

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.08.014

· 综述 ·

肿瘤细胞与骨髓基质细胞的相互作用及其对肿瘤细胞休眠的影响

Interaction between tumor cells and bone marrow stromal cells and its effect on tumor cell dormancy

黄重¹综述,刘亦恒¹,符策岗²审阅(1.中南大学湘雅医学院附属海口医院骨科中心,海南海口 570208; 2.上海市第六人民医院-海口市骨科与糖尿病医院骨科,海南海口 570000)

[摘要] 目前,癌症患者的存活率及无病生存率持续提高,但是肿瘤复发率依然较高。肿瘤复发与肿瘤细胞的休眠及耐药有着密不可分的内在联系。骨髓具有丰富的血管和营养,因此也是原发肿瘤远处转移的主要场所之一。当肿瘤细胞转移到骨髓内,可以与骨髓内的基质细胞相互作用,并触发肿瘤细胞休眠,休眠状态下的肿瘤细胞不仅可以存活很长的时间,而且对细胞毒性治疗顽强抵抗;最重要的是在特定的条件下,还可恢复增殖,最终引起肿瘤复发。其中,成骨细胞、间充质干细胞和部分细胞因子促进肿瘤细胞的休眠,破骨细胞和神经元细胞主要参与肿瘤细胞休眠的停止和转移的发生,而内皮细胞促进肿瘤细胞增殖或是休眠取决于周围环境的活化状态。本文就上述内容的研究现状做一简要综述。

[关键词] 肿瘤;骨髓基质细胞;癌症休眠;肿瘤复发

[中图分类号] R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)08-0916-05

复发一直是肿瘤治疗难以攻克的难题。最新研究^[1-2]认为,这可能与小部分的肿瘤细胞在原发或继发病灶内停止增殖并发生休眠,且顽固的抵抗以分裂细胞为治疗靶向的细胞毒治疗(放疗和化疗)有关^[3]。肿瘤细胞休眠主要的特征包括:(1)细胞周期停滞从而延长肿瘤细胞存活期;(2)脱离休眠状态后能再次增殖^[1-2,4-6]。肿瘤细胞休眠是指弥散性肿瘤细胞(disseminated tumor cell, DTC)在外部和/或内部细胞因子的作用下,进入G0期静止/生长停滞状态^[3,6-7]。此外,肿瘤还存在血管生成休眠,是指肿瘤本身缺乏足够的血管形成(缺乏足够的氧气和营养物质)而发生的一种休眠^[7]。还有免疫介导的休眠,依赖于T细胞的细胞毒活性和先天免疫系统对肿瘤生长的抑制作用^[7-8]。实际上,很多肿瘤患者骨髓内通常存在DTC^[1-3,7],部分DTC与骨髓微环境的间质细胞[包括成骨细胞、破骨细胞、间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)和内皮细胞等]相互作用,并促进肿瘤细胞休眠和增殖的恢复,而恢复增殖的肿瘤细胞对于放化疗具有很强的抵抗能力^[6,9-10]。

1 成骨细胞

成骨细胞在促进肿瘤细胞休眠方面发挥重要的作用。成骨细胞的主要功能是促进新骨形成,同时也参与维持骨髓造血功能的动态平衡^[7]。在骨髓中,成骨细胞作为造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)或HSC聚集的特定微环境,调控HSC的静止、增殖和分化^[7]。HSC聚集也会促进DTC在骨髓募集

而骨转移^[11]。此外,成骨细胞分泌的CXC-趋化因子配体12(CXC-chemokine ligand 12, CXCL12)与HSC和DTC表达的CXC基序趋化因子受体4(chemokine receptor 4, CXCR4)G蛋白偶联受体结合,促进他们在骨髓中黏附^[12]。

通过活细胞成像技术发现,成熟的成骨细胞能释放促进肿瘤细胞休眠的细胞因子^[10]。其内在机制是,成骨细胞能分泌转化生长因子-β2(transforming growth factor - β2, TGF - β2)和生长分化因子10(growth differentiation factor 10, GDF10),这两种蛋白可与前列腺肿瘤细胞系表达的TGF-βRIII受体相结合,并激活p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK),促使S249/pT252位点的成视网膜细胞瘤(retinoblastoma, RB)磷酸化^[10],伴随RB的磷酸化p27表达上调,P27蛋白属于细胞周期调控蛋白Cip/kip家族,是细胞周期负性调节因子,因此可发挥抑制肿瘤细胞周期进展和分裂的作用,促进肿瘤细胞休眠地发生^[6,9-10]。此外,人们在前列腺肿瘤细胞与成骨细胞的共培养模型中还发现,TGF-β2休眠信号通路还与生长停滞特异性6(growth arrest spe-

