

不同来源的间充质干细胞在肺癌的研究进展

周 宽¹, 张婷婷¹, 李辰浩¹, 李 艳², 董 玉^{2*}

¹延安大学延安医学院, 陕西 延安

²西安市中心医院呼吸与危重症医学科, 陕西 西安

收稿日期: 2026年6月2日; 录用日期: 2026年6月26日; 发布日期: 2026年7月6日

摘 要

间充质干细胞(MSCs)因其肿瘤趋向性、免疫调节特性及易于工程化操作的优势, 已成为肺癌治疗研究的热点。来源于骨髓、脐带等不同组织的MSCs在生物学特性和抗肿瘤效应方面呈现显著差异。MSCs在肺癌治疗中仍存在促瘤或抑瘤的争议。本文将介绍间充质干细胞对肺癌的可能机制和相关研究进展。

关键词

间充质干细胞, 肺癌, 细胞来源, 外泌体, 肿瘤微环境

Research Progress of Mesenchymal Stem Cells from Different Sources in Lung Cancer

Kuan Zhou¹, Tingting Zhang¹, Chenhao Li¹, Yan Li², Yu Dong^{2*}

¹Yan'an Medical College of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Xi'an Central Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: June 2, 2026; accepted: June 26, 2026; published: July 6, 2026

Abstract

Mesenchymal stem cells (MSCs) have become a hot topic in lung cancer treatment research due to their tumor tropism, immunomodulatory properties, and ease of engineering operation. MSCs derived from different tissues such as bone marrow and umbilical cord show significant differences in biological characteristics and anti-tumor effects. There is still controversy over whether MSCs promote or inhibit tumors in the treatment of lung cancer. This article will introduce the possible mechanisms of mesenchymal stem cells in lung cancer and the related research progress.

*通讯作者。

文章引用: 周宽, 张婷婷, 李辰浩, 李艳, 董玉. 不同来源的间充质干细胞在肺癌的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 389-396. DOI: 10.12677/acm.2026.1672538

Keywords

Mesenchymal Stem Cells, Lung Cancer, Cell Source, Exosomes, Tumor Microenvironment

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌是导致癌症死亡的首要原因。根据肿瘤数据库 GLOBOCAN 2022 最新统计, 2022 年全球癌症新发病例约 1997 万例, 死亡病例约 974 万例, 癌症整体发病率与死亡率仍呈上升趋势[1]。其中肺癌为全球最常见恶性肿瘤, 新发病例 248.1 万例, 占有所有癌症新发病例的 12.4%; 死亡病例 181.7 万例, 占癌症总死亡人数的 18.7%, 死亡数居所有癌症首位, 凸显研发新型治疗策略的紧迫性[2]。

间充质干细胞(Mesenchymal stem cells, MSCs)代表了具有多向分化潜能的基质细胞, 能够转化为不同的细胞谱系, 如成骨细胞、脂肪细胞和软骨细胞。MSCs 广泛分布于机体多种组织中, 包括骨髓、脂肪组织、神经组织、牙源性组织、脐带、肌肉、肝脏及皮肤等, 在细胞治疗与再生医学领域展现出巨大的应用潜力[3]。不同来源的间充质干细胞其作用机制存在差异, 但现有研究表明, 其治疗作用主要与其旁分泌效应密切相关。MSCs 可合成并分泌多种生长因子、趋化因子及细胞因子, 通过旁分泌方式调控邻近细胞的生物学行为。这些释放的因子影响血管生成、细胞凋亡、神经元活性和特化、细胞外基质的形成、炎症、癌症(kinds of cancer)进展和免疫反应等过程, 并且它们在肿瘤微环境中也有很大的作用, 比如抑制血管生成, 促进抗肿瘤免疫反应, 诱导癌细胞凋亡。与之相反的是, 其他一些研究表明, MSCs 可以通过增强肿瘤细胞增殖、血管生成和转移能力, 从而诱导免疫抑制或抑制肿瘤细胞凋亡来促进肿瘤的生长和转移[4]。近年来, MSCs 在肿瘤微环境中的作用日益受到关注, 特别是在肺癌研究中呈现出双重调控特性: 一方面可能通过旁分泌效应抑制肿瘤生长, 另一方面也可能促进肿瘤进展, 这种功能多样性使其成为肺癌研究的重要对象。除分泌体与微小 RNA (miRNA)外, MSCs 调控肺癌进程还依赖多重核心作用模式: 其一为功能性旁分泌蛋白分子, 包括各类促炎/抗炎细胞因子、血管内皮生长因子、趋化因子、黏附分子等, 可独立调控肿瘤微环境、肿瘤细胞增殖与免疫细胞功能; 其二为细胞直接接触作用, MSCs 与肺癌细胞、免疫细胞通过膜表面分子互作, 直接介导细胞凋亡、细胞周期阻滞或免疫抑制; 其三为细胞器转移, MSCs 可通过隧道纳米管等结构向肺癌细胞转移线粒体、溶酶体等细胞器, 改变肿瘤细胞代谢水平、氧化应激状态与药物敏感性。上述三类机制与分泌体-miRNA 通路相互交织, 共同构成 MSCs 在肺癌中抑瘤/促瘤双重效应的分子基础。

