

脂肪间充质干细胞在恶性肿瘤治疗中的研究进展

唐 敏, 曾维思, 王 伟

(湖南省肿瘤医院, 中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院, 湖南 长沙 410013)

摘 要:脂肪干细胞(ADSCs)是一种具有自我更新、活力持久与多向分化潜能的成体间充质干细胞,具有稳定的生长和增殖能力,这些特性使得 ADSCs 在组织再生和病变器官的修复方面显示出巨大潜能。近年来,研究表明 ADSCs 与肿瘤的发生、发展和治疗关系密切。全文就脂肪干细胞在恶性肿瘤治疗中的研究进展作一综述。

主题词:脂肪干细胞;恶性肿瘤;化学治疗;放射治疗;手术

中图分类号:R730.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2018)03-0264-07

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2018.03.B018

Research Progress on Adipose-derived Stem Cells for Cancer Therapy

TANG Min, ZENG Wei-si, WANG Wei

(The Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410013, China)

Abstract: Adipose derived stem cells (ADSCs) are adult mesenchymal stem cells with self-renewal, vitality and multilineage differentiation potential, and growth and proliferation ability. These properties make ADSCs to have great potential in tissue regeneration and the repair of diseased organs. In recent years, studies have shown that ADSCs is closely related to the occurrence, development and treatment of tumors. The progress of adipose derived stem cells in the treatment of malignant tumors is reviewed in this article.

Subject words: adipose-derived stem cells; malignant tumors; chemotherapy; radiotherapy; surgery

1 脂肪干细胞生物学特性

脂肪干细胞(adipose tissue-derived stem cells, ADSCs)又称脂肪间充质干细胞或加工的脂肪吸收(PLA)细胞。于2001年由Zuk等^[1]首次从人类的抽脂手术切除的脂肪组织中分离获得。ADSCs是一种具有自我更新、活力持久和多向分化潜能的成体间充质干细胞,具有稳定的生长和增殖能力。与胚胎干细胞和骨髓间充质干细胞相比,ADSCs易于获得,且无伦理学问题。在不同的诱导分化培养基中,

ADSCs可分化成脂肪细胞、成骨细胞、成软骨细胞、心肌细胞、甚至神经细胞等中胚层细胞。此外,ADSCs还有广泛的分泌功能包括分泌抗炎性细胞因子、趋化因子和生长因子等^[2]。通过一系列的细胞因子、趋化因子和生长因子的旁分泌作用,ADSCs有抗细胞凋亡、促血管生成、抗炎和免疫调节等作用。

目前ADSCs分离纯化的方法主要是酶胶原消化法,所获得的细胞成分复杂,主要有成纤维细胞、脂肪细胞、内皮细胞等。由于尚未发现ADSCs的特异性表面分子标志物,因此利用分子表型分离获得ADSCs存在困难。即使没有ADSCs的特异性表面分子标志物,一些表面分子标志物也可以帮助区分ADSCs。体外培养时,ADSCs除了表达CD29、CD44、CD71、CD90和CD105、STRO-1等干细胞共同的标志物外,还表达CD13,但不表达CD14、CD16、

基金项目:湖南省科技厅课题(2014TT1001);湖南省卫生计生委课题(C2014-34)

通讯作者:王伟,科室副主任,主任医师,硕士生导师,博士;湖南省肿瘤医院,中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院肿瘤内科,湖南省长沙市岳麓区咸嘉湖路582号(410013);E-mail:wangweizzly@163.com

收稿日期:2017-02-19; **修回日期:**2017-07-16

CD56、CD61、CD62E、CD104 和 CD106^[3]。不同部位来源的 ADSCs,其表面分子标志物也有差异,皮下脂肪组织来源的 ADSCs 高表达 CD10,而内脏脂肪组织来源的 ADSCs 高表达 CD200^[4]。Park 等^[5]研究发现当 ADSCs 传代次数增加时 CD44 表达明显下降,当使用选择性的 CDK2 和 CDK1/CDC2 抑制剂处理时,低传代的 ADSCs 在形态学、分化潜能、干细胞转录因子表达方面和高传代的 ADSCs 相似,表明细胞循环监管控制 ADSCs 的分化潜能。因此,通过干扰细胞循环监管的表达,能控制 ADSCs 增殖和分化程度。

