

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2018.12.1370

· 综述 ·

脂肪干细胞的免疫调节作用及临床应用

郭蕊, 薛春雨*

海军军医大学(第二军医大学)长海医院整形外科, 上海 200433

[摘要] 脂肪干细胞(ASCs)是一群来源于脂肪组织的具有多向分化潜能的间充质干细胞,能够分化为骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞等不同胚层的细胞,具有来源广泛、取材方便、损伤小等优势,临床应用前景广阔。近年来,研究发现ASCs本身不表达组织相容性复合体II和共刺激分子,具有低免疫原性,为同种异体ASCs的应用提供了可能。此外,ASCs还可通过抑制T淋巴细胞活化、抑制B淋巴细胞凋亡、促进巨噬细胞向免疫调节表型分化等途径发挥免疫调节作用,且在低氧、炎症环境以及低血清培养液中作用稳定。大量研究结果显示,同种异体ASCs在动物实验及临床试验的应用中效果明确,未见严重不良反应的发生,有望在自身免疫性疾病的治疗、改善退化组织功能以及同种异体复合组织移植的免疫耐受诱导中发挥重要作用。本文就ASCs对各类免疫细胞及免疫相关因子的相关机制以及其在自身免疫性疾病、移植排斥反应、组织再生及修复等相关领域的应用研究进行综述。

[关键词] 脂肪干细胞; 免疫调节; 干细胞移植; 免疫治疗

[中图分类号] R 329.29 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2018)12-1370-05

Immunomodulatory effect and clinical application of adipose-derived mesenchymal stem cells

GUO Rui, XUE Chun-yu*

Department of Plastic Surgery, Changhai Hospital, Navy Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Adipose-derived mesenchymal stem cells (ASCs) are a group of mesenchymal stem cells derived from adipose tissue and can differentiate into multiple lineages cells, including osteoblasts, chondrocytes, adipose cells and so on. ASCs have the advantages of abundant source, easy access to materials and low damage in clinical application. Researches discover that ASCs do not express histocompatibility complex (MHC) II and costimulatory molecules, and have poor immunogenicity, which provides the possibility for the application of allogenic ASCs. Furthermore, ASCs have immunomodulatory effects on several cytokines through inhibiting T lymphocyte activation, inhibiting B lymphocyte apoptosis, and promoting macrophage differentiation to immunoregulatory phenotype. The roles of ASCs are stable in hypoxia, inflammatory environment and low-serum medium. Considerable literature shows that allogenic ASCs are safe and efficient in animal experiments and clinical trials without severe complications, and they are expected to play important roles in the treatment of autoimmune diseases, improving the function of degenerative tissues and induction of immune tolerance in allograft. This paper reviews the immunomodulatory mechanisms and the roles of ASCs in autoimmune diseases, graft rejection, and tissue regeneration and repair.

[Key words] adipose-derived mesenchymal stem cells; immunomodulation; stem cell transplantation; immunotherapy
[Acad J Sec Mil Med Univ, 2018, 39(12): 1370-1374]

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一种具有多向分化潜能的成体干细胞,1974年首次由Friedenstein等^[1]于骨髓中发现并命名,具有低免疫原性和较强的免疫调节功能,是自身免疫性疾病和移植后免疫排斥反应的有效治疗手段。Zuk等^[2]于2001年通过负压吸引术从人体脂肪组织中发现并分离出脂肪来源MSCs,

即脂肪干细胞(adipose-derived mesenchymal stem cells, ASCs)。随后,大量研究证实ASCs不仅能够分化为骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞,甚至还可分化为有神经潜能的细胞;ASCs还具有强大的旁分泌功能^[3-5]。与其他来源MSCs相比,ASCs具有来源广泛、取材方便、损伤小、分离程序简单、增殖效率高等多重优势,并且在长期体外培养过程中

[收稿日期] 2018-05-19 **[接受日期]** 2018-06-25

[作者简介] 郭蕊, 硕士生. E-mail: minterist@sina.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161806, E-mail: xcyfun@sina.com