本综述旨在系统总结不同组织来源的 MSCs 在肺癌研究中的最新进展, 重点分析其不同肺癌模型中的作用机制、治疗潜力和临床应用前景, 为开发基于 MSCs 的肺癌治疗新策略提供理论依据。

2. 间充质干细胞的来源

间充质干细胞(MSCs)是一类具有自我更新能力和多向分化潜能的成体干细胞, 广泛存在于人体多种组织器官中, 其来源分布广泛且获取途径具有明显差异, 不同来源的 MSCs 在生物学特性、增殖能力、分泌谱及肺癌治疗中的应用潜力均存在一定区别, 目前用于肺癌研究的 MSCs 主要来源于骨髓、脐带、胎盘、脂肪、牙髓及肺癌组织本身。

骨髓来源间充质干细胞(BM-MSCs)是最早被发现、研究最深入的 MSCs 类型, 也是肺癌研究中应用

最广泛的来源之一。其主要从健康人或患者骨髓中分离获取,具有增殖能力强、分化潜能全面及免疫调节功能稳定的优势,可分化为成骨、成软骨及脂肪细胞等。在肺癌研究中,BM-MSCs常作为天然载体用于递送药物或 miRNA,但其存在明显局限性,同一供体不同批次培养的 BM-MSCs 在归巢效率、细胞因子分泌等方面差异较大,导致实验重复性差,一定程度上阻碍了其临床转化[5]。

脐带来源间充质干细胞(UC-MSCs)取自新生儿脐带组织,具有来源广泛、获取便捷、无伦理争议、免疫原性低等独特优势,且增殖能力优于 BM-MSCs,分泌的细胞因子种类更丰富,在肺癌治疗中展现出良好的应用前景[6]。目前 UC-MSCs 在肺癌研究中主要聚焦于剂量优化和给药途径探索,但其最佳治疗剂量、给药方式尚未形成统一标准,静脉输注易被肺部毛细血管截留,局部注射则可能损伤肺组织。

胎盘来源间充质干细胞(P-MSCs)来源于胎盘组织,同样具有来源丰富、伦理风险低、增殖能力强的特点,其免疫调节功能与 UC-MSCs 相近,在肺癌研究中主要用于抑制肿瘤细胞增殖[7]。但研究发现,P-MSCs 对普通肺癌细胞的抑制率可达 40%~50%,却对肺癌干细胞(LSC)的抑制率不足 20%,难以解决肺癌复发问题,限制了其临床应用[7]。

此外,脂肪来源间充质干细胞(AD-MSCs)、牙髓来源间充质干细胞(DPSC)及肺癌组织来源间充质干细胞(hLC-MSCs)也是肺癌研究中的重要来源。AD-MSCs 取材便捷、产量高;DPSC 的抑癌机制初步涉及抑制 PI3K/Akt 通路、调控巨噬细胞极化,但具体分子靶点尚未明确;hLC-MSCs 功能受肺癌亚型、分期及治疗史影响,患者间特异性差异极大,仅适用于个性化治疗探索。不同来源 MSCs 的特性差异,为肺癌的精准治疗提供了多元选择,也为后续研究指明了方向。不同组织来源的 MSCs 在旁分泌蛋白表达谱、细胞黏附分子表达水平及细胞器转移能力上存在天然差异,这也直接导致各类 MSCs 在肺癌中主导作用机制各不相同。

3. 不同来源间充质干细胞在肺癌治疗与发病机制中的研究进展

3.1. 骨髓来源间充质干细胞

骨髓来源的间充质干细胞(BMSCs)因分化及可塑性强,广泛用于肿瘤治疗研究,MSCs 影响肿瘤生长和迁移。研究表明,BMSCs 衍生的外泌体通过携带内源性分子影响肿瘤进展。Chen J 等探讨携带 miR-126-3p 的 BMSCs 衍生外泌体在 NSCLC 中的作用,先证实 miR-126-3p 在 A549 细胞有抑制生长和迁移功能,后将 BMSCs 作为“生物反应器”转染 miR-126-3p 获得 Exo-miR-126-3p,其携带的 miR-126-3p 能递送至癌细胞内[8]。Ren J 等研究确认 miR-126-3p 直接作用靶点为 PTPN9,通过 WB 检测 A549 细胞中 PTPN9 及相关蛋白表达,结合体内慢病毒包装的 miR-126-3p 分析其对 NSCLC 细胞肿瘤生长和凋亡的影响,得出外泌体来源的 miR-126-3p 通过负调控 PTPN9 抑制 A549 细胞增殖与迁移,揭示了 BMSCs 来源的外泌体 miR-126-3p 抑制 NSCLC 进展的新机制[9]。

