

# 基质细胞在白血病中的作用及研究进展

邢丽静(综述), 田晨\*(审校)

(天津医科大学肿瘤医院血液科, 国家恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津市肿瘤防治重点实验室, 天津 300060)

**[摘要]** 白血病是一种常见的血液系统恶性肿瘤,其复发和耐药性与骨髓微环境密切相关。近年来,人们已经清楚地认识到骨髓基质细胞(bone marrow stromal cell, BMSC)在白血病的发病机制中起着重要作用。BMSC主要通过分泌细胞因子或细胞外基质蛋白,参与并调节着与白血病细胞增殖或凋亡相关的信号通路,从而促进白血病细胞的生存。为此,本文归纳总结了骨髓基质细胞对白血病细胞的作用及其研究进展,以期为白血病的治疗提供新型策略。

**[关键词]** 白血病;骨髓基质细胞;增殖;凋亡;耐药  
**[中图分类号]** R733.7 **[文献标志码]** A

doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.12.018  
**[文章编号]** 1007-3205(2024)12-1465-05

白血病是一类造血干细胞的恶性克隆性疾病,根据原始细胞成熟的程度与累及细胞的系列,可分为急性淋巴细胞白血病(acute lymphocytic leukemia, ALL)、急性髓系白血病(acute myeloid leukaemia, AML)、慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)、慢性髓系白血病(chronic myeloid leukemia, CML)。骨髓微环境,尤其是其中的骨髓基质细胞(bone marrow stromal cells, BMSC),在白血病的发生发展中发挥着重要作用。研究<sup>[1]</sup>表明, BMSC可以在骨髓微环境中调节白血病的增殖、生存和耐药。已有文献报道 BMSC可通过分泌细胞因子、调控多种信号通路影响白血病细胞增殖、生存、黏附等。它可以与白血病细胞发生直接或间接作用,调控肿瘤生长、侵袭、转移等进程。此外,它还具有免疫调节、血管生成、抗炎和抗凋亡的作用<sup>[2]</sup>。BMSC的多潜能特性使其成为很有前途的治疗靶点,也是新的临床疗法最不可或缺的来源之一<sup>[3]</sup>。

## 1 BMSC 生物特性

BMSC属于骨髓中起支持和调节作用的细胞,

[收稿日期] 2023-12-09

[基金项目] 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2022D01A09);天津市医学重点学科(专科)建设项目(TJYXZDXK-009A)

[作者简介] 邢丽静(1998-),女,河北石家庄人,天津医科大学肿瘤医院医学硕士研究生,从事肿瘤疾病诊治研究。

\* 通信作者。E-mail: tianchen@tjmuch.com

是骨髓微环境的重要组成部分。“间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)”和“间充质基质细胞(mesenchymal stromal cells, MSC)”的定义一直存在争议。国际细胞与基因治疗学会间充质基质细胞委员会(International Society for Cell & Gene Therapy Mesenchymal Stromal Cell, ISCT MSC)在2005年发表了一份立场文件,澄清了术语 MSC与 BMSC 不等同或不可互换。前者指的是具有明显的祖细胞自我更新和分化功能的干细胞群体,而后者指的是具有显著的分泌、免疫调节和归巢特性的大量群体<sup>[4]</sup>。在2006年,ISCT MSC进一步发表了定义人类 BMSC 的最低标准:①具有贴壁特性;② CD105、CD90 和 CD73 表达阳性;③ CD11b、CD34、CD19、CD14、CD45、CD79a 及人类白细胞抗原 DR(human leukocyte antigen-DR, HLA-DR)表达阴性;④在体外有分化为成骨细胞、脂肪细胞和成软骨细胞的能力<sup>[4-5]</sup>。

## 2 BMSC 在各亚型白血病中的作用

**2.1 BMSC 对 ALL 的作用** 在 ALL 的复杂病理过程中, BMSC 通过多种机制参与了对 ALL 细胞的调控,涉及细胞因子的分泌、细胞相互作用以及多种信号通路的调节等。这一细胞群在 ALL 的微环境中发挥着关键作用,其调控作用既能影响 ALL 的发生和进展,也可能对治疗反应产生深远的影响。