表现出更强的遗传稳定性,是目前治疗免疫相关性疾病极具前景的方法之一。本文主要就 ASCs 的生物学特性、免疫调节作用及其相关临床应用作一综述。

1 ASCs 的低免疫原性

细胞移植相关免疫排斥反应的发生主要依赖于各免疫细胞和免疫因子对供体细胞相关免疫表型的识别和结合。实验证明 ASCs 不表达或仅少量表达组织相容性复合体 (histocompatibility complex, MHC) II, 且传代以后的人 ASCs 中 MHC II 表达减少,共刺激分子如 CD80 和 CD86 表达缺失,从而使 ASCs 可以逃避 T 淋巴细胞的识别,在移植过程中不引起机体的免疫排斥反应,也使同种异体 ASCs 移植及其相关应用成为可能^[6]。但是体内排斥反应的机制复杂,分化后的同种异体 MSCs 会由免疫豁免状态切换至具有免疫原性的状态^[7],因此还需关注同种异体 ASCs 移植后体内变化及诱导分化时基因表达变化和信号转导的精确机制。

ASCs 中异种抗原 α -Gal 的低表达使人血清作用后补体成分 C3c、C4c 的沉积降低, C5b-9 沉积几乎为阴性,明显降低激活补体的作用^[8]。ASCs 还可以表达补体调节蛋白 CD59,抑制膜攻击复合物 (membrane attack complex, MAC) 形成,抵抗 ABO 血型相容血清的杀伤作用,表明 ASCs 能显著抵抗人血清天然抗体介导的补体依赖的细胞毒作用,具有异种体液免疫豁免的特性^[8]。

2 ASCs 的免疫调节作用

2003 年, Cousin 等^[9]将 ASCs 注入骨髓功能缺失的小鼠体内,发现其造血及淋巴系细胞的生成得以恢复,并在体外实验中促进髓系细胞分化。此后,大量研究证实 ASCs 主要通过细胞间接触作用于多种免疫细胞并调控免疫分子,发挥复杂的免疫调节功能并总体起到剂量依赖的免疫抑制作用^[10]。

2.1 ASCs 对 T 淋巴细胞的作用 T 淋巴细胞具有多种亚型 [辅助性 T 细胞 (helper T cell, Th) 1、Th2、Th17、调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 等], ASCs 可通过降低白细胞介素 (interleukin, IL) -2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-17、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) - α 水平和升高 IL-10、干扰素 (interferon, IFN) - γ 、TNF- β 水平,改变各亚型细胞的数量及比例,再通过各亚型细胞的不同免疫调节功能抑制 T 淋巴细胞活化,从而改善 T 淋巴细胞的免疫状态。

ASCs 使血清中 IL-4、IL-6 水平降低、IFN- γ 水平升高,非特异性下调 Th2 型免疫反应^[11-12]。IL-10 水平的升高可上调 Treg 比例,通过细胞间接触抑制 T 淋巴细胞增殖^[12]。同种异基因 (不包括同系) ASCs 可以通过分泌 TGF- β 和前列腺素 (prostaglandin, PG) -2 使脾细胞优先分化为 Treg 并持续增高,但也有类似文献报道应用 ASCs 后 Treg 数量与基线相比先相对上升、后持续下降并最终保持为下降状态^[13]。ASCs 上清在没有 ASCs 存在的情况下也具有抑制炎症反应的能力,因此推测 ASCs 分泌可溶性细胞因子使得 Treg 和 IL-10 分泌型 CD4⁺ T 淋巴细胞数量增多,从而抑制 Th2 细胞因子的产生以及 Treg 趋化作用的活化^[10,14]。为获得 ASCs 特异蛋白,培养液中的胎牛血清 (fetal bovine serum, FBS) 浓度必须低于 1%,然而在这种情况下 ASCs 无法生存; ASCs 与外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) 共培养上清可使 IL-12、TNF- α 、IFN- γ 水平降低,诱导 Th2 极化; ASCs 与单核细胞共培养并直接接触后,通过细胞内黏附分子 1 (cell adhesion molecule 1, CAM-1) 作用使 Th17 数量增加、免疫反应增强^[15]。该现象可能是由于 ASCs 抑制 IL-2 分泌,通过降低 STAT5/STAT3 在 IL-17 A/F 基因位点上的比值促进 IL-17 分泌,且这种促炎作用仅见于肥胖者来源 ASCs,实验推断该作用可能与瘦素 mRNA 表达相关,但具体分子机制尚不清楚。ASCs 对 IFN- γ 、TNF- α 的刺激可上调吲哚胺-2, 3-双加氧酶 (indoleamine-2, 3-dioxygenase; IDO) 的活性和程序性死亡配体 1 (programmed death ligand 1, PD-L1) 的表达;在树突状细胞上表达的 IDO 可以直接作为细胞间信号分子来完成免疫调节作用,PD-L1 可抑制 T 淋巴细胞增殖和细胞因子产生,同时抑制 B 淋巴细胞增殖、分化及免疫球蛋白转换^[16]。ASCs 可使异种 CD4⁺ T 淋巴细胞受体 CC 趋化因子受体 5 (CC chemokine receptor 5, CCR5) 表达下调,研究显示 CCR5 拮抗剂能够有效治疗器官移植后免疫排斥、哮喘、风湿性关节炎、多发性硬化、糖尿病等多种临床疾病^[17]。