ADSCs 在不同的细胞因子和生长因子等调控物质的作用下,可向不同的谱系分化,如向脂肪细胞、成骨细胞、成软骨细胞和心肌细胞方向分化。若将 ADSCs 与生物材料相复合,可使 ADSCs 的增殖、细胞存活率和碱性磷酸酶活性显著性增加^[6],同时又可修复骨、软骨、肌腱等各种组织的损伤^[7-10]。

获取脂肪干细胞的解剖位置可以影响 ADSCs 的增殖能力、分化能力和凋亡易感性。ADSCs 来源于表面腹部脂肪库更不易于凋亡。通过比较大鼠不同解剖部位(腹股沟、侧腹、心包、网膜、颈部)来源的 ADSCs 的增殖能力,与心包区相比,腹股沟、侧腹、网膜和颈部区域来源的 ADSCs 增殖能力显著性增加^[11]。ADSCs 供者的健康状况是否影响 ADSCs 的增殖和分化能力呢? García-Contreras M 等^[12]从泌尿系统肿瘤患者下腹部脂肪组织中分离出的 ADSCs 与正常人下腹部脂肪组织中分离出的 ADSCs 具有相同的细胞生长动力学、分化成不同中胚层细胞的潜能、相同的间充质细胞表面标志物和相同的 miRNA 内容物。同时 Griffin M 等^[13]比较了硬皮病患者和健康人 ADSCs 的细胞表型和分化能力,发现两者的细胞表型和分化能力相同,从而认为 ADSCs 供者的健康状况不影响 ADSCs 的表型和分化能力。通过选取来自年轻供体(20~40 岁)、中年供体(41~60 岁)和老年供体(61 岁以上)的人脂肪干细胞以研究年龄对脂肪干细胞 DNA 损伤和修复能力的影响,发现供体的年龄不影响 ADSCs 的 DNA 损伤修复反应^[14]。

2 ADSCs 与恶性肿瘤的相关性

ADSCs 具有自我更新、生长稳定,易于获得和

多向分化的特性,是未来临床细胞治疗的有效来源。但是每个干细胞的使用都需要考虑的一个重大问题是:潜在的移植致瘤性。目前关于 ADSCs 和肿瘤细胞的关系存在争议。通过对 ADSCs(更多的是间充质干细胞)和肿瘤细胞的相互作用和他们之间微环境的研究,目前认为旁分泌信号、细胞-细胞信号、分化成肿瘤相关成纤维细胞或掺入到新形成的血管等机制导致肿瘤细胞和 ADSCs 细胞形态和功能的改变^[15]。ADSCs 通过分泌细胞因子,参与肿瘤的发生和发展。ADSCs 分泌 IL-6,激活乳腺癌和结肠癌细胞中的 JAK2/STAT3 信号通路,促进了乳腺癌和结肠癌细胞的生长^[16]。缺氧增加了脂肪干细胞分泌 IL-10,在裸鼠瘤内注射 CM-ADSC-H 或 IL-10,通过 JAK2/STAT3 信号通路增加体内 Burkitt 淋巴瘤的生长^[17]。ADSCs 产生的其他细胞因子如 IL-8、MCP-1、RANTES、TGF- β 和 VEGF 也与肿瘤的生长和转移相关^[18]。肿瘤细胞释放的外泌体,通过激活细胞内信号通路,引起 ADSCs 的肌纤维母细胞表型的改变。外泌体诱导的脂肪干细胞呈现肿瘤相关肌成纤维细胞的典型特征,增加了 α -SMA 和肿瘤促进因子(SDF-1 和 TGF- β)的表达,这种现象与 TGF- β 受体 I 和 II 的表达增加有关^[19]。此外,外泌体介导的细胞-细胞接触,是 ADSCs 增加肿瘤细胞扩增的一个必要步骤,推断与 Wnt 途径的激活有关^[20]。ADSCs 通过旁分泌的机制,影响卵巢癌细胞的蛋白质组学,促进卵巢癌细胞的生长^[21]。ADSCs 通过增加 STAT3 介导的 MMP2/9 的表达水平,促进骨肉瘤细胞的生长和转移^[22]。ADSCs 虽然对头颈部恶性肿瘤细胞的生长无影响,但可刺激肿瘤细胞的迁移和早期微转移至小鼠的颅内^[23]。

