

# 骨髓间充质干细胞对肝癌治疗的研究现状

闫婧<sup>1</sup>, 刘玉婷<sup>1</sup>, 王全义<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>济宁医学院临床医学院(附属医院), 山东 济宁

<sup>2</sup>济宁医学院附属医院病理科, 山东 济宁

收稿日期: 2025年1月18日; 录用日期: 2025年2月11日; 发布日期: 2025年2月20日

## 摘要

肝癌作为全球范围内最常见的恶性肿瘤之一, 其治疗一直是医学研究的重点。近年来, 干细胞研究逐渐成为热点, 特别是在治疗晚期肝病领域, 干细胞疗法已经取得了显著成就。然而, 其在肝癌治疗领域的应用研究相对较少, 其安全性问题尚需深入探究。本综述旨在探讨骨髓间充质干细胞(BMSCs)在肝癌治疗中的临床和实验研究现状。

## 关键词

干细胞, 骨髓间充质干细胞, 治疗

# Current Research Status of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma

Jing Yan<sup>1</sup>, Yuting Liu<sup>1</sup>, Quanyi Wang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Clinical Medicine (Affiliated Hospital), Jining Medical University, Jining Shandong

<sup>2</sup>Department of Pathology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Jan. 18<sup>th</sup>, 2025; accepted: Feb. 11<sup>th</sup>, 2025; published: Feb. 20<sup>th</sup>, 2025

## Abstract

As one of the most common malignant tumors in the world, the treatment of liver cancer has been the focus of medical research. In recent years, stem cell research has gradually become a hot spot, especially in the treatment of advanced liver disease, stem cell therapy has made remarkable achievements. However, its application in the field of liver cancer treatment is relatively few, and

\*通讯作者。

its safety needs to be further explored. This review aims to investigate the clinical and experimental research status of Bone mesenchymal stem cells (BMSCs) in the treatment of liver cancer.

## Keywords

Stem Cells, Bone Mesenchymal Stem Cells, Treatment

Copyright © 2025 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

肝细胞肝癌是肝脏最常见的恶性肿瘤，在全球范围内位居恶性肿瘤发病率第五位，其致死率较高，并且近年来发病率呈现上升趋势。尽管手术切除被认为是治疗原发性肝癌的最有效手段，但术后复发和转移率较高，对于无法进行手术切除的患者，缺乏有效的治疗选项。原位肝移植被认为是治疗终末期肝病的理想选择，但由于供体短缺、高昂的手术费用以及长期使用免疫抑制剂的需求等因素，限制了其在临床上的广泛应用。随着干细胞研究的不断深入，该领域取得了显著进展，并为肝癌治疗提供了新的思路。

骨髓间充质干细胞(BMSCs)作为一种治疗手段，相较于传统方法具有多项优势：首先，它们易于获取，可以直接从患者体内提取；其次，BMSCs能够在体外进行培养、扩增，并可被诱导分化为特定的细胞类型，之后重新输回患者体内；此外，BMSCs具有较高的安全性，不会引起异体排斥反应，并避免了与胚胎干细胞研究相关的伦理问题。本文旨在对 BMSCs 在肝癌治疗领域的研究进展进行综述。

## 2. BMSCs 的生物学特征

### 2.1. BMSCs 的来源及生物学特性

间充质干细胞(MSCs)是属于中胚层的一类多能干细胞，属于基质细胞类别，具备显著的再生潜力和免疫调节能力，主要存在于结缔组织和器官间质中，以骨髓组织中含量最为丰富，但也可以从其他组织中获取，如脐带血、脂肪组织[1]，由于骨髓是其来源，因此统称为骨髓间充质干细胞。骨髓间充质干细胞是骨髓腔内骨膜表面基质细胞的一个亚群。可以从小梁骨和密质骨以及非造血骨髓部位中分离出在许多方面与骨髓间充质干细胞相同的细胞。它们在骨髓微环境中扮演着关键角色，为造血干细胞和祖细胞提供必要的支持。

骨髓间充质干细胞具有自我更新能力，能够分裂并产生更多的干细胞，且具有归巢及免疫调节能力，在体内或体外条件下，能够迁移到特定的损伤或炎症部位，对再生医学中的应用起到至关重要的作用。