2.2 ASCs 对 B 淋巴细胞的作用 与 ASCs 共培养可抑制 B 淋巴细胞凋亡、延长 B 淋巴细胞存活时间,使其处于非增殖状态,且不改变各亚型比例,该过程主要与细胞间接触有关,可溶性细胞因子不起主要作用^[17]。ASCs 抑制 B 淋巴细胞增殖作用需要活化的 T 淋巴细胞分泌 IFN- γ ,以提

高 ASCs 中 IDO 和抑制/共抑制分子 PD-L1 的表达,从而降低 T 淋巴细胞的增殖能力^[18]。ASCs 还可以直接作用于 B 淋巴细胞分化过程,抑制 CD19⁺CD27^{high}CD38^{high} 浆母细胞形成和诱导分化为调节性 B 细胞 (regulatory B cell, Breg)^[18]。但相关研究的结果并不一致,这可能与所用刺激物以及 B 淋巴细胞的来源不同有关。

2.3 ASCs 对髓系细胞的作用 ASCs 与巨噬细胞共培养可使其极化为具有免疫调节表型的 CD163⁺ 巨噬细胞 (M2 型),分泌 IL-10,应用 PGE2 可使这种极化作用翻转^[19]。应用阿司匹林或环氧合酶 2 抑制剂预处理也会减弱 ASCs 改善 IgG 介导肾损伤的能力^[20]。ASCs 在 Con-A 诱导肝炎小鼠模型中发挥修复和重生作用,通路图谱分析表明,肝炎相关基因与致瘤素 M 信号通路在巨噬细胞、T 淋巴细胞的免疫反应中与 JAK-Stat 或丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAKP) 及 CCR5 信号通路有关;网络分析也表明,基因相关网络中包括 ACRIIA、STAT3、Activin A、FTSJD1、STAT1,并与 IL-2、TNF- α 、STAT1/STAT3 通路有关^[21],其机制网络庞大复杂,还需进一步探究。

3 影响 ASCs 免疫调节作用的因素

ASCs 移植后面临组织内比标准培养低很多的低氧条件,并未表现出毒性和增殖能力的下降,除 CD105 降低外,也未发现其他免疫标志分子水平的改变^[16]。炎症条件下,ASCs 的免疫抑制表型和功能均得到明显增强。ASCs 与同种异体混合淋巴细胞反应 (mixed lymphocyte reaction, MLR) 或促炎因子共培养,不影响其分化能力和营养物质产出,仅使其形态学特点、增殖能力和细胞因子、趋化因子、人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 的基因表达受到影响。这些基因表达的改变能提高 ASCs 抑制有丝分裂原和同种异体刺激淋巴细胞增殖的能力,更大程度上增强了 ASCs 的免疫抑制能力,且作用加快。该现象很大程度上依赖于 IDO 的表达,对照发现阻断 IDO 会减弱促炎因子处理 ASCs 的免疫抑制效果,但完全不影响 ASCs 自身的免疫抑制能力,这表明 IDO 对于减弱促炎因子诱导的 ASCs 的免疫抑制能力影响较大,但对其基础免疫调节能力并无太多影响^[20]。低血清培养 ASCs (ASCs cultured under low-serum condition, LASCs) 与外周造血干细胞 (peripheral blood stem cells, PBSCs) 共