目前关于 ADSCs 是否能够促进乳腺癌细胞的生长和转移尚未达成一致的观点。有研究者通过体外共培养 ADSCs 与乳腺癌细胞,发现 ADSCs 显著性影响对乳腺癌细胞的基因表达、蛋白分泌、迁移和血管生成,ADSCs 增加了乳腺癌细胞的侵袭和转移^[24,25]。也有学者认为 ADSCs 可能不一定触发静止的乳腺癌细胞转化为活化状态,但有可能促进肿瘤切除或辅助治疗后残余癌细胞的增殖^[26]。然而 Eterno V 等^[27]认为 ADSCs 本身无致瘤性,因为它们不能诱导正常乳腺细胞的恶性转化,但他们能加剧乳腺癌细胞 c-Met 的表达,创造一个炎性微环境,从而维持肿瘤生

长和血管生成。

此外,也有研究表明 ADSCs 对肿瘤细胞起抑制作用。例如:Yu X 等^[28]发现 ADSCs 能抑制膀胱癌细胞的增殖和转移,以 caspase 依赖的方式诱导细胞凋亡,PTEN/PI3K/Akt 通路和 Bcl-2 家族蛋白参与这种反应机制。将 IFN- γ 处理后的 ADSCs 移植到肿瘤间质,能抑制肿瘤的生长,阻止调节性 T 细胞的升高,增加了 PD-L1 的表达和 CD8⁺细胞的浸润^[29]。ADSCs 通过 miR-145 降低 BclxL 的活化,从而抑制前列腺癌细胞的生长,促进前列腺癌细胞凋亡^[30]。

令人惊讶的是 Iser 等^[31]通过将大鼠神经胶质瘤细胞培养于 ADSCs 的条件培养基(ADSCs-CM)中,发现 ADSCs-CM 既不损害神经胶质瘤细胞的细胞膜,也不引起细胞生长周期阻滞,同时对胶质瘤细胞的生长速度也无影响,但 ADSCs-CM 降低胶质瘤细胞的黏附,增加细胞迁移。ADSCs 对恶性神经胶质瘤的惊人迁移能力,使得 ADSCs 是黏液瘤病毒的良好运输工具,而黏液瘤病毒对体外和体内人脑肿瘤细胞都具有溶瘤作用,这为 ADSCs 治疗恶性神经胶质瘤提供了一些新思路。

3 ADSCs 在恶性肿瘤治疗中的研究进展

3.1 ADSCs 在化疗中的研究进展

ADSCs 源于脂肪组织的血管基质,具有自我更新、活力持久及多向分化潜能等干细胞特征,ADSCs 对难治性疾病或创伤性组织损伤的临床用途日益备受关注。目前关于 ADSCs 对化疗药物反应的研究尚未达成一致的观点。Beane OS 等^[32]通过将阿糖胞苷、依托泊苷、甲氨蝶呤和长春新碱分别加入到 ADSCs 和人成纤维细胞(NHFs)中,发现当加入不同浓度的甲氨蝶呤和长春新碱时,ADSCs 细胞的生长不受抑制,而 NHFs 细胞的生长被明显地抑制,然而在阿糖胞苷和依托泊苷中,两种细胞的生长均被抑制,且其受抑制程度相似,进一步的研究发现加入甲氨蝶呤后,ADSCs 的成脂、成骨和成软骨分化潜能未受影响,可能与二氢叶酸还原酶的上调有关。因此,Beane OS 等认为 ADSCs 有抵抗甲氨蝶呤药物引起的细胞毒性作用,对修复化疗引起的肌肉骨骼损伤有潜在的治疗作用。与此同时,Liang W 等^[33]发现与