### 2.2. BMSCs 的定向分化能力

骨髓间充质干细胞(BMSCs)具备显著自我复制能力和多向性分化潜能。这些细胞能够在体外维持未分化状态，并展现出强大的增殖能力，便于在实验室条件下进行大规模培养。在特定的体内外条件刺激下，它们能够分化成多种组织细胞类型，包括跨胚层分化能力，例如可以分化为成骨细胞(Osteoblasts)、肌肉或肌腱[2]，为临床治疗各种创伤提供细胞来源；间充质干细胞还可以分化为心肌细胞(Cardiomycyte)，在显微镜下，能观察到心肌组织中的细胞株出现自发搏动；用间充质干细胞分化为真皮组织，可覆盖于烧伤创面，还可以分化为脂肪细胞(Adipocytes)、肌细胞(Myocytes)、神经细胞(Neurocytes)以及软骨细胞

(Chondrocytes) [3]。BMSCs 的分化方向受表观遗传机制精细调控, 涵盖 DNA 甲基化、组蛋白修饰及非编码 RNA 的调控。这些机制相互协作, 共同决定 BMSCs 的分化路径[4]。并且 BMSCs 分化过程中会表达特定的细胞表面标志物, 如成骨分化时表达碱性磷酸酶(Alkaline Phosphatase, ALP)和骨钙素(Osteocalcin), 成脂分化时表达脂联素(Adiponectin)和过氧化物酶体增殖物激活受体(Peroxisome Proliferator-Activated Receptor, PPAR- $\gamma$ ) [5]。

### 2.3. BMSCs 的免疫调节作用

骨髓间充质干细胞(BMSCs)的免疫调节作用包括细胞间相互作用和旁分泌活动。细胞间相互作用是指 BMSCs 通过直接的物理接触影响免疫细胞的功能。例如, BMSCs 能够通过非认知方式阻碍原始和记忆 T 细胞与抗原呈递细胞(APCs)的结合。这种功能通过增强血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1)和细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)的分泌来实现, 有利于 T 细胞的激活和白细胞向炎症部位的募集, 这在免疫抑制能力中起着关键作用[6]。旁分泌活动则为 BMSCs 通过旁分泌的方式分泌多种生物活性因子, 如细胞因子、生长因子和趋化因子, 对适应性免疫和先天免疫系统产生影响, 从而发挥免疫调节作用。这些因子包括前列腺素 E2 (PGE2)、转化生长因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ )、白细胞介素(ILs)等, 它们能够抑制 T 细胞的增殖[7]并影响树突状细胞(DCs)的成熟和功能[8]。BMSCs 通过以上两种方式在免疫调节中发挥关键作用。

## 3. BMSCs 在肝癌治疗中的作用机制

### 3.1. BMSCs 促进肝细胞的再生

肝脏内多种细胞群, 包括肝实质细胞(Hepatocytes)、胆管上皮细胞(Cholangiocytes)、Kupffer 细胞(肝脏巨噬细胞)和内皮细胞(Endothelial Cells), 在经历肝部分切除术后, 能够迅速响应并启动肝脏再生过程 [8]。如若在肝受损严重的情况下, 肝祖细胞也会被激活, 并且作为号称祖细胞的储存池的骨髓也会一起参与到肝再生的过程中。BMSCs 是一类起源于骨髓的非造血基质细胞, 是一种具有强大的增殖和分化潜能的干细胞。Qihao [9]等人通过 BMSCs 与成熟肝细胞的共培养体系, 成功诱导 BMSCs 分化为肝样细胞。研究发现, 共培养的细胞展现出典型的肝细胞形态特征, 并具有较高的增殖能力。此外, 这些细胞在 mRNA 和蛋白质水平上均表达白蛋白、甲胎蛋白(AFP)和细胞角蛋白 18, 进一步证实了其肝细胞特性。综上, BMSCs 有分化成肝样细胞的潜能来促进肝细胞的再生。

### 3.2. BMSCs 抑制肝癌细胞增殖和侵袭

BMSCs 在肝癌细胞治疗中的研究尚处于初级阶段, 其可能通过靶向抑制恶性肿瘤细胞中的丝氨酸/苏氨酸激酶 B (Akt), 进而调控磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)-Akt 信号传导途径, 该途径在调节肿瘤细胞生存与增殖中扮演着关键角色。Akt 异常活化不仅促成细胞的恶性转化, 同时也与肿瘤细胞的侵袭、黏附、新生血管形成以及细胞外基质降解等病理过程有着直接的关联。其次骨髓来源间充质干细胞(BMSCs)可能参与调节人源间充质干细胞(hMSCs)对 Wnt 信号通路的抑制效应, 该通路涉及一系列信号传导蛋白成员。Wnt 信号通路的激活可由通路中任一成员蛋白的突变或功能异常触发, 进而引发细胞增殖失调, 最终可能导致肿瘤的形成和发展[9]。BMSCs 已被证实能够通过产生活性氧(ROS)和活性氮(RNS), 这些活性分子通过下调 T 细胞受体链的表达、损害白细胞介素-2 受体(IL-2R)信号传导途径、以及干扰 TCR 与主要组织相容性复合体(MHC)分子的相互作用, 从而抑制 T 细胞的功能, 进而抑制癌细胞的增殖[10]。

