

## • 干细胞与组织工程 •

# 脂肪源性干细胞临床转化应用中的相关问题

刘宏伟<sup>1</sup> 程飚<sup>2</sup> 付小兵<sup>3</sup>

**【摘要】** 目的 对近年来国内外有关脂肪源性干细胞(adipose-derived stem cells, ASCs)在临床转化应用中应该或必须关注的问题进行综述。方法 广泛查阅近年相关文献,对ASCs生产和使用过程中有关产品的管理、生产、运输、使用、安全性等方面进行综合分析。结果 ASCs作为成体干细胞家族的新成员在再生医学领域展现了广阔的应用前景。目前在美国国立卫生研究院(NIH)的 <http://www.clinicaltrials.gov> 网站上已注册登记的在 15 个国家进行的临床试验达 40 多个,说明世界范围内从事干细胞研究和应用的学者对 ASCs 临床转化应用的浓厚兴趣和重视。在临床转化应用中, ASCs 产品存在管理,生产应遵循的质量控制标准,病原微生物污染的预防措施,分离过程中对酶和相关试剂的要求,取材过程中供区、年龄和性别可能的影响,低温贮藏,产品运输以及安全性等一系列问题。结论 ASCs 作为成体干细胞具有较好的临床转化应用优点,在临床应用中对其存在的问题必须给予高度重视和进一步研究,以加速其临床转化过程。

**【关键词】** 脂肪源性干细胞 基质血管成分细胞 转化医学 再生医学

## RELATED ISSUES IN CLINICAL TRANSLATIONAL APPLICATION OF ADIPOSE-DERIVED STEM CELLS/

LIU Hongwei<sup>1</sup>, CHENG Biao<sup>2</sup>, FU Xiaobing<sup>3</sup>. <sup>1</sup>Department of Plastic Surgery, the First Affiliated Hospital of Jinan University, Key Laboratory of Regenerative Medicine, Ministry of Education, Guangzhou Guangdong, 510630, P.R.China; <sup>2</sup>Department of Plastic Surgery, General Hospital of Guangzhou Military Command, Key Laboratory of Trauma Treatment & Tissue Repair of Tropical Area PLA; <sup>3</sup>Key Research Laboratory of Wound Repair of Chinese PLA, 304th Clinical Department, General Hospital of Chinese PLA. Corresponding author: FU Xiaobing, E-mail: fuxiaobing@vip.sina.com

**【Abstract】** **Objective** To introduce the related issues in the clinical translational application of adipose-derived stem cells (ASCs). **Methods** The latest papers were extensively reviewed, concerning the issues of ASCs production, management, transportation, use, and safety during clinical application. **Results** ASCs, as a new member of adult stem cells family, bring to wide application prospect in the field of regenerative medicine. Over 40 clinical trials using ASCs conducted in 15 countries have been registered on the website (<http://www.clinicaltrials.gov>) of the National Institutes of Health (NIH), suggesting that ASCs represents a promising approach to future cell-based therapies. In the clinical translational application, the related issues included the quality control standard that management and production should follow, the prevention measures of pathogenic microorganism pollution, the requirements of enzymes and related reagent in separation process, possible effect of donor site, age, and sex in sampling, low temperature storage, product transportation, and safety. **Conclusion** ASCs have the advantage of clinical translational application, much attention should be paid to these issues in clinical application to accelerate the clinical translation process.

**【Key words】** Adipose-derived stem cells Stromal vascular fraction cells Translation medicine Regenerative medicine

**Foundation items:** National Basic Science and Development Grants of China (2005CB522603); National Natural Science Foundation of China (30772257, 30973127, 81171812); the Fundamental Research Funds for the Central Universities (21611416)

**基金项目:** 国家重点基础研究发展计划资助项目(2005CB522603);国家自然科学基金资助项目(30772257、30973127、81171812);中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(21611416)

作者单位: 1 暨南大学附属第一医院整形外科 再生医学教育部重点实验室(广州, 510630); 2 广州军区广州总医院整形外科 全军热区损伤救治与组织修复重点实验室; 3 解放军总医院第一附属医院全军创伤修复重点实验室

