

# 脂肪间充质干细胞在皮肤创伤修复中的研究进展



汤沈力<sup>1,2</sup>, 谭秋雯<sup>1,2</sup>, 周宇婷<sup>1,2</sup>, 吕青<sup>1</sup>

1. 四川大学华西医院甲状腺乳腺外科(成都 610041)

2. 四川大学华西医院再生医学研究中心 干细胞与组织工程研究室(成都 610041)

**【摘要】** 目的 综述脂肪间充质干细胞(adipose-derived stem cells, ADSCs)在皮肤创伤修复中的研究进展。方法 广泛查阅近年来将ADSCs应用于皮肤创伤修复的相关文献,对ADSCs进行皮肤创伤修复的体外、体内及临床研究治疗效果、可能机制、最新应用技术进行综述。结果 体外、体内及临床研究均证实,ADSCs主要通过直接分化为皮肤创伤修复所需的靶细胞和间接旁分泌作用促进多种皮肤创伤修复所需细胞系的增殖与迁移来实现促进修复的作用。新兴支架材料、细胞膜片技术可进一步提高ADSCs促进创面愈合的能力。结论 ADSCs促进皮肤创伤修复的研究取得了显著进展,而ADSCs的应用途径仍有待进一步研究。

**【关键词】** 脂肪间充质干细胞; 皮肤创伤; 创面修复; 研究进展

## Research progress of adipose-derived stem cells in skin wound healing

TANG Shenli<sup>1,2</sup>, TAN Qiuwen<sup>1,2</sup>, ZHOU Yuting<sup>1,2</sup>, LÜ Qing<sup>1</sup>

1. Department of Breast Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu Sichuan, 610041, P.R.China

2. Division of Stem Cell and Tissue Engineering, Regenerative Medicine Research Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu Sichuan, 610041, P.R.China

Corresponding authors: LÜ Qing, Email: lvqingwestchina@163.com

**【Abstract】 Objective** To review the research progress of adipose-derived stem cells (ADSCs) in skin wound healing. **Methods** The recent experiments and clinical studies on the role of ADSCs in skin wound healing were extensively retrieved and analyzed. Additionally, possible mechanisms and novel application strategies were proposed. **Results** As confirmed by *in vitro* and *in vivo* experiments and clinical studies, ADSCs promote skin wound healing mainly by two mechanisms: differentiation to target cells that participate in skin wound healing and cytokines paracrine to promote proliferation and migration of various cell lines that are mandatory to promote skin wound healing. Moreover, scaffold materials and cell sheet technology may further add to the potency of ADSCs in promoting skin wound healing. **Conclusion** Remarkable progress has been made in the application of ADSCs in skin wound healing. Further studies are needed to explore the application methods of ADSCs.

**【Key words】** Adipose-derived stem cells; skin wound; wound repair; research progress

皮肤是人体最大的器官,外伤、烧伤、糖尿病足、肿瘤切除手术等均会造成其损伤。创伤修复一般分为3个相互重叠的阶段:炎症反应期-增生期-重塑期<sup>[1-2]</sup>,其中任一阶段失控都会导致病理性愈合,如形成瘢痕疙瘩、伤口延迟愈合或不完全愈合;严重时可能造成局部功能受限、失去皮肤屏障作用,引发脓毒症等感染性疾病,威胁患者生命。目前,临床上用于较深或大面积皮肤缺损的修复方法

是自体皮片或皮瓣移植。但自体皮片或皮瓣移植面临供皮来源问题,且会造成供区损伤<sup>[3]</sup>;同种异体皮片或皮瓣移植存在免疫排斥及使用安全性等问题。尤其是当患者全身情况差(如患糖尿病且控制欠佳、全身大面积重度烧伤等),局部微环境无法为皮片或皮瓣成活提供足够新生血管时,可能导致组织移植失败。