BMSC 可以通过分泌细胞因子和细胞外基质蛋白间接影响 ALL 细胞的生物学行为。文献<sup>[6]</sup>报道,

BMSC分泌的半乳糖凝集素3(Galectin-3, Gal-3)通过自身诱导Gal-3 mRNA生成和激活核因子 $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)通路,保护ALL细胞免受化疗诱导的细胞死亡。Tian等<sup>[7]</sup>研究显示,T细胞急性淋巴性白血病(T-cell acute lymphoblastic leukemia, T-ALL)来源的BMSC分泌成纤维细胞生长因子2(fibroblast growth factor 2, FGF2),该因子与T-ALL细胞上的成纤维生长因子受体2(fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)结合,可激活T-ALL中磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/雷帕霉素靶蛋白(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B/mechanistic target of rapamycin, PI3K/AKT/mTOR)信号通路,因此抑制FGF2/FGFR2信号通路可能是克服BMSC介导的T-ALL进展的有效策略,因非格拉汀(infigratinib, BGJ398)作为一种FGFR1-3选择性酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI),有望为T-ALL患者带来更好的治疗效果。另外,C-X-C基序趋化因子配体12(C-X-C motif chemokine ligand 12, CXCL12)也是BMSC分泌的一种重要因子, Madrazo等<sup>[8]</sup>研究显示, CXCL12作为T-ALL细胞核变性和表观遗传的主要调节因子,通过CXCL12/CXCR4信号通路介导了T-ALL细胞中H3K9的甲基化,促进ALL细胞的存活。CXCL12有望成为一种抗T-ALL重要的药理学靶点。

其次, BMSC通过细胞相互作用参与对ALL的调控,影响ALL细胞的黏附、迁移、增殖等生物学行为。这种相互作用既可能是通过细胞表面分子的相互识别和结合,也可能是通过释放的细胞外囊泡等方式实现的<sup>[9]</sup>。Zeng等<sup>[10]</sup>探讨了整合素连接激酶相互作用蛋白1(integrin-linked kinase-interacting protein, Pinch-1)在白血病患者BMSC中的表达及其可能的作用。与健康供体BMSC相比, ALL BMSC中Pinch-1 mRNA和蛋白表达显著上调。敲低Pinch-1后, ALL细胞表现为增殖减少、迁移减少和凋亡增加。在BMSC中过表达血管细胞黏附分子1(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)可以保护白血病细胞免受阿糖胞苷和依托泊苷治疗引起的细胞毒性。VCAM-1和ALL细胞表面的非常晚期抗原4(very late antigen-4, VLA-4)结合后可以介导细胞黏附,随后激活NF- $\kappa$ B通路,进而诱导ALL细胞的化疗耐药<sup>[11]</sup>。综合来看,深入理解这些机制将为揭示ALL发病机制提供重要线索,也为治疗策略的制定提供理论基础。

2.2 BMSC对AML的作用 白血病细胞与BMSC之间的功能关系是AML的一个显著特征。已有研究证明BMSC在AML细胞的增殖、存活和耐药中起重要作用。因此,探索BMSC可能有助于提出AML更有效的治疗策略。然而,详细的分子机制仍有待确定。

BMSC可以通过分泌细胞因子和细胞外基质蛋白间接影响AML细胞的生物学行为。研究<sup>[12]</sup>显示突触蛋白(Syntenin)是一种参与细胞间通讯调节的小支架蛋白,正成为癌症治疗的靶点。缺乏syntenin的BMSC,通过增强AML细胞的存活能力和蛋白质合成功能,显著激发了AML的侵袭性。而内皮因子作为BMSC的经典标记物,其表达水平的升高,进一步增强了这种促肿瘤活性。研究<sup>[13]</sup>表明CXCL12/CXCR4轴是决定急性髓性白血病干细胞(acute myeloid leukemia stem cells, LSC)耐药的关键通路, CXCL12是由BMSC产生的, CXCL12的缺失会导致LSC中活性氧(reactive oxygen species, ROS)的积累和DNA损伤,从而削弱其在移植实验中使白血病永久化的能力。基质细胞通过分泌白细胞介素6(interleukin-6, IL-6),激活信号转导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)通路,导致AML细胞中线粒体氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)上调,从而介导AML细胞出现耐药<sup>[14]</sup>。

