



汤其群, 复旦大学基础医学院教授, 博士生导师, 教育部“长江学者奖励计划”特聘教授, 国家自然科学基金委“杰出青年基金”获得者, 国家重大科学研究计划“干细胞定向分化的基础与临床应用研究”的首席科学家。曾担任复旦大学上海医学院副院长、基础医学院院长、中国医学生物化学与分子生物学协会副理事长。现任复旦大学学术委员会医学部主任、代谢分子医学教育部重点实验室主任、国际著名生物化学杂志*JBC*的副主编。实验室主要研究脂肪细胞发育分化的分子机制以及与代谢性疾病的关系, 相关研究成果多发表在*PNAS*、*Gene & Development*、*Cell Res*、*Diabetes*、*MCB*等杂志上。曾获上海市科技进步一等奖、卫生部科技进步一等奖、国家科技进步二等奖、“霍英东优秀青年教师”一等奖(生物类)和“谈家桢生命科学创新奖”。

http://medicine.fudan.edu.cn/Biochemisry/show.aspx?info_lb=16&flag=2&info_id=72

脂肪干细胞的临床应用研究

汤妍¹ 穆文娟¹ 刘彦君² 汤其群^{1*}

(¹复旦大学基础医学院代谢分子医学教育部重点实验室, 上海 200032;

²上海交通大学医学院附属第九人民医院整复外科, 上海 200011)

摘要 脂肪组织起源于胚胎发育的中胚层, 广泛分布在哺乳动物的全身。作为一种存储脂质的内分泌器官, 脂肪组织对维持机体的能量代谢平衡至关重要。脂肪组织易获取、体积大, 且干细胞含量高。来源于脂肪组织的干细胞, 是一种成体间充质干细胞, 其获取简便且含量丰富。脂肪干细胞拥有识别损伤部位、免疫调节和损伤修复的功能, 被用于研究和治疗多种人类疾病, 包括溃疡性结肠炎、骨关节炎、糖尿病、心血管疾病、软组织修复等。但是, 由于脂肪干细胞的成分复杂、质量评价标准不详, 目前在临床的应用并不规范, 取得的疗效也不稳定。该文就脂肪干细胞的临床前研究和临床研究进行综述, 以期对脂肪干细胞的临床应用提供一定的指导意义。

关键词 脂肪干细胞; 干细胞治疗; 临床应用

Adipose Derived Stem Cells and Its Clinical Applications

Tang Yan¹, Mu Wenjuan¹, Liu Yanjun², Tang Qiqun^{1*}

(¹Key Laboratory of Metabolism and Molecular Medicine, Ministry of Education, School of Basic Medical Sciences, Fudan University, Shanghai 200032, China; ²Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Shanghai Ninth People's Hospital,

Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China)

Abstract Adipose tissue is derived from the mesoderm during embryonic development and is present in every mammalian species, located throughout the body. Adipose tissue serves as an endocrine organ, functioning to maintain energy metabolism through the storage of lipids. Adipose derived stem cells (ADSC) are adult

国家自然科学基金(批准号: 31701254、81730021、31571471)资助的课题

*通讯作者。Tel: 021-54237198, E-mail: qqtang@shmu.edu.cn

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31701254, 81730021, 31571471)

*Corresponding author. Tel: +86-21-54237198, E-mail: qqtang@shmu.edu.cn

网络出版时间: 2019-01-16 12:29:05

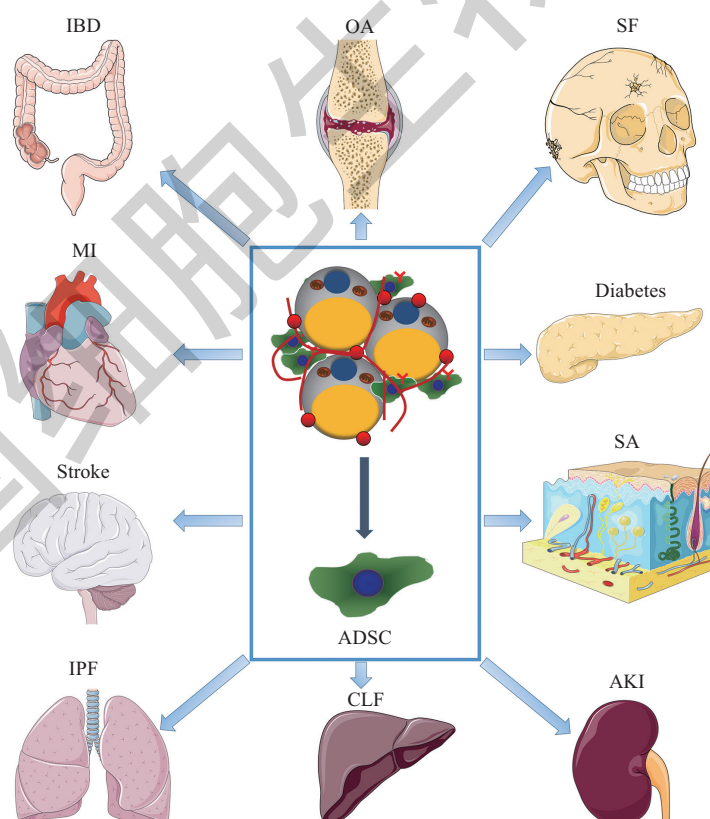
URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20190116.1228.002.html>

mesenchymal stem cells that possess the capacity for homing, immunomodulation, promotion of repair, and direct regeneration of damaged tissues. Furthermore, these cells can be easily obtained in large quantities from subcutaneous adipose tissue, allowing for an abundance of cells to be isolated relatively easily, which make them promising therapeutic candidates. ADSC were shown to improve clinical outcomes in inflammatory bowel disease, osteoarthritis, diabetes mellitus, heart disease, soft tissue regeneration and reconstruction after mastectomy and facial repair. A major challenge of using ADSC from human tissue lies in the variation between specimens harvested from different patients and the heterogeneous population within the stromal vascular fraction. This review aims at summarizing data regarding either ADSC cellular biology or ADSC based clinical trials and at discussing the possible future clinical translation of ADSC.

