

人脂肪间充质干细胞治疗心肌梗死的研究进展

相杭, 曾强

解放军总医院 健康管理研究院, 北京 100853

摘要: 脂肪间充质干细胞是一类具有再生和多向分化潜能的多能干细胞。既往研究已经证实, 人脂肪间充质干细胞移植能够有效地促进心肌梗死后的心肌再生和微血管生成, 从而改善心功能并减轻心室重塑。本文主要回顾了多种来源的人脂肪间充质干细胞的生理学特性和修复特性, 并对其在心肌梗死方面的实验及临床研究加以综述, 旨在为将来的临床应用提供参考依据。

关键词: 脂肪组织; 间充质干细胞; 心肌梗死

中图分类号: R 542.22 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-5227(2016)01-0091-05 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2016.01.024

网络出版时间: 2015-11-11 10:26

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20151111.1026.004.html>

Advances in adipose-derived mesenchymal stem cell for treatment of myocardial infarction

XIANG Hang, ZENG Qiang

Health Management Institute, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: ZENG Qiang. Email: zq301@126.com

Abstract: Human adipose mesenchymal stem cells (hADMSCs) are regenerative and multi-differentiation potential stem cell. Previous studies have demonstrated that hADMSCs transplantation can effectively promote myocardial regeneration and angiogenesis after myocardial infarction, by improving the heart function and ventricle remodeling remarkably. This review introduces the physical characteristics and reparative function of hADMSCs, which derives from different sources. Furthermore, the application of hADMSCs for experiment researches and clinical trials are also summarized in this article, in order to provide fundamental basis for their clinical use.

Keywords: adipose tissue; mesenchymal stem cell; myocardial infarction

人脂肪间充质干细胞(human adipose mesenchymal stem cells, hADMSCs)是一类广泛存在于脂肪组织中的多能干细胞。hADMSCs在体外可以向多种细胞和组织分化, 如心肌细胞、内皮细胞、神经细胞、平滑肌细胞以及脂肪、软骨、骨和骨骼肌等组织^[1]。研究表明, hADMSCs可以通过分泌多种细胞因子、促进组织再生等途径参与心肌梗死的修复, 其修复及再生功能与骨髓间充质干细胞相似^[2]。hADMSCs来源广泛、免疫原性较低、对个体伤害较小, 目前已经成再生领域的研究热点^[3]。

1 ADMSCs分布及生理特性

成人体内的hADMSCs主要位于皮下和内脏周围的脂肪组织中。脂肪组织主要由成熟的脂肪细胞和血管基质成分(stroma vascular fraction, SVF)组成。其中SVF比较复杂, 除了包含hADMSCs外, 还包含脂肪前体细胞、纤维母细胞、平滑肌细胞、内皮细胞、单核/巨噬细胞和淋巴细胞等, 后者共同构成了hADMSCs生存的微环境^[4]。

ADMSCs最早是由Zuk等^[5]从脂肪组织中分离提取出来的。从不同部位脂肪组织总分离hADMSCs的方法大致相同^[6]。细胞经贴壁培养数代以后, 呈平行或漩涡状生长。形态趋于一致, 呈梭形或多角形。然而, 不同部位、不同亚型的hADMSCs增殖能力略有差异^[7], 总的来说, 皮下来源的hADMSCs增殖和分化能力优于内脏来源的hADMSCs^[8]。而某些条件培养基(如低血清培养)可能会影响hADMSCs的成脂分化能力^[9]。

hADMSCs的表型与间充质干细胞相似, 表达CD90/CD105(+), CD45/CD34/CD14/CD11b/CD79a/CD19/HLA-DR(-), 目前尚未发现hADMSCs特异性的分子标记物。不同来源和不同亚型的ADMSCs细胞表面标记略有不同, 如大多数心包膜hADMSCs表达CD34, 而皮下和网膜hADMSCs却不表达CD34^[10]。随着体外传代次数增加, hADMSCs细胞表面的主要组织相容性抗原逐渐减少^[11], 其引起异源性T-细胞增殖反应能力降低^[12]。这表明除了自体移植外, 也可以将连续传代的ADMSCs用于特殊人群的异体移植, 如老年人^[13]、肥胖患者^[14]、恶性肿瘤患者或自身不能产生足量hADMSCs的患者。