2102EP 细胞相比,ADSCs 对长春新碱和喜树碱两种化疗药物引起的损伤更耐受,加入化疗药物后,ADSCs 仍能保持干细胞的特性,具有成脂和成骨分化的能力,撤除药物后,ADSCs 的增殖能力逐渐恢复,故认为 ADSCs 对临床化疗药物引起的毒性损伤不敏感。对比研究 BMSCs 和 ADSCs 对各种化疗药物的敏感性后,发现与加入氟尿嘧啶相比,加入马利兰、甲氨蝶呤和阿霉素使 BMSCs 和 ADSCs 的活力呈显著性剂量依赖性降低,但 ADSCs 比 BMSCs 更耐化疗诱导的细胞衰老和凋亡,从而有学者认为 ADSCs 可能更适用于临床^[34]。然而 Choron R 等^[35]发现,与成纤维细胞相比,ADSCs 对紫杉醇的细胞毒性作用更敏感,紫杉醇降低 ADSCs 的存活率,抑制 ADSCs 的细胞增殖,通过上调 TNF- α 表达,诱导细胞凋亡,抑制 ADSCs 向成脂和成骨方向扩增和分化,紫杉醇通过抑制 ADSCs 向内皮细胞分化,使得新生血管形成受阻,从而很有可能导致了接受化疗的癌症患者伤口愈合不良。

年轻的女性患者接受化疗后,经常有不孕和卵巢早衰等副作用。目前的研究表明 ADSCs 移植能改善受损卵巢组织的结构和功能。大鼠卵巢内注射 ADSCs 和 FGSC(雌性生殖干细胞)可减少顺铂诱导的卵巢功能衰竭^[36]。卵巢局部注射 ADSCs,增加了卵泡的数量和排卵,降低卵巢细胞的凋亡,改善化疗损伤模型小鼠的卵巢功能^[37]。同时,卵巢局部注射 ADSCs 能诱导受损卵巢血管的生成,促进受损卵巢卵泡和黄体的形成,RT-PCR 和免疫组化显示卵巢局部注射 ADSCs 后,卵巢内 VEGF、IGF-1 和 HGF 的表达水平增加,另外,卵巢局部注射 ADSCs 的大鼠繁殖出来的幼崽外观和生长无异常,表明受损的卵巢组织局部注射 ADSCs 无明显的副作用,故 Takehara Y 等^[38]认为卵巢局部注射 ADSCs 可能有利于化疗引起的受损卵巢功能的恢复,是治疗化疗所致卵巢早衰的一个潜在机制。

3.2 ADSCs 对放射性损伤的治疗作用

早期放射治疗可引起组织细胞损伤和局部黏膜红肿、疼痛和溃疡等,晚期放射反应可引起小血管闭塞和结缔组织纤维化。有研究表明^[34]人间充质干细胞对放疗不敏感,高剂量的放疗后间充质干细胞仍能保持干细胞的特性和功能。目前认为 ADSCs 对放疗引起的损伤有治疗作用。ADSCs 治疗放射性损伤

的机制有^[2]:①通过调节 HGF、IL-12 和 SOD 的作用以抑制氧自由基的活化;②通过直接的内皮细胞转化作用、旁分泌刺激和现存血管结构的支持作用以增加血管生成;③通过抑制 T 细胞和 B 细胞的增殖、募集单核细胞/巨噬细胞、增加细胞碎片(残骸)的清除以调节炎症反应;④通过 SDF-1 介导的驱化作用使未受损的干细胞聚集和通过直接分化作用以及旁分泌的刺激作用以增加脂肪形成等途径修复肌肉组织损伤;⑤通过淋巴因子如 IL-8、VEGF-D 和 IGF-1 的旁分泌作用减轻淋巴水肿;⑥通过改变细胞外基质的结构以减轻肌纤维化。

放射性肺损伤是最常见的放射诱导的损伤,早期表现为急性放射性肺炎,晚期逐渐发展为放射性肺纤维化。Dong LH 等^[39]将 ADSCs 注射到放射性肺损伤模型大鼠的尾静脉中,发现 ADSCs 降低了促纤维化因子 TGF- β 1 和 TNF- α 的水平,增加了抗纤维化因子 HGF 和 PGE2 的水平,且 ADSCs 能阻止照射的 II 型肺泡上皮细胞进行上皮-间质转化。此外,ADSCs 可以减轻特发性肺纤维化的程度,减少肺泡上皮细胞的凋亡,降低肺特异性促炎因子的产生,在早期阶段能显著性促进肺组织的修复^[40]。