Keywords ADSC; stem cell therapy; clinical application

脂肪组织存在于所有的哺乳动物和部分非哺乳动物体内, 主要分布在皮下组织、腹膜内区域以及多种重要器官表面。1970年, 科学家们首次描述并提出“脂肪前体细胞”(preadipocyte)的概念; 1975年, Green等^[1]从人体组织中分离得到脂肪前体细胞; 2001年, Zuk等^[2]首次在体外验证了脂肪干细胞的多潜能性。从此, 脂肪源性干细胞(adipose derived

stem cells, ADSC)被认为是一类来源于脂肪组织的间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC), 具有自我更新与多种分化潜能, 通过分离培养可以在体外稳定增殖, 在特定的诱导条件下, 可以被分化诱导为脂肪细胞、成骨细胞、软骨细胞、神经细胞等。本文就脂肪干细胞的细胞特性进行总结, 并对其在临床前研究和临床研究进行综述(图1)。



IBD: 炎症性肠病; SF: 颅骨骨折; OA: 骨关节炎; SA: 皮肤老化; MI: 心肌梗死; CLF: 慢性肝衰竭; IPF: 特发性肺纤维化; AKI: 急性肾衰竭。
IBD: inflammatory bowel disease; SF: skull fracture; OA: osteoarthritis; SA: skin aging; MI: myocardial infarction; CLF: chronic liver failure; IPF: idiopathic pulmonary fibrosis; AKI: acute kidney injury.

图1 脂肪干细胞的临床研究

Fig.1 Role of ADSC in clinical application

1 脂肪干细胞的细胞特性

1.1 脂肪干细胞

脂肪组织除了含有成熟的脂肪细胞, 还包含大量的脂肪干细胞、血管相关细胞、神经相关细胞以及免疫细胞^[3]。脂肪组织通过胶原酶消化离心后得到的血管基质成分(stromal vascular fraction, SVF)是一群混合细胞, 包括脂肪干细胞、内皮细胞、免疫细胞等。SVF贴壁培养后得到的细胞称为脂肪干细胞(adipose stem cells, ASC), 与SVF均属于脂肪来源的干细胞(adipose derived stem cells, ADSC)。这两种细胞成分均可用于疾病治疗, 但哪种效果更佳, 目前并没有定论。一些临床前实验数据显示, 在自身免疫性疾病、软骨损伤修复方面, 新鲜分离的SVF的治疗效果优于培养后的ASC^[4-6]。其原因可能是: 一方面, SVF保持了干细胞的天然属性, 没有后期外源因子的刺激; 另一方面, SVF中包含大量的内皮细胞和免疫细胞, 促进了血管的生长、抑制了损伤部位的炎症反应。

通过大量的临床前及临床研究, 科学家们发现, ADSC可用于治疗多种人体疾病。目前, ADSC主要用于治疗临床上还没有足够治疗方法的疾病, 包括缺血性中风、多发性硬化、心肌缺血、慢性障碍性肺损伤、特发性肺间质纤维化、慢性肝损伤、急性肾损伤、慢性皮肤损伤和神经胶质瘤。ADSC还可用于治疗一些目前临床上难治性疾病, 如溃疡性结肠炎和骨关节炎。开发脂肪干细胞的临床应用, 可以减少多种疾病及并发症的发生, 降低相关疾病致残率以及病患的住院治疗费用, 对社会发展和人类

健康具有重要的意义。

1.2 脂肪干细胞的分离和培养方案

最经典的提取脂肪干细胞的方法来源于匹兹堡大学的脂肪干细胞中心^[7-8]。首先将手术中取得的废弃脂肪组织用剪刀剪碎(抽脂手术中取得的标本不需要这个步骤); 清洗后用0.075%的胶原酶在37℃恒温水浴中消化组织片段; 25~30 min后, 在4℃条件下, 转速1 000 r/min离心10 min, 吸走上层成熟的脂肪细胞, 下层细胞用红细胞裂解液悬浮吹打; 通过100 mm的尼龙网过滤清洗后, 获得血管基质成分SVF。SVF由不同的细胞群组成, 包括成纤维细胞、血管内皮细胞、外周血细胞及前脂肪细胞等, 可直接用于细胞培养或功能检测。将SVF在控制培养基(DMEM/F12、10% FBS、1%抗生素/抗真菌溶液)、37℃、5%的CO₂中孵育过夜, 孵育后, 用PBS充分洗涤平板以除去残留的非黏附红细胞, 其后所得的细胞群即为脂肪干细胞ASC。

1.3 脂肪干细胞的表面标记蛋白

值得注意的是, SVF和ASC都不是均一的细胞群。通过流式细胞仪检测细胞表面分子特异性蛋白发现, SVF和ASC中存在多种细胞类型^[9-10]。多个实验室将脂肪干细胞和骨髓干细胞进行直接比较, 发现在免疫标记物方面, 两者有90%的相似度。差异性表面标记蛋白见表1^[11]。其中, 刚分离出来的SVF表达CD34, 但在SVF体外培养过程中CD34逐渐减少; 而骨髓来源的MSC则不表达CD34。Li等^[12]将SVF分成了4个亚群: CD31⁺/CD34⁻代表成熟的内皮细胞, 表达内皮细胞特异性蛋白CD31, 但是缺少前体

表1 分化抗原簇的比较
Table 1 Cluster of differentiation

分化抗原CD Differentiation antigen CD	脂肪干细胞 Adipose-derived stem cells	骨髓干细胞 Bone marrow-derived stem cells
CD11a	-	+
CD11b	-	+
CD11c	-	+
CD16	-	+
CD18	-	+
CD34	+	-
CD50	-	+
CD56	-	+
CD104	-	+
CD117	-	+

-代表比例<10%, +代表比例>30%。

- means the percentage low of 10%, + means the percentage high of 30%.

细胞的特异性蛋白CD34; CD31⁺/CD34⁺代表内皮干细胞; CD31⁻/CD34⁺代表脂肪干细胞; CD31⁻/CD34⁻/CD90⁺/CD146⁺被称为周细胞, 定位在内皮细胞的周围^[13]。与骨髓来源的MSC相一致的是, ADSC也不表达II型组织相容性复合体(major histocompatibility complex-II, MHC-II)抑制外周血液中单核细胞的激活, 提示其在抑制免疫反应方面发挥重要的作用^[14]。

1.5 脂肪干细胞的作用原理

在机体发生组织损伤的时候, 间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)会自动迁移到损伤部位。在外界刺激的情况下, 少量细胞发育分化为健康的受损细胞。最重要的是, 分泌多种细胞因子, 发挥免疫调节的功能, 维持机体的稳态^[15-16]。ADSC分泌丰富的生长因子和细胞因子, 以旁分泌的形式促进血管生成和细胞存活, 为组织再生提供支持。ADSC还可以分泌血管生成因子和抗凋亡因子, 如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF), 增强了动物缺血后肢血管生成^[17]。FGF2与人源ADSC联合使用, 能够提高移植细胞的存活率, 改善旁分泌血管生成因子的分泌, 增强ADSC移植的治疗血管生成效果^[18]。最近的一项研究表明, ADSC可以通过分泌白介素-6(interleukin-6, IL-6), 刺激血管生成保护皮瓣, 治疗缺血/再灌注损伤^[19]。ADSC分泌的外泌体可以减少炎症因子的表达, 减少炎症, 从而帮助伤口愈合, 促进血管生成^[20]。同时, 由于MSC缺少2型主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC), 低表达1型主要组织相容性复合体, 所以异体提供的MSC仅产生极少的免疫排斥反应^[21]。