2 ADMSCs治疗心肌梗死的研究进展

虽然不同来源的hADMSCs形态相似, 且具有一定的均质性, 但它们的生理特性却存在一定的差异, 如细胞活性、

收稿日期: 2015-06-15

基金项目: 国家科技支撑计划(2012BAI37B04)

Supported by the National Key Technology R&D Program(2012BAI37B04)

作者简介: 相杭, 女, 在读博士, 主治医师。研究方向: 老年心血管疾病。Email: xianghang29@163.com

通信作者: 曾强, 男, 主任医师, 教授, 博士生导师。Email: zq301@126.com

基因表达、分化能力等^[15-16]。既往研究表明,不同来源的hADMSCs治疗心肌缺血性疾病的效果有所差异^[15]。因此,针对各种细胞的特性,选择合适的治疗方案以达到最佳的治疗效果是目前干细胞研究的重点。

2.1 白色脂肪来源的hADMSCs(white tissue ADMSCs, WT-hADMSCs) 皮下脂肪分为白色脂肪和褐色脂肪两种类型。其中,白色脂肪占正常人体质量的15%~20%(男性)和18%~25%(女性),其功能除了储存能量外,还具有内分泌功能,可以释放多种激素参与代谢过程^[17]。目前已证实,下腹部的白色脂肪组织中WT-hADMSCs含量最高,表层组织中WT-hADMSCs所占比例及干性特征明显优于深部组织^[18]。研究表明,WT-hADMSCs具有多向分化能力和较强的免疫调节功能,是成体干细胞的主要来源^[8]。

体外研究表明,WT-hADMSCs具有向心肌或血管分化的潜能^[19]。动物或人源WT-hADMSCs经5-氮杂胞苷诱导后,可以向心肌方向分化-表达心肌特异性的基因(如Nkx2.5, GATA4, α -actin),并产生节律性跳动(106/min)^[19]。也有研究将WT-hADMSCs与新生大鼠心肌细胞融合,细胞融合后既表现出干细胞的增殖特性,也表现出心肌细胞的表型和生物学功能(节律性跳动)^[20]。此外,利用心肌内容物也可以诱导WT-hADMSCs向心肌方向分化^[21]。Salgado等^[2]研究表明,WT-hADMSCs在体外培养过程中能分泌多种生长因子和细胞因子,如HGF、VEGF、BDNF、NGF、脂肪细胞因子、TNF- α 、IL-6、7、8、11等,这些分泌产物在心肌梗死的治疗中可能也起到重要的作用^[22]。

动物实验表明,WT-hADMSCs可以有效改善缺血性心脏损伤,提高心功能并减轻心室重塑^[23-24]。其修复作用主要依赖于旁分泌的细胞因子,减轻心肌细胞的凋亡并促进新生血管形成^[22]。进一步研究发现,WT-hADMSCs可以向内皮细胞方向分化,却很少向心肌细胞方向分化^[22]。对于心脏缺血再灌注损伤,模型WT-hADMSCs也同样显示出良好的修复能力^[23-24]。对于伴有糖尿病的心肌梗死动物模型,WT-hADMSCs可以同时减轻心脏损伤和代谢紊乱的症状^[25]。也有人认为未经体外培养的SVF可能较传代培养的WT-hADMSCs更为安全,更适于治疗心肌梗死^[26-27]。研究表明,大鼠心肌梗死后分别移植新鲜的SVF(细胞量 5×10^6)和培养的WT-hADMSCs(细胞量 1×10^6),二者在局部的分布数量及减少心肌梗死面积的作用没有差异,但SVF移植后大鼠的死亡率更低^[26]。Bai等^[28]发现,小鼠心肌梗死后移植的人源SVF或培养的人源WT-hADMSCs都能在移植区长期存活(4个月),并显著增加血管密度,提高心脏功能,部分细胞还通过Connexin43与宿主心肌细胞或血管内皮细胞连接。GFP示踪结果显示,SVF可以在体外或体内分泌生长因子(VEGF和HGF)、促炎因子(MCP-1)、TIMP1和TIMP4,这些分泌物也可能参与了减轻心脏纤维化和降低心脏肥大的过程^[29]。SVF移植的优势在于可以在短时间内(<1h)进行分离和富集,适宜于心肌缺血或梗死的早期自体移植,但是对于自身脂肪组织可利用量有限的患者来说,体外扩增后的WT-hADMSCs能更有效解决临床治疗所需的