### 3.3. BMSCs 调节肝癌肿瘤微环境

BMSCs 在调节肝肿瘤微环境中的免疫细胞, 尤其是巨噬细胞和树突状细胞(DCs)方面, 发挥着重要作用。

### 3.3.1. BMSCs 对巨噬细胞的调节

BMSCs 对肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)的极化具有调控作用。在肝癌的微环境里, TAMs 大多呈现出 M2 型的特征, 这一特征与肿瘤生长的促进和免疫抑制功能密切相关。BMSCs 或许通过释放特定的分泌因子, 影响 TAMs 的极化状态, 并且通过调节如透明质酸等代谢产物和可溶性因子, 促进 TAMs 的激活与分化, 进而对其功能进行调控[11]。

### 3.3.2. BMSCs 对树突状细胞(DCs)的调节

大多数研究者认同, 肿瘤组织微环境中富含的多种细胞因子, 无论是单独作用还是相互作用, 均能抑制树突状细胞(DCs)的抗原呈递能力, 导致机体无法有效启动抗肿瘤免疫反应。故肝癌细胞分泌的因子能够营造微环境, 对 DCs 的线粒体功能产生影响, 进而损伤其免疫功能, 并且 BMSCs 可能影响 DCs 从不成熟 DCs (imDCs)向成熟 DCs (mDCs)的成熟过程, 导致 DCs 的抗原呈递能力下降[12] [13]。

## 4. BMSCs 治疗肝癌的可优化方向

### 4.1. 通过预处理 BMSCs 以增强治疗疗效

慢性肝病对健康是全球范围的一大威胁, 许多种因素都会可能引起, 其中慢性肝损伤最为值得关注, 因为他可能会发展为肝硬化甚至肝癌, 炎症在其中起到了关键作用。目前我们迫切需要有效的方法来解决这一难题, 在寻找治疗方法过程中, BMSCs 因其组织修复和免疫调节能力备受关注, 但是直接移植 BMSCs 会引起细胞排斥、存活率低等各种潜在的风险, 这也将 BMSCs 用于治疗的想法大打折扣。近年来的研究发现, BMSCs 发挥治疗作用主要通过旁分泌机制, 其中 BMVSC 衍生的细胞外囊泡(BMSC-EVs)尤为关键。这些纳米级的膜囊泡含有核酸, 蛋白质和脂质等, 是细胞间通讯的重要介质, 在调节巨噬细胞极化和减轻炎症方面表现出潜力, 但抗炎效果还不够理想。