近年来,BMSCs 来源的外泌体在 NSCLC 靶向治疗领域具有重要潜力。经 LXY30 多肽修饰的 BMSCs-Exos 具有良好形态和靶向效能,负载 miR-30c、miR-181b 或 miR-613 的 LXY30-Exos 能被 NSCLC 细胞高效内化,抑制肿瘤细胞恶性表型[10]。HBMSCs 来源的外泌体及其携带的 miR-145-5p 可抑制 A549 和 H1299 细胞增殖、迁移与侵袭,延缓肿瘤进展,miR-145-5p 与 SOX9 表达负相关,SOX9 是其关键下游靶点[11]。这些研究凸显了工程化修饰 BMSCs 来源外泌体作为核酸药物递送平台的前景,为 NSCLC 精准靶向治疗提供新策略。

同时,研究揭示 BMSCs 来源的外泌体可通过携带特定 microRNA 调控 EZH2/PI3K/AKT 信号轴影响 NSCLC 进展和治疗反应。Wu T, Tian Q 等证实 BMSCs 衍生的外泌体 miR-30b-5p 抑制 EZH2 表达,阻断 PI3K/AKT 信号通路,促进 NSCLC 细胞凋亡并抑制肿瘤生长[12]。Sun H, Zhu R 等发现 BMSCs 外泌体 miR-101-3p 靶向 EZH2 发挥抑癌作用,下调 EZH2 促进 RAI2 表达,抑制 DNA 损伤修复能力,阻断

PI3K/AKT/mTOR 信号通路, 增强 NSCLC 对放疗的敏感性[13]。这些研究确立了 BMSCs 来源的外泌体 miRNA 调控 EZH2/PI3K/AKT 信号轴抑制 NSCLC 进展的关键机制, 为 NSCLC 靶向治疗及与放疗联合策略提供依据和支持。

除外泌体携带的 miRNA 外, BM-MSCs 还可大量旁分泌肿瘤坏死因子、干扰素、转化生长因子- β (TGF- β)、血管内皮生长因子(VEGF)等蛋白分子: 其中抗炎型细胞因子可重塑肿瘤微环境、抑制肺癌炎症进展, 而 TGF- β 与 VEGF 则会反向促进肿瘤血管新生与转移。体外共培养体系证实, BM-MSCs 可通过膜表面黏附分子与非小细胞肺癌细胞直接接触, 阻滞肿瘤细胞周期; 同时 BM-MSCs 可借助隧道纳米管向肺癌细胞转移线粒体, 调控肿瘤细胞能量代谢。

3.2. 骨髓来源间充质干细胞

DPSC 是一种来源于骨髓的间充质干细胞, 已被证明在多种疾病中具有治疗作用。现有研究表明, DPSC 裂解液抑制小鼠肿瘤的增殖、侵袭和转移; 促进了肺癌细胞的凋亡; 并且抑制肿瘤的生长。He Y 及其团队的研究人员通过采用 CCK-8 法、膜联蛋白 v 等方法检测细胞增殖、凋亡及迁移能力, 发现 DPSC 裂解液能够降低 A549 细胞的迁移和侵袭能力, 实验结果表明在 mRNA 水平上, DPSC 裂解液能够引起细胞周期(Cyc A、Cyc D1、Cyc E、CDK2、Cdc25A、Cdc14A)、细胞迁移(PI3K、EDN1、GRB2、THBS1、ITGB1、ITGA3)和细胞黏附(CLDN1、CLDN2、CSNK2B、F11R、HRAS、JAM3)的关键基因下调, 以及 CEA、SCC、NSE 等肿瘤标志物的下降。同时体内抑制 NSCLC 生长, 研究人员将 DPSC 裂解物腹腔注射到裸鼠肿瘤模型中, 观察 28 天后, 评估 DPSC 裂解物在体内对肿瘤的抑制作用, 发现与对照组相比, 肿瘤体积和肿瘤重量均受到显著抑制。总的来说, DPSC 裂解液抑制 A549 细胞的迁移和侵袭; 下调细胞周期, 迁移和黏附的关键基因; 并显著抑制肿瘤标志物, 说明 DPSC 裂解液有可能为肺癌治疗提供一种基于细胞的替代疗法[14]。Sengul F 等从牙囊分离的 MSC 条件培养基(MSC-CM)、联合蜂毒(BV)和顺铂, 评估了对 A549 细胞系的影响, 发现 MSC-CM 导致 Bax 蛋白表达增加和 Bcl-2 蛋白表达下调[15]。可能通过抑制 Bax 和 Bcl-2 表明 NF- κ B 信号通路发挥抗癌活性的分子机制, 表明了研究中分离的 MSCs 显示出抗癌作用, 且 BV 和 MSC-CM 显示出协同的抗增殖和凋亡[15]。