细胞数量。

此外,在Clinicaltrials注册的全球有多项WT-hADMSCs治疗心肌缺血或梗死的临床试验,目前已经完成或正在进行当中^[4]。其中一项临床试验(NCT00442806)是对14例ST段抬高型心肌梗死患者急性期进行冠状动脉内注射自体WT-hADMSCs治疗,移植后6个月后,与安慰剂组相比,WT-hADMSCs组左心室射血功能增加,梗死面积显著减少,且梗死区充盈缺损面积有明显改善。该研究表明,急性期进行冠状动脉内移植WT-hADMSCs是安全有效的^[30]。针对慢性缺血性心脏病的临床(NCT01449032)研究表明,VEGF-A165刺激后的人源WT-hADMSCs更能有效地改善心肌灌注和运动功能,并减少患者心肌缺血症状^[31]。此外,还有一项临床研究(NCT00426868)是利用未经体外培养的SVF细胞治疗非血管再生性缺血性心脏病,结果有效地改善了患者的最大心肌耗氧量,减少了心肌梗死面积,并增加了心脏的运动功能^[32]。

2.2 褐色脂肪来源的hADMSCs(Brown tissue hADMSCs, BT-hADMSCs) 褐色脂肪在新生儿体内含量较高,在成人体内含量较少(男性3.1%,女性7.5%)。其主要分布于颈部、锁骨上部、纵隔、脊柱两侧及肾上部区域,其中以颈部和锁骨上部分布量最多,其次为纵隔、脊柱两侧,肾周围的分布甚微,而肩胛间和腋下则没有分布。此外,白色脂肪及肌肉组织中也可见到少量褐色脂肪^[33]。褐色脂肪的主要作用是将营养物质转化为热量,其细胞内含有大量的线粒体以适应产热的功能^[34]。

研究表明,人的褐色脂肪中存在一定量CD29⁺前体细胞,该细胞可以在体外向心肌方向分化;将其移植到心肌梗死大鼠体内后,可以缩小大鼠的心肌梗死面积,改善左心室射血功能^[35]。与移植WT-hADMSCs(CD29⁺)组和0.9%氯化钠注射液组相比,BT-hADMSCs组的新生心肌细胞数量显著增加^[35]。值得注意的是,BT-hADMSCs中有一组表面标记为CD133⁺/c-Kit⁺/Sca1⁺的亚细胞群,它们也可以在体外分化为心肌细胞。并且,此类细胞通过等价阳离子介导的细胞间联系,可以将骨髓中的CD45⁺/CD31⁻/CD105⁺非造血干细胞育化成心肌样细胞,使其在心肌梗死部位发挥替代作用^[36]。同样,它们还可以育化脐血单核细胞,使其中的非造血干细胞育化后表现出心肌细胞特性。育化作用在接触3d时达到最佳效果^[37]。未来可以通过这一方案将多种类型的干细胞育化为心肌样细胞,为心脏组织再生提供更广阔的细胞来源。

2.3 心脏来源的hADMSCs(heart hADMSCs, H-hADMSCs)

心脏部位的脂肪组织主要分布在房室沟和室间沟中,主动脉根部以及冠状动脉主干周围。研究认为,心脏部位的脂肪组织可能更有利于心肌再生和修复,因为它们紧邻心脏组织,具有潜在分化为心肌和血管的能力^[38]。H-hADMSCs高表达CD105/CD44/CD166/CD29/CD90(+),与其他来源的hADMSCs有所不同的是,此类细胞的分化具有一定的方向性,它在体外趋向于心肌和内皮方向分化,而不向脂肪细胞分化^[39]。在低氧环境下,H-hADMSCs还可以分泌某些激