培养时,可以观察到 LASCs 具有抑制植物血凝素 (phytohaemagglutinin, PHA) 刺激人 PBMCs 增殖的作用,并且呈剂量依赖性^[16]。Transwell 实验证实 LASCs 上清也具有较弱的抗 PBSCs 增殖作用,说明这种低血清影响 PBSCs 增殖能力主要依赖于细胞间接触,且呈剂量依赖性^[16]。低血清培养条件还能增强病变肾小球中巨噬细胞向 M2 型极化的能力^[22]。将异基因 ASCs 于自体血清中培养 24~48 h 后应用在降低免疫反应发生的同时,也可能减弱对急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 的治疗效果^[6]。

此外,人类巨细胞病毒 US2/US3 基因转染可降低 ASCs 中 MHC I 类分子表达,使之不能转运至细胞表面,降低 ASCs 免疫原性与 T 淋巴细胞活性^[23]。当前研究认为 OX40 共刺激阻断是一种可行的免疫调节策略,Liu 等^[24]通过核转染方式在同种异体肾移植模型中构建 ASCsOX40Ig,发现二者在免疫调节方面具有协同作用,通过下调 IFN- γ mRNA 表达和上调 IL-10、转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)、叉头转录因子 P3 (forkhead transcription factor P3, FOXP3) mRNA 表达,延长移植肾的平均存活时间,减轻移植反应。

4 ASCs 在免疫治疗中的应用

4.1 自身免疫性疾病 自身免疫性疾病涉及机体对自身抗原的免疫反应和其造成的组织损害,治疗上主要以对症治疗和延缓病情进展为主,缺乏特异有效的治疗手段。1 型糖尿病的胰岛素绝对缺乏被认为与自身抗体损伤胰岛 β 细胞相关,Thakkar 等^[25]成功将 ASCs 诱导分化为具有胰岛素分泌功能的细胞,将自体与同种异体 ASCs 作对照并发现,虽然前者具有更长期的效果,但二者在高血糖的总体控制效果中未见明显差异。Panés 等^[26]将扩增的同种异体 ASCs (Cx601) 与安慰剂组作对照,应用于克罗恩病复杂性肛瘘临床 III 期试验,结果发现同种异体 ASCs 组到达临床缓解终点的时间明显缩短,且不良反应发生率更低,为克罗恩病及其他相关难治性肛周疾病提供了新的治疗选择。

4.2 组织功能退化疾病 在组织功能退化相关疾病的临床试验中,同种异体 ASCs 作为免疫调节剂的治疗效果更加显著,且同种异体 ASCs 可取材于年轻、健康的供者,作为成品干细胞制剂,其应用更加安全、便捷。肱骨外上髁炎的发生和发展被

认为与前臂伸肌腱的变形、退化和撕裂有关, Lee 等^[27]报道了首例应用 ASCs 注射治疗慢性肌腱病的临床研究, 在超声引导下将同种异体 ASCs 复合生物蛋白凝胶注射于伸肌总腱处, 结果表明 ASCs 组肘功能及肌腱缺损修复效果十分显著。在治疗因肛门括约肌退化而引起的老年人大便失禁的初步临床研究中, 局部免疫反应的改善效果不甚显著, 可能与局部注射 ASCs 浓度未能达到剂量要求有关^[28]。Kastrup 等^[29]将从封闭生物反应系统提取出的 HLA 非匹配异体 ASCs 直接进行心肌内注射, 评估同种异体 ASCs 在缺血性心力衰竭 (ischemic heart failure, IHF) 中的再生效果, 结果无一例发生临床症状、生物化学及免疫学指标的恶化, 为终末期 IHF 的治疗提供了新的思路。