DPSC 除裂解液发挥作用外, 其活细胞可分泌白介素家族、趋化因子、凋亡相关蛋白等旁分泌分子, 下调肿瘤迁移与黏附相关基因表达; DPSC 与肺癌细胞直接接触可进一步放大促凋亡效应。目前研究也发现, DPSC 可通过细胞器转移改变肺癌细胞内氧化平衡, 协同抑制肿瘤恶性表型, 但其相关分子机制仍有待深入解析。

3.3. 脐带来源的间充质干细胞

人脐带间充质干细胞(HUC-MSCs)是多能干细胞, 具有低免疫原性, 具有组织修复等功能, 近年来其抗肿瘤作用受到关注。袁哲等将人脐带组织分离培养 3 周后, 可见纤维状细胞铺满培养瓶, 平行排列或呈旋涡状生长。流式细胞术检测发现所得细胞表达 MSC 标志分子 CD73、CD90、CD105, 不表达 CD45 和 HLA-DR。UC-MSC 条件培养基与肺腺癌 A549 细胞株在体外间接共培养后, 与对照组比较, A549 细胞的增殖率明显降低、凋亡率明显升高, 其细胞周期明显停滞在 G1 期(均 $P < 0.01$)。PI3K/AKT 信号通路相关分子 CyclinD1 和 Bcl-2 转录下调、BAX 的转录上调(均 $P < 0.01$); UC-MSCs 条件培养基培养的 A549 细胞总 AKT 水平不变, p-AKT 蛋白表达呈剂量性依赖下降($P < 0.01$), 因此 UC-MSC 明显影响肺腺癌 A549 细胞的增殖和凋亡能力, 细胞周期停滞在 G1 期, 其主要作用机制是 UC-MSC 抑制 A549 细胞 PI3K/AKT 信号通路, 为探索 UC-MSC 临床应用的安全性和有效性提供实验依据。研究表明, 经 Toll 样受体 7 (TLR7)激动剂咪喹莫特免疫活化的 HUC-MSCs 能显著抑制人非小细胞肺癌 A549 细胞生长与迁移, 为肺癌细胞治疗提供新方向[16]。Ye H 等人脐带间充质干细胞(HUC-MSCs)使用流式细胞术检测显

示, HUC-MSCs 高表达间充质干细胞特征性表面标志物(比如 CD73、CD105、CD44、CD29 和 CD90), 免疫活化后表面标志物表达谱改变, 经咪喹莫特处理, MSC 相关标志物表达下调, 多种免疫炎症相关分子(除 IL-6 外)表达上调, 表明 TLR7 激活可增强免疫调节活性。通过共培养体系及 MTT 实验发现, 经咪喹莫特或 TLR7 过表达活化的 HUC-MSCs 能显著抑制 A549 细胞活力、增殖与迁移, 敲低 TLR7 则减弱抑制作用, 证实 TLR7 信号在抗肿瘤效应中起关键作用。Western blot 结果显示, 与 TLR7 活化的 HUC-MSCs 共培养后, A549 细胞中 p-AKT、p-P65 蛋白表达下降, 比值降低, 表明 TLR7 活化的 HUC-MSCs 可抑制 AKT 与 NF- κ B 磷酸化, 阻断信号传导发挥抗肿瘤作用[3]。综上所述, TLR7 激动剂咪喹莫特诱导的免疫活化 HUC-MSCs 能有效抑制 A549 肺癌细胞增殖、迁移与侵袭, 促进其凋亡, 机制可能与抑制 PI3K/AKT 及 NF- κ B 信号通路有关。该研究为基于 MSCs 的肺癌免疫治疗提供实验依据, 未来需开展体内研究及临床试验验证安全性与疗效。

UC-MSCs 免疫原性低, 其抗肿瘤效应高度依赖旁分泌细胞因子网络: 活化后的 UC-MSCs 可分泌大量抗炎因子、免疫调控因子, 重塑肿瘤免疫微环境; 未活化细胞则可分泌低水平 VEGF 等因子, 存在潜在促转移风险。UC-MSCs 与肺癌细胞、免疫细胞的直接膜接触, 可阻断 PI3K/AKT、NF- κ B 信号通路, 协同发挥抑癌作用; 现阶段关于 UC-MSCs 细胞器转移的研究较少, 是后续探索方向。

