

· 基础研究 ·

^{125}I 标记 CD90 单克隆抗体靶向结合间充质干细胞的实验研究

吴江¹ 张晓懿² 孙传金¹ 吉衡山¹ 朱虹¹

¹ 东部战区总医院核医学科, 南京 210002; ² 江苏省常熟市第二人民医院核医学科 215500

通信作者: 朱虹, Email: zh_zy@163.com

【摘要】目的 制备 ^{125}I 标记的CD90单克隆抗体(mAb), 探讨其示踪间充质干细胞(MSCs)的可能性。**方法** 采用氯胺T法对CD90 mAb进行 ^{125}I 标记, 测定标记率。(1)体外实验: 检测MSCs和 ^{125}I -CD90 mAb孵育后上清液和沉淀的放射性计数, 分别计算6个不同时间点的细胞结合率。(2)体内实验: 构建荷瘤BALB/c裸鼠, 采用完全随机法分为4组(每组3只), a组经腹腔注射MSCs, b组经腹腔注射生理盐水, c组经瘤内注射MSCs, d组经瘤内注射生理盐水。每只荷瘤裸鼠尾静脉注射 ^{125}I -CD90 mAb(3.7 MBq/0.2 mL)后行Micro-SPECT/CT显像, 测定并计算在4个不同时间点肿瘤及主要器官和组织的放射性摄取值[每克组织百分注射剂量率(%ID/g)]。2组均数之间的比较采用独立样本 t 检验。**结果** ^{125}I -CD90 mAb标记率为54.4%, 放射化学纯度为98.79%。(1)在10 min、30 min、1 h、2 h、6 h、8 h时, ^{125}I -CD90 mAb与MSCs的结合率分别为0.86%、1.73%、1.88%、5.67%、12.20%、10.69%, 6 h时最高。(2)荷瘤裸鼠的肿瘤长至150~200 mm³时用于实验。在注射后6 h、1 d、2 d、3 d时, Micro-SPECT/CT显示 ^{125}I -CD90 mAb在荷瘤裸鼠的肿瘤及主要器官和组织中有着不同程度的分布, 其中a组肿瘤组织的放射性摄取值分别为(3.66±1.69)、(2.35±1.30)、(1.36±0.95)、(1.33±0.84)%ID/g, 均高于b组的(2.93±1.74)、(1.92±1.15)、(1.12±0.78)、(1.03±0.72)%ID/g, 但差异均无统计学意义($t=0.35\sim 0.52$, 均 $P>0.05$); c组肿瘤组织的放射性摄取值分别为(5.75±1.30)、(3.75±0.77)、(2.70±0.44)、(1.88±0.48)%ID/g, 均高于d组的(3.17±0.75)、(2.03±0.54)、(1.44±0.39)、(1.38±0.27)%ID/g, 且差异均有统计学意义($t=1.59\sim 3.70$, 均 $P<0.05$)。**结论** 成功制备的 ^{125}I -CD90 mAb具有良好的与MSCs结合的能力, 有潜力作为核素探针示踪MSCs。

【关键词】 间质干细胞; 抗体, 单克隆; Thy-1 抗原; 碘放射性同位素; 体层摄影术, 发射型计算机, 单光子

基金项目: 江苏省自然科学基金(BK20160610); 江苏省博士后科研基金项目(1601090C)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-201909036-00005

Experimental study on ^{125}I labeled CD90 monoclonal antibody for targetedly binding mesenchymal stem cells

Wu Jiang¹, Zhang Xiaoyi², Sun Chuanjin¹, Ji Hengshan¹, Zhu Hong¹

¹Department of Nuclear Medicine, General Hospital of Eastern Theater Command, Nanjing 210002, China; ²Department of Nuclear Medicine, Changshu No.2 People's Hospital of Jiangsu Province, Changshu 215500, China