[基金项目] 海南省卫计委科教项目资助(No.18A200115)。Project supported by the Science and Education Programs of Health and Family Planning Commission of Hainan Province (No.18A200115)

[作者简介] 黄重(1979-),男,学士,主治医师,主要从事骨科疾病的临床治疗研究,E-mail:840351452@qq.com

[通信作者] 符策岗(FU Cegang, corresponding author),男,硕士,医师,主要从事脊柱外科疾病的临床治疗研究,E-mail: fucegang005@sina.com

cific 6, GAS6; 成骨细胞衍生的配体)和酪氨酸激酶受体 Ax1 的表达密切相关^[13]。与前列腺肿瘤细胞共培养能促进成骨细胞分泌大量的 GAS6, 而 GAS6 高表达等增加前列腺肿瘤细胞的存活率, 并抑制其增殖^[14-15], 其主要原因在于 GAS6/Ax1 轴可以作为辅助机制促进 TGF- β 2 分泌而引起的肿瘤细胞休眠^[13]。此外, TGF- β 还具有免疫抑制作用, 并通过抑制先天性和获得性免疫细胞毒细胞(如 T 细胞和自然杀伤细胞), 帮助休眠的肿瘤细胞实现免疫逃逸^[9]。综上所述, 成骨细胞分泌的 TGF- β 2 在促进肿瘤细胞休眠中扮演重要的角色, 是促进肿瘤细胞在骨髓中休眠的重要机制。

成骨细胞和骨细胞可以分泌白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)。最新研究^[17]发现, DTC LIF 受体(LIF receptor, LIFR)(白细胞介素-6 细胞因子家族成员受体)与骨髓中乳腺肿瘤细胞的休眠和转移能力的降低密切相关, 证实了下调 MCF7 乳腺肿瘤细胞 LIFR 的表达, 能促进破骨细胞生成和肿瘤细胞增殖。LIFR 促进肿瘤细胞休眠的其内在机制是, 活化的 LIFR 能激活 Janus 激酶(Janus kinase, JAK)/信号转导和激活因子 3(signal transducer and activator 3, STAT3)信号途径, 激活的 STAT3 发生磷酸化并易位到细胞核与细胞周期蛋白依赖性激酶抑制子 1b(Cdkn1b)结合, 促进 p27 表达, 从而促进肿瘤细胞休眠^[16-17]。此外, 下调 LIFR 将促进甲状旁腺激素相关蛋白(parathyroid hormone-related protein, PTHrP)表达, PTHrP 高表达能激活成骨细胞中核因子 κ B 配体(nuclear factor nuclear factor κ B ligand, RANKL), 从而促进破骨细胞生成, 进而诱导休眠的肿瘤细胞开始增殖^[9]。总之, 肿瘤细胞能在骨髓中保持良好的休眠状态与 LIFR/JAK/STAT3 信号途径的作用具有密切的内在联系, 下调 LIFR 将促进休眠的肿瘤细胞从休眠转向增殖。值得一提的是, 当乳腺癌休眠细胞系 MDA-MB-231BRMS1 和 MCF-7 与成骨细胞共培养于 3D 模型时, 它们能保持良好的休眠状态; 一旦添加 TNF- α 和 IL-1 β ^[18], 它们能通过刺激前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)表达而打破肿瘤细胞的休眠状态并促进肿瘤细胞恢复增殖活性^[18]。此外还证实了, 阻断环加氧酶(cyclooxygenase, COX)和 PGE2 受体能抑制 TNF- α 和 IL-1 β 介导的肿瘤细胞增殖^[18]。