Xiaodan Jiang [14]等研究人员发现使用槲皮素(Que)预处理 BMSCs 来获取的细胞外囊泡(EVs)可能是优化慢性肝病(CLD)治疗的有效策略。研究人员从 BALB/C 小鼠的骨髓中分离培养出 BMSCs, 并对其进行了鉴定。然后, 用不同浓度的槲皮素处理 BMSCs, 通过 CCK-8 实验确定了能诱导 BMSCs 分泌 Que-EVs 的合适浓度(0.5  $\mu$ M, 48 h)。接着, 他们从 BMSCs 的上清液中提取 EVs, 并鉴定发现 EVs 和 Que-EVs 具有相似的大小和形态, 直径约为 60 nm, 且表达经典的表面标志物。为了探究 EVs 和 Que-EVs 在体内的分布, 研究人员用荧光染料 DIR 标记它们, 然后静脉注射到小鼠体内, 6 小时后发现它们主要在肝脏积累。在体外实验中, 将 DIR 标记的 EVs 和 Que-EVs 与 RAW264.7 细胞共孵育 12 小时, 观察到细胞内有强烈的荧光信号, 表明 RAW264.7 细胞摄入了这些囊泡。在炎症相关研究中, 研究人员用脂多糖(LPS)处理 RAW264.7 细胞来模拟炎症环境。LPS 显著降低了 RAW264.7 细胞的活力并诱导炎症反应, 但 EVs 和 Que-EVs 能抑制炎症, 降低炎症因子的 mRNA 表达, 增加抗炎因子的表达, 且 Que-EVs 的效果更为明显。巨噬细胞在炎症调节中起着重要作用, 分为促炎的 M1 型和抗炎的 M2 型。实验发现, EVs 和 Que-EVs 能抑制 M1 型巨噬细胞极化, 促进 M2 型巨噬细胞极化, 从而减轻炎症, Que-EVs 的作用更强。进一步的机制研究发现, EVs 和 Que-EVs 通过调节 GNAS/PI3K/ERK/STAT3 信号通路相关蛋白和基因的表达来减轻炎症, Que-EVs 对该通路的抑制作用更显著。同时, 研究人员还发现 miR-136-5p 在慢性肝损伤中表达下调, 而在 Que-EVs 中的表达高于普通 EVs。miR-136-5p 通过靶向抑制 GNAS, 抑制 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞炎症和 M1 型巨噬细胞极化, 发挥抗炎作用。在动物实验中, 研究人员通过给小鼠注射四氯化碳(CCl<sub>4</sub>)建立了 CLD 模型, 然后将小鼠分为模型组、EV 组和 Que-EV 组, 分别给予相应处理。结果显示, EVs 和 Que-EVs 能改善 CLD 小鼠的肝脏炎症、纤维化程度, 降低血清谷丙转氨酶(ALT)和谷草转氨酶(AST)水平, 改善肝脏功能, 调节巨噬细胞极化, 抑制 GNAS/PI3K/ERK/STAT3 通路相关蛋白和基因的表达, 且 Que-EVs 的治疗效果优于普通 EVs。该研究表明 Que-EVs 通过 miR-136-5p 抑制 GNAS/PI3K/ERK/STAT3 信号通路,

调节巨噬细胞极化,从而减轻炎症和慢性肝损伤。这意味着用槲皮素预处理 BMSCs 来获取 EVs 可能是优化 CLD 治疗的有效策略,为未来基于 EVs 的慢性肝病治疗提供了新的思路和方向。

Amira Awadalla [15]等首先将骨髓间充质干细胞(BMSCs)在体外用透明质酸(HA)处理了 14 天,提高了细胞的生存能力和迁移能力。随后,将这些预处理的 BMSCs 注射到阿霉素(DOX)诱导的肝损伤大鼠体内,以评估其对肝功能的改善效果。实验结果表明 HA 预处理的 BMSCs 能够显著降低血清中的肝酶水平(如 ALT 和 AST),同时提高了白蛋白水平。此外,HA 预处理的 BMSCs 能够上调抗氧化酶(如 SOD 和 GSH)的活性,上调了抗氧化和抗凋亡标志物(如 Nrf-2、HO-1、BCL2)的表达,降低了氧化应激标志物 MDA 的水平,并下调了促纤维化和促炎标志物(如 VEGF、Wnt7b、 $\beta$ -连环蛋白、FN1、Col-1、TGF $\beta$ 1、iNos、Bax、IL-6、TNF- $\alpha$ )的表达,这些均表明 HA 预处理的 BMSCs 通过抑制 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路,减少了肝纤维化的发生,并通过调节炎症反应和细胞凋亡过程,进一步保护了肝脏组织。因此,HA 预处理的 BMSCs 有望成为一种有效地减少化疗药物肝毒性的替代疗法,为临床治疗提供了新的思路和方法。