通讯作者: 付小兵, 中国工程院院士, 博士生导师, 研究方向: 干细胞与组织再生, E-mail: fuxiaobing@vip.sina.com

网络出版时间: 2012-9-20 11:59:48; 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1372.R.20120920.1159.021.html>

2001 年, Zuk 等<sup>[1]</sup>发现并证实, 抽脂术获得的脂肪组织中存在一群具有多向分化潜能、间充质来源的成体干细胞——脂肪源性干细胞(adipose-derived stem cells, ASCs)。研究表明, ASCs 具有来源丰富、取材容易、增殖迅速、有多向分化潜能、低免疫原性和免疫调节作用等优点, 在再生医学领域有着广阔应用前景。目前在美国国立卫生研究院(NIH)的 <http://www.clinicaltrials.gov> 网站上已注册登记的在 15 个国家进行的临床试验达 40 多个, 其目的在于验证以 ASCs 为

基础的干细胞治疗的有效性、安全性和可能的副作用<sup>[2]</sup>,充分说明了世界范围内从事干细胞基础和应用研究的学者对 ASCs 临床转化应用的浓厚兴趣和重视。现将近年来 ASCs 临床转化应用中值得关注和需解决的问题进行综述。

## 1 关于 ASCs 细胞产品的管理

国际上,有关使用 ASCs 临床治疗的管理规定与药物临床使用相关管理规定基本一致。美国食品和药物管理局(FDA)网站 <http://www.fda.gov>,欧洲药物管理局(EMA 或 EMEA)网站 <http://www.ema.europa.eu/ema>,及有关政府的管理机构网站可以找到有关细胞产品的管理指南。美国药典(United States Pharmacopiea, USP)是美国政府对药品质量标准和检定方法作出的技术规定,也是目前国际公认的有关药品生产、使用、管理、检验的行业标准。使用 USP 为依据的 ASCs 和基质血管成分(stromal vascular fraction, SVF)细胞生产程序,可以确保细胞产品的重复性和可靠性<sup>[3]</sup>。目前绝大多数实验室使用几个常规步骤处理脂肪组织来源的细胞,包括:冲洗、酶消化或机械破碎脂肪组织、离心(以便分离出可供直接使用或低温贮藏的 SVF 细胞)或者培养扩增(以产生 ASCs)。

## 2 ASCs 生产应遵循的质量控制标准

许多科学实验室并不一定按照药物非临床研究质量管理规范(Good Laboratory Practice, GLP)或更严格动态药品生产管理规范( Current Good Manufacture Practices, cGMP) 的 标 准 生 产 ASCs。GLP 和 cGMP 要求对细胞生产过程中使用的操作步骤进行严格登记,使用的所有设备有严格认证。另外所有操作程序包括实验室地板装饰、孵育箱和生物安全柜的使用及常规记录都必须符合确定的和认证的标准操作程序。应建立特定的生产记录,以标准、规范书面文件完成质量控制。任何用于临床的 ASCs 治疗都必须遵守 cGMP 标准,所用的试剂和操作程序都要给予特别关注<sup>[4]</sup>。目前还需建立临床级的 ASCs 和 SVF 细胞生产 cGMP。美国 FDA、欧洲 EMA 或 EMEA 和其他国家的管理机构都把成体细胞生产看作生物产品,而不是器械或药物。总体来讲,细胞产品分为最小干预化(如分离、富集)和非最小干预化(如培养、扩增),最小干预化的细胞产品最容易应用到临床。因此通过细胞富集技术得到的 SVF 细胞产品易于应用到临床,但也需检测污染问题,如需氧菌、厌氧菌、内毒素和支原体;若细胞用于同种异体治疗,还需检测疱疹病毒、肝炎病毒和 HIV。