Corresponding author: Zhu Hong, Email: zh_zy@163.com

【Abstract】Objective To prepare ^{125}I -CD90 monoclonal antibody (mAb) and evaluate its potential as a molecular imaging agent to trace mesenchymal stem cells (MSCs). **Methods** ^{125}I -CD90 mAb was prepared by chloramine T method, and labeling rate was tested. (1) In *in vitro* experiment, the radioactive count of the supernatant and precipitate was measured after incubating ^{125}I -CD90 mAb with MSCs. Binding fraction was calculated at six time points. (2) In *in vivo* experiment, tumor-bearing BALB/c mice were constructed and divided into four groups (a, b, c and d) by completely random

design. MSCs and normal saline were administered by intraperitoneal injection in groups a and b, respectively. MSCs and normal saline were given by intratumoral injection in groups c and d, respectively. ^{125}I -CD90 mAb (3.7 MBq/0.2 mL) was injected via caudal vein in each mouse, and Micro-SPECT/CT analysis was performed. The radioactive uptake values (percentage activity of injection dose per gram of tissue (%ID/g)) in tumor and main organs was calculated at four different time points. The difference between two groups was analyzed by two independent sample *t* test. **Results** The labeling rate and radiochemical purity of ^{125}I -CD90 mAb were 54.4% and 98.79%, respectively. (1) After incubation for 10 min, 30 min, 1 h, 2 h, 6 h and 8 h, the binding ratios of ^{125}I -CD90 mAb in MSCs were 0.86%, 1.73%, 1.88%, 5.67%, 12.20% and 10.69%, respectively. The highest binding ratio was detected at 6 h of incubation. (2) Tumors of tumor-bearing mice (150–200 mm³) were used. Micro-SPECT/CT images showed varying degrees of ^{125}I -CD90 mAb distribution in the tumor and main organs of MSCs tumor-bearing mice after 6 h, 1 d, 2 d and 3 d of incubation. The radioactive uptake values in the tumor were (3.66±1.69), (2.35±1.30), (1.36±0.95) and (1.33±0.84)%ID/g in group a, which were higher than those ((2.93±1.74), (1.92±1.15), (1.12±0.78) and (1.03±0.72)%ID/g) in group b, at 6 h, 1 d, 2 d and 3 d, respectively, but the differences were not statistically significant ($t=0.35-0.52$, all $P>0.05$). The radioactive uptake values in the tumor were (5.75±1.30), (3.75±0.77), (2.70±0.44) and (1.88±0.48)%ID/g in group c, which were higher than those ((3.17±0.75), (2.03±0.54), (1.44±0.39) and (1.38±0.27)%ID/g) in group d, at 6 h, 1 d, 2 d and 3 d, respectively, and all the differences were statistically significant ($t=1.59-3.70$, all $P<0.05$). **Conclusion** The prepared ^{125}I -CD90 mAb exhibits good binding ability to MSCs and has the potential as a nuclide probe to trace MSCs.

【Key words】 Mesenchymal stem cells; Antibodies, monoclonal; Thy-1 antigens; Iodine radioisotopes; Tomography, emission-computed, single-photon

Fund programs: Natural Science Foundation of Jiangsu Province (BK20160610); Jiangsu Planned Projects for Postdoctoral Research Funds (1601090C)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-201909036-00005](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201909036-00005)

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)能自主地聚集到肿瘤组织的间质,并分化为多种肿瘤间质相关的细胞,如脉管系统相关的内皮细胞、间质成纤维细胞样细胞等。正是由于存在这种内在的肿瘤归巢特性, MSCs成为理想的肿瘤靶向递送载体,近年来以 MSCs作为载体对肿瘤进行靶向治疗已成为研究热点^[1-5]。MSCs作为递送载体作用非常重要,从 MSCs归巢至肿瘤组织的时间和空间分布关系到其是否能完成靶向治疗,这就需要实时、动态掌握 MSCs在体内的运行状态,因此分子影像示踪 MSCs具有重要的研究意义。骨髓起源的 MSCs表面表达多种抗原,如 CD90、CD73 和 CD105 等^[6]。本研究使用 ^{125}I 标记 CD90 单克隆抗体(monoclonal antibody, mAb)进行体外、体内实验,探讨 ^{125}I -CD90 mAb示踪 MSCs的可能性。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