近年来,干细胞治疗逐渐成为皮肤损伤修复的新途径。研究表明,MSCs能够促进皮肤创面愈合<sup>[4-5]</sup>。脂肪间充质干细胞(adipose-derived stem

cells, ADSCs) 是一种来源于中胚层的 MSCs, 可跨胚层多向分化, 同时具有自分泌及旁分泌功能<sup>[6]</sup>。与胚胎干细胞和 BMSCs 不同, ADSCs 的获取途径广泛, 且可通过局麻微创等方式获取, 不涉及伦理问题<sup>[7]</sup>。研究证实, ADSCs 还有抗炎和抗纤维化作用<sup>[8]</sup>。近年来, 多项体内及体外研究探讨了 ADSCs 促进皮肤创伤修复的可能机制及其临床应用前景<sup>[9]</sup>。同时, 临床研究还发现, ADSCs 可显著提高难愈性皮肤溃疡、放射性皮炎、术后皮肤坏死等疾病的治疗效果。现将 ADSCs 在皮肤创伤修复领域中的研究成果及临床应用进展综述如下。

## 1 ADSCs 促进皮肤创伤修复的体外研究

表皮细胞和成纤维细胞在皮肤创伤修复过程中扮演重要角色, 参与创伤修复的激活、增生和再上皮化、创口收缩、组织重建、细胞外基质沉积等多个生理过程<sup>[10]</sup>。已有体外研究表明, ADSCs 在局部微环境的影响下可直接分化为皮肤创伤修复所需细胞系, 如表皮细胞系、成纤维细胞系、内皮细胞系, 同时 ADSCs 可以分泌生长因子, 促进表皮细胞、成纤维细胞、内皮细胞的增殖和迁移, 进而促进皮肤创伤愈合。

### 1.1 ADSCs 可体外诱导分化为皮肤创伤修复所需细胞

ADSCs 虽然来源于中胚层, 但通过特定诱导环境亦可向其他胚层细胞转化。Sivan 等<sup>[11]</sup>研究发现, ADSCs 在人包皮来源角化细胞条件培养基微环境下, 可分化形成一种形态和极性与角化细胞相似的细胞, 且表达角化细胞特异标记, 如细胞角蛋白 5 (cytokeratin 5, CK-5)、CK-14、整合素  $\alpha 6$ 。Chavez-Munoz 等<sup>[12]</sup>将 ADSCs 与表皮细胞共培养或用表皮细胞条件培养基培养 14 d, 观察到 ADSCs 呈现表皮细胞样鹅卵石形态, 且表达表皮细胞特异标记, 如 CK-5、丝聚蛋白、分层蛋白等。Hasegawa 等<sup>[13]</sup>研究发现, 人皮下脂肪组织中分离出的 ADSCs 表达表皮前体细胞标记 p63 和桥粒芯糖蛋白质 3, 而当 ADSCs 分化为成熟脂肪细胞后, 两者的表达均下调。ADSCs 可在体外结缔组织生长因子调节下分化为成纤维细胞样细胞, 并表达波形蛋白、纤维素等成纤维细胞特有的表面标记<sup>[14]</sup>。Cao 等<sup>[15]</sup>报道用 VEGF 可体外诱导 ADSCs 分化表达 CD31、CD34、CD144 等内皮细胞特有的细胞表面标记, 将其应用到大鼠下肢缺血模型中发现 ADSCs 可促进新生血管形成。因此, ADSCs 在体外特定条件影响下可诱导分化为表皮细胞系、成纤维细胞