## 3 有关 ASCs 和 SVF 细胞生产过程中防止病原微生物污染的措施

细胞产品在生产过程中容易发生病原微生物污染,因此防止其污染是用于细胞治疗非常重要的一点。为此,目前有几家公司设计和生产了从抽吸的脂肪组织中分离 ASCs 的装置,这种装置将脂肪抽吸、冲洗、消化、分离细胞全部在密闭容器内完成,防止细胞暴露于外界环境而受到污染。美国 Cytori 公司生产了 CelutionSystem,它可从抽出的脂肪中分离出临床可用的干细胞<sup>[5]</sup>。美国 Sepax Technologis 公司也生产出了临床级的能从人体抽取脂肪中自动分离出 ASCs 的装置——Sepax® ASCs 分离机。研究表明,在 11 个捐助者中,使用这种自动装置分离 ASCs 的效率比人工分离高 62%,克隆形成率高 24%,分离产量和克隆形成率的变异分别减少 18% 和 50%,且不影响细胞的荧光光谱和多向分化能力,提示 Sepax® ASCs 分离机比人工分离效率高、重复性好,还可减少操作人员工作量,更有利与临床使用以 ASCs 为基础的细胞治疗<sup>[6]</sup>。此外,密闭的培养和扩增系统也已建立,以减少培养扩增过程中操作人员发生错误的风险。最近黄海玲等<sup>[7]</sup>自制了从人体密闭收集可供移植的脂肪颗粒装置,经此密闭装置收集的脂肪可供提取 ASCs,并减少了脂肪组织暴露和污染的几率,具有经济、简便的优点。日本东京大学 Yoshimura 研究小组<sup>[8]</sup>报道了他们使用自动分离设备获取的 SVF 细胞与人工方法获得的 SVF 细胞在数目及活性上无明显不同;流式细胞仪分析 SVF 细胞构成无差异,经 1 周培养观察,ASCs 产量也无不同;而且自动设备减少了细胞处理单元的场地,使得 SVF 细胞应用有可能在无 cGMP 标准的细胞处理单元完成;同时减少了操作人员的学习曲线和操作失误带来的诸多问题,为 ASCs 和 SVF 细胞的临床使用提供了极大的便利条件。目前我国亟待建立 cGMP 标准的细胞处理单元和专业队伍。

## 4 ASCs 分离过程中对酶和相关试剂的要求

ASCs 分离过程中所用的试剂都必须进行检测;生长因子、培养基及 FBS 的效价必须进行细胞增殖率、细胞活力及分化潜能等定量检测。胶原酶、分散酶、透明质酸酶是用来分离脂肪组织的酶,它们可能包含内毒素、其他蛋白酶、异种蛋白。从临床细胞治疗的角度考虑,应使用无菌或 cGMP 级的酶,但这可能使试剂价格增加 10 倍。因此建立有效的、可重复的机械破碎组织方法以避免用酶来消化组织,值得进一步研究。

也有报道<sup>[9]</sup>直接用抽吸的脂肪扩增 ASCs, 不需酶消化组织, 但若使用新鲜 ASCs, 这种方法难以满足需要。另外, 用猪或细菌来源的胰蛋白酶传代细胞, 涉及使用异种蛋白的问题, 如常规的 ASCs 或 SVF 细胞富集过程中需使用 FBS, 不排除其传播动物源性传染病和血清病的可能性<sup>[10]</sup>。因此, 我们在最近使用新鲜 SVF 细胞进行细胞治疗过程中, 通常用 PBS 代替 FBS 终止酶消化反应, 以避免该问题。一些实验室发现使用人血清或血小板源性产品也可作为一个选择。也有研究人员在细胞产品转运过程中使用患者自体血清或富血小板血浆, 目的是通过细胞产品人源化, 增强细胞产品的活力, 避免可能导致的动物源性传染病和血清病问题, 符合干细胞临床转化应用指南的要求<sup>[11]</sup>。理想的人血清试剂应无抗体和补体蛋白, 以减少对细胞的损害和副反应。最近 Fink 等<sup>[12]</sup>报道, 目前使用的几种酶在分离效率上无明显差异; 但若进行 ASCs 扩增, 目前的几种血清替代品都不及 FBS。因此, 进一步开发无感染源的同种异体血清来生产 ASCs 产品非常必要。经美国 FDA 或欧洲 EMA 或 EMEA 认证的专用培养基的生产, 也是目前临床转化应用中必须解决的问题。