CD90 mAb(规格: 1 mg/mL)购自江苏睿捷生物科技有限公司。Na¹²⁵I溶液(规格: 100 mCi/50~

100 μL)购自加拿大 McMaster 大学。氯胺 T 购自国药集团化学试剂有限公司,偏重亚硫酸钠购自江苏强盛功能化学股份有限公司。小鼠骨髓 MSCs 购自赛业生物科技有限公司,乳腺癌 MCF-7 细胞株购自美国模式培养物研究所。Micro-SPECT/CT 成像系统(U-SPECT/CT 型)购自荷兰 MILabs 公司,放射性核素活度计(CRC-55tR 型)购自美国 Capintec 公司, γ 计数器(GC-2016 型)购自中科中佳科学仪器有限公司,PD10 纯化柱购自美国 GE 公司。

雌性无特定病原体级 BALB/c 裸鼠 20 只,4~6 周龄,体重(20.0±0.8)g,由昭衍(苏州)新药研究中心有限公司提供,许可证号: SCXK(苏)2018-0006。饲养于无特定病原体级动物房,控制室内温度在 23℃左右,相对湿度保持在 40%~70%,裸鼠随意采食全价鼠饲料及清洁水。

1.2 ^{125}I -CD90 mAb 的制备

采用氯胺 T 法对 CD90 mAb 进行 ^{125}I 标记。取 CD90 mAb 原液 50 μL ,加入 200 μL (0.02 mol/L) PBS(pH=7.4)和 50 μL Na¹²⁵I 溶液,混匀,加入 20 μL

氯胺 T 溶液(5 mg/mL), 室温下在混匀器上反应 50 s, 加入 150 μ L 偏重亚硫酸钠溶液(5 mg/mL), 继续反应 5 min, 用 PD10 柱分离纯化, 洗脱液为含 0.1% 牛血清白蛋白的 PBS(0.02 mol/L, pH=7.4), 每管收集 0.5 mL, 观察其颜色、透明度, 测定每管放射性活度, 计算标记率, 采用纸层析法对标记产物进行纯度鉴定。

1.3 体外细胞结合实验

计数 MSCs 并调整细胞浓度为 4.0×10^4 个/mL, 使用 1.5 mL 的离心管, 根据设定的不同的时间点(10 min、30 min、1 h、2 h、6 h 和 8 h)分为 6 组, 每组 6 个复孔, 共 36 个离心管。每管加入 100 μ L 的 MSCs 悬浮液, 然后加入 3.7×10^3 Bq/2 μ L 的 125 I-CD90 mAb, 每隔 15 min 摇晃一下。于每个时间点 2500 \times g 离心 5 min, 取上清液, 加入 1 mL 的 PBS, 再离心取上清液, 然后加入 500 μ L 的 PBS, 吹起沉淀细胞。将所有上清液存于放免管中, 记为上清液管(F), 将吹起的沉淀细胞存于另一个放免管中, 记为细胞管(B), 用 γ 计数器分别检测上清液管(F)和细胞管(B)的放射性计数, 根据公式 $B/(B+F) \times 100\%$, 计算 125 I-CD90 mAb 与 MSCs 的细胞结合率。将乳腺癌 MCF-7 细胞作为对照, 按上述同样的步骤进行实验并计算 125 I-CD90 mAb 分别与 MCF-7、MSCs 的细胞结合率。

1.4 荷瘤裸鼠 Micro-SPECT/CT 显像

将乳腺癌 MCF-7 细胞株进行常规培养扩增, 在接种前 1 天换新鲜培养基, 弃去培养瓶中的培养基, 用 PBS 洗 2 次, 加入 1 mL 含乙二胺四乙酸的 0.25% 胰酶进行消化, 轻拍培养瓶, 使细胞脱落, 然后加入完全培养基终止消化, 800 r/min(离心半径 15 cm)离心 5 min, 将细胞(1×10^7 个/mL)重悬于无血清培养基中。于 BALB/c 裸鼠的右侧腋下接种乳腺癌 MCF-7 细胞 0.1 mL, 待肿瘤长至 150~200 mm³ 时用于实验。采用完全随机法将荷瘤裸鼠分为 a、b、c、d 组, 每组 3 只荷瘤裸鼠, a 组经腹腔注射 MSCs(1×10^6 个/0.3 mL); b 组经腹腔注射相同体积的生理盐水; c 组经瘤内注射 MSCs(数量、体积同 a 组), d 组经瘤内注射相同体积的生理盐水, 然后每只荷瘤裸鼠经尾静脉注射 125 I-CD90 mAb(3.7 MBq/0.2 mL), 分别于 6 h、1 d、2 d、3 d 后进行 Micro-SPECT/CT 显像, 参数: 矩阵 129 \times 129、能峰 30 keV、窗宽 60%、准直器针孔 2.0 mm、