系和内皮细胞系, 为皮肤损伤修复提供充足的细胞来源。

### 1.2 ADSCs 在皮肤创伤修复体外研究中的旁分泌作用

大量研究表明<sup>[16-20]</sup>, ADSCs 具有旁分泌创伤修复所需的生长因子、细胞因子和趋化因子的作用。其旁分泌的成分主要包括: ① 生长因子类, 如 VEGF、PDGF、肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 和 bFGF 等。这些生长因子直接参与血管新生、上皮爬行等多个修复过程<sup>[21]</sup>。Zhao 等<sup>[22]</sup>发现 ADSCs 条件培养基中 bFGF、VEGF、PDGF-AA 可有效促进皮肤成纤维细胞的迁移, 而 bFGF 和 EGF 则可有效促进皮肤成纤维细胞的增殖, 并且促进作用均可被相应因子抗体阻断。研究发现<sup>[23]</sup>相较于 BMSCs 条件培养基, ADSCs 条件培养基含有高水平的 IGF-1 和 VEGF-D, 且可促进内皮细胞的成血管作用, 当阻断 ADSCs 分泌 VEGF-A 和 VEGF-D 作用时, 这种促进作用显著降低。同时, Cai 等<sup>[24]</sup>也指出 ADSCs 旁分泌 HGF 功能受到抑制时, ADSCs 对血管内皮细胞增殖和迁移行为的促进作用显著降低。研究表明, ADSCs 的旁分泌作用受到局部微环境调控。Collawn 等<sup>[16]</sup>在真皮替代物支架中培养 ADSCs, 发现角化细胞在复合 ADSCs 的支架中迁移更快, 形成新生皮肤的时间更短, 且结构更完整。这可能与 ADSCs 分泌较高的 EGF、FGF 和 TGF- $\beta$  等相关。② 炎症因子及趋化因子类, 如 IL、TNF 和 CXCL 趋化因子配体等。Hsiao 等<sup>[23]</sup>在 ADSCs 条件培养基中检测到了高水平的 IL-6 和 IL-8。研究发现<sup>[25]</sup>在皮肤创伤修复的炎症反应期和增生期, IL-6 通过抑制 TNF- $\alpha$  的作用起到局部抗炎作用, 而 IL-8 通过调节中性粒细胞的活化和浸润控制炎症反应范围, 同时促进内皮细胞的增殖和迁移, 从而促进皮肤再上皮化。Heo 等<sup>[26]</sup>发现 TNF- $\alpha$  可促进 ADSCs 分泌 IL-6 和 IL-8, 且可通过促进上皮化和血管新生而促进皮肤创伤愈合。综上, ADSCs 在体外能分泌多种细胞因子和生长因子, 为促进皮肤创伤修复奠定基础。

## 2 ADSCs 促进皮肤创伤修复的体内研究

目前已有大量研究将 ADSCs 移植到动物皮肤创口, 以探索 ADSCs 是否具有促进皮肤创伤愈合的作用。局部缺血缺氧是皮肤难愈性创伤共同的病理特点, 研究证实<sup>[27-28]</sup>ADSCs 或来源于脂肪组织的间质血管组分 (stromal vascular fraction, SVF; 即含 30%~40%ADSCs、平滑肌细胞、内皮细胞及不同

类型血管细胞的混合细胞群),可以促进不同类型难愈性创面愈合。

## 2.1 ADSCs 在动物体内直接分化为皮肤创伤修复所需细胞系

MSCs 在局部微环境影响下具有可定向诱导分化为局部组织修复所需靶细胞的能力,即原位定向分化能力<sup>[29]</sup>。与体外研究相似,ADSCs 也可在皮肤创伤微环境诱导下直接分化形成皮肤和皮下组织必需的细胞系。Altman 等<sup>[30]</sup>将绿色荧光蛋白(green fluorescent protein, GFP)标记的 ADSCs 复合支架移植于无胸腺小鼠背部皮肤创面,发现 GFP 标记的 ADSCs 同时表达成纤维细胞特异性标记热休克蛋白 47。同时,ADSCs 还可分化成内皮细胞,直接参与血管新生过程<sup>[31]</sup>。Ebrahimian 等<sup>[32]</sup>将 GFP 标记的 ADSCs 注射至放射损伤小鼠皮肤创面周围的背部肌肉中,发现 ADSCs 可以表达两种表皮细胞特异性标记 CK-5 和 CK-14,同时还可表达血管内皮细胞特异性标记 CD31。Nie 等<sup>[33]</sup>将脱细胞同种异体真皮基质复合 GFP 标记的 ADSCs 后,局部应用于大鼠全层皮肤缺损创面,发现 ADSCs 分化表达 pan 角蛋白和 CD31,证实 ADSCs 具有原位分化为内皮细胞和表皮细胞的能力。综上,ADSCs 在体内创伤微环境中也如同其在体外培养下,可直接分化形成表皮细胞系和成纤维细胞系、内皮细胞系,为皮肤损伤修复提供充足的细胞来源。