4.3 同种异体复合组织移植 应用血管化的同种异体复合组织移植 (vascularized composite allotransplantation, VCA) 修复严重组织缺失和肢体缺损时, 免疫抑制剂的不良反应使其不能成为临床常规手段。Kuo 等^[30]在大鼠 VCA 模型中应用供体来源 ASCs, 增加受体外周血和移植组织中的 Treg 数量, 大幅延长了移植物存活时间, 提高了供体细胞在受体的嵌合水平, 成功诱导免疫耐受的形成^[13,30]。与供体来源 ASCs 相比, 受体来源 ASCs 更容易获得, 也更易进行预处理, Kuo 等^[31]又将受体 ASCs 应用于小型猪同种异体后肢移植模型, 显著提高了受体向移植物中的植入以及移植物的存活时间。虽然 ASCs 单独应用的效果有待进一步评估, 但为同种异体复合组织移植中免疫耐受的诱导开辟了新的研究思路。

4.4 ASCs 应用的安全性 随着 ASCs 辅助自体脂肪移植修复软组织缺损的应用越来越广泛, ASCs 应用的安全性及其在肿瘤免疫中的作用机制也备受关注。相关动物实验表明, ASCs 通过旁分泌产物如血小板源性生长因子 D (platelet-derived growth factor D, PDGF-D) 促进上皮间充质转换、CXCL1/8 促进血管生成, 还可以通过调节 STAT3 通路、HGF/c-Met 通路介导促进肿瘤进展; 大网膜 ASCs 的某些分泌功能促进卵巢癌细胞的增殖和转移, 并与网膜的转移前微环境有关^[32-35]。法国整形外科学会在 2011 年改变了严禁脂肪移植的立场, Chaput 等^[36]通过乳腺癌术后脂肪移植的病例研究和临床试验未发现 ASCs 致瘤性的明确证据。

ASCs 来源充足、提取效率高且不涉及医学伦理问题, 是细胞疗法较为理想的种子细胞之一。但

ASCs 尚未建立分离、培养、鉴定的统一模式, 应用后其对受体原有肿瘤的作用及机制还缺乏深入的研究, 且临床效果因受样本数量与随访时间的限制也尚未得到很好的证实, 加之应用于人体后 ASCs 本身及微环境的复杂变化, 未来 ASCs 及其免疫调节作用应用于临床还需要更多、更深入、更全面的研究。

[参考文献]

- [1] FRIEDENSTEIN A J, CHAILAKHYAN R K, LATSINIK N V, PANASYUK A F, KEILISS-BOROK I V. Stromal cells responsible for transferring the microenvironment of the hemopoietic tissues. Cloning *in vitro* and retransplantation *in vivo*[J]. Transplantation, 1974, 17: 331-340.
- [2] ZUK P A, ZHU M, MIZUNO H, HUANG J, FUTRELL J W, KATZ A J, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies[J]. Tissue Eng, 2001, 7: 211-228.
- [3] NAGATA H, II M, KOHBAYASHI E, HOSHIGA M, HANAFUSA T, ASAHI M. Cardiac adipose-derived stem cells exhibit high differentiation potential to cardiovascular cells in C57BL/6 mice[J]. Stem Cells Transl Med, 2016, 5: 141-151.
- [4] SHINGYOCHI Y, ORBAY H, MIZUNO H. Adipose-derived stem cells for wound repair and regeneration[J]. Expert Opin Biol Ther, 2015, 15: 1285-1292.
- [5] YOUNESI E, BAYATI V, HASHEMITABAR M, AZANDEH S S, BIJANNEJAD D, BAHREINI A. Differentiation of adipose-derived stem cells into Schwann-like cells: fetal bovine serum or human serum?[J]. Anat Cell Biol, 2015, 48: 170-176.
- [6] ZHENG G, HUANG L, TONG H, SHU Q, HU Y, GE M, et al. Treatment of acute respiratory distress syndrome with allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells: a randomized, placebo-controlled pilot study[J/OL]. Respir Res, 2014, 15: 39. doi: 10.1186/1465-9921-15-39.
- [7] HUANG X P, SUN Z, MIYAGI Y, MCDONALD KINKAID H, ZHANG L, WEISEL R D, et al. Differentiation of allogeneic mesenchymal stem cells induces immunogenicity and limits their long-term benefits for myocardial repair[J]. Circulation, 2010, 122: 2419-2429.
- [8] 赵越, 王璐, 阮永乐, 王筱啸, 贾钰, 向莹, 等. 大鼠脂肪来源干细胞抵抗人血清介导的异种体液免疫杀伤作用及其机制[J]. 中华器官移植杂志, 2014, 35: 370-373.
- [9] COUSIN B, ANDRÉ M, ARNAUD E, PÉNICAUD L, CASTEILLA L. Reconstitution of lethally irradiated mice by cells isolated from adipose tissue[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 301: 1016-1022.
- [10] RAZMKHAH M, ABEDI N, HOSSEINI A, IMANI M T, TALEI A R, GHADERI A. Induction of T regulatory subsets from naive CD4⁺ T cells after exposure to breast cancer adipose derived stem cells[J]. Iran J Immunol, 2015, 12: 1-15.
- [11] 肖二彬, 赵宝建, 张驰. 脂肪间充质干细胞可调节变应性鼻炎 T 细胞的免疫状态[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20: 1373-1381.
- [12] 李冠雪, 刘艳慧, 申聪香, 文忠, 张沈华, 杨珂珂. 脂肪来源