高剂量的放射治疗可引起唾液腺不可逆性损害,随之而来的是口干综合征。Li Z 等^[41]将 ADSCs 注射到放射性唾液腺损伤的小鼠模型中,发现与照射组相比,ADSCs 处理组中可见较多的功能性腺体,较高水平的淀粉酶生成和微血管密度,同时 ADSCs 处理组中细胞增殖活性升高和唾液腺凋亡减少,因此认为 ADSCs 可预防高剂量辐射引起的唾液腺损伤。ADSCs 增加了放射性损伤皮瓣的血供,可能与新生血管的形成和血管内皮的扩张有关,其确切机制有待于进一步的研究^[42]。ADSCs 在治疗放射性损伤的其他方面也有报道,比如:ADSCs 促进放疗后大鼠骨髓巨核细胞的生成,抑制骨髓细胞的凋亡,促进血小板的恢复,ADSCs 的抗凋亡作用可能与 PI3K/Akt 途径有关^[43];ADSCs 移植可以修复放疗引起的骨骼肌损伤,其机制可能与 VEGF 和 bFGF 的上调、血管生成、促进肌肉卫星细胞的代偿性增生和肌源性分化有关^[44];ADSCs 通过旁分泌作用改善放疗引起的膀胱损伤的纤维化程度,对放疗诱导的膀胱损伤有保护作用^[45]。以上研究结果为 ADSCs 治疗放射性损伤提供了科学依据。

3.3 ADSCs 在手术中的应用

ADSCs 有许多优良特性,如易于获得、低排斥性和有多向分化潜能等,这些特性使得 ADSCs 在组织工程中有广阔的发展前景,如乳腺癌切除术后病人的乳房重建、透明软骨损伤的修复、心肌梗死的血管重建和组织再生、中枢神经系统损伤的修复和再生、颅面部畸形的整形和修复^[46]等。ADSCs 具有成脂分化能力,这一特性使得 ADSCs 逐步被用于丰胸手术,与硅胶假体乳房植入术相比,ADSCs 介导的自体脂肪移植丰胸具有安全、有效、无毒、乳房成形效果好等优点。近年来 ADSCs 用于乳腺癌术后乳房重建的问题日益备受关注。乳房重建后增加了脂肪保留,ADSCs 可能提高了病人的生存期和促进残存癌细胞的生长,是一把“双刃剑”。ADSCs 可分泌缺氧诱导的生长因子,如 VEGF-A 和 VEGF-D,这两种生长因子可诱导血管和淋巴管生成,刺激乳腺癌细胞的生长和转移。Zimmerlin L^[47]等发现 ADSCs 能促进活化的乳腺癌细胞的生长,因此采用 ADSCs 移植的乳房再造治疗应推迟,直到没有活化的肿瘤细胞。也有学者认为 ADSCs 可能不一定触发静止的乳腺癌细胞转化为活化状态,但有可能促进肿瘤切除或辅助治疗后残存癌细胞的增殖^[26]。这些结果表明,ADSCs 介导的自体脂肪移植可能会影响肿瘤细胞的活跃,但不休眠肿瘤细胞,故 ADSCs 介导的自体脂肪移植应该用于已完成肿瘤治疗和愈合后的患者^[47]。同时,Meta 分析显示乳腺癌切除术后自体脂肪移植的乳房再造组和对照组之间肿瘤发生率无显著性差异^[48],但这有待于更长时间的临床随访和进一步的研究。c-Met 的表达可作为评估乳腺癌术后自体脂肪移植肿瘤复发风险的预测因子,以便增加脂肪移植的安全性^[27]。

目前外科医生治疗放射性损伤的组织问题(如复发性感染,受损组织的难以愈合,组织纤维化等)逐渐上升。局部注射 ADSCs 可减少 α -SMA 和 I 型胶原蛋白的表达,改善胶原沉积,降低增生性瘢痕组织的形成,这可能为抗疤痕治疗提供了一种新的有效方法^[49]。ADSCs 能抑制食管黏膜的收缩,有利于改善食管癌内镜下黏膜切除术后吞咽困难等临床症状^[50]。George K 等用 ADSCs、磷酸二钙颗粒和重组人骨形态发生蛋白组成的组织物成功修复了成釉细胞瘤切除后前颌下颌骨 10cm 的缺损,再现下颌骨的