3.4. 胎盘来源的间充质干细胞

间充质干细胞(MSCs)在癌症进展中的效应具有双向性, 主要与其分泌的多种生物活性分子密切相关。这些因子与肿瘤或炎症分泌的因子类似, 能够引导循环中的 MSCs 向肿瘤微环境定向迁移。研究发现, 当不同的肿瘤细胞与骨髓来源或肿瘤相关的 MSC 混合移植到皮下时, 可显著刺激肿瘤生长, 使肿瘤组织的增殖活性、血管生成能力及转移能力均明显增强。然而, 其具体效应可能受细胞来源、注射途径及肿瘤微环境等多重因素的影响[17]-[20]。Stepanov 等人的研究为此提供了具体例证。他们将胎盘来源的间充质干细胞(P-MSCs)通过两种不同途径注射至携带 LLC (Lewis 肺癌细胞系)的小鼠体内: 肌肉内注射与静脉注射。结果发现, 在第 15 天时, 肌肉内注射组的原发性肿瘤生长和血管生成受到抑制, 促血管生成因子分泌减少; 与之相反, 静脉注射组中可观察到血管生成明显增强, 这一结果可归因于 P-MSCs 在该注射方式下被高度激活, 进而大量分泌促血管生成因子。尽管从最终检测结果来看, 两种注射方式下原发性肿瘤的生长体积未呈现显著统计学差异, 但二者在血管生成的具体表现上却截然不同, 这种差异可能与 P-MSCs 的激活程度及分泌特性相关。值得注意的是, 无论采用何种注射方式, P-MSCs 均持续增强了 LLC 细胞的侵袭性, 表现为肺转移的总体积和数量均持续增加[21]。

综上所述, MSCs 对癌症的作用是复杂且具有背景依赖性的。在特定条件下(如静脉注射), MSCs 可能通过促进血管生成和转移来增强肿瘤的侵袭性。因此, 尽管 MSCs 目前广泛用于再生医学与诊断领域, 但在临床应用时, 尤其是在患者可能存在未被明确诊断的早期肿瘤的情况下, 必须审慎评估其潜在的风险, 以确保治疗的安全性。

3.5. 肺癌来源的间充质干细胞

间充质干细胞(MSCs)在肿瘤微环境中的作用是肿瘤研究的重要方向。既往研究多关注于外源性或非癌组织来源的 MSCs, 而对肿瘤组织内固有存在且可能发生功能转化的内源性 MSCs (如人肺癌来源的 MSCs, hLC-MSCs)研究尚不充分。

深入解析其特性及对肿瘤进程的调控机制, 对于全面理解 MSCs 在癌症中的角色至关重要。研究表明, 从肺癌组织中成功分离的 hLC-MSCs, 其表型符合国际细胞治疗学会的界定标准, 稳定表达 CD29、CD73、CD90、CD105、CD166 等 MSCs 表面标志物, 不表达造血系标志(如 CD14、CD31、CD45), 并具备成骨、成脂等多项分化潜能, 且自身无致瘤性。然而, 这些细胞在功能上表现出显著的促肿瘤特性。

体内实验证实, 将 hLC-MSCs 与肿瘤细胞共同注射或注射至已荷瘤的小鼠体内, 能显著促进肿瘤的生长与重量增加, 而对健康小鼠则不诱发肿瘤。这提示肿瘤微环境可能赋予或选择了 hLC-MSCs 的促瘤表型, 使其成为支持肿瘤生长的关键基质成分。

肿瘤免疫逃逸涉及多种机制, 其中细胞免疫(尤其是 NK 细胞和 MHC-I 限制性细胞毒性 T 淋巴细胞)的失效是关键环节。研究发现, hLC-MSCs 能够显著削弱免疫系统对肿瘤细胞的清除能力。在共培养及 Transwell 体系中, hLC-MSCs 以剂量依赖的方式, 有效抑制了外周血单个核细胞来源的 NK 细胞以及活化 T 细胞对肿瘤细胞的杀伤效率。这意味着, 即使肿瘤细胞通过下调 MHC-I 分子来逃避 CTL 攻击, hLC-MSCs 的存在仍可通过抑制 NK 细胞的活性, 为肿瘤细胞提供一层额外的保护[22] [23]。