- 间充质干细胞调控变应性鼻炎小鼠 T 细胞免疫状态的研究[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51: 50-56.
- [13] CHENG H Y, GHETU N, HUANG W C, WANG Y L, WALLACE C G, WEN C J, et al. Syngeneic adipose-derived stem cells with short-term immunosuppression induce vascularized composite allotransplantation tolerance in rats[J]. *Cytotherapy*, 2014, 16: 369-380.
- [14] YU H S, PARK M K, KANG S A, CHO K S, MUN S J, ROH H J. Culture supernatant of adipose stem cells can ameliorate allergic airway inflammation via recruitment of CD4⁺CD25⁺ Foxp3 T cells[J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8: 8. doi: 10.1186/s13287-016-0462-5.
- [15] ELJAAFARI A, ROBERT M, CHEHIMI M, CHANON S, DURAND C, VIAL G, et al. Adipose tissue-derived stem cells from obese subjects contribute to inflammation and reduced insulin response in adipocytes through differential regulation of the Th1/Th17 balance and monocyte activation[J]. *Diabetes*, 2015, 64: 2477-2488.
- [16] ROEMELING-VAN RHIJN M, MENSAH F K, KOREVAAR S S, LEIJS M J, VAN OSCH G J, IJZERMANS J N, et al. Effects of hypoxia on the immunomodulatory properties of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells[J/OL]. *Front Immunol*, 2013, 4: 203. doi: 10.3389/fimmu.2013.00203.
- [17] FRANQUESA M, MENSAH F K, HUIZINGA R, STRINI T, BOON L, LOMBARDO E, et al. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells abrogate plasmablast formation and induce regulatory B cells independently of T helper cells[J]. *Stem Cells*, 2015, 33: 880-891.
- [18] KRAMPERA M. Mesenchymal stromal cell 'licensing': a multistep process[J]. *Leukemia*, 2011, 25: 1408-1414.
- [19] ZHAO H, SHANG Q, PAN Z, BAI Y, LI Z, ZHANG H, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells attenuate adipose inflammation and obesity through polarizing M2 macrophages and beiging in white adipose tissues[J]. *Diabetes*, 2018, 67: 235-247.
- [20] CROP M J, BAAN C C, KOREVAAR S S, IJZERMANS J N, PESCATORI M, STUBBS A P, et al. Inflammatory conditions affect gene expression and function of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells[J]. *Clini Exp Immunol*, 2010, 162: 474-486.
- [21] HIGASHIMOTO M, SAKAI Y, TAKAMURA M, USUI S, NASTI A, YOSHIDA K, et al. Adipose tissue derived stromal stem cell therapy in murine ConA-derived hepatitis is dependent on myeloid-lineage and CD4⁺ T-cell suppression[J]. *Eur J Immunol*, 2013, 43: 2956-2968.
- [22] FURUHASHI K, TSUBOI N, SHIMIZU A, KATSUNO T, KIM H, SAKA Y, et al. Serum-starved adipose-derived stromal cells ameliorate crescentic GN by promoting immunoregulatory macrophages[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24: 587-603.
- [23] REN M L, PENG W, YANG Z L, SUN X J, ZHANG S C, WANG Z G, et al. Allogeneic adipose-derived stem cells with low immunogenicity constructing tissue-engineered bone for repairing bone defects in pigs[J]. *Cell Transplant*, 2012, 21: 2711-2721.
- [24] LIU T, ZHANG Y, SHEN Z, ZOU X, CHEN X, CHEN L, et al. Immunomodulatory effects of OX40Ig gene-modified adipose tissue-derived mesenchymal stem cells on rat kidney transplantation[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 39: 144-152.