2 破骨细胞

正如成骨细胞和破骨细胞在骨转换(骨形成和骨破坏)中发挥相反的作用一样, 它们在肿瘤细胞休眠调控中也发挥相反的作用, 破骨细胞抑制肿瘤细

胞休眠并促增殖转移。成骨细胞主要与 DTC 休眠的启动和维持有关, 而破骨细胞在 DTC 退出休眠状态及诱导溶骨性转移中扮演重要的角色^[6,9,18]。事实上, DTC 大量分泌的血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM1)也与病情的复发相关, 其内在机制是, VCAM1 能与破骨细胞上的整合素 α 4 β 1 结合并促进破骨细胞募集, 激活破骨活动而破坏骨动态平衡, 同时可通过 NF κ B 信号途径刺激肿瘤细胞恢复增殖、侵袭和转移^[4]。此外, 破骨细胞可分泌组织蛋白酶 K, 可有效地破坏 MMP9(一种促进组织黏附的蛋白酶)和 CXCL12(成骨细胞分泌的促进肿瘤细胞黏附的细胞因子), 这些蛋白的破坏影响了骨的动态平衡, 并活化造血干细胞, 最终刺激 DTC 复苏^[19-20]。在追踪 5TGM1 骨髓瘤细胞增殖(通过肿瘤细胞磷脂膜荧光染料动态追踪)情况变化的研究^[18,21]发现, 在 Kal-Col-GFP 小鼠模型中, 成骨细胞聚集的地方荧光信号很强(即细胞增殖不明显); 相反地, 当使用可溶的 RANKL 处理小鼠以促进破骨细胞成熟时, 荧光信号明显减弱(即细胞增殖开始)。此结果表明, 破骨细胞的活化促使休眠的肿瘤细胞苏醒并开始增殖, 也就是说破骨细胞在肿瘤细胞休眠方面发挥着与成骨细胞相反的作用, 主要是促进休眠的肿瘤细胞退出休眠状态并恢复增殖, 同时破坏骨的动态平衡促进侵袭和转移的发生。

3 MSC

MSC 在肿瘤细胞休眠方面扮演的角色尚未十分明确, 但现有的研究倾向于认为 MSC 促进肿瘤细胞休眠的发生。位于骨髓内的 MSC 是一种多能间充质基质细胞, 目前已经确定 MSC 和 DTC 之间存在千丝万缕的关系^[4,22-24]。DTC 可分泌多种因子, 如 CXCL12, 诱导 MSC 向肿瘤部位迁移, 而 MSC 反过来可以调控肿瘤细胞的增殖^[4,24-25]。它们之间相互作用对肿瘤细胞休眠产生的具体影响目前尚未完全清楚。目前在该领域研究备受关注的是, 通过 MSC 外泌体或细胞外囊泡将休眠起始小 RNA(microRNA, miRNA)转移至肿瘤细胞。具体的内容是, 通过对乳腺肿瘤细胞亚群的研究发现, MSC 分泌的外泌体可促进乳腺肿瘤细胞周期静止, 其机制是, 这些外泌体富含 miR-222 和-223 等休眠起始 miRNA, 且 miR-222/223 拮抗剂反过来可逆转乳腺癌的休眠状态^[23]。此外, 另有研究证实, 与对照组相比, miR-222/223 拮抗剂增加了接种 MSC 的荷瘤小鼠中卡铂(抗 DNA 合成化疗药)治疗的功效。类似的研究也发现, MSC 产生的细胞外囊泡能抑制 MDA-MB-231 乳腺肿瘤细胞的增殖, 预示着休眠的可能^[26]。综上所述, MSC 外泌体/外

囊泡中的miRNA与肿瘤细胞休眠的启动和随后的化疗耐药有着密不可分的内在联系,目前仍需进一步的研究阐明它们之间的关系^[24]。

在MSC启动肿瘤细胞休眠中,一个十分有趣的现象就是“细胞相食”。在一个3D培养模型中,将MD-MBA-231乳腺肿瘤细胞和骨髓来源的MSC共同培养,当培养基中的营养成分缺乏时,受到威胁的肿瘤细胞会吞噬周围的MSC以维持其存活,如果营养持续缺乏的话,这样的现象会一直存在。此外更有趣的是,如果再将这些肿瘤细胞接种到小鼠身上,荷瘤率明显降低^[22]。这可能和肿瘤细胞吞噬了MSC后,MSC促进肿瘤休眠而降低肿瘤细胞的活跃状态有关。