综上所述, 肿瘤组织内源性的 hLC-MSCs 并非被动的旁观者, 而是肿瘤微环境中积极的调节者。它们不仅直接支持肿瘤的生长, 更重要的是通过抑制 NK 细胞和 T 细胞的抗肿瘤活性, 帮助肿瘤细胞实现免疫逃逸, 可能导致更差的临床预后。这一发现揭示了肿瘤利用自身基质细胞对抗免疫监视的新机制, 为针对肿瘤微环境的免疫治疗策略提供了新的干预靶点。肿瘤微环境驯化后的 hLC-MSCs 以旁分泌促瘤蛋白为核心作用方式, 持续分泌 VEGF、PD-L1、TGF- β 等分子, 诱导免疫抑制与血管生成; 同时 hLC-MSCs 可通过细胞直接接触抑制 NK 细胞、T 细胞的抗肿瘤杀伤功能。此外, hLC-MSCs 可向肺癌细胞转移功能性细胞器, 提升肿瘤细胞耐药能力与生存能力, 多重机制共同驱动肿瘤进展。

3.6. MSCs 调控肺癌的作用机制主导性及协同关系探讨

(1) 不同条件下的主导机制

① 远距离作用/全身给药(静脉输注 MSCs): 旁分泌蛋白分子 + 外泌体-miRNA 占绝对主导。细胞难以大范围与肿瘤细胞直接接触, 依靠分泌的细胞因子、生长因子、外泌体实现远距离调控, 胎盘、脐带、骨髓和 MSCs 均符合该规律。② 局部给药/原位共培养(瘤周注射、体外共培养): 细胞直接接触成为主导机制。MSCs 与肺癌细胞、免疫细胞近距离膜分子互作, 直接诱导细胞凋亡、周期阻滞或免疫抑制, 是牙髓、骨髓 MSCs 局部抑瘤的主要方式。③ 肿瘤晚期/实体瘤微环境: 旁分泌促瘤蛋白(TGF- β 、VEGF、PD-L1)主导, 同时伴随细胞器转移, 助力肿瘤侵袭、转移与耐药, 以肺癌组织来源 hLC-MSCs 表现最为典型。④ 工程化改造 MSCs (负载 miRNA、多肽修饰): 外泌体-miRNA 通路为核心主导, 旁分泌蛋白作为辅助效应。

(2) 多机制间的协同作用

各类机制并非独立运行, 而是形成多级协同网络: 一级协同: 旁分泌蛋白先重塑肿瘤微环境, 改变肺癌细胞、免疫细胞的活性状态, 为外泌体-miRNA 的靶向递送、细胞直接接触创造微环境条件; 二级协同: 外泌体携带的 miRNA 调控肿瘤细胞信号通路后, 会进一步改变肿瘤细胞表面黏附分子表达, 增强 MSCs 与肿瘤细胞的直接接触效率; 三级协同: 细胞接触引发的信号变化, 会诱导 MSCs 释放更多功能性蛋白与外泌体, 同时触发细胞器转移, 从代谢、基因、信号多层面稳定调控效果。整体而言, 正常组织来源 MSCs 以旁分泌蛋白→外泌体→细胞接触的协同模式发挥抑瘤作用; 肿瘤内源性 hLC-MSCs 则依靠促瘤旁分泌蛋白→细胞接触免疫抑制→细胞器转移促耐药的协同通路加速肿瘤进展。

4. 不同来源间充质干细胞在肺癌研究中的挑战和展望

(一) 标准化与质量控制

目前各类 MSCs 全流程制备规范缺失, 质量难以统一。BM-MSC 受供体年龄影响大, 批次间细胞活性、细胞因子分泌差异大, 实验重复性差[24]; UC-MSC 受母体因素干扰, 缺乏统一供体筛选标准, 不同机构产品质量差距明显[25]。P-MSC 分离难度高、得率低, 去除母体杂细胞会增加制备成本; DPSC 取材受限、原代培养效率低, 无法规模化生产。hLC-MSCs 个体异质性强, 分选纯度难以达标, 且功能受肿瘤

分型、分期及治疗史影响,无法建立通用应用方案[26]。此外, MSCs 标准给药剂量与输注途径仍未确定,制约规范化应用。

(二) 安全性与肿瘤转化风险

MSCs 存在明显的促瘤及免疫相关安全风险。晚期肺癌微环境可诱导 BM-MSC 转向促瘤表型;P-MSC 经静脉输注后会促进肿瘤血管生成与转移,仅局部给药可部分抑制原发灶[25]。hLC-MSCs 本身具备促瘤特性,可增强肿瘤耐药、介导免疫逃逸,直接移植会加速肿瘤进展。同时 UC-MSC、P-MSC 可能携带病原体或母体细胞,易诱发轻微免疫反应,临床应用前需结合肿瘤状态全面评估风险[14]。

(三) 作用机制的阐明与靶向干预

多数 MSCs 的分子作用靶点、旁分泌网络、细胞互作及细胞器转移等机制尚未完全阐明。依托工程化技术改造 BM-MSC 外泌体、负载功能性 miRNA,是突破现有瓶颈的有效手段[8]。未来需深入解析各类作用机制的主次关系与协同模式,对 MSCs 功能进行定向改造;同时采用联合疗法,将改造后的 MSCs/外泌体与放疗、靶向药、免疫药物联用,攻克肺癌干细胞难以清除、肿瘤易复发等问题[27]。