## 2.2 ADSCs 在动物体内皮肤创伤修复中的旁分泌作用

越来越多研究表明,ADSCs 的行为主要受 ADSCs 分泌的生长因子和 IL 调控<sup>[34]</sup>。部分研究认为尽管 ADSCs 具有多向分化潜能,但移植到组织或创面后的细胞存活较少;因此,创面修复的主要机制可能为旁分泌机制调控干细胞的分化,以及特异性地作用于相邻细胞类型<sup>[35-36]</sup>。Atalay 等<sup>[31]</sup>将 SVF 应用于深度、局限的大鼠皮肤全层烫伤中,研究发现 SVF 可提高创面组织中 VEGF 的浓度,增加新生血管数量。说明 SVF 可能通过旁分泌 VEGF 来促进细胞增殖、血管新生、成纤维细胞活化及减轻炎症来促进难愈性烧伤创面的愈合。Huang<sup>[37]</sup>研究证实 ADSCs 通过分泌 VEGF 和 HGF,增加创口床的新生血管密度,从而促进大鼠放射性皮肤溃疡的愈合,并且改善创伤后形成的瘢痕外观。Nambu 等<sup>[38]</sup>将自体 ADSCs 复合胶原支架应用于有愈合缺陷的 db/bd 小鼠背部皮肤缺损,发现 ADSCs 可通过分泌具有生物活性的 bFGF、PDGF-BB、VEGF、HGF 促进再上皮化、肉芽组织新生和皮肤真皮乳头形成,

进而促进皮肤创伤愈合。同时,已有研究表明 ADSCs 与高浓度富血小板血浆(platelet rich plasma, PRP)具有协同促进作用。PRP 可以促进 ADSCs 分泌 PDGF-AB 和 TGF- $\beta_1$ ,增强成血管刺激以及促进血管新生过程,从而促进创面愈合<sup>[36]</sup>。

综上所述,ADSCs 在体内创伤修复环境中能分泌多种细胞因子和生长因子,从而调控皮肤创伤局部炎症反应,以及参与皮肤创伤修复的不同细胞系的迁移与增殖,从而促进皮肤创伤修复。

## 3 ADSCs 促进皮肤创伤修复的临床研究

临床上首例应用 ADSCs 进行组织修复是用儿童自体 ADSCs 治疗颅骨缺损,研究者将富含 ADSCs 的 SVF 复合纤维胶应用于颅骨缺损,随访 3 个月后可见新骨形成并且最终缺损愈合<sup>[39]</sup>。自此,研究者使用 ADSCs 进行了各种各样的临床组织缺损修复试验,包括上颌骨缺损<sup>[40]</sup>、软组织缺损(乳腺缺损、脂肪缺损)<sup>[41]</sup>、尿失禁<sup>[42]</sup>、急性呼吸窘迫综合征<sup>[43]</sup>等。这些研究成果为 ADSCs 的生物学特性研究和治疗潜能的开发提供新视角。而且,近期也有很多已经完结或正在进行的 ADSCs 应用于不同病因导致的皮肤创伤修复的临床试验。

Rigotti 等<sup>[44]</sup>首次将体外扩增的 ADSCs 应用于皮肤创面修复,证实 ADSCs 可成功治愈严重的不可逆的放射性损伤(萎缩、纤维化、溃疡、收缩)。除将 ADSCs 直接注射到溃疡床周围外,也有研究将 ADSCs 复合脱细胞皮肤基质或人工合成皮肤替代物应用于临床。Akita 等<sup>[45]</sup>将自体 ADSCs 复合一种人工皮肤替代物治疗 4 例难愈性放射性损伤,患者创面完全愈合。Jeong<sup>[46]</sup>将自体 ADSCs 复合人工合成皮肤替代支架应用于有骨暴露的难愈性缺损,成功地形成了新生肉芽组织,为下一阶段的皮肤移植奠定了基础。

随着对 ADSCs 研究的不断深入,ADSCs 应用于人体皮肤损伤愈合的临床试验均表明,ADSCs 可有效促进创面愈合<sup>[47]</sup>。Martins 等<sup>[48]</sup>进行了一项随机对照试验,选取接受腹部整形手术的 18 例患者,从手术切除的腹部冗余脂肪中分离出 ADSCs 并定植于手术创面周围的真皮组织中,结果显示 ADSCs 能促进手术创面愈合,术后无瘢痕形成。Sung 等<sup>[49]</sup>将 ADSCs 用于治疗 2 例接受鼻部整形后发生局部皮肤坏死的患者,随访 6 个月后 2 例患者均无明显瘢痕形成,鼻部创面愈合良好。

目前,ADSCs 的临床应用仍处于早期阶段,而 ADSCs 的安全性越来越得到重视。部分体外研究

指出 MSCs 旁分泌作用、免疫调节作用可能为肿瘤的形成提供有利条件<sup>[50-51]</sup>。而且, 研究指出人 MSCs 在体外扩增时可能出现自发性肿瘤转化<sup>[52]</sup>。但迄今无 1 例报道指出使用 ADSCs 与肿瘤形成有直接联系。因此, 对于 ADSCs 的治疗副作用还需要进一步观察以及更长时间随访。