4 内皮细胞

内皮细胞在肿瘤细胞休眠方面发挥双面(促进/抑制)的作用。对于肿瘤细胞的发生和发展,新血管生成以提供足够的循环供给必不可少^[9]。因此,血管生成的存在与否及其状态都会影响肿瘤细胞进入/退出休眠状态,血管生发又与周围微环境中的其他因素密切相关。研究^[27]发现,凝血酶敏感蛋白1(thrombospondin 1, TSP1),一种由血管内皮细胞分泌的含有富含色氨酸的糖蛋白,与侵袭性导管癌(invasive ductal carcinoma, IDC)增殖减少和细胞周期G0/G1期停滞密切相关。值得注意的是,这项研究首次证实了IDC的衍生物IFN- γ 通过抑制色氨酸的表达并减少TSP1的合成,从而促进IDC休眠^[28]。然而,内皮分泌的蛋白质也并不是全是促进细胞休眠的。据报道,当内皮细胞被激活时,TSP1的分泌减少,但促进TGF- β 1和骨膜蛋白的分泌,从而促进肿瘤生长^[6,9]。最近发表于*Nature*的一篇论文^[28]宣称,内皮细胞Notch信号的激活和新血管的生成密切相关,证实内皮细胞Notch信号通路的激活可以刺激造血干细胞在骨骼中聚集、促进小血管生成和增加细胞干细胞因子的分泌,其内在机制涉及CD31阳性毛细血管和血小板源性生长因子受体 β 阳性血管周细胞的增加,最终新生成的血管为肿瘤细胞的复苏和增殖提供必不可少的营养条件。综上所述,内皮细胞是促进DTC增殖还是休眠是取决于它在周围微环境中的活化状态,活化的情况下刺激休眠复苏,非活化时促进肿瘤细胞休眠。

5 其他微环境相关因子

骨髓微环境除了上述的细胞外,还含有丰富的分泌性因子,同样可以抑制DTC增殖并促进休眠的发生发展^[6]。虽然它们的主要来源尚未完全确定,但

目前已知全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, ATRA)和骨形态发生蛋白7(bone morphogenetic protein 7, BMP-7)均在骨髓中表达,并促进肿瘤细胞休眠^[6,29]。据报道^[6],ATRA通过之前讨论过的途径(如p38和p27激活)增加DTC对TGF- β 2的分泌并诱导休眠。除了激活p38 MAPK信号通路抑制增殖外,骨髓基质细胞分泌的BMP-7还可以增加N-myc下调基因1(N-myc downstream regulated gene 1, NDRG1)的表达,这是一种转移抑制基因,并抑制骨骼中肿瘤细胞的增殖^[6,30-31]。值得注意的是,前列腺癌的衍生物富含半胱氨酸的分泌蛋白(secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC)也能诱导BMP-7在骨髓基质表达^[30]。此研究还证实,与侵袭性细胞相比,胫骨中惰性肿瘤细胞的SPARC表达上调,且SPARC注射的小鼠骨髓中肿瘤的生长明显受到了抑制^[30]。上述研究均说明了,骨髓微环境内的分泌性因子不同程度上参与了肿瘤细胞休眠的过程。

神经元在一定程度上帮助DTC退出休眠状态并恢复增殖。最新的研究^[32]发现,交感神经系统信号传导物去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)能帮助细胞退出休眠状态,其机制是,NE与细胞上的 β 2-肾上腺素能受体结合,并抑制成骨细胞分泌GAS6,从而促进PC3和DU145前列腺肿瘤细胞增殖。体外实验发现,NE处理的前列腺肿瘤细胞增殖能力明显增加,且添加 β -肾上腺素能受体抑制剂后此类情况随之减少。有研究尝试将NE注射到前列腺癌骨转移小鼠模型体内,随后,将小鼠股骨游离出来并测定其中肿瘤细胞的细胞周期阶段,结果发现NE处理组G2-M期细胞显著增加,表明NE促进肿瘤细胞增殖。换句话说,神经元细胞通过分泌NE促进休眠的肿瘤细胞恢复增殖。

6 肿瘤细胞休眠相关的临床问题

要达到肿瘤有效治疗的目的,解决肿瘤细胞骨髓转移、休眠以及复发等问题是必不可少的。目前肿瘤治疗面临的难题是,即使肿瘤患者在首次治疗后,无病生存了几十年,但是体内很可能存在休眠的肿瘤细胞,且具备恢复增殖的能力,一旦这些细胞恢复增殖能力,原本有效的治疗方式可能再也达不到良好的治疗效果^[2]。因此,目前迫切需要针对这些休眠DTC的新疗法,以提高肿瘤的治疗效果^[33]。如上所述,笔者认为了解DTC与周围骨髓微环境之间的相互作用,特别是对于肿瘤细胞休眠的相关调控机制,从而帮助找到有效的专门针对DTC的化疗或免疫疗法,最终消除或防止它们退出休眠状态具有重要意义^[5-7,33]。研究^[3,7]提出,要消除DTC,首先要在骨