后续研究也需针对 MSCs 旁分泌蛋白谱、细胞接触膜分子、细胞器转移通路开展靶向改造,结合外泌体-miRNA 技术多维度调控 MSCs 功能,规避促瘤风险;同时根据给药方式、肺癌分期判断主导作用机制,制定差异化的干预方案,进一步推动 MSCs 疗法的临床转化。

5. 结语

间充质干细胞在肺癌治疗研究中展现出独特的潜力与复杂性。它们既可成为精准递送抗肿瘤药物的“智能载体”,又作为肿瘤微环境的关键参与者,其功能具有高度的可塑性与背景依赖性。未来的突破在于通过工程化策略驾驭这种双重性——在规避其潜在促瘤风险的同时,定向增强其免疫调节与靶向杀伤能力。尽管面临来源异质性、作用机制复杂等挑战,但随着对 MSCs 与肿瘤相互作用的深入理解及生物工程技术的融合应用,基于 MSCs 的疗法有望为肺癌的个体化综合治疗提供新的突破口,最终推动其从实验室向临床的实质性转化。

参考文献

- [1] Singh, K., Grover, A. and Dhanasekaran, K. (2025) Unveiling the Cancer Epidemic in India: A Glimpse into GLOBOCAN 2022 and Past Patterns. *The Lancet Regional Health-Southeast Asia*, **34**, Article 100546. <https://doi.org/10.1016/j.lansea.2025.100546>
- [2] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., et al. (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [3] Ye, H., Pan, J., Gong, E., Cai, X., Xu, C., Li, Y., et al. (2023) Inhibitory Effect of Immunologically Activated Mesenchymal Stem Cells on Lung Cancer Cell Growth and Metastasis. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, **38**, 322-335. <https://doi.org/10.1089/cbr.2020.3855>
- [4] Fregni, G., Quinodoz, M., Möller, E., et al. (2018) Reciprocal Modulation of Mesenchymal Stem Cells and Tumor Cells Promotes Lung Cancer Metastasis. *EBioMedicine*, **29**, 128-145.
- [5] 李慧杰, 胡熙文, 齐元富, 等. 代谢重编程对攻毒治法靶向治疗肺癌干细胞的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(8): 75-80.
- [6] 刘志远. 富含 miR-663a 的人脐带间充质干细胞来源外泌体促进巨噬细胞极化治疗糖尿病创面愈合的机制研究[D]: [博士学位论文]. 遵义: 遵义医科大学, 2025.
- [7] 马晨, 何亚琴, 马海滨, 等. 人胎盘间充质干细胞外泌体通过稳定 RAS 系统改善 LPS 诱导损伤后肺血管内皮纤维化的调控机制研究[J]. 重庆医学, 2026, 55(2): 293-299.
- [8] Chen, J., Ding, C., Yang, X., Zhao, J. (2021) BMSCs-Derived Exosomal miR-126-3p Inhibits the Viability of NSCLC Cells by Targeting PTPN9. *Journal of Balkan Union of Oncology*, **26**, 1832-1841.
- [9] Ren, J. (2022) Intermittent Hypoxia Bmscs-Derived Exosomal miR-31-5p Promotes Lung Adenocarcinoma Development