此外, BMSC通过细胞相互作用参与对AML的调控。P21激酶1(p21-activated kinase 1, PAK1)是AML患者的潜在预后预测因子。在AML患者中, PAK1高表达与较短的总生存期相关。BMSC诱导AML细胞PAK1表达上调,激活细胞外信号调节激酶1/2(Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2, ERK1/2)信号通路。敲低PAK1可部分逆转BMSC介导的凋亡抵抗作用。PAK1可能在介导BMSC诱导的耐药中发挥关键作用,是AML的一个新的治疗靶点<sup>[15]</sup>。泛素连接酶E2O(Ubiquitin-Conjugating Enzyme E2O, UBE2O)是一种属于泛素连接酶(E2类)的酶。Tian等<sup>[16]</sup>研究显示在AML来源的BMSC中过表达UBE2O后,可以通过抑制NF- $\kappa$ B通路进而抑制BMSC的增殖,从而抑制AML的发生。相反, BMSC中UBE2O下调,促进了BMSC的生长,从而促进AML的进展。

BMSC也可以通过释放细胞外囊泡等方式间接影响AML的增殖。糖原合成酶激酶3 $\beta$ (glycogen

synthase kinase 3 beta, GSK3 $\beta$ )是微小 RNA-26a-5p (microRNA-26a-5p, miR-26a-5p) 的直接靶点, GSK3 $\beta$  在人类急性髓性白血病单核细胞系 THP-1 (human acute myelogenous leukemia monocytic cell line THP-1, THP-1) 中的过表达抵消了 AMLBMSC 的细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 对 THP-1 的促进作用。研究<sup>[17]</sup> 显示 AMLBMSC 的 EVs 将 miR-26a-5p 转移到 AML 细胞, 抑制了 GSK3 $\beta$  的表达并激活了 Wnt/ $\beta$ -连环蛋 (Wnt/ $\beta$ -catenin) 信号传导, 从而促进 AML 细胞增殖、迁移和侵袭。另外, 研究<sup>[18]</sup> 显示 miR-7-5p 在 AML 患者和细胞中表达下调, 来源于 BMSC 的外泌体衍生微小 RNA-7-5p ( Exosome-derived microRNA-7-5p, Exo-miR-7-5p) 通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的磷酸化而负调控类固醇结合蛋白 11 (oxysterol binding protein-like 11, OSBPL11), 从而抑制 AML 增殖, 促进细胞凋亡。这些数据将为基于 BMSC 衍生外泌体的 AML 治疗的发展提供信息。

**2.3 BMSC 对 CLL 的作用** 越来越多的证据表明, 骨髓生态位的改变促进疾病进展。BMSC 是骨髓 (bone marrow, BM) 生态位的关键组成部分之一, 可能提供促进 CLL 进展的微环境。

BMSC 能直接激活 CLL 相关通路而影响疾病的发生发展。研究显示, BMSC 与 B 细胞的慢性白血病 (B-cell chronic lymphocytic leukemia, B-CLL) 细胞直接接触激活 BMSC 的 Notch 同源蛋白 2 (Notch homolog 2, Notch2), 通过 GSK3 $\beta$  的磷酸化和 N-钙黏附素的转录上调, 导致  $\beta$ -连环蛋白在细胞核中积累, 并共同激活 Wnt 信号通路, 促进 CLL 的进展<sup>[19]</sup>。同样, NF- $\kappa$ B 在 CLL 发病中发挥重要作用, 其表达上调与 CLL 的发生发展及化疗抵抗密切相关<sup>[20]</sup>。BMSC 通过基质衍生因子 1 $\alpha$  (stromal cell-derived factor 1 alpha, SDF-1 $\alpha$ ) 和淋巴细胞功能相关抗原 3 (lymphocyte function-associated antigen 3, LFA-3) 建立起强有力的联系并支持 CLL 生存的能力, 还可以通过经典和非经典 NF- $\kappa$ B 通路的过度激活, 而促进 CLL 的进展<sup>[21]</sup>。同样, Severin 等<sup>[22]</sup> 研究了 BMSC 对 CLL 中 JAK2/STAT3 信号转导通路的调控以及 JAK2/STAT3 抑制剂 AG490 的靶向作用。CLL 细胞在与 BMSCs 或 IL-6 共培养后, STAT3 的磷酸化水平增加, 但 AG490 可通过重新激活 SHP-1 引起 STAT3 和 Lyn 酪氨酸激酶 (lyn tyrosine kinase, Lyn) 去磷酸化, 并触发 CLL 凋亡。因此, 伊布鲁替尼联合 JAK/STAT 抑制剂