- [25] THAKKAR U G, TRIVEDI H L, VANIKAR A V, DAVE S D. Insulin-secreting adipose-derived mesenchymal stromal cells with bone marrow-derived hematopoietic stem cells from autologous and allogeneic sources for type 1 diabetes mellitus[J]. *Cytotherapy*, 2015, 17: 940-947.
- [26] PANÉS J, GARCÍA-OLMO D, VAN ASSCHE G, COLOMBEL J F, REINISCH W, BAUMGART D C, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 388: 1281-1290.
- [27] LEE S Y, KIM W, LIM C, CHUNG S G. Treatment of lateral epicondylitis by using allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells: a pilot study[J]. *Stem Cells*, 2015, 33: 2995-3005.
- [28] PARK E J, KANG J, BAIK S H. Treatment of faecal incontinence using allogeneic-adipose-derived mesenchymal stem cells: a study protocol for a pilot randomised controlled trial[J/OL]. *BMJ Open*, 2016, 6: e010450. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010450.
- [29] KASTRUP J, SCHOU M, GUSTAFSSON I, NIELSEN O W, MØGELVANG R, KOFOED K F, et al. Rationale and design of the first double-blind, placebo-controlled trial with allogeneic adipose tissue-derived stromal cell therapy in patients with ischemic heart failure: a phase II danish multicentre study[J/OL]. *Stem Cells Int*, 2017, 2017: 8506370. doi: 10.1155/2017/8506370.
- [30] KUO Y R, CHEN C C, GOTO S, LEE I T, HUANG C W, TSAI C C, et al. Modulation of immune response and T-cell regulation by donor adipose-derived stem cells in a rodent hind-limb allotransplant model[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2011, 128: 661e-672e.
- [31] KUO Y R, CHEN C C, CHEN Y C, CHIEN C M. Recipient adipose-derived stem cells enhance recipient cell engraftment and prolong allotransplant survival in a miniature swine hind-limb model[J]. *Cell Transplant*, 2017, 26: 1418-1427.
- [32] WANG Y, LIU J, JIANG Q, DENG J, XU F, CHEN X, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cell-secreted CXCL1 and CXCL8 facilitate breast tumor growth by promoting angiogenesis[J]. *Stem Cells*, 2017, 35: 2060-2070.
- [33] WANG Y, CHU Y, YUE B, MA X, ZHANG G, XIANG H, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells promote osteosarcoma proliferation and metastasis by activating the STAT3 pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 23803-23816.
- [34] ETERNO V, ZAMBELLI A, PAVESI L, VILLANI L, ZANINI V, PETROLO G, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells (ASCs) may favour breast cancer recurrence via HGF/c-Met signaling[J]. *Oncotarget*, 2014, 5: 613-633.
- [35] CHU Y, TANG H, GUO Y, GUO J, HUANG B, FANG F, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells promote cell proliferation and invasion of epithelial ovarian cancer[J]. *Exp Cell Res*, 2015, 337: 16-27.
- [36] CHAPUT B, FOUCRAS L, LE GUELLEC S, GROLLEAU J L, GARRIDO I. Recurrence of an invasive ductal breast carcinoma 4 months after autologous fat grafting[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2013, 131: 123E-124E.