2 脂肪干细胞在人类疾病中的研究

2.1 炎症性肠病

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种特发性肠道炎症性疾病, 目前在医学上还没有根治办法。在IBD的发病中, 肠道黏膜免疫系统异常反应所导致的炎症反应起重要作用。2005年, 科学家对4名IBD患者注射自身的脂肪干细胞, 8周后随访发现, 75%的患者肠道瘘管得到明显的康复^[22]。进一步对24名IBD患者注射 2×10^7 ADSC, 12周后未痊愈患者接受第二次注射 4×10^7 ADSC, 24周后检测发现, 56%的患者瘘管闭合, MRI检测病变部位没有液体

漏出^[23]。在III期临床的双盲实验中, 对212名IBD患者进行瘘管清除术和串线置换术, 随后随机分成两组, 分别注射ADSC和安慰剂, 24周后检测发现, 注射ADSC组50%的患者病情得到恢复, 注射安慰剂组34%的患者病情得到恢复^[24]。最近, 对131名IBD患者展开为期52周的临床研究, 以验证ADSC的长期有效性, 研究结果表明, 治疗有效性与之前24周的结果相同, 且注射ADSC组的治疗效果比对照组更优(56.3% ADSC vs 38.6% placebo)^[25]。目前在多项人群研究中发现, ADSC能够缓解严重性IBD的临床症状, 促进组织性修复。针对使用抗生素、免疫调节剂和手术均无法完成治疗的IBD患者, 在患者肠道瘘管内注射ADSC, 可以加速瘘管的闭合, 加快临床症状的缓解。

2.2 骨关节炎

间充质干细胞作为一种多能干细胞, 能够分化为中胚层的细胞, 包括软骨细胞、成骨细胞和脂肪细胞等^[26-27]。MSC已被证实可以分泌多种生长因子, 包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF2)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)和胰岛素样生长因子1(insulin like growth factor 1, IGF1)。这些生长因子在MSC的增殖和软骨分化过程中起着重要的作用。因此, MSC被推荐用于软骨损伤的细胞治疗。ADSC作为MSC的一类, 报道显示, 同样具有分化为软骨、骨以及肌肉的能力。研究表明, 皮下脂肪的SVF注射治疗能够减少OA的临床症状^[28-29]。2011年, Pak等^[30]使用SVF, 联合富含血小板的血浆(platelet rich plasma, PRP)和透明质酸(hyaluronic acid, HA)成功治疗了2名膝关节OA患者, 磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)结果显示患者软骨样组织再生。近年来开展的临床实验, 大多数是将抽脂手术获得的腹部皮下和臀部皮下的SVF, 直接注射到病变的膝关节腔中, 90%的骨关节炎患者描述在注射后疼痛感缓解、行动能力改善, 但Fodor等^[31]和Hurley等^[32]报道, 从影像学观察, 并没有明显的差异性。

2.3 骨修复

目前, 自体与异体骨移植是治疗先天性缺陷、感染和创伤等引起的骨缺损的主要临床手段, 但可能存在术后疼痛、感染和免疫排斥等多种不利因素^[33]。这促使人们寻找具有成骨潜能的骨代替

物,以解决骨移植可能造成的多种术后问题^[34-35]。ADSC具有在低氧条件下生存的能力,能够分泌包括血管内皮生长因子(VEGF)、血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)以及肝细胞生长因子(HGF)在内的多种生长因子,诱导血管生成^[17,36]。ADSC旁分泌作用产生的核因子- κ B配体受体激活因子(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)、巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony stimulating factor, M-CSF)、BMP-4(bone morphogenetic protein 4)、细胞外基质蛋白(fibronectin, FN)、I型胶原(collagen I)等都在骨重塑中发挥了重要作用。因此,ADSC是可以替代骨进行骨损伤移植治疗的良好选择。目前,ADSC用于骨修复主要是与作为生物支架的生物材料联合使用。Mesimaki等^[37]将ADSC与 β -三磷酸钙(β -three calcium phosphate, β -TCP)、骨形成蛋白2(bone morphogenetic protein 2, BMP2)联合使用,重建由于角膜囊肿切除而导致的上颌缺损,临床实验显示,患者术后愈合顺利。在另一项ADSC用于骨修复的临床实验中,研究人员成功证实,自体ADSC与 β -TCP颗粒联合使用,可以修复患者的颅骨缺损^[37]。Sandor等^[38]的临床实验中,23名患者的自体ADSC接种于生物支架中,并结合BMP2,制备了可用于异位骨形成及微血管移位的重组组织,植入人体后结果显示,23名患者中有20名成功重建颌骨。Sandor等^[36]的另一项临床实验中,应用自体骨移植和重建钢板治疗大的下颌骨切除缺损,与以前的报告不同,采用1步原位骨形成,不需要异位骨形成步骤,从患者体内分离得到ADSC,体外扩增并分析成骨分化能力,并接种到 β -TCP生物支架,重建10个月后植入植骨部位,收获骨芯。细胞存活与细胞表面标志物的组织学检查和体外分析显示,骨缺损部位完成了修复。

2.4 心血管疾病

在治疗动脉粥样硬化中,ADSC可以通过分泌多种生长因子促进新血管的生成^[17]。研究表明,在大鼠心肌梗死模型中联合注射脂肪源性干细胞(ADSC)和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF),可以显著增加小动脉的数量,减少梗死面积,减弱心室重构,改善心功能^[39]。在急性心肌梗死的临床动物模型中,ADSC可以通过抗凋亡、免疫调节和旁分泌促血管生成因子等作用,修复心肌细胞,并刺激梗死边缘区新生血管,起到治疗作用^[40]。ADSC在

心血管方面开展的第一项临床项目是向ST段抬高急性心肌梗死患者的冠状动脉内注射 $2 \times 10^5 \sim 4 \times 10^5$ 个脂肪干细胞,6个月后检查发现,患者血管新生增加、心肌功能增强、心脏内疤痕减少^[40]。随后,Henry等^[41]针对严重的慢性心肌梗死患者,在心肌内注射ADSC,结果显示,患者心肌功能明显改善,阻塞部位的血液流动得到提升。这些结果表明,ADSC可以用于改善心肌血流、减少栓塞体积、促进心肌功能。