可增加伊布鲁替尼介导的白血病细胞死亡。

此外, BMSC 中相关因子和蛋白的分泌可以间接影响 CLL 的代谢和凋亡。B 细胞受体相关的蛋白激酶 C- $\beta$  (Protein Kinase C beta, PKC- $\beta$ ) 或 Lyn 激酶对于支持 CLL 生长的微环境的形成是必不可少的。von Heydebrand 等<sup>[23]</sup> 描述了 PKC- $\beta$  对 CLL 接触时 BMSC 葡萄糖代谢的影响。BMSC 被 CLL 接触激活, 表达 PKC- $\beta$ , 通过刺激葡萄糖摄取减少 CLL 细胞的线粒体应激和凋亡。BMSC 中 PKC- $\beta$  的上调导致线粒体去极化增加, 并导致代谢转向氧化磷酸化。此外, PKC- $\beta$  缺乏的 BMSC 在 CLL 接触后调节促进间质胰岛素信号传导的肝细胞核因子 1 (hepatocyte nuclear factor 1, Hnf1) 的表达, 可以抑制 CLL 的凋亡。Gehrke 等<sup>[24]</sup> 研究显示, BMSC 分泌的衍生蛋白和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF), 可阻断 CLL 细胞的凋亡, 使用单克隆抗体 293 (Monoclonal Antibody 293, mAb293) 阻断 VEGF 的分泌可显著降低共培养 CLL 细胞的存活。

研究<sup>[25]</sup> 显示, BMSC 与 B-CLL 细胞的黏附, 将减少 B-CLL 的凋亡。Böttcher 等<sup>[26]</sup> 研究显示, BMSC 通过激活 Notch-c-Myc-EZH2 信号通路来控制着 CLL 细胞中程序性死亡配体 1 (Programmed Death-Ligand 1, PD-L1) 的上调。阻断 PD-L1/PD-1 相互作用在临床前 CLL 模型中取得了成功, 但在临床研究中未能产生有意义的结果。因此, 更好地了解控制 PD-L1 表达的机制是不可避免的, 干扰这些协同作用通路可以提高免疫治疗对 CLL 的疗效。BMSC 以接触依赖的方式保护 CLL 细胞免于凋亡。BMSC 可以上调 CLL 中的 T 细胞白血病/淋巴瘤 1 基因 (T-cell leukemia/lymphoma 1, TCL1), 较高的 TCL1 蛋白水平与更具侵袭性的临床特征相关。在与 BMSC 共同培养后, TCL1 的表达显著增加, 而 Fos/Jun 激活蛋白 1 (Activator Protein-1, AP-1) 家族成员的表达减少, 这是最显著和一致的分子事件之一。研究<sup>[27]</sup> 表明, BMSC 在 CLL 中对已知的信号增强子和 TCL1 的调控中具有积极作用。这为靶向 BMSC 治疗 CLL 提供了进一步的理论依据。

**2.4 BMSC 对 CML 的作用** 在 CML 中, BMSC 可以通过相关因子和蛋白的分泌而影响疾病的进程。BMSC 通过激活血小板生成素和巨噬细胞炎性蛋白 1 $\alpha$  (macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$ , MIP1 $\alpha$ , 也称为 CCL3) 等可溶性因子, 与 CML 细胞相互作用, 产生功能改变的炎性成骨细胞, 这些成骨细胞不利于支持正常的造血干细胞 (hematopoietic