素、促血管生成因子、细胞因子和趋化因子^[38]。

动物实验表明, H-hADMSCs 移植到大鼠心肌梗死区 30 d 后, 其心脏 EF 值得以明显改善, 并表达心肌特异性标记(如 Troponin I, Sarcomeric α -actinin)和血管特异性标记(如 CD31)^[39]。Li 等^[40]将 H-hADMSCs 与皮下 hADMSCs 比较发现, H-hADMSCs 在体外向心肌和血管分化能力更强, 并且能分泌更多促血管生成和抗凋亡的细胞因子。将两种细胞移植到心肌梗死小鼠体内 3 周后, H-hADMSCs 组细胞存活数量和心肌分化比例更高, 改善心功能效果更佳, 心脏形态变化更小。Naftali-Shani 等^[15]将心脏病患者的心外膜、心包膜和右心房来源的 hADMSCs 与健康者 WT-hADMSCs 进行比较, 结果表明在体外培养过程中, 右心房和心外膜的 hADMSCs 释放的细胞因子(如 HGF, bFGF, PDGF)和免疫调节细胞因子(如 TNF- α , TIMP-2, IL-13)最多; 并且这两种来源的 hADMSCs 在体外形成血管的能力也最强, 但其 VEGF 的表达水平并不比其他两种细胞高。基因表达检测结果表明, 右心房和心外膜的 hADMSCs 相似, 而心包膜与皮下 hADMSCs 接近, 且前两种细胞与后两种细胞表达谱差异较大^[15]。动物实验表明, 右心房来源的 hADMSCs 移植到心肌梗死大鼠体内 27 d 后, 其血管再生面积和炎症评分较其他移植组高, 但出乎意料的是, 此类细胞却并未改善心脏功能和减轻心室重塑。与之相反, 皮下 hADMSCs 对心脏功能和心室重塑的改善效果却是最好的。这一现象在裸鼠体内也得到了进一步验证^[15]。分析其中的原因: 1) 可能是由于不同来源的 hADMSCs 功能差异造成的, 如皮下 hADMSCs 具有抗动脉粥样硬化的保护性作用, 而 H-hADMSCs 是造成心血管疾病的危险因素^[41]。2) 可能是由于不同的健康状态决定了干细胞的功能。皮下 hADMSCs 取自健康成人, 而 H-hADMSCs 来自心脏病患者^[42]。后者的再生修复能力可能较前者差。3) 心脏病患者心脏脂肪组织中含有较多的炎症细胞(如 M1 型巨噬细胞)和炎症因子(如 TNF- α), 这些炎症细胞和炎症因子可能对移植后的心室重塑或心功能改善有一定的影响^[15]。由此可见, 虽然健康人 H-hADMSCs 向心肌和血管分化能力更强, 但心脏病患者 H-hADMSCs 移植对心功能的改善难以肯定。因此, 在 H-hADMSCs 对心肌梗死患者进行自体移植的临床应用过程中, 尚需平衡利弊。

2.4 内脏脂肪来源的 hADMSCs (visceral hADMSCs, V-hADMSCs) 内脏脂肪主要分布在大网膜、肠系膜和内脏器官(如脾、肾等周围)^[43]。与皮下脂肪相比, 内脏脂肪含有更多血管、神经、炎症细胞和免疫细胞, 但脂肪前体细胞相对较少; 内脏脂肪细胞表面雄激素受体和糖皮质激素受体水平较高, 其代谢活性、脂解敏感性和胰岛素抵抗能力都比皮下脂肪高^[44]。在功能上, 内脏脂肪组织含有较多造血来源的干细胞, 其免疫调控作用占优势^[45], 而皮下脂肪组织则含有更多的间充质来源干细胞^[8]。在体外增殖和分化方面, V-hADMSCs 增殖速度、成血管、成脂和成骨的分化能力均不及皮下 hADMSCs。显微结构也显示两种细胞的膜电位、K⁺ 电流等参数也有诸多不同^[45]。这种差异可能来源于不同部位的微环境、细胞因子分泌产物及细胞外基质的