2.5 糖尿病

糖尿病是一种代谢疾病,其特点是胰岛素或胰岛素抵抗的绝对或相对缺乏,从而表现为一系列的临床症状^[42]。细胞治疗已经用于糖尿病的治疗,脂肪干细胞体外可以分化产生功能性胰岛素生成细胞(insulin producing cells, IPCs),调节免疫功能障碍,并在动物模型中恢复B细胞功能^[43]。许多研究表明,ADSC可以用于治疗糖尿病及其并发症^[44-45]。胰腺部分切除术后胰腺的胰腺提取液中含有引起胰岛细胞新生的因素,用此种胰腺提取液处理hASC后,胰腺发育有关的基因表达增加,具有分化为胰腺谱系的可能^[46]。ADSC与胰岛细胞共培养增强了糖尿病小鼠的胰岛移植功能,ADSC的存在有效改善了胰岛的功能,同时抑制细胞凋亡,并支持在胰岛B细胞组织内细胞间的更好的相互作用^[47]。在人体实验中,将脂肪来源具有胰岛素分泌功能的间充质干细胞与骨髓来源造血干细胞联合用于I型糖尿病患者治疗,对患者的血糖、糖化血红蛋白、血清C-肽等指标进行了24个月的监测,结果显示,血糖与糖化血红蛋白均呈现下降趋势,血清C-肽含量上升,这说明,ADSC具有治疗I型糖尿病的潜力^[48]。一项II型糖尿病患者的临床实验结果显示,相较于常规治疗,ADSC联合常规治疗能在很好控制地血糖的基础上,增强胰腺 β 细胞的分泌功能,降低患者胰岛素用量^[49]。在治疗糖尿病肾病中,ADSC的自体移植能够减少病变的病理改变,抑制糖尿病大鼠肾组织中促炎性细胞因子的表达,改善代谢紊乱症状和糖尿病引起的肾损害^[44]。

2.6 神经系统

多项研究表明,中风后的脑损伤会同时导致神经缺失及脑可塑性急剧下降。新型的中风治疗方法应该不仅能够恢复缺失的神经元,还能增强其他神经相关活动,如轴突出芽、髓鞘再生和血管再生。

干细胞的自我更新和多向分化的潜能,使其成为治疗中风后脑损伤的良好选择。而相较于其他种类干细胞,ADSC具有容易获取、衰亡率低以及自我更新快等优点,因此,ADSC治疗中风显示出巨大的潜力。已经有研究显示,ADSC在中风发生后可以分泌多种营养因子,参与中风后脑功能的改善,如脑源性神经营养因子、胰岛素样生长因子、血管内皮生长因子等^[50]。大脑中动脉闭塞小鼠(middle cerebral artery occlusion mouse, MCAO)实验研究显示, hADSC治疗可以使大脑动脉梗死面积减小,老鼠的记忆和空间学习能力显著提高^[50]。从当归中分离出来的藁本内酯,对神经元有保护作用,能够抑制炎症。研究证明,用藁本内酯预处理后的ADSC治疗中风效果优于没有用藁本内酯预处理的ADSC^[51]。有报道显示, *netrin-1*及其受体参与调控多种过程,包括轴突生长和分支、神经元存活和迁移、发育和治疗性血管生成等^[52]。在大鼠短暂性MCAO模型中,动脉内移植ADSC可能是通过上调*netrin-1*及其受体DCC参与了梗死周围皮层神经元和血管网络的重构,进而改善神经系统的恢复^[53]。研究表明,ADSC能够在多种生长因子的诱导下分化为神经球^[54-55],这些神经球可以被诱导成神经元样的细胞。ADSC也可以被诱导分化为类施旺细胞及类神经元样细胞,修复大脑受损伤区域的神经^[54]。Lopatina等^[56]的研究表明,ADSC能够通过分泌脑衍生神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)激活神经芽生长,促进周围神经的修复;ADSC还能够产生神经营养因子和髓鞘成分。研究表明,ADSC诱导分化为施旺细胞,植入合成导管后,能够下调背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)神经支配神经元凋亡基因的表达^[57]。

2.7 整形美容

脂肪干细胞的自我更新和多向分化的特性,使其成为自体脂肪移植进行美容和整容的热门选择。已有研究证实,ADSC能够分泌多种细胞因子,产生药理作用^[50,56]。Kim等^[58]用ADSC的条件培养基处理黑色素瘤B16细胞发现,ADSC可以通过旁分泌下调酪氨酸酶和酪氨酸酶相关蛋白1的表达,抑制黑色素合成,产生美白效果。ADSC能够分泌多种具有抗氧化作用的细胞因子,如SOD(superoxide dismutase)、TGF- β 、FGF。体外细胞实验显示,ADSC具有强大的抗氧化活性,通过减少凋亡细胞,保护人真皮成纤维细胞(human dermal fibroblasts, HDF)免受氧化损

伤^[59]。在抗皮肤老化方面,已有研究发现,ADSC能够通过增加胶原的表达及UVB(ultraviolet radiation b)诱导的HDF凋亡,实现抗皱功效,人类实验中能够逆转皮肤老化^[60-61]。为了克服自体脂肪注射的缺点,科学家们开发了细胞辅助脂转移(cell assisted lipotransfer, CAL)策略,在用ADSC治疗因狼疮或Parry-Romberg综合征引起的面部脂肪萎缩患者时,所有患者的面部均得到改善,CAL组的临床改善评分更好^[62]。

2.8 先天性肺纤维化

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一类致命的纤维化慢性肺疾病。由于缺少疾病发生机理及分子机制的研究,目前IPF没有有效的治疗方案,临床医生多采用能够抑制多种致病途径的药物治疗方案,包括吡非尼酮^[52]和酪氨酸激酶抑制剂^[63],而这些药物可能会产生严重的副作用。已有一些临床试验结果显示,成人干细胞在治疗IPF在内的慢性肺部疾病中具有显著效果^[64-66]。在一项IPF患者的I期临床实验中,支气管内注射自体脂肪源性间质细胞——SVF细胞,有助于维持运动能力和6分钟步行试验(six minute walking test, 6MWT),同时防止呼吸困难恶化^[67]。Reddy等^[68]研究结果显示,在Bleomycin诱导的肺纤维化中,ADSC能显著提高实验动物生存率,降低器官重量和胶原沉积,且ADSC的早期治疗效果优于IPF的临床治疗药物吡非尼酮。ADSC的旁分泌作用抑制炎症反应,氧化应激及促纤维化基因的表达都在治疗IPF中发挥了重要作用^[68-69]。