## 5 ASCs 生产取材过程中供区、年龄和性别的考虑

供者的年龄、性别和取材部位是否会影响细胞产品的功能和质量, 不同研究小组所得结果存在差异。Gimble 等<sup>[3]</sup>研究发现, 小鼠脂肪源性祖细胞数量在内脏多于皮下脂肪, 特别在雌性小鼠, 随年龄增长细胞数量增加。在人群小样本研究中也得到了类似发现。但 van Harmelen 等<sup>[13]</sup>在对 189 例女性乳房组织标本的研究中, 未观察到年龄和干细胞数目或成脂能力, 体重指数(body mass index, BMI) 和干细胞数目或分化能力之间有相关性。Mojallal 等<sup>[14]</sup>对 42 名女性抽脂标本所获得的 ASCs 进行检测, 未发现 ASCs 数目、增殖率与年龄、BMI 之间的相关性。Ogawa 等<sup>[15]</sup>报道绿色荧光蛋白转基因小鼠来源的 ASCs 成脂能力与性别密切相关, 雌性高于雄性 2.89 倍。关于 ASCs 成骨能力的研究, 有学者报道女性腹部浅层及深层来源的 ASCs 成骨能力无差异, 而男性腹部浅层来源的 ASCs 成骨能力较深层来源的 ASCs 强<sup>[16]</sup>。Chen 等<sup>[17]</sup>研究表明, 人的 ASCs 成骨和增殖能力与年龄无明显相关性, 而 BMSCs 的增殖和成骨能力随年龄增加而下降。Shu 等<sup>[18]</sup>报道来自不同性别脂肪组织的 ASCs, 其增殖、分化、旁分泌和抗凋亡能力不同, 他们还发现来自不同年龄供体的细胞分化和抗凋亡能力也有差异。Alt 等<sup>[19]</sup>的研究结果也表明随着年龄增加, ASCs 增殖能力下

降。Sowa 等<sup>[20]</sup>在周围神经损伤的动物模型中发现, ASCs 通过旁分泌作用促进了周围神经的修复, 而且这种作用与 ASCs 供体的年龄和部位无明显相关性。因此, 更确切的结论尚需进一步基础与临床试验证实。

## 6 ASCs 低温贮藏需解决的问题

为了确保及时将 ASCs 和 SVF 细胞提供给所需者, 其长期保存非常重要。绝大多数关于 ASCs 和 SVF 细胞低温保存的文献都使用 DMSO 作为低温保护剂, 同时也结合使用血清蛋白。DMSO 通常用来保护血细胞产品, 它对接收细胞产品的治疗对象可能存在潜在副作用, 而且它并非适用于所有细胞。其他低温保存剂如羟乙基淀粉、海藻糖 6 磷酸酶、聚乙烯化合物可以在无血清条件下使用<sup>[21]</sup>。目前需要进一步确认它们的稳定性以及是否可作为将来的行业标准。cGMP 级要求产品必须保存在液氮气相储存罐中, 以避免交叉感染, 但在临幊上存在一定难度。较为可行的办法是将细胞保存在−80~−70℃的冰箱中, 但这对细胞产品功能和活性的影响还需实验数据进一步验证。刘广鹏等<sup>[22]</sup>将第 2 代 ASCs 液氮保存 4 周, 发现液氮深低温保存未明显影响 ASCs 生长和成骨能力。Feng 等<sup>[23]</sup>使用新鲜分离的 ASCs 和深低温保存的 ASCs, 取得了同样的改善缺血再灌注诱导急性肾损伤的效果。Lee 等<sup>[24]</sup>研究也表明可从−80℃保存的脂肪组织中获取 ASCs。Martinello 等<sup>[25]</sup>对犬的 ASCs 保存研究表明, 长期保存(1 年)不影响 ASCs 的干细胞特性, 但会使 ASCs 的增殖率和端粒酶活性降低。James 等<sup>[26]</sup>报道人 ASCs 深低温保存 2 周后分化能力明显降低。总之深低温保存 ASCs 是可行的, 但如何最大限度保存 ASCs 的生物学功能、选择最佳保存剂和易于临幊使用的保存方法, 仍需进一步研究。