- via WDR5-Induced Epithelial Mesenchymal Transition. *Sleep and Breathing*, **27**, 1399-1409. <https://doi.org/10.1007/s11325-022-02737-5>
- [10] Yang, M., Zhou, W., Han, X., Xu, M., Wang, Z., Shi, M., *et al.* (2024) Modified Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Derived Exosomes Loaded with miRNA Ameliorates Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **28**, e70115. <https://doi.org/10.1111/jcmm.70115>
 - [11] Yan, W., Yang, H., Duan, D., Wu, Y., Liu, Y., Mao, J., *et al.* (2024) Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells-Derived Exosomal miR-145-5p Reduced Non-Small Cell Lung Cancer Cell Progression by Targeting SOX9. *BMC Cancer*, **24**, Article No. 883. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12523-z>
 - [12] Sun, H., Zhu, R., Guo, X., Zhao, P., Zhang, R., Zhao, Z., *et al.* (2024) Exosome miR-101-3p Derived from Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Promotes Radiotherapy Sensitivity in Non-Small Cell Lung Cancer by Regulating DNA Damage Repair and Autophagy Levels through EZH2. *Pathology-Research and Practice*, **256**, Article 155271. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2024.155271>
 - [13] Wu, T., Tian, Q., Liu, R., Xu, K., Shi, S., Zhang, X., *et al.* (2023) Inhibitory Role of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells-Derived Exosome in Non-Small-Cell Lung Cancer: MicroRNA-30b-5p, EZH2 and Pi3k/Akt Pathway. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **27**, 3526-3538. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17933>
 - [14] He, Y., Li, R., She, W., Ai, Y., Li, K., Kumeria, T., *et al.* (2023) Inhibitory Effects of the Nanoscale Lysate Derived from Xenogenic Dental Pulp Stem Cells in Lung Cancer Models. *Journal of Nanobiotechnology*, **21**, Article No. 488. <https://doi.org/10.1186/s12951-023-02218-1>
 - [15] Sengul, F., Vatansev, H. and Ozturk, B. (2023) Investigation the Effects of Bee Venom and H-Dental-Derived Mesenchymal Stem Cells on Non-Small Cell Lung Cancer Cells (A549). *Molecular Biology Reports*, **51**, Article No. 2. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-09002-2>
 - [16] 袁哲, 吴思梦, 王亚君, 等. UC-MSC 经 PI3K/AKT 信号通路影响人肺腺癌 A549 细胞的凋亡和增殖[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(3): 260-265.
 - [17] Zhu, W., Xu, W., Jiang, R., Qian, H., Chen, M., Hu, J., *et al.* (2006) Mesenchymal Stem Cells Derived from Bone Marrow Favor Tumor Cell Growth in Vivo. *Experimental and Molecular Pathology*, **80**, 267-274. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2005.07.004>
 - [18] Karnoub, A.E., Dash, A.B., Vo, A.P., Sullivan, A., Brooks, M.W., Bell, G.W., *et al.* (2007) Mesenchymal Stem Cells within Tumour Stroma Promote Breast Cancer Metastasis. *Nature*, **449**, 557-563. <https://doi.org/10.1038/nature06188>
 - [19] Lis, R., Touboul, C., Mirshahi, P., Ali, F., Mathew, S., Nolan, D.J., *et al.* (2011) Tumor Associated Mesenchymal Stem Cells Protects Ovarian Cancer Cells from Hyperthermia through CXCL12. *International Journal of Cancer*, **128**, 715-725. <https://doi.org/10.1002/ijc.25619>
 - [20] Okumura, T., Wang, S.S., Takaishi, S., Tu, S.P., Ng, V., E Ericksen, R., *et al.* (2009) Identification of a Bone Marrow-Derived Mesenchymal Progenitor Cell Subset That Can Contribute to the Gastric Epithelium. *Laboratory Investigation*, **89**, 1410-1422. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2009.88>
 - [21] Stepanov, Y.V., Golovynska, I., Ostrovska, G., Pylyp, L., Dovbynchuk, T., Stepanova, L.I., *et al.* (2024) Human Mesenchymal Stem Cells Increase Ilc Metastasis and Stimulate or Decelerate Tumor Development Depending on Injection Method and Cell Amount. *Cytometry Part A*, **105**, 252-265. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.24814>
 - [22] Ridge, S.M., Sullivan, F.J. and Glynn, S.A. (2017) Mesenchymal Stem Cells: Key Players in Cancer Progression. *Molecular Cancer*, **16**, Article No. 31. <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0597-8>
 - [23] Galland, S. and Stamenkovic, I. (2019) Mesenchymal Stromal Cells in Cancer: A Review of Their Immunomodulatory Functions and Dual Effects on Tumor Progression. *The Journal of Pathology*, **250**, 555-572. <https://doi.org/10.1002/path.5357>
 - [24] Minev, T., Balbuena, S., Gill, J.M., Marincola, F.M., Kesari, S. and Lin, F. (2024) Mesenchymal Stem Cells—The Secret Agents of Cancer Immunotherapy: Promises, Challenges, and Surprising Twists. *Oncotarget*, **15**, 793-805. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.28672>
 - [25] Meng, M., Zhang, W.W., Chen, S.F., Wang, D. and Zhou, C. (2024) Therapeutic Utility of Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells-Based Approaches in Pulmonary Diseases: Recent Advancements and Prospects. *World Journal of Stem Cells*, **16**, 70-88. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v16.i2.70>
 - [26] Testa, U., Castelli, G. and Pelosi, E. (2018) Lung Cancers: Molecular Characterization, Clonal Heterogeneity and Evolution, and Cancer Stem Cells. *Cancers*, **10**, Article 248. <https://doi.org/10.3390/cancers10080248>
 - [27] Kamrani, S., Naseramini, R., Khani, P., Razavi, Z.S., Afkhami, H., Atashzar, M.R., *et al.* (2025) Mesenchymal Stromal Cells in Bone Marrow Niche of Patients with Multiple Myeloma: A Double-Edged Sword. *Cancer Cell International*, **25**, Article No. 117. <https://doi.org/10.1186/s12935-025-03741-x>