至持续在组织或器官的整个生命期，且其具有多向分化潜能，在一定的体内外环境下可以分化为各种组织细胞，如成骨细胞、软骨细胞、骨骼肌细胞、心肌细胞、神经细胞及肝细胞等^[13]。骨髓间充质干细胞具有明显的免疫调节功能，能够免于NK细胞介导的细胞溶解作用，不表达或低表达T细胞共刺激分子，避免免疫反应的发生^[14]。骨髓间充质干细胞能穿过内皮细胞归巢并迁移至靶组织，通过旁分泌功能，分泌细胞因子、趋化因子等，调节微环境，减轻炎症反应，修复受损组织^[15]，见图2。骨髓间充质干细胞可以在体外贴壁培养并扩增，国际间充质及组织干细胞委员会在2006年对人来源骨髓间充质干细胞体外培养提出3条最低标准：①在标准培养下，分离获得的细胞必须具备对塑料底物的黏附性；②经流式细胞仪检测，骨髓间充质干细胞能表达CD105、CD73及CD90，且阳性率≥95%；③体外诱导的骨髓间充质干细胞必须能向成骨细胞、脂肪细胞及软骨细胞分化。由于骨髓间充质干细胞的这些生物学特性，已成为目前组织工程研究的理想种子来源。

2.2 骨髓间充质干细胞对恶性肿瘤的作用 大量研究已经证实，骨髓间充质干细胞可以定向迁移至受伤部位并发挥作用，癌被认为是“永不愈合的损伤”，能够吸引骨髓间充质干细胞的归巢。范存刚等^[16]研究发现恶性胶质瘤可以通过分泌血管内皮生长因子A、白细胞介素8、转化生长因子和神经营养因子3等血管生成因子吸引并募集骨髓间充质干细胞；

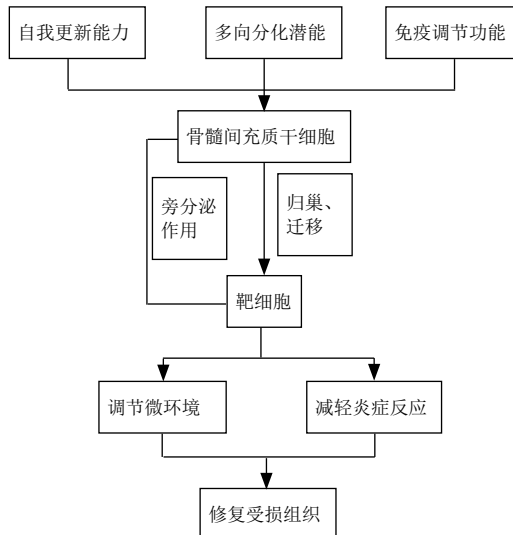


图2 | 骨髓间充质干细胞对靶细胞的修复作用机制

人骨髓间充质干细胞能够迁移至胃癌组织处，并显著分泌白细胞介素6，通过白细胞介素6激动人胃癌细胞Src信号通路，上调细胞活力，从而促进胃癌的发生发展^[17]。杨小丽^[18]对裸鼠结肠癌模型尾静脉注射CM-Dil荧光标记的间充质干细胞，取裸鼠结肠癌皮下移植瘤冰冻病理观察到荧光标记的间充质干细胞，证明间充质干细胞对结肠癌组织具有靶向作用，可将某些具有抑瘤作用的基因或药物以间充质干细胞作为载体定向运送至结肠癌组织中发挥抗癌作用。目前已有相关研究证实骨髓间充质干细胞对不同肿瘤细胞具有不同的疗效。郑天亮等^[19]研究结果表明骨髓间充质干细胞传代后细胞为梭形，呈漩涡状，排列具备一定的方向性，细胞表面的CD90及CD105为阳性表达，CD45以及CD34为阴性表达，由于骨髓间充质干细胞具备可融合性、高迁移活性以及间质细胞特性，使得骨髓间充质干细胞能与肺癌细胞相互融合，从而促进肺癌的转移。齐进^[20]研究结果表明人骨髓间充质干细胞源性外泌体作为旁分泌因子，作用于胃癌细胞及骨肉瘤细胞，活化其Hedgehog信号通路，使Hedgehog信号通路相关分子表达上调，从而有利于胃癌细胞及骨肉瘤细胞的生长及转移。詹苏东^[21]研究结果表明人骨髓间充质干细胞促进胰腺癌细胞增殖、侵袭转移和血管生成，抑制其细胞凋亡，并且通过上皮间质转化和PI3K-Akt细胞信号通路来发挥作用。邓震^[22]通过细胞周期实验及平板克隆实验发现骨髓间充质干细胞可以明显抑制前列腺癌细胞的增殖，从而达到对肿瘤的生长抑制作用。KHAKOO等^[23]描述了骨髓间充质干细胞对卡波氏肉瘤细胞的抗肿瘤活性，通过Akt通路失活促进内皮细胞凋亡从而抗肿瘤。