原始解剖结构^[51]。同时,ADSCs 成功修复 5 种不同解剖部位的颅颌面骨组织缺损也有报道^[52]。恶性肿瘤、感染、退行性病变和创伤是关节软骨损伤和缺损的常见原因,然而关节软骨再生能力低,组织修复能力差。近年来,利用 ADSCs 成软骨分化的特性治疗骨关节炎已取得较好的疗效^[7,53-55]。

4 亟待解决的问题

ADSCs 是世界上具有争议的东西,目前尚未发现 ADSCs 的特异性分子标志物。对 ADSCs 而言,各种细胞类型复杂的发展和有效的分化,体内传递方法的优化,减轻同种异体移植的免疫排斥反应等都是需要克服的挑战。ADSCs 对肿瘤细胞的影响目前尚存在争议,有待于进一步的研究。随着肿瘤切除率的提高,ADSCs 移植的肿瘤安全性问题也日益受到人们的关注,ADSCs 移植后长期的组织改变可能会阻碍放射线对癌症复发的监视,激活并促进残存癌细胞的生长,故肿瘤切除术后,需要进一步的商榷 ADSCs 的最佳注射时间,同时 ADSCs 移植的基因筛查问题也是接下来的研究重点,以排除高风险患者。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] Shukla L, Morrison WA, Shayan R. Adipose-derived stem cells in radiotherapy injury: a new frontier[J]. *Front Surg*, 2015, 2: 1.
- [3] Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells[J]. *Mol Biol Cell*, 2002, 13(12): 4279-4295.
- [4] 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.
- [5] Park H, Cho JA, Lim EH, et al. Cell cycle regulators are critical for maintaining the differentiation potential and immaturity in adipogenesis of adipose-derived stem cells [J]. *Differentiation*, 2011, 82(3): 136-143.
- [6] Silva AR, Paula AC, Martins TM, et al. Synergistic effect between bioactive glass foam and a perfusion bioreactor on osteogenic differentiation of human adipose stem cells [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2014, 102(3): 818-827.
- [7] Bansal H, Comella K, Leon J, et al. Intra-articular injection in the knee of adipose derived stromal cells (stromal vascular fraction) and platelet rich plasma for osteoarthritis[J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1): 141.
- [8] Burke J, Hunter M, Kolhe R, et al. Therapeutic potential of mesenchymal stem cell based therapy for osteoarthritis [J]. *Clin Transl Med*, 2016, 5(1): 27.
- [9] He Y, Lu F. Development of synthetic and natural materials for tissue engineering applications using adipose stem cells[J]. *Stem Cells Int*, 2016, 2016: 5786257.
- [10] Maglione M, Spano S, Ruaro ME, et al. In vivo evaluation of chitosan-glycerol gel scaffolds seeded with stem cells for full-thickness mandibular bone regeneration[J]. *J Oral Sci*, 2017, 59(2): 225-232.
- [11] Engels PE, Tremp M, Kingham PJ, et al. Harvest site influences the growth properties of adipose derived stem cells [J]. *Cytotechnology*, 2013, 65(3): 437-445.
- [12] García-Contreras M, Vera-Donoso CD, Hernández-Andreu JM, et al. Therapeutic potential of human adipose-derived stem cells (ADSCs) from cancer patients: a pilot study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e113288.
- [13] Griffin M, Ryan CM, Pathan O, et al. Characteristics of human adipose derived stem cells in scleroderma in comparison to sex and age matched normal controls: implications for regenerative medicine [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 23.
- [14] Johnson AA, Naaldijk Y, Hohaus C, et al. Protective effects of alpha phenyl-tert-butyl nitron and ascorbic acid in human adipose derived mesenchymal stem cells from differently aged donors[J]. *Aging (Albany NY)*, 2016, 9(2): 340-352.
- [15] Schweizer R, Tsuji W, Gorantla VS, et al. The role of adipose-derived stem cells in breast cancer progression and metastasis[J]. *Stem Cells Int*, 2015, 2015: 120949.
- [16] Wei HJ, Zeng R, Lu JH, et al. Adiposederived stem cells promote tumor initiation and accelerate tumor growth by interleukin-6 production[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(10): 7713-7726.
- [17] Xu L, Wang X, Wang J, et al. Hypoxia-induced secretion of IL-10 from adipose-derived mesenchymal stem cell promotes growth and cancer stem cell properties of Burkitt lymphoma[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(6): 7835-7842.
- [18] Wankhade UD, Shen M, Kolhe R, et al. Advances in adipose-derived stem cells isolation, characterization, and application in regenerative tissue engineering [J]. *Stem Cells Int*, 2016, 2016: 3206807.