2.9 慢性肝损伤

已有研究表明,将ADSC用于包括肝硬化等慢性肝病的治疗,能够取得一定的治疗效果^[70-72]。在最近的一项临床实验中,以新近分离的自体脂肪组织源性间质干细胞细胞(ADSC)对4名肝硬化患者进行治疗,在注射ADSC后的一个月研究期间,未出现严重不良反应事件,血清白蛋白浓度在此期间保持或改善,血清中与肝再生相关肝细胞生长因子(HGF)与白细胞介素6表达增加,说明ADSC可以成为肝硬化治疗的可靠选择^[71]。动物实验也显示,ADSC的注射能恢复白蛋白在肝实质细胞中的表达,并改善小鼠肝硬化非酒精性脂肪肝炎模型的纤维化,减少炎症发生,恢复终末期肝硬化小鼠的肝功能^[73]。ADSC对于慢性肝损伤的治疗作用,主要是通过旁分泌产

生促进肝再生细胞因子的表达、抑制炎症反应、减少细胞自噬等方面来实现的^[72-74]。

2.10 急性肾衰竭

已有研究报道, ADSC在急性肾衰竭(acute kidney injury, AKI)模型中具有肾保护作用, 能够降低生物体内肌酐、尿素氮等肾脏损伤的标志物^[75-77]。抽脂法提取的SVF注入急性肾衰竭大鼠体内, 能够减轻肾小管损伤, 提高皮质血流速度, 显著改善肾功能^[78]。ADSC处理缺血性急性肾衰竭的大鼠, 肾动脉内和静脉注射均能够降低血尿素氮和肌酐水平, 挽救急性肾衰竭^[76]。ADSC移植具有抗氧化和抗炎作用, 可减少细胞凋亡, 促进肾小管细胞的增殖^[76]。两项临床前研究显示, ADSC治疗可以将缺血再灌注诱导AKI存活率由50%提升到100%, cisplatin诱导的AKI存活率由0提升至20%^[78-79]。在一项涉及28名动脉粥样硬化性肾血管病患者的临床研究中, 利用自体脂肪干细胞经动脉注射到体内。3个月后复查发现, 注射干细胞组并无不良反应, 而且可以降低肾脏损伤, 提高急性肾损伤的存活率^[80]。

2.11 中国脂肪干细胞的临床应用

目前在国家卫生健康委员会备案的临床研究项目有3个, 分别是: 评价异体脂肪来源间充质祖细胞治疗膝骨关节炎安全性和有效性的临床研究(上海交通大学医学院附属仁济医院)、脂肪间充质干细胞治疗中重度溃疡性结肠炎有效性及安全性的I/II期随机对照临床研究(聊城市人民医院)、卡泊三醇加PSORI-COM1(银屑灵优化方)联合脂肪原始间充质干细胞治疗中重度寻常型银屑病的随机双盲对照试验(广东省中医院)。目前研究工作正在进行过程中, 还未有公开发表的数据。

3 脂肪干细胞应用的挑战与展望

目前用于临床实验的脂肪组织主要通过抽脂手术获得, 直接分离得到SVF或者培养扩增后得到ASC, 再将这群混合细胞注射到病变部位。除了取材和注射过程的疼痛感以外, 几乎没有治疗相关的副作用发生。干细胞治疗的最大隐患就是成瘤作用, 然而到目前为止, 没有看到1名患者出现这种现象, 可以说明脂肪干细胞的治疗风险极小。脂肪干细胞治疗不仅是安全可靠的, 同时对组织损伤修复具有良好的效果。移植ADSC以后, 脂肪干细胞会自动迁移到损伤组织中, 所以它们的修复效果是局部作用。

然而, 大多数的实验数据证明, ADSC的治疗效果主要通过旁分泌发挥作用。如果能够找到ADSC具体分泌的是何种物质, 那么对疾病的治疗具有重大的意义。

何为优质的ADSC, 如何挑选优质的ADSC? 目前大多数的临床研究利用的是自身的SVF或者ASC。通过自身抽脂获得ADSC需要大量的时间, 在某些急性疾病的治疗过程中很难进行应用。其次, 自身的ADSC质量参差不齐, 有效性很难控制。有临床前研究报道, 从年老的供体中获得的ASC, 其治疗肺部纤维化和心肌缺血的效果不佳^[69,81]。从肥胖或多发性肿块等由慢性炎性的供体中获得的脂肪干细胞在免疫调节方面的作用也有限^[82-83]。目前的临床研究发现, 自体 and 异体的脂肪干细胞都发挥了很好的治疗效果, 并无排斥反应^[84]。在骨关节炎的临床研究中, 多采用自体脂肪干细胞^[85]。在炎症性肠炎的III期临床研究中用了异体的脂肪干细胞药物Cx601, 也取得了显著的治疗效果, 其原因可能是异体的脂肪干细胞发挥了重要的免疫调控功能: 分泌吲哚胺2,3双加氧酶抑制T细胞的功能, 促进Treg细胞的活性和增殖; 同时抑制促炎因子, 上调抗炎因子^[24-25]。所以需要进一步去研究异体的脂肪干细胞适用于治疗哪些疾病, 哪些人群适合用自身的脂肪干细胞。

在解决了优质脂肪干细胞的来源后, 更多的工作应该集中针对不同疾病的理想注射方法、计量和有效时间。比如在心肌缺血的临床前研究中, ADSC通常是直接注射到梗死旁部位, 通过浸润到损伤部位发挥作用。然而, 这种注射方式在临床上是不可取的, 会引起心动过缓或心律不齐^[86]。ADSC治疗多发性硬块的临床前研究也取得了很好的效果, 但在临床上, 多发性硬块早期并不会产生症状, ADSC对于发展迅速的多发性硬块是否有作用, 还需要进行深入思考和研究。

目前, 脂肪干细胞对多种疾病的治疗作用, 仅有少数案例的报道^[25,32,80,86]。已有随机双盲对照临床研究的数据只包括溃疡性结肠炎、骨关节炎、慢性心肌缺血和急性缺血性中风。距离脂肪干细胞全面进入临床应用还有漫长的路需要去探索。

参考文献 (References)