髓中动员它们,例如通过破坏CXCL12/CXCR4结合,通过促进细胞周期进展,从而增加对化疗药物的敏感性,但是这个方法又一定可能会引发化疗耐药。临床前研究已经在尝试通过多肽和单克隆抗体破坏急性髓性白血病患者的CXCL12/CXCR4轴,并发现这能显著改善化疗耐药的情况^[34]。另一方面则致力于将DTC维持在休眠状态,可以考虑通过促休眠物质(如TSP1)防止休眠的肿瘤细胞恢复增殖,从而达到防范复发的目的^[3,7]。当然,这其中也必须充分的考虑维持休眠状态长期治疗潜在的毒性或脱靶效应^[7]。在此不得不提的是肿瘤免疫疗法,免疫疗法可替代化疗或与化疗联合以防治DTC^[7]。由于免疫疗法主要依赖于DTC细胞表面的肿瘤相关抗原而不依赖于细胞增殖,因此靶向性可能更加明确^[35]。对此笔者认为,在传统手术治疗和化疗的基础上,研发合理的联合疗法(手术+化疗+抗转移/复发治疗+免疫疗法)用于肿瘤治疗,对提高肿瘤患者的生存率和降低复发率至关重要。但目前现有的研究都还处于初期,仍需进一步研究阐明肿瘤细胞休眠的途径,以探索低风险、高疗效的治疗策略。

7 结 语

就现有的研究而言,尚不能完全地阐明驱动DTC在骨髓内休眠及恢复增殖并导致肿瘤复发的机制,不得不说,在该领域的新发现都具有创新意义。正如在本综述中强调的那样,成骨细胞和MSC在启动休眠方面起作用,而破骨细胞主要与肿瘤休眠的停止和转移进展相关^[18]。内皮细胞能够促进休眠和刺激肿瘤细胞恢复增殖,这取决于细胞的活化状态^[6,9]。为了更好地研究肿瘤细胞休眠,通过肿瘤细胞和间质细胞共同培养对于研究他们之间的相互作用非常有意义。但是,常用的2D共培养(即细胞在培养皿的表面生长)并不能充分模拟正常生理情况下,细胞被其他细胞、组织和细胞外基质重重包围的环境^[9,29]。目前3D非黏性共培养建立起生理上的细胞-细胞与细胞-细胞外基质相互作用的环境,弥补了2D培养的不足^[22]。进一步研究发现,当细胞倾向于休眠时,其周围的环境更多是缺氧的,且伴随多种因子(TGF β 2、p21 / p27、BMP7-BMP2、GAS6 / AXL、NR2F1-RAR β -SOX9、FOXO3、HIGD1A、SOX2、Oct4等)水平升高;与之相反,高氧环境伴随多种因子(TGF β 1/3、Coco、Zeb1、HIF-1 α 、POSTN、VCAM-1、AKT、SFK等)水平升高是不利于肿瘤细胞休眠的^[2]。总之,目前需要进一步的研究,更加充分和全面地将骨髓基质细胞与肿瘤细胞之间的相互作用串联起来,旨在肿瘤细胞转移和复发之前,有效地增加对

DTC的靶向性监控,使得联合疗法(手术+化疗+抗转移/复发+免疫疗法)更加完善,特别是免疫疗法^[35-36],最终可达到预防肿瘤复发、提高患者的生活质量和总体生存率的目标。

[参 考 文 献]