差异^[46]。

一项研究比较了正常和肥胖大鼠皮下和内脏脂肪组织的分化能力, 发现 V-ADMSCs 的成脂能力不及皮下 ADMSCs, 这可能与 Notch 通路表达上调有关^[47]。进一步研究证实, Notch 通路抑制剂可以增强内脏 ADMSCs 的成脂作用, 而 Notch 通路的激动剂可以降低皮下 ADMSCs 的成脂作用, 这说明 Notch 通路可能控制着 ADMSCs 的增殖和分化功能^[47]。对于人脂肪组织而言, 大网膜 hADMSCs [(5 ± 1) d] 在体外扩增速率低于皮下 hADMSCs [(4 ± 1) d], 随着年龄增加, 皮下 hADMSCs 增殖能力降低, 但大网膜 hADMSCs 的增殖能力却不受影响^[48]。值得注意的是, 皮下 hADMSCs 向脂肪分化能力更强, 而大网膜 hADMSCs 向成骨方向分化能力更强^[10]。高通量图像扫描发现, 皮下和大网膜 hADMSCs 的主要标志分别是 CD10 和 CD200。在皮下 hADMSCs 中, CD10 高表达亚群较 CD10 低表达亚群的分化能力更高; 而大网膜 hADMSCs 中, CD200 高表达亚群的分化能力远远高于 CD200 低表达的细胞^[49]。

目前关于 V-hADMSCs 治疗心肌梗死的动物实验相对较少, 临床试验尚未见到报道。Chi 等^[50]利用 V-hADMSCs 对心肌梗死大鼠进行治疗, 在移植后 6 个月有效地改善了左心室功能, 减少了心肌梗死面积。其治疗效果与 WT-hADMSCs 没有明显差异。V-hADMSCs 为获取脂肪间充质干细胞提供了新的来源, 但其生理学及功能特性需要进一步深入研究。

3 hADMSCs 治疗心肌梗死的作用机制

hADMSCs 修复缺血心肌组织的机制尚不明确, 但目前有几种可能的解释。1) 旁分泌作用。研究发现, 移植区的干细胞向心肌细胞方向分化的比例很小, 推测 hADMSCs 可能通过分泌细胞因子启动自身的血管形成, 从而修复心脏组织^[51]。2) 直接向心肌细胞, 平滑肌细胞和内皮细胞分化, 但这种作用在心肌修复中仅占很少的比例^[22]。3) 移植的 hADMSCs 形成“niche”环境, 募集心脏自身的前体细胞或骨髓干细胞参与修复^[28,52]。4) 调节细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的形成。hADMSCs 可能通过调节基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)和其抑制酶(tissue inhibitors of the MMPs, TIMPs)的平衡作用, 从而减轻心室重塑^[23]。此外, hADMSCs 还可以促进梗死区神经再生, 减轻由心肌梗死所引起的心律失常或神经功能紊乱等并发症^[53]。

4 hADMSCs 应用前景

综上所述, 不同部位的 hADMSCs 具有不同的特性, hADMSCs 为心肌梗死的治疗带来了新的希望。近年来, 通过基因改造和材料工程的方法^[54], hADMSCs 定向迁移、局部驻留、长期存活及分泌因子方面有了很大的改善^[55-58]。为了更好地推动干细胞技术的临床应用, 针对当前问题提出以下几点展望: 1) 进一步完善心肌梗死损伤的生理与病理机制, 阐明干细胞治疗心肌梗死的分子调控机制, 为临床应用提供理论基础; 2) 临床试验研究还需探讨合理的治疗方案及入组疾病与人员, 采用单用还是联合, 评价动员剂治疗的长期有效性与安全性; 3) 探索干细胞技术在临床应用的

可能性, 通过大规模临床试验证明其有效性及安全性, 促使干细胞动员技术成为心、脑、血管等缺血损伤性疾病预防的新策略, 进一步实现降低疾病致死率、改善患者预后的目标。运用最佳的策略达到最好的治疗效果, 是我们未来几年努力的目标。