## 7 ASCs 产品运输可能带来的问题

在每个医院和诊疗单位设置 cGMP 标准的细胞处理单元以准备 ASCs 和 SVF 细胞十分困难。因此, 脂肪组织和细胞产品在医院的诊疗单位与细胞处理单元之间, 存在运输期间维持细胞最佳活力的条件、干细胞富集效率可能的影响、无菌操作流程和管理制度建立等一系列问题。已有研究表明, 4℃条件保存 24 h 的 ASCs 功能和细胞活力无明显变化<sup>[27]</sup>。在临幊 ASCs 治疗中, 先将脂肪组织无菌保存在 4℃医用冰箱, 然后送达 cGMP 细胞处理单元, 待 ASCs 富集完毕后再将细胞产品送回治疗区完成细胞治疗, 这有待进一步完善。维持 ASCs 和 SVF 细胞活力, 寻找更长时间的保存和运输方法是学者们面临的新课题。

## 8 ASCs 应用过程中的安全性问题

尽管ASCs在临床应用中已展现出可喜的前景和价值,但在考虑细胞产品疗效时应将患者安全和产品可能产生的副反应放在首要位置,特别是ASCs在体内是否会有致瘤性风险,在什么条件下ASCs可能致癌和促进肿瘤生长及转移。目前绝大部分有关ASCs安全性和有效性评价的报道都使用动物模型,这些证据很难满足法规机构的认证要求。细胞产品局部植入后向重要器官如心脏、脑、肺、肝脏和肾脏的迁移及其可能的影响,也需长期观察<sup>[3]</sup>。已有报道显示,人ASCs体外培养期间可出现基因型的变化和非黏附生长,这些转化的ASCs植入免疫缺陷小鼠可形成肉瘤<sup>[28]</sup>;但绝大部分报道并未发现这种转化。近来Ra等<sup>[29]</sup>报道用培养扩增的ASCs静脉输入治疗自身免疫性疾病取得较好疗效,且未发现ASCs安全性、基因稳定性、活性和分化能力的改变。López-Iglesias等<sup>[30]</sup>将人ASCs注射至衰老的易发生肿瘤的免疫缺陷小鼠,在长达17个月的观察期内未发现肿瘤形成;ASCs未移行至其他器官,也未与宿主细胞融合;在注射部位ASCs分化成了皮肤的成纤维细胞和皮下的脂肪细胞。自体脂肪源性再生细胞辅助的脂肪移植重建乳房肿瘤切除术后乳房畸形的临床试验(<http://www.clinicaltrials.gov>; NCT00616135)已完成,结果尚未公布。Sun等<sup>[31]</sup>将人ASCs移植至小鼠癌症转移模型,发现人ASCs通过诱导凋亡减少了肺癌的转移,抑制了乳腺癌细胞生长;移植ASCs到无临床症状的癌症模型后,未发现ASCs促进肿瘤生长和转移。但也有报道,如Pinilla等<sup>[32]</sup>在体外ASCs和乳癌细胞共培养研究中发现,人ASCs能够通过产生趋化因子CCL5增强乳癌细胞的侵袭能力。Zimmerlin等<sup>[33]</sup>报道ASCs促进了转移性胸腔漏出液癌细胞的生长,但不促进静止期肿瘤的生长。Muehlberg等<sup>[34]</sup>研究提示,无论局部注射还是静脉输入,ASCs可归巢到肿瘤部位促进肿瘤生长,并可结合到肿瘤血管转化成血管内皮细胞。因此,ASCs用于因肿瘤切除而形成的软组织缺损和畸形时需十分谨慎<sup>[35]</sup>。总之,在干细胞治疗上,应采取更为保守的方法,并进一步研究和长期观察SVF细胞及ASCs治疗的安全性。

ASCs作为成体干细胞因其具有较好的临床转化优点,受到了国内外干细胞基础和应用研究学者的关注,尤其是SVF细胞产品符合最小干预化的要求,具有提取简便、安全性高等优点,最易应用到临床。但在临床转化应用中,对上述涉及的问题必须给予高度重视,以便将来使其安全、有效地服务于人类疾病的治疗。