#### 4 优化 ADSCs 修复皮肤创伤效果的新技术

传统干细胞治疗主要植入方式为全身应用和局部应用。全身应用是将干细胞直接注射到动物体内, 依赖于干细胞自动归巢到病变部位, 但细胞定植到创面的效率较低; 局部治疗则将干细胞直接植入创面, 而微环境中缺血缺氧及炎症微环境导致细胞的存活和增殖率降低。因此, 如何减少细胞传递过程中的细胞丢失和死亡, 从而提高其存活率和治疗效果, 是目前干细胞治疗面临的主要瓶颈<sup>[53]</sup>。

##### 4.1 新兴支架材料

生物医学工程的发展使支架结构材料成为干细胞治疗可供选择的一种新策略。支架材料可为 ADSCs 提供合适的生存和分化微环境, 显著提高创面修复效果。支架材料可分为生物天然材料及合成材料两大类<sup>[54]</sup>。在生物天然材料方面, Huang 等<sup>[55]</sup>对比了 ADSCs 复合硅胶材料和 ADSCs 复合脱细胞真皮材料修复创面的效果, 发现后者有更好的愈合效果。Shen 等<sup>[56]</sup>将 ADSCs 种植于聚乙烯-壳聚糖支架中作为人工真皮修复糖尿病创面, 发现其能有效加速创面愈合。

纳米技术的应用使人工合成材料可以更好地模拟细胞外基质的生理功能<sup>[57]</sup>。随着电纺丝纳米纤维技术的发展, 越来越多材料通过电纺丝技术被制成新的细胞支架。Machula 等<sup>[58]</sup>发现电纺丝弹性蛋白原与 ADSCs 有着良好的生物相容性, 将电纺丝弹性蛋白原复合 ADSCs 用于大鼠皮肤全层缺损模型中, 明显加快了创面的愈合。Gu 等<sup>[59]</sup>使用电纺丝聚氧乙烯丙烯酸酯共聚物复合 ADSCs 修复大鼠创面, 与对照组相比, 创面愈合时间明显缩短。

##### 4.2 细胞膜片技术

细胞膜片是近年兴起的一种组织工程新技术。与种子细胞相比, 细胞膜片保留了细胞培养时分泌的细胞外基质与细胞因子, 且具有三维结构, 使用方便。Cerqueira 等<sup>[60]</sup>使用 ADSCs 膜片来修复全层皮肤缺损创面, 实验发现, ADSCs 膜片可以促进创面的神经血管化和上皮形成, 创面愈合速度也较不使用膜片的对照组明显增快。Lin 等<sup>[61]</sup>将 ADSCs 制备成单层和 3 层的细胞膜片, 尝试用于大鼠全层

皮肤创面修复, 结果表明 3 层的 ADSCs 膜片较单层 ADSCs 膜片对创面愈合有明显的促进作用; 其中, 血管密度检测发现 3 层 ADSCs 膜片组较单层 ADSCs 膜片组的新生血管明显增多, 说明细胞膜片可能具有剂量依赖性。因此, ADSCs 膜片可能通过促进新生血管的形成, 进而促进皮肤创伤修复。

#### 5 结论与展望

ADSCs 的体内、体外研究均证实其具有促进皮肤创面愈合的能力, 可能机制主要包括 ADSCs 直接诱导分化为皮肤创面修复所需的靶细胞, 以及间接通过旁分泌作用来调控参与皮肤修复多种细胞的生物学行为。ADSCs 的临床研究也证实其可有效治疗难愈性损伤, 如放射性皮肤损伤、烧伤等。

近年来, ADSCs 应用于皮肤创面修复的新技术进一步提升了 ADSCs 促进皮肤创面愈合的能力。但是, ADSCs 植入创面的途径和存活率仍有待进一步研究。另外, ADSCs 应用于皮肤创面修复新技术的实验室研究为其进一步应用于临床提供了依据, 但其应用于临床的安全性还需要评估。