重建分辨率 < 0.9 mm、灵敏度 > 13 000 cps/MBq、电压 55 kV、电流 615 mA, 层厚 0.8 mm。采集方式为静态 10 min SPECT、中分辨率全身 CT, 通过仪器自带 PMOD 软件测定并计算肿瘤及主要器官和组织的放射性摄取值 [每克组织百分注射剂量率 (percentage activity of injection dose per gram of tissue, %ID/g)]。

1.5 统计学分析

使用 SPSS 17.0 软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组均数之间的比较采用独立样本 *t* 检验(方差齐)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 125 I-CD90 mAb 的制备

合成的 125 I-CD90 mAb 溶液无色、透明, 标记率为 54.4%, 放射化学纯度为 98.79%。

2.2 体外细胞的结合

细胞结合实验结果如图 1 所示, 在 10、30 min 和 1、2、6、8 h 时, 125 I-CD90 mAb 与 MSCs 的结合率分别为 0.86%、1.73%、1.88%、5.67%、12.20%、10.69%, 从 10 min 到 6 h, 其结合率逐渐上升, 6 h 时达到高峰, 之后下降。作为对照, 125 I-CD90 mAb 与乳腺癌 MCF-7 细胞在上述 6 个时间点的结合率分别为 0.30%、0.39%、0.78%、1.34%、1.90%、2.06%。由此可见, 125 I-CD90 mAb 与 MSCs 在各个时间点的结合率都明显高于与乳腺癌 MCF-7 细胞的结合率。

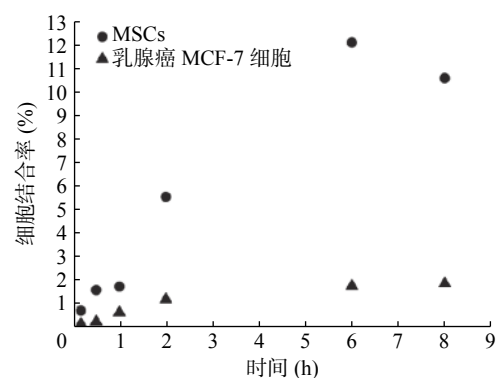


图 1 125 I-CD90 mAb 与 MSCs、乳腺癌 MCF-7 细胞在不同时间点的细胞结合率 mAb 为单克隆抗体; MSCs 为间充质干细胞

Figure 1 The binding ratios of 125 I-CD90 monoclonal antibody in mesenchymal stem cells and breast cancer MCF-7 cells at different times

2.3 Micro-SPECT/CT 显像

由图2可见, Micro-SPECT/CT 显像结果显示, ¹²⁵I-CD90 mAb 在荷瘤 BALB/c 裸鼠的肿瘤及主要器官和组织有着不同程度的分布。a 组的¹²⁵I-CD90 mAb 分布多于 b 组, c 组的¹²⁵I-CD90 mAb 分布也多于 d 组(图3)。由图4可见, 在注射后 6 h、1 d、2 d、3 d 时, a 组肿瘤组织的放射性摄取值分别为 (3.66±1.69)、(2.35±1.30)、(1.36±0.95)、(1.33±0.84)%ID/g, 均高于 b 组的(2.93±1.74)、(1.92±1.15)、(1.12±0.78)、(1.03±0.72)%ID/g, 但差异均无统计学意义($t=0.52、0.43、0.35、0.47$, 均 $P>0.05$); c 组肿瘤组织的放射性摄取值分别为 (5.75±1.30)、(3.75±0.77)、(2.70±0.44)、(1.88±0.48)%ID/g, 均高于 d 组的(3.17±0.75)、(2.03±0.54)、(1.44±0.39)、(1.38±0.27)%ID/g, 且差异均有统计学意义($t=2.98、3.19、3.70、1.59$, 均 $P<0.05$)。