stem cell, HSC)<sup>[28]</sup>。

BMSC 能显著促进 CML 细胞的增殖, 保护 CML 细胞免受伊马替尼诱导的凋亡。Vianello 等<sup>[29]</sup>研究显示 BMSC 对伊马替尼治疗的反应提高了 CML 细胞中原癌基因 B 细胞淋巴瘤 6 蛋白(B-cell lymphoma 6, BCL6)的表达, 这表明 BCL6 可能在 BMSC 介导的 TKI 耐药中发挥作用。CXCR4 刺激导致细胞外信号调节激酶 1/2 (Extracellular signal-regulated kinase 1/2, Erk-1/2)、蛋白激酶 B (Protein Kinase B, Akt)、核糖体蛋白 S6 激酶 (Ribosomal Protein S6 Kinase, S6K)、STAT3 和 STAT5 促生存信号通路的激活。CXCR4 拮抗剂 BKT140 诱导凋亡细胞死亡, 降低热休克蛋白 70 (Heat Shock Protein 70, HSP70) 和 HSP90 伴侣蛋白及抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2 蛋白 (B-cell lymphoma-2 protein, BCL-2) 和 B 淋巴细胞瘤-超大蛋白 (B-cell lymphoma-extra large protein, BCL-XL) 水平, 促进线粒体因子细胞色素 c (Cytochrome c, Cyt c) 和第二个线粒体衍生的半胱天冬酶激活剂/低等电点的直接 IAP 结合蛋白的释放。BKT140 也逆转了 BMSC 的保护作用, 有效地促进了细胞凋亡, 并降低了与 BMSCs 共培养的 CML 细胞的 BCL6 水平。这些结果为 CXCR4 联合 TKI 的靶向治疗提供了合理依据。

### 3 结语与展望

研究白血病的最终目标是开发针对骨髓微环境的治疗方法, 并结合现有的治疗方法。这可以通过白血病细胞与其生态位之间的相互作用, 影响生态位的白血病细胞内在途径或直接针对骨髓微环境实现。利用小鼠模型, 复杂的成像技术, 如体内双光子显微镜、共聚焦显微镜或定量三维显微镜, 解剖 HSC-生态位在空间和时间上的相互作用。联合单细胞 RNA 测序和空间分辨转录组学在未来可能非常有用, 以了解白血病 BM 生态位的整体转录组学变化<sup>[30]</sup>。未来研究的方向是利用复杂技术, 明确二者之间作用, 多种微环境依赖机制的协同治疗, 为临床上针对 BMSC 进行精准治疗, 寻找新的治疗靶点及策略, 从而更有效地控制白血病的进展和复发。

#### [参考文献]

[1] Konopleva MY, Jordan CT. Leukemia stem cells and microenvironment: biology and therapeutic targeting [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(5):591-599.  
[2] Świerczek-Lasek B, Tolak L, Bijoch L, et al. Comparison of muscle regeneration after bmsc-conditioned medium,

syngeneic, or allogeneic BMSC injection [J]. *Cells*, 2022, 11(18):2843.

- [3] Lan T, Luo M, Wei X. Mesenchymal stem/stromal cells in cancer therapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1):195.  
[4] Horwitz EM, Le Blanc K, Dominici M, et al. Clarification of the nomenclature for MSC: The International Society for Cellular Therapy position statement [J]. *Cytotherapy*, 2005, 7(5):393-395.  
[5] Chamberlain G, Fox J, Ashton B, et al. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing [J]. *Stem Cells*, 2007, 25(11):2739-2749.  
[6] Zheng Y, Feng W, Wang YJ, et al. Galectins as potential emerging key targets in different types of leukemia [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 844:73-78.  
[7] Tian C, Li Y, Wang L, et al. Blockade of FGF2/FGFR2 partially overcomes bone marrow mesenchymal stromal cells mediated progression of T-cell acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(11):922.  
[8] Madrazo E, González-Novo R, Ortiz-Placín C, et al. Fast H3K9 methylation promoted by CXCL12 contributes to nuclear changes and invasiveness of T-acute lymphoblastic leukemia cells [J]. *Oncogene*, 2022, 41(9):1324-1336.  
[9] Gomzikova MO, Zhuravleva MN, Vorobev VV, et al. Angiogenic activity of cytochalasin b-induced membrane vesicles of human mesenchymal stem cells [J]. *Cells*, 2019, 9(1):95.  
[10] Zeng D, Hao L, Xu W, et al. Pinch-1 was up-regulated in leukemia BMSC and its possible effect [J]. *Clin Exp Med*, 2013, 13(1):21-27.  
[11] Mudry RE, Fortney JE, York T, et al. Stromal cells regulate survival of B-lineage leukemic cells during chemotherapy [J]. *Blood*, 2000, 96(5):1926-1932.  
[12] Leblanc R, Ghossoub R, Goubard A, et al. Downregulation of stromal syntenin sustains AML development [J]. *EMBO Mol Med*, 2023, 15(11):e17570.  
[13] Vinado AC, Calvo IA, Cenzano I, et al. The bone marrow niche regulates redox and energy balance in MLL: AF9 leukemia stem cells [J]. *Leukemia*, 2022, 36(8):1969-1979.  
[14] Hou D, Wang B, You R, et al. Stromal cells promote chemoresistance of acute myeloid leukemia cells via activation of the IL-6/STAT3/OXPHOS axis [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(21):1346.  
[15] Li B, Jia R, Li W, et al. PAK1 mediates bone marrow stromal cell-induced drug resistance in acute myeloid leukemia via ERK1/2 signaling pathway [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:686695.  
[16] Tian C, Chen Z, Wang L, et al. Over expression of ubiquitin-conjugating enzyme E2O in bone marrow mesenchymal stromal cells partially attenuates acute myeloid leukaemia progression [J]. *Br J Haematol*, 2023, 200(4):476-488.  
[17] Ji D, He Y, Lu W, et al. Small-sized extracellular vesicles (EVs) derived from acute myeloid leukemia bone marrow