#### 参考文献

- 1 Hu MS, Maan ZN, Wu JC, *et al.* Tissue engineering and regenerative repair in wound healing. *Ann Biomed Eng*, 2014, 42(7): 1494-1507.
- 2 You HJ, Han SK. Cell therapy for wound healing. *J Korean Med Sci*, 2014, 29(3): 311-319.
- 3 Ghanem AM, Hachach-Haram N, Leung CC, *et al.* A systematic review of evidence for education and training interventions in microsurgery. *Arch Plast Surg*, 2013, 40(4): 312-319.
- 4 Zou JP, Huang S, Peng Y, *et al.* Mesenchymal stem cells/multipotent mesenchymal stromal cells (MSCs): potential role in healing cutaneous chronic wounds. *Int J Low Extrem Wounds*, 2012, 11(4): 244-253.
- 5 Zahorec P, Koller J, Danisovic L, *et al.* Mesenchymal stem cells for chronic wounds therapy. *Cell Tissue Bank*, 2015, 16(1): 19-26.
- 6 Baer PC, Geiger H. Adipose-derived mesenchymal stromal/stem cells: tissue localization, characterization, and heterogeneity. *Stem Cells Int*, 2012, 2012: 812693.
- 7 Fathi E, Farahzadi R. Isolation, Culturing, Characterization and Aging of Adipose Tissue-derived Mesenchymal Stem Cells: A Brief Overview. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 2016, 59: e16150383.
- 8 Mert T, Kurt AH, Arslan M, *et al.* Anti-inflammatory and Antinociceptive Actions of Systemically or Locally Treated Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells in Experimental Inflammatory Model. *Inflammation*, 2015, 38(3): 1302-1310.
- 9 Zuk PA. The adipose-derived stem cell: looking back and looking ahead. *Mol Biol Cell*, 2010, 21(11): 1783-1787.
- 10 Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med*, 1999, 341(10): 738-746.