## 9 参考文献

- Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng*, 2001, 7(2): 211-228.
- Gimble JM, Bunnell BA, Guilak F. Human adipose-derived cells: an update on the transition to clinical translation. *Regen Med*, 2012, 7(2): 225-235.
- Gimble JM, Bunnell BA, Chiu ES, et al. Concise review: Adipose-derived stromal vascular fraction cells and stem cells: let's not get lost in translation. *Stem Cells*, 2011, 29(5): 749-754.
- Sensebé L, Bourin P, Tarte K. Good manufacturing practices production of mesenchymal stem/stromal cells. *Hum Gene Ther*, 2011, 22(1): 19-26.
- Lin K, Matsubara Y, Masuda Y, et al. Characterization of adipose tissue-derived cells isolated with the Celution system. *Cytotherapy*, 2008, 10(4): 417-426.
- Güven S, Karagianni M, Schwalbe M, et al. Validation of an automated procedure to isolate human adipose tissue-derived cells by using the Sepax® technology. *Tissue Eng Part C Methods*, 2012. [Epub ahead of print]
- 黄海玲, 刘宏伟, 余文莉, 等. 介绍一种微创无菌快速获取可移植脂肪颗粒装置. *中华整形外科杂志*, 2011, 27(6): 467-468.
- Doi K, Tanaka S, Iida H, et al. Stromal vascular fraction isolated from lipo-aspirates using an automated processing system: bench and bed analysis. *J Tissue Eng Regen Med*, 2012. [Epub ahead of print]
- Yoshimura K, Shigeura T, Matsumoto D, et al. Characterization of freshly isolated and cultured cells derived from the fatty and fluid portion of liposuction aspirates. *J Cell Physiol*, 2006, 208(1): 64-76.
- Lindroos B, Aho KL, Kuokkanen H, et al. Differential gene expression in adipose stem cells cultured in allogeneic human serum versus fetal bovine serum. *Tissue Eng Part A*, 2010, 16(7): 2281-2294.
- 王太平, 徐国彤, 周琪, 等. 国际干细胞研究学会《干细胞临床转化指南》. *生命科学*, 2009, 21(5): 747-756.
- Fink T, Rasmussen JG, Lund P, et al. Isolation and expansion of adipose-derived stem cells for tissue engineering. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2011, 3: 256-263.
- van Harmelen V, Skurk T, Röhrig K, et al. Effect of BMI and age on adipose tissue cellularity and differentiation capacity in women. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2003, 27(8): 889-895.
- Mojallal A, Lequeux C, Shirkov C, et al. Influence of age and body mass index on the yield and proliferation capacity of adipose-derived stem cells. *Aesthetic Plast Surg*, 2011, 35(6): 1097-1105.
- Ogawa R, Mizuno H, Watanabe A, et al. Adipogenic differentiation by adipose-derived stem cells harvested from GFP transgenic mice-including relationship of sex differences. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 319(2): 511-517.
- Aksu AE, Rubin JP, Dudas JR, et al. Role of gender and anatomical region on induction of osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells. *Ann Plast Surg*, 2008, 60(3): 306-322.
- Chen HT, Lee MJ, Chen CH, et al. Proliferation and differentiation potential of human adipose-derived mesenchymal stem cells isolated from elderly patients with osteoporotic fractures. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(3): 582-593.