3 讨论

近年来, 一些基于生物基质的递送载体因其独

特的仿生特性受到越来越多的关注, 例如 RBC、淋巴细胞和 MSCs 等, 这些天然载体的仿生态特征增加了机体的认同度, 避免了被机体清除, 有利于提高递送效率^[7]。MSCs 是一种能自我更新的多能干细胞, 最初从骨髓分离出来, 脂肪、肌肉等其他组织也含有一定的数量^[8]。Zischek 等^[9]利用 MSCs 靶向递送基因药物至胰腺癌间质, 有效地抑制了胰腺癌的生长。Cao 等^[10]使用 MSCs 递送载有光敏剂的介孔二氧化硅, 实施光动力治疗明显抑制了乳腺癌的生长。这些研究结果表明, MSCs 具有肿瘤归巢特性, 是理想的肿瘤靶向递送载体。

然而, 利用 MSCs 靶向递送仍然需要解决 MSCs 的示踪问题, 示踪 MSCs 可以掌握其进入体内多长时间归巢到肿瘤组织、在肿瘤组织的聚集什么时候达到最大量、在肿瘤组织中的分布情况等。近年来, 非侵袭性的分子影像 MRI、SPECT 和 PET 等在示踪干细胞方面取得了一些进展, 其中核医学分子影像以其独特的优势成为示踪 MSCs 的首选^[11-13]。然而, 目前示踪 MSCs 使用较多的