2.3 骨髓间充质干细胞对舌鳞癌的影响

2.3.1 骨髓间充质干细胞对舌鳞癌增殖作用的影响 舌鳞癌作为永不愈合的创伤，肿瘤连续产生的炎症因子组成一个炎症微环境，诱导循环中的骨髓间充质干细胞迁移到肿瘤中，促进肿瘤的生长。研究发现Ki-67、C-myc和PCNA是与细胞增殖密切相关的基因，Ki-67是一种蛋白质编码基因，该基因

编码的核蛋白与核糖体 RNA 转录及细胞增殖密切相关, 是细胞增殖的标记物, 在细胞静止期 G₀ 期及 G₁ 早期不表达, 在 S 期表达达到峰值, 角化棘皮瘤、宫颈上皮内瘤样病变、子宫平滑肌瘤、卵巢间质泡膜增殖症及口腔黏膜白斑等均与该基因有相关性; C-myc 基因是一种蛋白编码基因, 在细胞周期及细胞凋亡等进程中起重要作用, 激活与生长有关基因的转录。C-myc 基因既是一种可易位、可调节的基因, 又能促进细胞无限增殖和分裂, 它在正常情况下不表达或低表达, 它的易位、超表达等与肿瘤细胞异常增殖有着密切的联系; PCNA 又称增殖细胞核抗原, 同样是一种蛋白编码基因, 它编码的蛋白质可以作为 DNA 聚合酶的辅助因子来发挥作用, 一般存在于正常增殖细胞及肿瘤细胞内, 可以很好地反映细胞的增殖状态^[24-26]。在建立舌鳞癌裸鼠模型的实验研究中, 注射骨髓间充质干细胞的舌鳞癌组裸鼠一定时间后体质量降低, 舌癌肿瘤体积明显增大, 并且部分肿瘤组织表面出现溃疡面, 这说明在肿瘤组织加快生长时, 肿瘤血管不能以相应速度生长, 导致肿瘤细胞供血不足而产生坏死现象, 免疫组化实验发现骨髓间充质干细胞影响下舌鳞癌细胞的 Ki-67、C-myc 和 PCNA 表达均上调, 提示骨髓间充质干细胞可以促进舌鳞癌细胞的增殖^[27]。

2.3.2 骨髓间充质干细胞对舌鳞癌迁移及侵袭作用的影响 舌鳞癌的侵袭和远处转移是其重要的生物学行为, 也是患者预后不良的一个主要因素。研究发现, 体外培养细胞的一个重要特性是旁分泌, 旁分泌是指细胞通过分泌趋化因子、生长因子等改变邻近其他细胞的生物学行为。骨髓间充质干细胞可以产生大量的分子^[28], 以旁分泌的方式作用于癌症细胞表面上各自的受体, 从而调节肿瘤的生长和进展。通过骨髓间充质干细胞与舌鳞癌细胞共培养, 上室中的骨髓间充质干细胞会分泌各种因子, 通过旁分泌的作用影响下室的舌鳞癌细胞, 从而探讨骨髓间充质干细胞对舌鳞癌细胞的影响。肿瘤微环境中释放的细胞因子、趋化因子等能够吸引骨髓间充质干细胞从其他组织中移动到外周血, 肿瘤细胞的特定受体和其分泌的基质细胞衍生因子 1、肿瘤坏死因子和其他炎症递质等多种调控因子可引起骨髓间充质干细胞向肿瘤组织处迁移, 到达肿瘤处后黏附并定植于血管壁上^[29]。研究表明迁移过来的骨髓间充质干细胞可以促进舌鳞癌细胞的侵袭作用^[30], 通过划痕实验及 Transwell 迁移实验发现与骨髓间充质干细胞共培养的舌鳞癌细胞迁移作用明显增强, 见图 3。为了进一步观察骨髓间充质干细胞对舌鳞癌细胞侵袭作用的影响, 进行 Transwell 侵袭实验。Matrigel 胶是人工重构基底膜材料, 可以模拟细胞外基质, 舌鳞癌细胞欲进入 transwell 下室, 先要分泌基质金属蛋白酶将基质胶降解, 才可能通过基底膜上的小孔黏附于小室下壁, 通过显微镜下细胞计数进入下室的细胞数量可反映肿瘤细胞的侵袭能力, 结果显示在骨髓间充质干细胞作用下舌鳞癌细胞侵袭能力亦有所增强, 进一步说明舌鳞癌细胞对细胞外基质的破坏能力增强。上皮细胞-间充质转化是恶性肿瘤迁移和侵袭的关键环节^[31],