## 4.2. BMSCs 对高转移肝癌可调整时间依赖性

李天然[16]等研究者通过将 BMSCs 移植到高转移潜能肝癌动物模型中,来观察 BMSCs 对该类型肝癌组织的影响。首先,通过将人高转移潜能肝癌细胞株(MHCC97-H)接种于 Balb/c 裸鼠腋部皮下,建立高转移潜能肝癌动物模型。随后,实验组动物在肿瘤接种后第 7 天起,通过尾静脉注射  $5 \times 10^5$  个 BMSCs,每周两次,连续 6 周;对照组则注射等量 BMSCs 培养液。在实验期间,每 4 天测量一次肿瘤体积,并在肿瘤接种后的第 14 天、21 天、28 天、35 天和 42 天处死动物,记录肿瘤质量和体重,计算肿瘤质量抑制率。此外,利用实时定量 PCR (Q-Real time-PCR)检测动物模型标本中转移相关因子(骨桥蛋白、骨唾液蛋白、整合素  $\alpha$ V)及凋亡相关因子(bcl-2, bax, caspase3)的基因表达。该实验表明 BMSCs 对肝癌组织的影响存在时间和剂量依赖性。BMSCs 移植后第 3 周,肿瘤抑制率最高(52.00%),随后逐渐下降,到第 6 周时降至 30.23%。实验中采用了固定剂量( $5 \times 10^5$ /次,2 次/周)进行干预,BMSCs 干预后,骨桥蛋白(OPN)、骨唾液蛋白(BSP)、整合素  $\alpha$ V 的表达均明显下降,并随着时间的推移进一步降低,肿瘤转移过程,其表达下调可能抑制肿瘤细胞的粘附和侵袭能力。且 BMSCs 干预后,bcl-2 的表达呈下降趋势,bax、caspase-3 的表达呈上升趋势,表明 BMSCs 可能促进肿瘤细胞的凋亡。该实验证明了 BMSCs 对高转移潜能肝癌组织具有一定的抑制作用,这种作用具有时间和剂量依赖性。BMSCs 可能通过抑制转移相关因子(如 OPN、BSP、整合素  $\alpha$ V)的表达,促进肿瘤细胞的凋亡(如上调 bax 和 caspase-3,下调 bcl-2)来发挥抗肿瘤作用。然而,BMSCs 对肿瘤的抑制作用随时间推移逐渐减弱,具体机制尚需进一步研究。

## 4.3. 加强对 BMSCs 表面标记物修饰

可以利用超顺磁性氧化铁纳米颗粒(SPIONs) [17]标记 BMSCs 的物理方法,磁性纳米颗粒通过  $\text{FeCl}_2$  和  $\text{FeCl}_3$ ,它们在碱性条件下反应生成  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒,实现磁性氧化铁纳米颗粒的制备,并在 SPIONs 表面涂以包括带正电荷的转染剂,如多聚赖氨酸、硫酸鱼精蛋白等分子材料进行修饰,它们可以通过静电作用与带负电的 SPIONs 结合。通过静电包覆的方式,使带负电的 BMSCs 通过非特异性膜表面吸收过程摄取铁颗粒进入细胞内以增强其与 BMSCs 的相互作用。这种方法依赖于修饰剂与 SPIONs 之间的静电相互作用,以及修饰后的 SPIONs 与 BMSCs 之间的相互作用。叶酸偶联的 SPIONs 可以利用其表面的叶酸与叶酸受体的高强结合作用被高效介导进入肿瘤细胞内。这种策略可以增强 SPIONs 的细胞毒性小,并且通过其表面的叶酸与叶酸受体的结合作用被高效介导进入肿瘤细胞内,增强 MR 成像中肿瘤组织与周围正常组织的对比。通过上述方法,SPIONs 可以有效地标记 BMSCs,用于细胞磁共振活体示踪和细胞磁靶向研究,成为探索细胞移植机制和改善疗效的有力工具。

## 5. 发展前景与展望

骨髓源性间充质干细胞(BMSCs)在肝细胞癌(HCC)的治疗领域展现出卓越的分化多功能性、免疫调节作用、肿瘤抑制效应及归巢能力,成为肝组织工程及细胞疗法领域的重要候选项。通过预处理 BMSCs,可以进一步增强其治疗效果。且 BMSCs 通过释放肝细胞生长因子(HGF)、血管内皮生长因子(VEGF)等生物活性分子,促进受损肝脏组织的修复与血管形成,同时,其低免疫原性属性降低了异体移植过程中的免疫排斥反应。此外, BMSCs 作为基因传递的媒介,能够精准递送治疗基因至肝癌细胞,增强局部药物治疗浓度并降低全身性不良反应。并且随着基因组编辑技术,特别是 CRISPR/Cas9 系统的进步,骨髓间充质干细胞(BMSCs)的基因组工程化水平得到显著提升,进而使其具备作为抗肿瘤基因、自毁基因或免疫激活分子递送平台的潜力,实现对肝细胞癌的定向杀伤作用。然而,在 BMSCs 的临床应用中,仍然存在一些挑战需要解决,特别是体内分化调控、长期疗效和安全性问题。为了克服这些难题,优化 BMSCs 的培养参数和分化条件,增强其向肝脏组织的归巢效能和治疗响应性至关重要。此外,针对 BMSCs 在体内的长期存活和功能持续性,研究者们正在深入探讨如何通过基因调控、药物干预或细胞表面修饰来提升其在体内的持久性和安全性评估。通过这些创新性措施, BMSCs 有望克服现有局限,成为肝癌治疗策略中的重要细胞治疗资源,并进一步推进其在临床中的广泛应用。