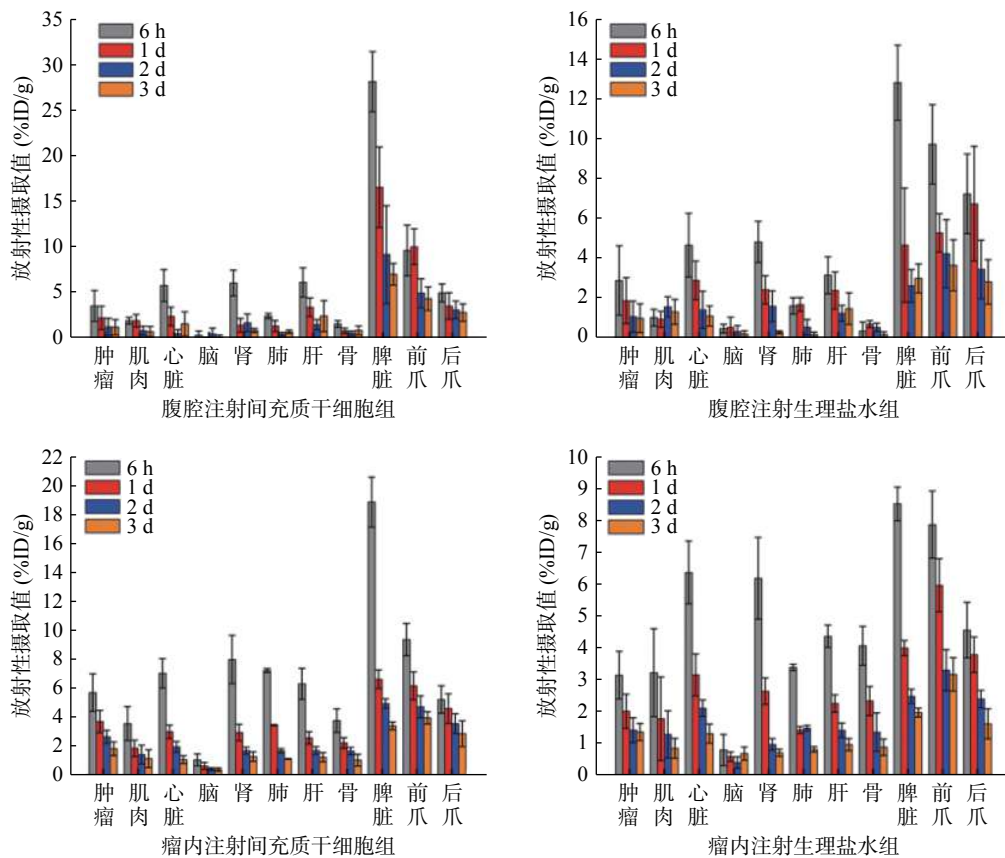


图2 4组荷瘤 BALB/c 裸鼠注射后不同时间点 ¹²⁵I-CD90 单克隆抗体的生物学分布 %ID/g 为每克组织百分注射剂量率
 Figure 2 ¹²⁵I-CD90 monoclonal antibody biodistribution in four groups of tumor-bearing BALB/c mice after injection in different times

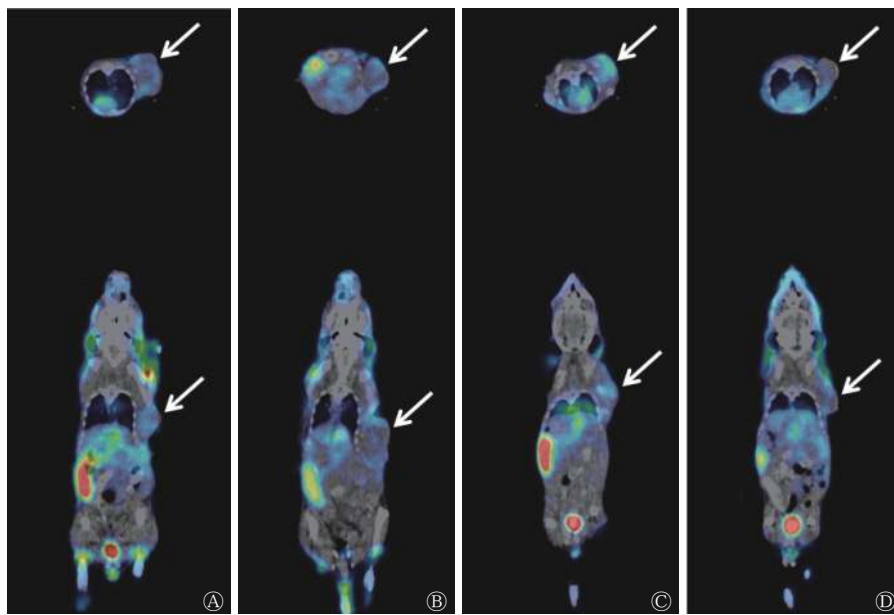


图3 ^{125}I -CD90 mAb 注射后 6 h 4 组荷瘤 BALB/c 裸鼠的 SPECT/CT 图 A 为腹腔注射间充质干细胞组; B 为腹腔注射生理盐水组; C 为瘤内注射间充质干细胞组; D 为瘤内注射生理盐水组, 各图中箭头所示为肿瘤组织的 ^{125}I -CD90 mAb 分布。mAb 为单克隆抗体; SPECT/CT 为单光子发射计算机断层摄影术

Figure 3 SPECT/CT images of ^{125}I -CD90 monoclonal antibody in four groups of tumor-bearing BALB/c mice at 6 h after injection

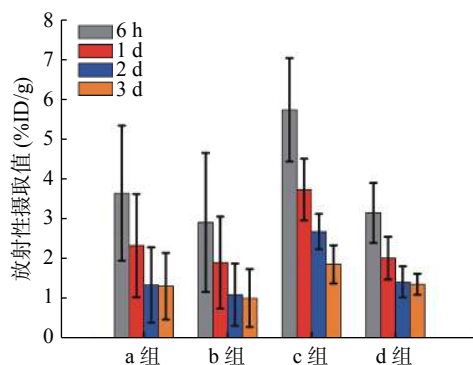


图4 4 组荷瘤 BALB/c 裸鼠注射后不同时间点的肿瘤组织放射性摄取值 a 组为腹腔注射间充质干细胞; b 组为腹腔注射生理盐水; c 组为瘤内注射间充质干细胞; d 组为瘤内注射生理盐水。%ID/g 为每克组织百分注射剂量率