- 1 Green H, Kehinde O. An established preadipose cell line and

- its differentiation in culture II. Factors affecting the adipose conversion. *Cell* 1975; 5: 19-27.
- 2 Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, *et al.* Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 2001; 7(2): 211-28.
- 3 Esteve Ràfols M. Adipose tissue: cell heterogeneity and functional diversity. *Endocrinología y nutrición: organo de la Sociedad Espanola de Endocrinología y Nutrición* 2014; 61: 100.
- 4 Jurgens WJ, Kroeze RJ, Zandieh-Doulabi B, van Dijk A, Renders GA, Smit TH, *et al.* One-step surgical procedure for the treatment of osteochondral defects with adipose-derived stem cells in a caprine knee defect: a pilot study. *Bio Research Open Access* 2013; 2(4): 315-25.
- 5 Gimble JM, Bunnell BA. Administration of murine stromal vascular fraction ameliorates chronic experimental autoimmune encephalomyelitis. *Stem Cell Transl Med* 2013; 2(10): 789-96.
- 6 Camila M, Maiele DS, Isabel S, da Silva AS, de Macedo Braga L, Camassola M, *et al.* Acupoint injection of autologous stromal vascular fraction and allogeneic adipose-derived stem cells to treat hip dysplasia in dogs. *Stem Cells Int* 2014; 2014: 1-6.
- 7 Aksu AE, Rubin JP, Dudas JR, Marra KG. Role of gender and anatomical region on induction of osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells. *Ann Plast Surg* 2008; 60(3): 306-22.
- 8 Schipper BM, Marra KG, Zhang W, Donnenberg AD, Rubin JP. Regional anatomic and age effects on cell function of human adipose-derived stem cells. *Ann Plast Surg* 2008; 60(5): 538-44.
- 9 Nekanti U, Dastidar S, Venugopal P, Totey S, Ta M. Increased proliferation and analysis of differential gene expression in human Wharton's Jelly-derived mesenchymal stromal cells under hypoxia. *Int J Biol Sci* 2010; 6(5): 499-512.
- 10 Grayson WL, Zhao F, Izadpanah R, Bunnell B, Ma T. Effects of hypoxia on human mesenchymal stem cell expansion and plasticity in 3D constructs. *J Cell Physiol* 2006; 207(2): 331-9.
- 11 De Francesco F, Ricci G, D'Andrea F, Nicoletti GF, Ferraro GA. Human adipose stem cells: from bench to bedside. *Tissue Eng Part B Rev* 2015; 21(6): 572-84.
- 12 Li H, Zimmerlin L, Marra KG, Donnenberg VS, Donnenberg AD, Rubin JP. Adipogenic potential of adipose stem cell subpopulations. *Plast Reconstr Surg* 2011; 128(3): 663-72.
- 13 D'Ippolito G, Diabira S, Howard GA, Roos BA, Schiller PC. Low oxygen tension inhibits osteogenic differentiation and enhances stemness of human MIAMI cells. *Bone* 2006; 39(3): 513-22.
- 14 Philips BJ, Marra KG, Rubin JP. Adipose stem cell-based soft tissue regeneration. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12(2): 155-63.
- 15 Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2008; 8(9): 726-36.
- 16 Bateman ME, Strong AL, Gimble JM, Bunnell BA. Concise review: using fat to fight disease: a systematic review of non-homologous adipose-derived stromal/stem cell therapies. *Stem Cells* 2018; 36(9): 1311-28.
- 17 Rehman J, Traktuev D, Li J, Merfeld-Clauss S, Temm-Grove CJ, Bovenkerk JE, *et al.* Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells. *Circulation* 2004; 109(10): 1292-8.
- 18 Bhang SH, Cho S, Lim JM, Kang JM, Lee TJ, Yang HS, *et al.* Locally delivered growth factor enhances the angiogenic efficacy of adipose-derived stromal cells transplanted to ischemic limbs. *Stem Cells* 2009; 27(10): 1976-86.
- 19 Pu C, Liu C, Liang C, Yen YH, Chen SH, Jiang-Shieh YF, *et al.* Adipose-derived stem cells protect skin flaps against ischemia/reperfusion injury via IL-6 expression. *J Invest Dermatol* 2017; 137(6): 1353-62.
- 20 Li X, Xie X, Lian W, Shi R, Han S, Zhang H, *et al.* Exosomes from adipose-derived stem cells overexpressing Nrf2 accelerate cutaneous wound healing by promoting vascularization in a diabetic foot ulcer rat model. *Exp Mol Med* 2018; 50(4): 29.
- 21 Mizuno H, Tobita M, Ogawa R. Chapter 32-adipose-derived stem cells in regenerative medicine. in: Legato MJ, ed. *Principles of Gender-Specific Medicine (Third Edition)*. San Diego: Academic Press, 2017: 459-79.
- 22 García-Olmo D, García-Arranz M, Herreros D, Pascual I, Peiro C, Rodríguez-Montes JA. A phase I clinical trial of the treatment of Crohn's fistula by adipose mesenchymal stem cell transplantation. *Dis Colon Rectum* 2005; 48(7): 1416-23.
- 23 de la Portilla F, Alba F, García-Olmo D, Herreras JM, González FX, Galindo A. Expanded allogeneic adipose-derived stem cells (eASCs) for the treatment of complex perianal fistula in Crohn's disease: results from a multicenter phase I/IIa clinical trial. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28(3): 313-23.
- 24 Panés J, García-Olmo D, Van Assche G. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet* 2016; 388(10051): 1281-90.
- 25 Panés J, García-Olmo D, Van Assche G. Long-term efficacy and safety of stem cell therapy (Cx601) for complex perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2018; 154(5): 1334-42.
- 26 Dominici M, Le Blanc K, Mueller I. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006; 8(4): 315-7.
- 27 Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284(5411): 143-7.
- 28 Toghraie F, Razmkhah M, Gholipour MA. Scaffold-free adipose-derived stem cells (ASCs) improve experimentally induced osteoarthritis in rabbits. *Arch Iran Med* 2012; 15(8): 495-9.
- 29 Tang Y, Pan Z, Zou Y. A comparative assessment of adipose-derived stem cells from subcutaneous and visceral fat as a potential cell source for knee osteoarthritis treatment. *J Cell Mol Med* 2017; 21(9): 2153-62.
- 30 Pak J. Regeneration of human bones in hip osteonecrosis and human cartilage in knee osteoarthritis with autologous adipose-tissue-derived stem cells: a case series. *J Med Case Rep* 2011; 5: 296.
- 31 Fodor PB, Paulseth SG. Adipose derived stromal cell (ADSC) injections for pain management of osteoarthritis in the human knee joint. *Aesthet Surg J* 2016; 36(2): 229-36.
- 32 Hurley ET, Yasui Y, Gianakos AL. Limited evidence for adipose-derived stem cell therapy on the treatment of osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2018; 26(11): 3499-507.
- 33 De Long WG Jr, Einhorn TA, Koval K, McKee M, Smith W,