- [1] GOMIS R R, GAWRZAK S. Tumor cell dormancy[J/OL]. *Mol Oncol*, 2017, 11(1): 62-78[2019-03-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5423221/>. DOI:10.1016/j.molonc.2016.09.009.
- [2] GAO X L, ZHANG M, TANG Y L, et al. Cancer cell dormancy: mechanisms and implications of cancer recurrence and metastasis[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 5219-5228[2019-03-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5667781/>. DOI:10.2147/OTT.S140854.
- [3] VAN DER TOOM E E, VERDONE J E, PIANTA K J. Disseminated tumor cells and dormancy in prostate cancer metastasis[J/OL]. *Curr Opin Biotechnol*, 2016, 40: 9-15[2019-03-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4975648/>. DOI: 10.1016/j.copbio.2016.02.002.
- [4] GRAHAM N, QIAN B Z. Mesenchymal stromal cells: emerging roles in bone metastasis[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): E1121 [2019-03-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5979535/>. DOI:10.3390/ijms19041121.
- [5] MARX V. How to pull the blanket off dormant cancer cells[J]. *Nat Methods*, 2018, 15(4): 249-252. DOI:10.1038/nmeth.4640.
- [6] LINDE N, FLUEGEN G, AGUIRRE-GHISO J A. The relationship between dormant cancer cells and their microenvironment[J/OL]. *Adv Cancer Res*, 2016, 132: 45-71[2019-03-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5342905/>. DOI: 10.1016 / bs.acr.2016.07.002.
- [7] WIDNER D B, PARK S H, EBER M R, et al. Interactions between disseminated tumor cells and bone marrow stromal cells regulate tumor dormancy[J/OL]. *Curr Osteoporos Rep*, 2018, 16(5): 596-602 [2019-03-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6156930/>. DOI:10.1007/s11914-018-0471-7.
- [8] SENFT D, RONAI Z A. Immunogenic, cellular, and angiogenic drivers of tumor dormancy--a melanoma view[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2016, 29(1): 27-42. DOI:10.1111/pcmr.12432.
- [9] DITTMER J. Mechanisms governing metastatic dormancy in breast cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2017, 44: 72-82. DOI:10.1016/j.semcancer.2017.03.006.
- [10] YU-LEE L Y, YU G Y, LEE Y C, et al. Osteoblast-secreted factors mediate dormancy of metastatic prostate cancer in the bone via activation of the TGF β RIII-p38MAPK-pS249/T252RB pathway[J/OL]. *Cancer Res*, 2018, 78(11): 2911-2924[2019-03-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5984689/>. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1051.
- [11] SAI B Q, XIANG J J. Disseminated tumour cells in bone marrow are the source of cancer relapse after therapy[J/OL]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(12): 5776-5786[2019-03-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6237612/>. DOI:10.1111/jcmm.13867.
- [12] ZENITANI M, NOJIRI T, KIMURA T, et al. Myeloprotective effects of C-type natriuretic peptide on cisplatin-induced bone marrow granulocytopenia in mice[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*,