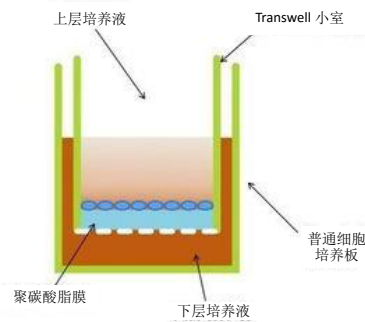


图 3 | Transwell 迁移实验原理图

经上皮细胞-间充质转化后癌细胞的形态和表型都会发生改变, 进而获得向远处转移的能力。E-cadherin 是上皮细胞膜表达的重要黏附分子, 对于肿瘤细胞的转移和侵袭具有显著的抑制作用^[32], 上皮细胞-间充质转化的主要分子标记物 E-cadherin 表达下调, N-cadherin 表达上调, 导致癌细胞之间黏附力下降, 与间质细胞间黏附力增强^[33-34]。多种因子参与了上皮细胞-间充质转化过程, 如 Thiery 等表达增多^[35-37], 而这些转录因子可以进入细胞核直接与 E-cadherin 基因启动子区域的 E-box 结合, 从而抑制其转录^[38], 因此, E-cadherin 变化是肿瘤细胞迁移和侵袭的重要分子机制之一。基质金属蛋白酶是 Zn²⁺ 依赖性的中性蛋白酶家族, 是恶性肿瘤迁移和侵袭过程中的主要蛋白水解酶, 几乎可以降解细胞外基质中的各种蛋白成分, 破坏肿瘤细胞迁移和侵袭的天然屏障, 基质金属蛋白酶家族亦可诱导癌细胞发生上皮细胞-间充质转化, 增强细胞迁移和运动能力^[39-40], 而基质金属蛋白酶 2 和基质金属蛋白酶 9 是与肿瘤侵袭、转移密切相关蛋白酶, 基质金属蛋白酶 9 可以帮助肿瘤细胞浸润周围正常细胞并发生远处转移^[41], 基质金属蛋白酶 2 的高表达能够导致肿瘤细胞有侵入血液和淋巴结的可能^[42], 促进肿瘤细胞迁移和侵袭。E-cadherin 表达下调, Twist、Snail、Slug、基质金属蛋白酶 2 和基质金属蛋白酶 9 表达上调导致对细胞外基质降解能力增强^[43], 可能是舌鳞癌细胞侵袭转移能力增强的重要环节, 同时基质金属蛋白酶 2 和基质金属蛋白酶 9 还可相互激活, 从而进一步增加肿瘤细胞的侵袭与转移能力。

3 展望 Prospects

通过初步研究表明, 骨髓间充质干细胞具有很强的增殖特性, 可以定向迁移并促进舌鳞癌细胞的迁移及侵袭, 在这个过程中释放细胞因子发挥作用, 其在细胞移植过程中理论上存在着致瘤性的风险。目前, 间充质干细胞的临床研究主要用于抗炎治疗、组织再生、移植物抗宿主反应、自身免疫病和基因转染等方面, 间充质干细胞进行靶向生物治疗是一个全新的、充满希望的领域, 可以定向迁移至靶组织处发挥自身作用, 也可通过基因转染方式发挥治疗因子的作用, 但其安全性依旧是需要着重考虑的, 其作用机制及潜在风险依旧需要不断探索。

作者贡献: 全体作者参与文献搜集、文章修改, 第一作者负责内容汇总与排版。

经费支持: 该文章接受了“青岛市科技局重点项目(15-9-2-79-nsh)”的资助。所有作者声明, 经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