- 18 Shu W, Shu YT, Yundai C, et al. Comparing the biological characteristics of adipose tissue-derived stem cells of different persons. *J Cell Biochem*, 2012, 113(6): 2020-2026.
- 19 Alt EU, Senst C, Murthy SN, et al. Aging alters tissue resident mesenchymal stem cell properties. *Stem Cell Res*, 2012, 8(2): 215-225.
- 20 Sowa Y, Imura T, Numajiri T, et al. Adipose-derived stem cells produce factors enhancing peripheral nerve regeneration: influence of age and anatomic site of origin. *Stem Cells Dev*, 2012, 21(11): 1852-1862.
- 21 陈燕, 陆志刚, 白海, 等. 细胞内外海藻糖对红细胞冰冻干燥保存的影响. *中国输血杂志*, 2012, 25(3): 236-239.
- 22 刘广鹏, 李宇琳, 孙剑, 等. 低温冻存对人脂肪来源干细胞成骨能力影响的实验研究. *中国修复重建外科杂志*, 2010, 24(10): 1224-1227.
- 23 Feng Z, Ting J, Alfonso Z, 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): 3874-3884.
- 24 Lee JE, Kim I, Kim M. Adipogenic differentiation of human adipose tissue-derived stem cells obtained from cryopreserved adipose aspirates. *Dermatol Surg*, 2010, 36(7): 1078-1083.
- 25 Martinello T, Bronzini I, Maccatrazzo L, et al. Canine adipose-derived-mesenchymal stem cells do not lose stem features after a long-term cryopreservation. *Res Vet Sci*, 2011, 91(1): 18-24.
- 26 James AW, Levi B, Nelson ER, et al. deleterious effects of freezing on osteogenic differentiation of human adipose-derived stromal cells *in vitro* and *in vivo*. *Stem Cells Dev*, 2011, 20(3): 427-439.
- 27 Matsumoto D, Shigeura T, Sato K, et al. Influences of preservation at various temperatures on liposuction aspirates. *Plast Reconstr Surg*, 2007, 120(6): 1510-1517.
- 28 Prockop DJ, Brenner M, Fibbe WE, et al. Defining the risks of mesenchymal stromal cell therapy. *Cytotherapy*, 2010, 12(5): 576-578.
- 29 Ra JC, Kang SK, Shin IS, et al. Stem cell treatment for patients with autoimmune disease by systemic infusion of culture-expanded autologous adipose tissue derived mesenchymal stem cells. *J Transl Med*, 2011, 9: 181.
- 30 López-Iglesias P, Blázquez-Martínez A, Fernández-Delgado J, et al. Short and long term fate of human AMSC subcutaneously injected in mice. *World J Stem Cells*, 2011, 3(6): 53-62.
- 31 Sun B, Roh KH, Park JR, et al. Therapeutic potential of mesenchymal stromal cells in a mouse breast cancer metastasis model. *Cytotherapy*, 2009, 11(3): 289-298.
- 32 Pinilla S, Alt E, Abdul Khalek FJ, et al. Tissue resident stem cells produce CCL5 under the influence of cancer cells and thereby promote breast cancer cell invasion. *Cancer Lett*, 2009, 284(1): 80-85.
- 33 Zimmerlin L, Donnenberg AD, Rubin JP, et al. Regenerative therapy and cancer: *in vitro* and *in vivo* studies of the interaction between adipose-derived stem cells and breast cancer cells from clinical isolates. *Tissue Eng Part A*, 2011, 17(1-2): 93-106.
- 34 Muehlberg FL, Song YH, Krohn A, et al. Tissue-resident stem cells promote breast cancer growth and metastasis. *Carcinogenesis*, 2009, 30(4): 589-597.
- 35 Donnenberg VS, Zimmerlin L, Rubin JP, et al. Regenerative therapy after cancer: what are the risks? *Tissue Eng Part B Rev*, 2010, 16(6): 567-575.

(收稿: 2012-04-18 修回: 2012-07-18)

(本文编辑: 王雁)

## · 信 息 ·

### 本刊入编《中国核心期刊要目总览》(2011年版)

接《中文核心期刊要目总览》2011年版编委会通知,依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、统计和分析,以及学科专家评审,本刊入编《中文核心期刊要目总览》2011年版(第六版)之临床医学/特种医学类的核心期刊。

《中文核心期刊要目总览》核心期刊的评选是对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价,采用定量评价和定性评审相结合的方式。定量评价指标体系采用了被索量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标,选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达60余种,统计到的文献量共计221 177余万篇次,涉及期刊14 400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8 200多位。经过定量筛选和专家定性评审,从我国正在出版的中文期刊中评选出1 982种核心期刊。

再次入编《中文核心期刊要目总览》是我刊学术质量的认可,也标志我刊学术质量在全国同类科技期刊中走到了前列;同时对我刊进一步扩大学术影响,提高办刊质量提出了更高层次的要求。在此诚挚感谢各位读者、作者、编委对我刊的关心与支持,希望在今后的工作中,我们一起努力争取更多进步。

本刊编辑部

2012-08-01