- mesenchymal stem cells transfer miR-26a-5p to promote acute myeloid leukemia cell proliferation, migration, and invasion[J]. *Hum Cell*,2021,34(3):965-976.
- [18] Jiang D, Wu X, Sun X, et al. Bone mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNA-7-5p inhibits progression of acute myeloid leukemia by targeting OSBPL1 [J]. *J Nanobiotechnology*,2022,20(1):29.
- [19] Mangolini M, Götte F, Moore A, et al. Notch2 controls non-autonomous Wnt-signalling in chronic lymphocytic leukaemia [J]. *Nat Commun*,2018,9(1):3839.
- [20] Burley TA, Kennedy E, Broad G, et al. Targeting the non-canonical NF- $\kappa$ B pathway in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14 (6): 1489.
- [21] O'Donnell A, Pepper C, Mitchell S, et al. NF- $\kappa$ B and the CLL microenvironment [J]. *Front Oncol*,2023,13:1169397.
- [22] Severin F, Frezzato F, Visentin A, et al. In chronic lymphocytic leukemia the JAK2/STAT3 pathway is constitutively activated and its inhibition leads to CLL cell death unaffected by the protective bone marrow microenvironment [J]. *Cancers (Basel)*,2019,11(12):1939.
- [23] von Heydebrand F, Fuchs M, Kunz M, et al. Protein kinase C- $\beta$ -dependent changes in the glucose metabolism of bone marrow stromal cells of chronic lymphocytic leukemia [J]. *Stem Cells*,2021,39(6):819-830.
- [24] Gehrke I, Gandhirajan RK, Poll-Wolbeck SJ, et al. Bone marrow stromal cell-derived vascular endothelial growth factor (VEGF) rather than chronic lymphocytic leukemia (CLL) cell-derived VEGF is essential for the apoptotic resistance of cultured CLL cells [J]. *Mol Med*,2011,17(7/8): 619-627.
- [25] Lagneaux L, Delforge A, Bron D, et al. Chronic lymphocytic leukemic B cells but not normal B cells are rescued from apoptosis by contact with normal bone marrow stromal cells [J]. *Blood*,1998,91(7):2387-2396.
- [26] Böttcher M, Bruns H, Völkl S, et al. Control of PD-L1 expression in CLL-cells by stromal triggering of the Notch-c-Myc-EZH2 oncogenic signaling axis [J]. *J Immunother Cancer*,2021,9(4):e001889.
- [27] Sivina M, Hartmann E, Vasyutina E, et al. Stromal cells modulate TCL1 expression, interacting AP-1 components and TCL1-targeting micro-RNAs in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Leukemia*,2012,26(8):1812-1820.
- [28] Gomzikova MO, Zhuravleva MN, Vorobev VV, et al. Angiogenic activity of cytochalasin B-induced membrane vesicles of human mesenchymal stem cells [J]. *Cells*,2019,9(1):95.
- [29] Vianello F, Villanova F, Tisato V, et al. Bone marrow mesenchymal stromal cells non-selectively protect chronic myeloid leukemia cells from imatinib-induced apoptosis via the CXCR4/CXCL12 axis [J]. *Haematologica*,2010,95(7): 1081-1089.
- [30] Méndez-Ferrer S, Bonnet D, Steensma DP, et al. Bone marrow niches in haematological malignancies [J]. *Nat Rev Cancer*, 2020,20(5):285-298.

(本文编辑:何祯)