- 11 Sivan U, Jayakumar K, Krishnan LK. Constitution of fibrin-based niche for *in vitro* differentiation of adipose-derived mesenchymal stem cells to keratinocytes. *Biores Open Access*, 2014, 3(6): 339-347.
- 12 Chavez-Munoz C, Nguyen KT, Xu W, *et al.* Transdifferentiation of adipose-derived stem cells into keratinocyte-like cells: engineering a stratified epidermis. *PLoS One*, 2013, 8(12): e80587.
- 13 Hasegawa T, Sakamoto A, Wada A, *et al.* Keratinocyte progenitor cells reside in human subcutaneous adipose tissue. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0118402.
- 14 Hu R, Ling W, Xu W, *et al.* Fibroblast-like cells differentiated from adipose-derived mesenchymal stem cells for vocal fold wound healing. *PLoS One*, 2014, 9(3): e92676.
- 15 Cao Y, Sun Z, Liao L, *et al.* Human adipose tissue-derived stem cells differentiate into endothelial cells *in vitro* and improve postnatal neovascularization *in vivo*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 332(2): 370-379.
- 16 Collawn SS, Banerjee NS, de la Torre J, *et al.* Adipose-derived stromal cells accelerate wound healing in an organotypic raft culture model. *Ann Plast Surg*, 2012, 68(5): 501-504.
- 17 Moon KM, Park YH, Lee JS, *et al.* The effect of secretory factors of adipose-derived stem cells on human keratinocytes. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(1): 1239-1257.
- 18 Shi Z, Neoh KG, Kang ET, *et al.* Enhanced endothelial differentiation of adipose-derived stem cells by substrate nanotopography. *J Tissue Eng Regen Med*, 2014, 8(1): 50-58.
- 19 Zhang H, Ning H, Banie L, *et al.* Adipose tissue-derived stem cells secrete CXCL5 cytokine with chemoattractant and angiogenic properties. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 402(3): 560-564.
- 20 Blaber SP, Webster RA, Hill CJ, *et al.* Analysis of *in vitro* secretion profiles from adipose-derived cell populations. *J Transl Med*, 2012, 10: 172.
- 21 Piłkuła M, Langa P, Kosikowska P, *et al.* Stem cells and growth factors in wound healing. *Postepy Hig Med Dosw*, 2015, 69: 874-885.
- 22 Zhao J, Hu L, Liu J, *et al.* The effects of cytokines in adipose stem cell-conditioned medium on the migration and proliferation of skin fibroblasts *in vitro*. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 578479.
- 23 Hsiao ST, Asgari A, Lokmic Z, *et al.* Comparative analysis of paracrine factor expression in human adult mesenchymal stem cells derived from bone marrow, adipose, and dermal tissue. *Stem Cells Dev*, 2012, 21(12): 2189-2203.
- 24 Cai L, Johnstone BH, Cook TG, *et al.* Suppression of hepatocyte growth factor production impairs the ability of adipose-derived stem cells to promote ischemic tissue revascularization. *Stem Cells*, 2007, 25(12): 3234-3243.
- 25 Shingyochi Y, Orbay H, Mizuno H. Adipose-derived stem cells for wound repair and regeneration. *Expert Opin Biol Ther*, 2015, 15(9): 1-8.
- 26 Heo SC, Jeon ES, Lee IH, *et al.* Tumor necrosis factor- $\alpha$ -activated human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells accelerate cutaneous wound healing through paracrine mechanisms. *J Invest Dermatol*, 2011, 131(7): 1559-1567.
- 27 Yoshimura K, Shigeura T, Matsumoto D, *et al.* Characterization of freshly isolated and cultured cells derived from the fatty and fluid portions of liposuction aspirates. *J Cell Physiol*, 2006, 208(1): 64-76.
- 28 Lindroos B, Suuronen R, Miettinen S. The potential of adipose stem cells in regenerative medicine. *Stem Cell Rev*, 2011, 7(2): 269-291.
- 29 Liechty K, Mackenzie T, Shaaban A, *et al.* Human mesenchymal stem cells engraft and demonstrate site-specific differentiation after *in utero* transplantation in sheep. *Nat Med*, 2000, 6(11): 1282-1286.
- 30 Altman AM, Matthias N, Yan Y, *et al.* Dermal matrix as a carrier for *in vivo* delivery of human adipose-derived stem cells. *Biomaterials*, 2008, 29(10): 1431-1442.
- 31 Atalay S, Coruh A, Deniz K. Stromal vascular fraction improves deep partial thickness burn wound healing. *Burns*, 2014, 40(7): 1375-1383.
- 32 Ebrahimian TG, Pouzoulet F, Squiban C, *et al.* Cell therapy based on adipose tissue-derived stromal cells promotes physiological and pathological wound healing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(4): 503-510.
- 33 Nie C, Yang D, Xu J, *et al.* Locally administered adipose-derived stem cells accelerate wound healing through differentiation and vasculogenesis. *Cell Transplant*, 2011, 20(2): 205-216.
- 34 Rehman J, Traktuev D, Li J, *et al.* Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells. *Circulation*, 2004, 109(10): 1292-1298.
- 35 Hassan WU, Greiser U, Wang W. Role of adipose-derived stem cells in wound healing. *Wound Repair Regen*, 2014, 22(3): 313-325.
- 36 Blanton MW, Hadad I, Johnstone BH, *et al.* Adipose stromal cells and platelet-rich plasma therapies synergistically increase revascularization during wound healing. *Plast Reconstr Surg*, 2009, 123(2 Suppl): 56S-64S.
- 37 Huang SP. Promotion of wound healing using adipose derived stem cells in radiation ulcer of a rat model. *J Biomed Sci*, 2013, 20: 51.
- 38 Nambu M, Kishimoto S, Nakamura S, *et al.* Accelerated wound healing in healing-impaired db/db mice by autologous adipose tissue-derived stromal cells combined with atelocollagen matrix. *Ann Plast Surg*, 2009, 62(3): 317-321.
- 39 Lendeckel S, Jodicke A, Christophis P, *et al.* Autologous stem cells (adipose) and fibrin glue used to treat widespread traumatic calvarial defects: case report. *J Craniomaxillofac Surg*, 2004, 32(6): 370-373.
- 40 Mesimaki K, Lindroos B, Tornwall J, *et al.* Novel maxillary reconstruction with ectopic bone formation by GMP adipose stem cells. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2009, 38(3): 201-209.
- 41 Yoshimura K, Aoi N, Suga H, *et al.* Ectopic fibrogenesis induced by transplantation of adipose derived progenitor cell suspension immediately after lipoinjection. *Transplantation*, 2008, 85(12): 1868-1869.
- 42 Yamamoto T, Gotoh M, Hattori R, *et al.* Periurethral injection of autologous adipose-derived stem cells for the treatment of stress urinary incontinence in patients undergoing radical prostatectomy: report of two initial cases. *Int J Urol*, 2010, 17(1): 75-82.
- 43 Zheng G, Huang L, Tong H, *et al.* Treatment of acute respiratory distress syndrome with allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells a randomized, placebo controlled pilot study. *Respir Res*, 2014, 15: 39.
- 44 Rigotti G, Marchi A, Galìè M, *et al.* Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant a healing process mediated by adipose-derived adult stem cells. *Plast*