写作指南: 该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA指南)。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- 张陈平. 口腔癌治疗规范思考[J]. 中国肿瘤临床, 2010,37(16): 905-907.
- BLEYER A. Cancer of the oral cavity and pharynx in young females: increasing incidence, role of human papilloma virus, and lack of survival improvement. *Semin Oncol.* 2009;36(5):451-459.
- 钟来平, 孙坚, 郭伟, 等. 256例局部晚期口腔癌的生存分析[J]. 中国肿瘤临床, 2015,42(4):217-221.
- SASAHIRA T, KIRITA T, KUNIYASU H. Update of molecular pathobiology in oral cancer: a review. *Int J Clin Oncol.* 2014;19(3):431-436.
- 常诚, 宋京翔, 王烈, 等. 间充质干细胞及其作用的研究新进展[J]. 国际外科学杂志, 2011,38(5):331-334.
- LEE WY, PARK KJ, CHO YB, et al. Autologous adipose tissue-derived stem cells treatment demonstrated favorable and sustainable therapeutic effect for Crohn's fistula. *Stem Cells.* 2013;31(11):2575-2581.
- HARE JM, FISHMAN JE, GERSTENBLITH G, et al. Comparison of allogeneic vs autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells delivered by transendocardial injection in patients with ischemic cardiomyopathy: the POSEIDON randomized trial. *JAMA.* 2012;308(22): 2369-2379.
- ANZALONE R, LO IACONO M, CORRAO S, et al. New emerging potentials for human Wharton's jelly mesenchymal stem cells: immunological features and hepatocyte-like differentiative capacity. *Stem Cells Dev.* 2010;19(4):423-438.
- JAVAZON EH, BEGGS KJ, FLAKE AW. Mesenchymal stem cells: paradoxes of passaging. *Exp Hematol.* 2004;32(5):414-425.
- 罗丹, 胡师源, 刘国祥. 骨髓间充质干细胞在肺癌微环境中多途径促进肿瘤进展[J]. 中华肿瘤杂志, 2018,40(2):85-91.
- 文政伟, 余洁梅, 晏洁影, 等. 骨髓间充质干细胞对肝癌细胞MHCC97-H和MHCC97-L侵袭能力和增殖能力的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2016,15(2):110-112.
- LOTFY A, SALAMA M, ZAHARAN F, et al. Characterization of mesenchymal stem cells derived from rat bone marrow and adipose tissue: a comparative study. *Int J Stem Cells.* 2014;7(2):135-142.
- YAGI K, KOJIMA M, OYAGI S, et al. Application of mesenchymal stem cells to liver regenerative medicine. *Yakugaku Zasshi.* 2008;128(1):3-9.
- SATO K, OZAKI K, OH I, et al. Nitric oxide plays a critical role in suppression of T-cell proliferation by mesenchymal stem cells. *Blood.* 2007;109(1):228-234.
- SHI J, ZHANG X, ZENG X, et al. One-step articular cartilage repair: combination of in situ bone marrow stem cells with cell-free poly(L-lactic-co-glycolic acid) scaffold in a rabbit model. *Orthopedics.* 2012; 35(5):e665-671.
- 范存刚, 张庆俊. 骨髓间充质干细胞对脑胶质瘤的趋瘤效应[J]. 中国组织工程研究, 2012,16(36):6815-6819.
- LIU CJ, KUO FC, HU HM, et al. 17 β -Estradiol inhibition of IL-6-Src and Cas and paxillin pathway suppresses human mesenchymal stem cells-mediated gastric cancer cell motility. *Transl Res.* 2014;164(3):232-243.
- 杨小丽. 间充质干细胞对结肠癌靶向性及其生长影响的实验研究[D]. 福州: 福建医科大学, 2014:1-41.
- 郑天亮, 赵松, 郭海周, 等. 骨髓间充质干细胞促进肺癌转移的机制[J]. 中国组织工程研究, 2016,20(19):2783-2788.
- 齐进. 骨髓间充质干细胞外泌体对肿瘤细胞生长作用的实验研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2017:1-109.
- 詹苏东. 骨髓间充质干细胞参与胰腺癌增殖、侵袭、血管生成和上皮间质转化及分子机制的研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2013: 1-78.