- Sanders R, Watson T. Bone grafts and bone graft substitutes in orthopaedic trauma surgery. A critical analysis. *TJ Bone Joint Surg Am* 2007; 89(3): 649.
- 34 Paduano F, Marrelli M, Amantea M, Rengo C, Rengo S, Goldberg M, *et al.* Adipose tissue as a strategic source of mesenchymal stem cells in Bone Regeneration: A topical review on the most promising craniomaxillofacial applications. *Int J Mol Sci* 2017; 18(10): 2140.
 - 35 Smith EL, Kanczler JM, Gothard D, Roberts CA, Wells JA2, White LJ, *et al.* Evaluation of skeletal tissue repair, Part 1: Assessment of novel growth-factor-releasing hydrogels in an *ex vivo* chick femur defect model. *Acta Biomater* 2014; 10(10): 4186-96.
 - 36 Sándor GK, Tuovinen VJ, Wolff J, Patrikoski M, Jokinen J, Nieminen E, *et al.* Adipose stem cell tissue-engineered construct used to treat large anterior mandibular defect: a case report and review of the clinical application of good manufacturing practice-level adipose stem cells for bone regeneration. *J Oral Maxillofac Surg* 2013; 71(5): 938-50.
 - 37 Mesimäki K, Lindroos B, Törnwall J, Mauno J, Lindqvist C, Kontio R, *et al.* Novel maxillary reconstruction with ectopic bone formation by GMP adipose stem cells. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009; 38(3): 201-9.
 - 38 Sándor GK. Tissue engineering of bone: Clinical observations with adipose-derived stem cells, resorbable scaffolds, and growth factors. *Ann Maxillofac Surg* 2012; 2(1): 8.
 - 39 Wang B1, Ma X, Zhao L, Zhou X, Ma Y, Sun H, *et al.* Injection of basic fibroblast growth factor together with adipose-derived stem cell transplantation: improved cardiac remodeling and function in myocardial infarction. *Clin Exp Med* 2016; 16(4): 539-50.
 - 40 Houtgraaf JH, den Dekker WK, van Dalen BM, Springeling T, de Jong R, van Geuns RJ, *et al.* First experience in humans using adipose tissue-derived regenerative cells in the treatment of patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(5): 539-40.
 - 41 Henry TD, Pepine CJ, Lambert CR, Traverse JH, Schatz R, Costa M, *et al.* The Athena trials: Autologous adipose-derived regenerative cells for refractory chronic myocardial ischemia with left ventricular dysfunction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017; 89(2): 169-77.
 - 42 Harding HP, Ron D. Endoplasmic reticulum stress and the development of diabetes: a review. *Diabetes* 2002; 51 Suppl 3: S455-61.
 - 43 Hori Y. Insulin-producing cells derived from stem/progenitor cells: therapeutic implications for diabetes mellitus. *Med Mol Morphol* 2009; 42(4): 195-200.
 - 44 Bai S. Autologous transplantation of adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorates streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats by inhibiting oxidative stress, pro-inflammatory cytokines and the p38 MAPK signaling pathway. *Int J Mol Med* 2012; 30(1): 85-92.
 - 45 Lin G, Wang G, Liu G, Yang LJ, Chang LJ, Lue TF, *et al.* Treatment of type 1 diabetes with adipose tissue-derived stem cells expressing pancreatic duodenal homeobox 1. *Stem Cells Dev* 2009; 18(10): 1399-406.
 - 46 Lee J, Han D, Kim S. *In vitro* differentiation of human adipose tissue-derived stem cells into cells with pancreatic phenotype by regenerating pancreas extract. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 375(4): 547-51.
 - 47 Jun Y, Kang AR, Lee JS, Park SJ, Lee DY, Moon SH, *et al.* Microchip-based engineering of super-pancreatic islets supported by adipose-derived stem cells. *Biomaterials* 2014; 35(17): 4815-26.
 - 48 Thakkar UG, Trivedi HL, Vanikar AV, Dave SD. Insulin-secreting adipose-derived mesenchymal stromal cells with bone marrow-derived hematopoietic stem cells from autologous and allogenic sources for type 1 diabetes mellitus. *Cytotherapy* 2015; 17(7): 940-7.
 - 49 张新, 周玉红, 白云. 自体脂肪干细胞移植治疗2型糖尿病的安全性及有效性. *中国医科大学学报* (Zhang Xin, Zhou Yuhong, Bai Yun. Efficacy and safety of autologous adipose-derived stem-cells Transplantation in Patients with type 2 diabetes mellitu. *Journal of China Medical University*) 2015; 44(12): 1137-41.
 - 50 Zhou F1, Gao S, Wang L, Sun C, Chen L, Yuan P, *et al.* Human adipose-derived stem cells partially rescue the stroke syndromes by promoting spatial learning and memory in mouse middle cerebral artery occlusion model. *Stem Cell Res Ther* 2015; 9(6): 92.
 - 51 Chi K, Fu RH, Huang YC, Chen SY, Lin SZ, Huang PC, *et al.* Therapeutic effect of ligustilide-stimulated adipose-derived stem cells in a mouse thromboembolic stroke model. *Cell Transplant* 2016; 25(2): 899-912.
 - 52 Dun X, Parkinson D. Role of Netrin-1 signaling in nerve regeneration. *Int J Mol Sci* 2017; 18(3): 491.
 - 53 Huang H, Lin F, Jiang J, Chen Y, Mei A, Zhu P. Effects of intra-arterial transplantation of adipose-derived stem cells on the expression of netrin-1 and its receptor DCC in the peri-infarct cortex after experimental stroke. *Stem Cell Res Ther* 2017; 108(1): 223.
 - 54 Cheng K, Kuo T, Kuo K, Hsiao C. Human adipose-derived stem cells: isolation, characterization and current application in regeneration medicine. *Methods Mol Biol* 2011; 3: 53-62.
 - 55 Bunnell BA, Flaat M, Gagliardi C, Patel B, Ripoll C. Adipose-derived stem cells: Isolation, expansion and differentiation. *Methods* 2008; 45(2): 115-20.
 - 56 Lopatina T, Kalinina N, Karagyaour M, Stambolsky D, Rubina K, Revischin A, *et al.* Adipose-derived stem cells stimulate regeneration of peripheral nerves: BDNF secreted by these cells promotes nerve healing and axon growth *de novo*. *PLoS One* 2011; 6(3): e17899.
 - 57 Reid AJ, Sun M, Wiberg M, Downes S, Terenghi G, Kingham PJ. Nerve repair with adipose-derived stem cells protects dorsal root ganglia neurons from apoptosis. *Neuroscience* 2011; 199(29): 515-22.
 - 58 Kim WS, Park SH, Ahn SJ, Kim HK, Park JS, Lee GY, *et al.* Whitening effect of adipose-derived stem cells: a critical role of TGF-beta 1. *Biol Pharm Bull* 2008; 31(4): 606-10.
 - 59 Kim W, Park B, Kim H, *et al.* Evidence supporting antioxidant action of adipose-derived stem cells: Protection of human dermal fibroblasts from oxidative stress. *J Dermatol Sci* 2008; 49(2): 133-42.
 - 60 Kim J, Jung M, Kim H, Kim Y, Choi E. Adipose-derived stem cells as a new therapeutic modality for ageing skin. *Exp Dermatol* 2011; 20(5): 383-7.
 - 61 Kim W, Park B, Park S, Kim H, Sung J. Antiwrinkle effect of adipose-derived stem cell: Activation of dermal fibroblast by se-