- Reconstr Surg, 2007, 119(5): 1423-1424.
- 45 Akita S, Yoshimoto H, Ohtsuru A, *et al.* Autologous adipose-derived regenerative cells are effective for chronic intractable radiation injuries. *Radiat Prot Dosimetry*, 2012, 151(4): 656-660.
- 46 Jeong JH. Adipose Stem Cells and Skin Repair. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2015, 5(2): 137-140.
- 47 Choi J, Minn KW, Chang H. The efficacy and safety of platelet-rich plasma and adipose-derived stem cells: an update. *Arch Plast Surg*, 2012, 39(6): 585-592.
- 48 Martins PDE, Uebel CO, Machado DC, *et al.* Adipose tissue mature stem cells in skin healing: a controlled randomized study. *Rev Bras Cir Plást*, 2011, 26(3): 394-401.
- 49 Sung HM, Suh IS, Lee HB, *et al.* Case Reports of Adipose-derived Stem Cell Therapy for Nasal Skin Necrosis after Filler Injection. *Arch Plast Surg*, 2012, 39(1): 51-54.
- 50 Walter M, Liang S, Ghosh S, *et al.* Interleukin 6 secreted from adipose stromal cells promotes migration and invasion of breast cancer cells. *Oncogene*, 2009, 28(30): 2745-2755.
- 51 Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, *et al.* Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature*, 2007, 449(7162): 557-563.
- 52 Pan Q, Fouraschen SM, de Ruiter PE, *et al.* Detection of spontaneous tumorigenic transformation during culture expansion of human mesenchymal stromal cells. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2014, 239(1): 105-115.
- 53 Rustad KC, Wong VW, Sorkin M, *et al.* Enhancement of mesenchymal stem cell angiogenic capacity and stemness by a biomimetic hydrogel scaffold. *Biomaterials*, 2012, 33(1): 80-90.
- 54 Greaves NS, Iqbal SA, Baguneid M, *et al.* The role of skin substitutes in the management of chronic cutaneous wounds. *Wound Repair Regen*, 2013, 21(2): 194-210.
- 55 Huang SP, Hsu CC, Chang SC, *et al.* Adipose-derived stem cells seeded on acellular dermal matrix grafts enhance wound healing in a murine model of a full-thickness defect. *Ann Plast Surg*, 2012, 69(6): 656-662.
- 56 Shen T, Pan Z, Zhou X, *et al.* Accelerated healing of diabetic wound using artificial dermis constructed with adipose stem cells and poly (L-glutamic acid)/chitosan scaffold. *Chin Med J*, 2013, 126(8): 1498-1503.
- 57 Kelleher CM, Vacanti JP. Engineering extracellular matrix through nanotechnology. *J R Soc Interface*, 2010, 7(Suppl 6): S717-729.
- 58 Machula H, Ensley B, Kellar R. Electrospun Tropoelastin for Delivery of Therapeutic Adipose-Derived Stem Cells to Full-Thickness Dermal Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2014, 3(5): 367-375.
- 59 Gu J, Liu N, Yang X, *et al.* Adipose-derived stem cells seeded on PLCL/P123 electrospun nanofibrous scaffold enhance wound healing. *Biomed Mater*, 2014, 9(3): 035012.
- 60 Cerqueira MT, Pirraco RP, Santos TC, *et al.* Human adipose stem cells cell sheet constructs impact epidermal morphogenesis in full-thickness excisional wounds. *Biomacromolecules*, 2013, 14(11): 3997-4008.
- 61 Lin YC, Grahovac T, Oh SJ, *et al.* Evaluation of a multi-layer adipose-derived stem cell sheet in a full-thickness wound healing model. *Acta Biomater*, 2013, 9(2): 5243-5250.

收稿日期: 2017-01-02 修回日期: 2017-05-08

本文编辑: 王雁