Figure 4 Tumor radioactive uptake values in four groups of tumor-bearing BALB/c mice at different times after injection

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 、 ^{18}F 和 ^{64}Cu 等核素的半衰期都相对较短, 鉴于 MSCs 在归巢过程中可能会耗时较长, 基于这些核素的分子影像不足以示踪作为递送载体的 MSCs。放射性核素 ^{125}I 半衰期长, 较容易获得, 且发射 γ 射线可用于 SPECT 显像, 此外, 放射性碘标记抗体方法成熟, 容易实现。因此, 本研究使用 ^{125}I 标记 CD90 mAb 作为 MSCs 的分子影像探针不仅具有一定的创新性, 而且理论和实践均可行。

^{125}I 标记的 CD90 抗体主要通过结合 MSCs 表面的 CD90 抗原以识别 MSCs。本研究的体外细胞

实验结果表明, ^{125}I -CD90 mAb 能与 MSCs 结合, 且两者的结合率随孵育时间逐渐上升, 至孵育 6 h 时达到高峰, 体现了这种结合具有时间依赖性, 也表明了两者在体外的最佳结合时间点为 6 h 左右, 从而为后续的体内实验确定了最佳时间点。此外, 本研究还开展了 ^{125}I -CD90 mAb 与乳腺癌 MCF-7 细胞的体外结合实验作为对照, 结果表明, ^{125}I -CD90 mAb 与 MSCs 的结合率明显高于与乳腺癌 MCF-7 细胞的结合率, 证实了 ^{125}I -CD90 mAb 与 MSCs 体外特异性结合的优势, 也为后续开展体内实验奠定了基础。

基于乳腺癌荷瘤裸鼠的 Micro-SPECT/CT 显像结果表明, ^{125}I -CD90 mAb 在体内有着不同程度的分布, 尤以脾脏的放射性分布最高, 这与以往核素标记抗体在体内分布结果相似, 表明脾内的单核吞噬系统对抗体的捕获。然而, 本研究还发现 ^{125}I -CD90 mAb 在荷瘤裸鼠的前后爪也有较高的放射性分布, 这在以往的动物实验中是未曾见的。由于实验组和对照组的荷瘤裸鼠均存在这种现象, 这种分布可能与 MSCs 不相关; 由于 ^{131}I 不会在小鼠爪部聚集, 据此类推, 同为放射性碘的 ^{125}I 也不会聚集在小鼠爪部。由此推测, 荷瘤裸鼠爪部的放射性分布很可能与 CD90 抗体有关, 这种分布有可能是非特异性的, 需要通过后续的实验进一步研究这种分布

机制。

^{125}I -CD90 mAb 在荷瘤裸鼠肿瘤组织的分布结果显示, 瘤内注射 MSCs 组高于瘤内注射生理盐水组, 腹腔注射 MSCs 组也高于腹腔注射生理盐水组, 且后者在 4 个不同时间点的差异均有统计学意义。前者表明, 瘤内注射的 MSCs 能结合肿瘤血管输送的 ^{125}I -CD90 mAb, 使更多的 ^{125}I -CD90 mAb 聚集在肿瘤组织, 从而证实了 ^{125}I -CD90 mAb 与 MSCs 在体内的特异性结合。后者表明, 腹腔注射的 MSCs 通过归巢效应聚集到肿瘤组织, 也能结合肿瘤血管中的 ^{125}I -CD90 mAb, 使 ^{125}I -CD90 mAb 较多地滞留在肿瘤组织, 这不仅证实了 MSCs 的肿瘤归巢特性, 也从另一方面证实了 MSCs 与 ^{125}I -CD90 mAb 在体内存在特异性结合。

本研究在进行荷瘤 BALB/c 裸鼠经尾静脉注射 MSCs 实验时, 部分荷瘤裸鼠死亡, 因此未能按计划开展相应的 ^{125}I -CD90 mAb 体内结合 MSCs 实验, 这是本研究的不足之处。死亡的原因可能是 MSCs 注射量较多, 堵塞了荷瘤裸鼠的肺毛细血管。今后的研究需进一步优化 MSCs 经尾静脉注射实验方案, 进行更高水平的 ^{125}I -CD90 mAb 示踪 MSCs 肿瘤归巢实验。