- 邓震. 骨髓间充质干细胞通过 miR-29c 抑制前列腺癌细胞的功能及机制研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2014:1-36.
- KHAKOO AY, PATI S, ANDERSON SA, et al. Human mesenchymal stem cells exert potent antitumorigenic effects in a model of Kaposi's sarcoma. *J Exp Med.* 2006;203(5):1235-1247.
- BOOTH DG, TAKAGI M, SANCHEZ-PULIDO L, et al. Ki-67 is a PP1-interacting protein that organises the mitotic chromosome periphery. *Elife.* 2014;3:e01641.
- LEE SG, HUANG M, OBHOLZER ND, et al. Myc and Fgf Are Required for Zebrafish Neuromast Hair Cell Regeneration. *PLoS One.* 2016;11(6): e0157768.
- BURGERS PM. Polymerase dynamics at the eukaryotic DNA replication fork. *J Biol Chem.* 2009;284(7):4041-4045.
- 卢恕来. 骨髓间充质干细胞对舌鳞癌生物学行为影响的研究[D]. 济南: 山东大学, 2016:1-120.
- CHOUMERIANOU DM, MARTIMIANAKI G, STIAKAKI E, et al. Comparative study of stemness characteristics of mesenchymal cells from bone marrow of children and adults. *Cytotherapy.* 2010;12(7):881-887.
- 高维语, 秦巧颐, 殷丽华, 等. 间充质干细胞对肿瘤的影响及其应用于肿瘤治疗的前景[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2014,34(3): 389-392.
- 孟琳, 王璐, 布文矣, 等. 小鼠骨髓间充质干细胞对人舌鳞状细胞癌 Cal27 细胞的归巢作用及其对 Cal27 细胞增殖和迁移的促进作用[J]. 吉林大学学报(医学版), 2018,44(5):891-896.
- ACLOQUE H, ADAMS MS, FISHWICK K, et al. Epithelial-mesenchymal transitions: the importance of changing cell state in development and disease. *J Clin Invest.* 2009;119(6):1438-1449.
- 张平平, 徐秀英, 高振南. 低糖基化 E-cadherins 对舌鳞癌细胞增殖和侵袭的影响[J]. 上海口腔医学, 2014,23(1):1-6.
- ZEISBERG M, NEILSON EG. Biomarkers for epithelial-mesenchymal transitions. *J Clin Invest.* 2009;119(6):1429-1437.
- KALLURI R, WEINBERG RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest.* 2009;119(6):1420-1428.
- THIERY JP, LIM CT. Tumor dissemination: an EMT affair. *Cancer Cell.* 2013;23(3):272-273.
- RHIM AD, MIREK ET, AIELLO NM, et al. EMT and dissemination precede pancreatic tumor formation. *Cell.* 2012;148(1-2):349-361.
- KUDO-SAITO C, SHIRAKO H, TAKEUCHI T, et al. Cancer metastasis is accelerated through immunosuppression during Snail-induced EMT of cancer cells. *Cancer Cell.* 2009;15(3):195-206.
- YANG J, WEINBERG RA. Epithelial-mesenchymal transition: at the crossroads of development and tumor metastasis. *Dev Cell.* 2008;14(6): 818-829.
- RADISKY DC, LEVY DD, LITTLEPAGE LE, et al. Rac1b and reactive oxygen species mediate MMP-3-induced EMT and genomic instability. *Nature.* 2005;436(7047):123-127.
- JOSEPH MJ, DANGI-GARIMELLA S, SHIELDS MA, et al. Slug is a downstream mediator of transforming growth factor-beta1-induced matrix metalloproteinase-9 expression and invasion of oral cancer cells. *J Cell Biochem.* 2009;108(3):726-736.
- TUTTON MG, GEORGE ML, ECCLES SA, et al. Use of plasma MMP-2 and MMP-9 levels as a surrogate for tumour expression in colorectal cancer patients. *Int J Cancer.* 2003;107(4):541-550.
- SHRESTHA B, BAJRACHARYA D, BYATNAL AA, et al. May High MMP-2 and TIMP-2 Expressions Increase or Decrease the Aggressivity of Oral Cancer? *Pathol Oncol Res.* 2017;23(1):197-206.
- 郭波, 马旭, 朱大木, 等. 胰岛素样生长因子 1 对骨髓间充质干细胞软骨分化及基质金属蛋白酶表达的影响[J]. 中国组织工程研究, 2013,17(19):3421-3429.