参考文献

- Bunnell BA, Estes BT, Guilak F, et al. Differentiation of adipose stem cells [J]. *Methods Mol Biol*, 2008, 456 : 155-171.
- Salgado AJ, Reis RL, Sousa NJ, et al. Adipose tissue derived stem cells secretome : soluble factors and their roles in regenerative medicine [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2010, 5 (2) : 103-110.
- Paul A, Srivastava S, Chen G, et al. Functional assessment of adipose stem cells for xenotransplantation using myocardial infarction immunocompetent models : comparison with bone marrow stem cells [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 67 (2) : 263-273.
- Panfilov IA, De Jong R, Takashima S, et al. Clinical study using adipose-derived mesenchymal-like stem cells in acute myocardial infarction and heart failure [J]. *Methods Mol Biol*, 2013, 1036 : 207-212.
- Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue : implications for cell-based therapies [J]. *Tissue Eng*, 2001, 7 (2) : 211-228.
- Gimble J, Guilak F. Adipose-derived adult stem cells : isolation, characterization, and differentiation potential [J]. *Cytotherapy*, 2003, 5 (5) : 362-369.
- Rada T, Reis RL, Gomes ME. Distinct stem cells subpopulations isolated from human adipose tissue exhibit different chondrogenic and osteogenic differentiation potential [J]. *Stem Cell Rev*, 2011, 7(1) : 64-76.
- Toyoda M, Matsubara Y, Lin K, et al. Characterization and comparison of adipose tissue-derived cells from human subcutaneous and omental adipose tissues [J]. *Cell Biochem Funct*, 2009, 27(7) : 440-447.
- Nagasaki H, Shang Q, Suzuki T, et al. Low-serum culture system improves the adipogenic ability of visceral adipose tissue-derived stromal cells [J]. *Cell Biol Int*, 2011, 35 (6) : 559-568.
- Russo V, Yu C, Belliveau P, et al. Comparison of human adipose-derived stem cells isolated from subcutaneous, omental, and intrathoracic adipose tissue depots for regenerative applications [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2014, 3 (2) : 206-217.
- Mcintosh K, Zvonic S, Garrett S, et al. The immunogenicity of human adipose-derived cells : temporal changes in vitro [J]. *Stem Cells*, 2006, 24 (5) : 1246-1253.
- Puissant B, Barreau C, Bourin P, et al. Immunomodulatory effect of human adipose tissue-derived adult stem cells : comparison with bone marrow mesenchymal stem cells [J]. *Br J Haematol*, 2005, 129 (1) : 118-129.
- Madonna R, Renna FV, Cellini C, et al. Age-dependent impairment of number and angiogenic potential of adipose tissue-derived progenitor cells [J]. *Eur J Clin Invest*, 2011, 41 (2) : 126-133.
- Frazier TP, Gimble JM, Devay JW, et al. Body mass index affects proliferation and osteogenic differentiation of human subcutaneous adipose tissue-derived stem cells [J]. *BMC Cell Biol*, 2013, 14 : 34.
- Naftali-Shani N, Itzhaki-Alfia A, Landa-Rouben N, et al. The origin of human mesenchymal stromal cells dictates their reparative properties [J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2 (5) : e000253.
- Macotela Y, Emanuelli B, Mori MA, et al. Intrinsic differences in adipocyte precursor cells from different white fat depots [J]. *Diabetes*, 2012, 61 (7) : 1691-1699.
- Waki H, Tontonoz P. Endocrine functions of adipose tissue [J]. *Annual Review of Pathology-Mechanisms of Disease*, 2007, 2 : 31-56.
- Di Taranto G, Cicione C, Visconti G, et al. Qualitative and quantitative differences of adipose-derived stromal cells from superficial and deep subcutaneous lipoaspirates : a matter of fat [J]. *Cytotherapy*, 2015, 17 (8) : 1076-1089.