## 参考文献

- [1] Tuan, R.S., Boland, G. and Tuli, R. (2003) Adult Mesenchymal Stem Cells and Cell-Based Tissue Engineering. *Arthritis Research & Therapy*, **5**, Article No. 32. <https://doi.org/10.1186/ar614>
- [2] Zheng, J., Xie, Y., Yoshitomi, T., Kawazoe, N., Yang, Y. and Chen, G. (2022) Stepwise Proliferation and Chondrogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells in Collagen Sponges under Different Microenvironments. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 6406. <https://doi.org/10.3390/ijms23126406>
- [3] 尤微, 熊建义, 曹清丽, 黄俊锋. 骨髓间充质干细胞构建组织工程半月板软骨种子细胞[J]. 海南医学, 2011, 22(14): 4-7.
- [4] 王连庆, 翟俏丽, 赵培庆, 李涛. 骨髓间充质干细胞分化过程中表观遗传调控机制的研究进展[J]. 生物技术通报, 2016, 32(7): 21-27.
- [5] 王帅(综述), 张霄雁, 李哲海(审校). 骨髓间充质干细胞成骨细胞分化研究进展[J]. 医学综述, 2015, 21(12): 2137-2139.
- [6] Yang, G., Fan, X., Liu, Y., Jie, P., Mazhar, M., Liu, Y., et al. (2023) Immunomodulatory Mechanisms and Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cell Reviews and Reports*, **19**, 1214-1231. <https://doi.org/10.1007/s12015-023-10539-9>
- [7] Zhang, Y., Liu, L., Wang, X., Shen, X., Pei, Y. and Liu, Y. (2024) Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Suppress Activated CD4<sup>+</sup> T Cells Proliferation through TGF- $\beta$  and IL10 Dependent of Autophagy in Pathological Hypoxic Microenvironment. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **702**, Article 149591. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2024.149591>
- [8] 符真, 张剑权, 李志, 周帅. BMSCs 对肝癌肝切除后肝细胞再生的作用[J]. 海南医学, 2017, 28(16): 2665-2668.
- [9] Qihao, Z., Xigu, C., Guanghui, C. and Weiwei, Z. (2007) Spheroid Formation and Differentiation into Hepatocyte-Like Cells of Rat Mesenchymal Stem Cell Induced by Co-Culture with Liver Cells. *DNA and Cell Biology*, **26**, 497-503. <https://doi.org/10.1089/dna.2006.0562>
- [10] 张锋. 肝癌免疫耐受机制研究进展[J]. 复旦学报(医学版), 2020, 47(2): 280-287.
- [11] 魏瑗, 陈东萍, 吴锐奇, 王许燕, 邝栋明. 肝细胞肝癌免疫微环境与治疗研究新进展[J]. 药学进展, 2022, 46(8): 588-602.
- [12] 曾柱, 龙金华. 肝癌细胞对树突状细胞线粒体功能的抑制作用[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(9): 930-933.
- [13] Wu, J., Ji, C., Cao, F., Lui, H., Xia, B. and Wang, L. (2017) Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Inhibit Dendritic Cells Differentiation and Maturation by MicroRNA-23b. *Bioscience Reports*, **37**, BSR20160436. <https://doi.org/10.1042/bsr20160436>
- [14] Jiang, X., Liu, Z., You, H., Tang, Z., Ma, Y., Nie, R., et al. (2024) Quercetin-Primed BMSC-Derived Extracellular Vesicles Ameliorate Chronic Liver Damage through miR-136-5p and GNAS/STAT3 Signaling Pathways. *International Immunopharmacology*, **142**, Article 113162. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113162>

- 
- [15] Awadalla, A., Hamam, E.T., Mostafa, S.A., Mahmoud, S.A., Elazab, K.M., El Nakib, A.M., *et al.* (2023) Hepatoprotective Effects of Hyaluronic Acid-Preconditioned Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells against Liver Toxicity via the Inhibition of Apoptosis and the Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling Pathway. *Cells*, **12**, Article 1526. <https://doi.org/10.3390/cells12111526>
- [16] 李天然, 杜湘珂, 宋斌, 魏正茂, 霍天龙. 骨髓间充质干细胞对高转移肝癌模型的干预[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(49): 8498-8504.
- [17] 王海龙, 张良, 郭艾. 超顺磁性氧化铁纳米颗粒的理化性质及其标记 BMSCs 的安全性、示踪时效性研究进展[J]. 山东医药, 2015, 55(24): 99-101.