- cretory factors. *J Dermatol Sci* 2009; 53(2): 96-102.
- 62 Yoshimura K, Sato K, Aoi N, Kurita M, Inoue K, Suga H, *et al.* Cell-assisted lipotransfer for facial lipoatrophy: efficacy of clinical use of adipose-derived stem cells. *Dermatol Surg* 2008; 34(9): 1178-85.
- 63 Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, *et al.* Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 365(12): 1079-87.
- 64 Gharaee-Kermani M, Gyetko MR, Hu B, Phan SH. New insights into the pathogenesis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a potential role for stem cells in the lung parenchyma and implications for therapy. *Pharm Res* 2007; 24(5): 819-41.
- 65 Tzouvelekis A, Koliakos G, Ntoliou P, Baira I, Bouros E, Oikonomou A, *et al.* Stem cell therapy for idiopathic pulmonary fibrosis: a protocol proposal. *J Transl Med* 2011; 9(10): 182.
- 66 Toonkel RL, Hare JM, Matthay MA, Glassberg MK. Mesenchymal stem cells and idiopathic pulmonary fibrosis. Potential for clinical testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(2): 133-40.
- 67 Tzouvelekis A, Paspaliaris V, Koliakos G, Ntoliou P, Bouros E, Oikonomou A, *et al.* A prospective, non-randomized, no placebo-controlled, phase Ib clinical trial to study the safety of the adipose derived stromal cells-stromal vascular fraction in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Transl Med* 2013; 11: 171.
- 68 Reddy M, Fonseca L, Gowda S, Chougule B, Hari A, Totev S. Human adipose-derived mesenchymal stem cells attenuate early stage of bleomycin induced pulmonary fibrosis: comparison with pirfenidone. *Int J Stem Cells* 2016; 9(2): 192-206.
- 69 Tashiro J, Elliot SJ, Gerth DJ, Xia X, Pereira-Simon S, Choi R, *et al.* Therapeutic benefits of young, but not old, adipose-derived mesenchymal stem cells in a chronic mouse model of bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Transl Res* 2015; 166(6): 554-67.
- 70 Gad AM, Hassan WA, Fikry EM. Significant curative functions of the mesenchymal stem cells on methotrexate-induced kidney and liver injuries in rats. *J Biochem Mol Toxicol* 2017; doi: 10.1002/jbt.21919.
- 71 Sakai Y, Takamura M, Seki A, Sunagazaka H, Terashima T, Komura T, *et al.* Phase I clinical study of liver regenerative therapy for cirrhosis by intrahepatic arterial infusion of freshly isolated autologous adipose tissue-derived stromal/stem (regenerative) cell. *Regen Ther* 2017; 6: 52-64.
- 72 Okura H, Soeda M, Morita M, Fujita M, Naba K, Ito C, *et al.* Therapeutic potential of human adipose tissue-derived multilineage progenitor cells in liver fibrosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 456(4): 860-5.
- 73 Seki A, Sakai Y, Komura T, Nasti A, Yoshida K, Higashimoto M, *et al.* Adipose tissue-derived stem cells as a regenerative therapy for a mouse steatohepatitis-induced cirrhosis model. *Hepatology* 2013; 58(3): 1133-42.
- 74 Wang Y, Lian F, Li J, Fan W, Xu H, Yang X, *et al.* Adipose derived mesenchymal stem cells transplantation via portal vein improves microcirculation and ameliorates liver fibrosis induced by CCl₄ in rats. *J Transl Med* 2012; 10: 133.
- 75 Feng Z, Ting J, Alfonso Z, Strem BM, Fraser JK, Rutenberg J, *et al.* Fresh and cryopreserved, uncultured adipose tissue-derived stem and regenerative cells ameliorate ischemia-reperfusion-induced acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(12): 3874-84.
- 76 Shih Y, Lee P, Cheng H, Tsai C, Ma H, Tarng D. Adipose-derived stem cells exhibit antioxidative and antiapoptotic properties to rescue ischemic acute kidney injury in rats. *Plast Reconstr Surg* 2013; 132(6): 940e-51e.
- 77 YAO W, HU Q, MA Y. Human adipose-derived mesenchymal stem cells repair cisplatin-induced acute kidney injury through antiapoptotic pathways. *Exp Ther Med* 2015; 10(2): 468-76.
- 78 Yasuda K, Ozaki T, Saka Y, Yamamoto T, Gotoh M, Ito Y, *et al.* Autologous cell therapy for cisplatin-induced acute kidney injury by using non-expanded adipose tissue-derived cells. *Cytherapy* 2012; 14(9): 1089-100.
- 79 Kim JH, Park DJ, Yun JC, Jung MH, Yeo HD, Kim HJ, *et al.* Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells protect kidneys from cisplatin nephrotoxicity in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012; 302(9): F1141-50.
- 80 Saad A, Dietz AB, Herrmann SMS, Hickson LJ, Glockner JF, McKusick MA, *et al.* Autologous mesenchymal stem cells increase cortical perfusion in renovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(1): 2777-85.
- 81 Fan M, Chen W, Liu W, Du GQ, Jiang SL, Tian WC, *et al.* The effect of age on the efficacy of human mesenchymal stem cell transplantation after a myocardial infarction. *Rejuvenation Res* 2010; 13(4): 429-38.
- 82 Zhang X, Bowles AC, Semon JA, Scruggs BA, Zhang S, Strong AL, *et al.* Transplantation of autologous adipose stem cells lacks therapeutic efficacy in the experimental autoimmune encephalomyelitis model. *PLoS One* 2014; 9(1): e85007.
- 83 Strong AL, Bowles AC, Wise RM, Morand JP, Dutreil MF, Gimble JM, *et al.* Human adipose stromal/stem cells from obese donors show reduced efficacy in halting disease progression in the experimental autoimmune encephalomyelitis model of multiple sclerosis. *Stem Cells* 2016; 34(3): 614-26.
- 84 Rigol M, Solanes N, Roura S, Roqué M, Novensà L, Dantas AP, *et al.* Allogeneic adipose stem cell therapy in acute myocardial infarction. *Eur J Clin Invest* 2014; 44(1): 83-92.
- 85 Damia E, Chicharro D, Lopez S, Cuervo B, Rubio M, Sopena JJ, *et al.* Adipose-derived mesenchymal stem cells: are they a good therapeutic strategy for osteoarthritis? *Int J Mol Sci* 2018; 19(7): 1926.
- 86 Comella K, Parcerro J, Bansal H, Perez J, Lopez J, Agrawal A, *et al.* Effects of the intramyocardial implantation of stromal vascular fraction in patients with chronic ischemic cardiomyopathy. *J Transl Med* 2016; 14(1): 158.