综上, 本研究成功制备了 ^{125}I -CD90 mAb, 并经体外和体内实验证实其可特异性结合 MSCs, 有望成为示踪 MSCs 的分子影像探针。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展, 不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 吴江负责研究过程的实施、数据的分析、论文的起草及最终版本的修订; 张晓懿负责研究过程的实施、数据的获取与分析; 孙传金负责研究方案的修订; 吉衡山负责数据的分析; 朱虹负责研究命题的提出与设计、论文的审阅与修订。

参 考 文 献

- [1] Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells[J]. *Science*, 1999, 284(5411): 143-147. DOI: 10.1126/science.284.5411.143.
- [2] Lin WP, Huang LF, Li Y, et al. Mesenchymal stem cells and cancer: clinical challenges and opportunities[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 2820853[2019-09-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6530243>. DOI: 10.1155/2019/2820853.
- [3] Cheng S, Nethi SK, Rathi S, et al. Engineered mesenchymal stem cells for targeting solid tumors: therapeutic potential beyond regenerative therapy[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, 370(2): 231-241. DOI: 10.1124/jpet.119.259796.
- [4] Wu J, Liu Y, Tang YX, et al. Synergistic chemo-photothermal therapy of breast cancer by mesenchymal stem cell-encapsulated yolk-shell GNR@HPMO-PTX nanospheres[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(28): 17927-17935. DOI: 10.1021/acsami.6b05677.
- [5] Suryaprakash S, Lao YH, Cho HY, et al. Engineered mesenchymal stem cell/nanomedicine spheroid as an active drug delivery platform for combinational glioblastoma therapy[J]. *Nano Lett*, 2019, 19(3): 1701-1705. DOI: 10.1021/acs.nanolett.8b04697.
- [6] Crisan M, Yap S, Casteilla L, et al. A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs[J]. *Cell Stem Cell*, 2008, 3(3): 301-313. DOI: 10.1016/j.stem.2008.07.003.
- [7] Yoo JW, Irvine DJ, Discher DE, et al. Bio-inspired, bioengineered and biomimetic drug delivery carriers[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(7): 521-535. DOI: 10.1038/nrd3499.
- [8] Wolfs E, Struys T, Notelaers T, et al. ^{18}F -FDG labeling of mesenchymal stem cells and multipotent adult progenitor cells for PET imaging: effects on ultrastructure and differentiation capacity[J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(3): 447-454. DOI: 10.2967/jnumed.112.108316.
- [9] Zischek C, Niess H, Ischenko I, et al. Targeting tumor stroma using engineered mesenchymal stem cells reduces the growth of pancreatic carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2009, 250(5): 747-753. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181bd62d0.
- [10] Cao BR, Yang MY, Zhu Y, et al. Stem cells loaded with nanoparticles as a drug carrier for in vivo breast cancer therapy[J]. *Adv Mater*, 2014, 26(27): 4627-4631. DOI: 10.1002/adma.201401550.
- [11] Noorwali A, Faidah M, Ahmed N, et al. Tracking iron oxide labelled mesenchymal stem cells (MSCs) using magnetic resonance imaging (MRI) in a rat model of hepatic cirrhosis[J/OL]. *Bioinformatics*, 2019, 15(1): 1-10[2019-09-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6651036>. DOI: 10.6026/97320630015001.
- [12] Tang YH, Zhang CF, Wang JX. MRI/SPECT/fluorescent tri-modal probe for evaluating the homing and therapeutic efficacy of transplanted mesenchymal stem cells in a rat ischemic stroke model[J]. *Adv Funct Mater*, 2015, 25(7): 1024-1034. DOI: 10.1002/adfm.201402930.
- [13] Pei ZJ, Zeng J, Song YF, et al. *In vivo* imaging to monitor differentiation and therapeutic effects of transplanted mesenchymal stem cells in myocardial infarction[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 6296[2019-09-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC628740146>. DOI: 10.1038/s41598-017-06571-8.

(收稿日期: 2019-09-17)