- Choi YS, Dusting GJ, Stubbs S, et al. Differentiation of human adipose-derived stem cells into beating cardiomyocytes [J]. *J Cell Mol Med*, 2010, 14 (4) : 878-889.
- Metzele R, Alt C, Bai X, et al. Human adipose tissue-derived stem cells exhibit proliferation potential and spontaneous rhythmic contraction after fusion with neonatal rat cardiomyocytes [J]. *FASEB J*, 2011, 25 (3) : 830-839.
- Gaustad KG, Boquest AC, Anderson BE, et al. Differentiation of human adipose tissue stem cells using extracts of rat cardiomyocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 314 (2) : 420-427.
- Yang D, Wang W, Li L, et al. The relative contribution of paracrine effect versus direct differentiation on adipose-derived stem cell transplantation mediated cardiac repair [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3) : e59020.
- Mazo M, Hern á ndez S, Gavira JJ, et al. Treatment of reperfused ischemia with adipose-derived stem cells in a preclinical Swine model of myocardial infarction [J]. *Cell Transplant*, 2012, 21 (12) : 2723-2733.
- Bagno LL, Werneck-De-Castro JP, Oliveira PF, et al. Adipose-derived stromal cell therapy improves cardiac function after coronary occlusion in rats [J]. *Cell Transplant*, 2012, 21 (9) : 1985-1996.
- Hughey CC, Ma L, James FD, et al. Mesenchymal stem cell transplantation for the infarcted heart : therapeutic potential for insulin resistance beyond the heart [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12 : 128.
- Van Dijk A, Naaijken BA, Jurgens WJ, et al. Reduction of infarct size by intravenous injection of uncultured adipose derived stromal cells in a rat model is dependent on the time point of application [J]. *Stem Cell Res*, 2011, 7 (3) : 219-229.
- Leblanc AJ, Nguyen QT, Touroo JS, et al. Adipose-derived cell construct stabilizes heart function and increases microvascular perfusion in an established infarct [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2013, 2 (11) : 896-905.
- Bai X, Yan Y, Song YH, et al. Both cultured and freshly isolated adipose tissue-derived stem cells enhance cardiac function after acute myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31 (4) : 489-501.
- Mazo M, Cemborain A, Gavira JJ, et al. Adipose stromal vascular fraction improves cardiac function in chronic myocardial infarction through differentiation and paracrine activity [J]. *Cell Transplant*, 2012, 21 (5) : 1023-1037.
- Houtgraaf JH, Den Dekker WK, Van Dalen BM, et al. First experience in humans using adipose tissue-derived regenerative cells in the treatment of patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59 (5) : 539-540.
- Qayyum AA, Haack-Sørensen M, Mathiasen AB, et al. Adipose-derived mesenchymal stromal cells for chronic myocardial ischemia (MyStromalCell Trial) : study design [J]. *Regen Med*, 2012, 7(3) : 421-428.
- Perin EC, Sanz-Ruiz R, S ú nchez PL, et al. Adipose-derived regenerative cells in patients with ischemic cardiomyopathy : The PRECISE Trial [J]. *Am Heart J*, 2014, 168 (1) : 88-95.e2.
- Zeve D, Tang W, Graff J. Fighting fat with fat : the expanding field of adipose stem cells [J]. *Cell Stem Cell*, 2009, 5 (5) : 472-481.
- Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360 (15) : 1518-1525.
- Yamada Y, Wang XD, Yokoyama S, et al. Cardiac progenitor cells in brown adipose tissue repaired damaged myocardium [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 342 (2) : 662-670.