- 2017, 79(2): 363-368. DOI:10.1007/s00280-016-3221-5.
- [13] YUMOTO K, EBER M R, WANG J C, et al. Axl is required for TGF- β 2-induced dormancy of prostate cancer cells in the bone marrow[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36520[2019-03-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5098246/>. DOI:10.1038/srep36520.
- [14] SHIOZAWA Y, EBER M R, BERRY J E, et al. Bone marrow as a metastatic niche for disseminated tumor cells from solid tumors[J/OL]. *Bonekey Rep*, 2015, 4: 689[2019-03-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4440229/>. DOI: 10.1038/bonekey.2015.57.
- [15] DECKER A M, JUNG Y, CACKOWSKI F, et al. The role of hematopoietic stem cell niche in prostate cancer bone metastasis[J/OL]. *J Bone Oncol*, 2016, 5(3): 117-120[2019-03-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5063229/>. DOI: 10.1016/j.jbo.2016.02.005.
- [16] JOHNSON R W, FINGER E C, OLCINA M M, et al. Erratum: Induction of LIFR confers a dormancy phenotype in breast cancer cells disseminated to the bone marrow[J]. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(11): 1260. DOI:10.1038/ncb3433.
- [17] LIU Y Y, LV J, HUANG B. Mediating the death of dormant tumor cells[J/OL]. *Mol Cell Oncol*, 2018, 5(4): e1458013[2019-03-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6149803/>. DOI: 10.1080/23723556.2018.1458013.
- [18] SOSNOSKI D M, NORGDARD R J, GROVE C D, et al. Dormancy and growth of metastatic breast cancer cells in a bone-like microenvironment[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2015, 32(4): 335-344. DOI: 10.1007/s10585-015-9710-9.
- [19] CROUCHER P I, MCDONALD M M, MARTIN T J. Bone metastasis: the importance of the neighbourhood[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(6): 373-386. DOI:10.1038/nrc.2016.44.
- [20] KAN C, VARGAS G, PAPE F L, et al. Cancer cell colonisation in the bone microenvironment[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(10): E1674[2019-03-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5085707/>. DOI:10.3390/ijms17101674.
- [21] YUMOTO K, BERRY J E, TAICHMAN R S, et al. A novel method for monitoring tumor proliferation in vivo using fluorescent dye DiD[J/OL]. *Cytometry A*, 2014, 85(6): 548-555[2019-03-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4143457/>. DOI:10.1002/cyto.a.22434.
- [22] BARTOSH T J, ULLAH M, ZEITOUNI S, et al. Cancer cells enter dormancy after cannibalizing mesenchymal stem/stromal cells (MSCs)[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(42): E6447-E6456[2019-03-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5081643/>. DOI:10.1073/pnas.1612290113.
- [23] BLISS S A, SINHA G, SANDIFORD O A, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes stimulate cycling quiescence and early breast cancer dormancy in bone marrow[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(19): 5832-5844. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-16-1092.
- [24] CAMMAROTA F, LAUKKANEN M O. Mesenchymal Stem/Stromal cells in stromal evolution and cancer progression[J/OL]. *Stem Cells Int*, 2016, 2016: 4824573[2019-03-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4699086/>. DOI:10.1155/2016/4824573.
- [25] SHI Y F, DU L M, LIN L Y, et al. Tumour-associated mesenchymal stem/stromal cells: emerging therapeutic targets[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(1): 35-52. DOI:10.1038/nrd.2016.193.
- [26] VALLABHANENI K C, PENFORNIS P, XING F, et al. Stromal cell extracellular vesicular cargo mediated regulation of breast cancer cell metastasis via ubiquitin conjugating enzyme E2 N pathway[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(66): 109861-109876[2019-03-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5746349/>. DOI: 10.18632/oncotarget.22371.
- [27] LOPES-BASTOS B, JIN L, RUGE F, et al. Association of breast carcinoma growth with a non-canonical axis of IFN γ /IDO1/TSP1[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(49): 85024-85039[2019-03-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5689591/>. DOI:10.18632/oncotarget.18781.
- [28] KUSUMBE A P, RAMASAMY S K, ITKIN T, et al. Age-dependent modulation of vascular niches for haematopoietic stem cells[J/OL]. *Nature*, 2016, 532(7599): 380-384[2019-03-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5035541/>. DOI:10.1038/nature17638.
- [29] GAY L J, MALANCHI I. The sleeping ugly: Tumour microenvironment's act to make or break the spell of dormancy[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2017, 1868(1): 231-238. DOI: 10.1016/j.bbcan.2017.05.002.
- [30] SHARMA S, XING F, LIU Y, et al. Secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) mediates metastatic dormancy of prostate cancer in bone[J/OL]. *J Biol Chem*, 2016, 291(37): 19351-19363[2019-03-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5016675/>. DOI:10.1074/jbc.M116.737379.
- [31] PENG X B, ZHANG Y, WANG Y Q, et al. IGF-1 and BMP-7 synergistically stimulate articular cartilage repairing in the rabbit knees by improving chondrogenic differentiation of bone-marrow mesenchymal stem cells[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4): 5570-5582. DOI:10.1002/jcb.27841.
- [32] DECKER A M, JUNG Y, CACKOWSKI F C, et al. Sympathetic signaling reactivates quiescent disseminated prostate cancer cells in the bone marrow[J/OL]. *Mol Cancer Res*, 2017, 15(12): 1644-1655[2019-03-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5712273/>. DOI:10.1158/1541-7786.MCR-17-0132.
- [33] HURST R E, BASTIAN A, BAILEY-DOWNS L, et al. Targeting dormant micrometastases: rationale, evidence to date and clinical implications[J/OL]. *Ther Adv Med Oncol*, 2016, 8(2): 126-137[2019-03-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4753353/>. DOI:10.1177/1758834015624277.
- [34] CHO B S, KIM H J, KONOPLEVA M. Targeting the CXCL12/CXCR4 axis in acute myeloid leukemia: from bench to bedside[J/OL]. *Korean J Intern Med*, 2017, 32(2): 248-257[2019-03-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5339474/>. DOI: 10.3904/kjim.2016.244.
- [35] 李忠, 孙艳, 钱其军. 精准靶向肿瘤局部的免疫治疗有可能成为治愈癌症的关键性策略[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(1): 7-15. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.01.003.
- [36] 陈龙佩, 湛先保. 免疫检查点抑制剂在消化系统恶性肿瘤治疗中的应用[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(1): 103-108. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.01.017.

[收稿日期] 2019-03-09

[修回日期] 2019-06-06

[本文编辑] 党瑞山