- 36 Yamada Y, Yokoyama S, Wang XD, et al. Cardiac stem cells in brown adipose tissue Express CD133 and induce bone marrow nonhematopoietic cells to differentiate into cardiomyocytes [J]. *Stem Cells*, 2007, 25 (5): 1326-1333.
- 37 Yamada Y, Yokoyama S, Fukuda N, et al. A novel approach for myocardial regeneration with educated cord blood cells cocultured with cells from brown adipose tissue [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 353 (1): 182-188.
- 38 Bayes-Genis A, Gálvez-Montón C, Prat-Vidal C, et al. Cardiac adipose tissue: a new frontier for cardiac regeneration? [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167 (1): 22-25.
- 39 Bayes-Genis A, Soler-Botija C, Farré J, et al. Human progenitor cells derived from cardiac adipose tissue ameliorate myocardial infarction in rodents [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 49 (5): 771-780.
- 40 Li TS, Cheng K, Malliaras K, et al. Direct comparison of different stem cell types and subpopulations reveals superior paracrine potency and myocardial repair efficacy with cardiosphere-derived cells [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59 (10): 942-953.
- 41 Tankó LB, Bagger YZ, Alexandersen P, et al. Peripheral adiposity exhibits an independent dominant antiatherogenic effect in elderly women [J]. *Circulation*, 2003, 107 (12): 1626-1631.
- 42 Hassan M, Latif N, Yacoub M. Adipose tissue: friend or foe? [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2012, 9 (12): 689-702.
- 43 Hoogduijn MJ, Crop MJ, Peeters AM, et al. Human heart, spleen, and perirenal fat-derived mesenchymal stem cells have immunomodulatory capacities [J]. *Stem Cells Dev*, 2007, 16 (4): 597-604.
- 44 Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences [J]. *Obes Rev*, 2010, 11 (1): 11-18.
- 45 Baglioni S, Cantini G, Poli G, et al. Functional differences in visceral and subcutaneous fat pads originate from differences in the adipose stem cell [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (5): e36569.
- 46 Luche E, Sengenès C, Arnaud E, et al. Differential hematopoietic activity in white adipose tissue depending on its localization [J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230 (12): 3076-3083.
- 47 Ferrer-Lorente R, Bejar MT, Badimon L. Notch signaling pathway activation in normal and hyperglycemic rats differs in the stem cells of visceral and subcutaneous adipose tissue [J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23 (24): 3034-3048.
- 48 Van Harmelen V, Röhrig K, Hauner H. Comparison of proliferation and differentiation capacity of human adipocyte precursor cells from the omental and subcutaneous adipose tissue depot of obese subjects [J]. *Metabolism*, 2004, 53 (5): 632-637.
- 49 Ong WK, Tan CS, Chan KL, et al. Identification of specific cell-surface markers of adipose-derived stem cells from subcutaneous and visceral fat depots [J]. *Stem Cell Reports*, 2014, 2 (2): 171-179.
- 50 Chi C, Wang F, Xiang B, et al. Adipose-Derived stem cells from both visceral and subcutaneous fat deposits significantly improve contractile function of infarcted rat hearts [J]. *Cell Transplant*, 2015, 24 (11): 2337-2351.
- 51 Rehman J, Traktuev D, Li J, et al. Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells [J]. *Circulation*, 2004, 109 (10): 1292-1298.
- 52 Ii M, Horii M, Yokoyama A, et al. Synergistic effect of adipose-derived stem cell therapy and bone marrow progenitor recruitment in ischemic heart [J]. *Lab Invest*, 2011, 91 (4): 539-552.
- 53 Cai L, Johnstone BH, Cook TG, et al. IFATS collection: Human adipose tissue-derived stem cells induce angiogenesis and nerve sprouting following myocardial infarction, in conjunction with potent preservation of cardiac function [J]. *Stem Cells*, 2009, 27 (1): 230-237.
- 54 杨俊杰, 陈韵岱. 基因修饰在干细胞治疗缺血性心脏病中的应用进展 [J]. *军医进修学院学报*, 2012, 33 (6): 686-689.
- 55 Choi YS, Matsuda K, Dusing GJ, et al. Engineering cardiac tissue in vivo from human adipose-derived stem cells [J]. *Biomaterials*, 2010, 31 (8): 2236-2242.
- 56 Wang WE, Yang D, Li L, et al. Prolyl hydroxylase domain protein 2 silencing enhances the survival and paracrine function of transplanted adipose-derived stem cells in infarcted myocardium [J]. *Circ Res*, 2013, 113 (3): 288-300.
- 57 许薇薇, 黄一飞. 人脂肪组织来源干细胞眼科基础研究应用现状 [J]. *解放军医学院学报*, 2013, 34 (9): 1000-1002.
- 58 王雪岷, 窦京涛, 母义明, 等. 干细胞移植治疗下肢血管病 [J]. *军医进修学院学报*, 2007, 28 (3): 238-240.