- [19] Cho JA, Park H, Lim EH, et al. Exosomes from ovarian cancer cells induce adipose tissue-derived mesenchymal stem cells to acquire the physical and functional characteristics of tumor-supporting myofibroblasts [J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 123(2): 379–386.
- [20] Lin R, Wang S, Zhao RC. Exosomes from human adipose-derived mesenchymal stem cells promote migration through Wnt signaling pathway in a breast cancer cell model[J]. *Mol Cell Biochem*, 2013. 383(1–2): 13–20.
- [21] Zhang Y, Dong W, Wang J, et al. Human omental adipose-derived mesenchymal stem cell-conditioned medium alters the proteomic profile of epithelial ovarian cancer cell lines in vitro[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 1655–1663.
- [22] Wang Y, Chu Y, Yue B, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells promote osteosarcoma proliferation and metastasis by activating the STAT3 pathway [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(14): 23803–23816.
- [23] Rowan BG, Lacayo EA, Sheng M, et al. Human adipose tissue-derived stromal/stem cells promote migration and early metastasis of head and neck cancer xenografts [J]. *Aesthet Surg J*, 2016, 36(1): 93–104.
- [24] Koellensperger E, Bonnert LC, Zoernig I, et al. The impact of human adipose tissue-derived stem cells on breast cancer cells: implications for cell-assisted lipotransfers in breast reconstruction[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 121.
- [25] Wang Y, Liu J, Jiang Q, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cell-secreted CXCL1 and CXCL8 facilitate breast tumor growth by promoting angiogenesis[J]. *Stem Cells*, 2017, 35(9): 2060–2070.
- [26] Krumboeck A, Giovanoli P, Plock JA. Fat grafting and stem cell enhanced fat grafting to the breast under oncological aspects—recommendations for patient selection[J]. *Breast*, 2013, 22(5): 579–584.
- [27] Eterno V, Zambelli A, Pavesi L, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells(ASCs) may favour breast cancer recurrence via HGF/c-Met signaling[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(3): 613–633.
- [28] Yu X, Su B, Ge P, et al. Human adipose derived stem cells induced cell apoptosis and s phase arrest in bladder tumor[J]. *Stem Cells Int*, 2015, 2015: 619290.
- [29] Bahrambeigi V, Ahmadi N, Moisyadi S, et al. PhiC31/PiggyBac modified stromal stem cells: effect of interferon γ and/or tumor necrosis factor(TNF)-related apoptosis-inducing ligand(TRAIL) on murine melanoma[J]. *Mol Cancer*, 2014, 13: 255.
- [30] Takahara K, Ii M, Inamoto T, et al. microRNA-145 mediates the inhibitory effect of adipose tissue-derived stromal cells on prostate cancer[J]. *Stem Cells Dev*, 2016, 25(17): 1290–1298.
- [31] Iser IC, Ceschini SM, Onzi GR, et al. Conditioned medium from adipose-derived stem cells (ADSCs) promotes epithelial-to-mesenchymal-like transition(EMT-Like) in glioma cells in vitro[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(10): 7184–7199.
- [32] Beane OS, Fonseca VC, Darling EM. Adipose-derived stem cells retain their regenerative potential after methotrexate treatment[J]. *Exp Cell Res*, 2014, 327(2): 222–233.
- [33] Liang W, Xia H, Li J, et al. Human adipose tissue derived mesenchymal stem cells are resistant to several chemotherapeutic agents[J]. *Cytotechnology*, 2011, 63(5): 523–530.
- [34] Nicolay NH, Sommer E, Lopez R, et al. Mesenchymal stem cells retain their defining stem cell characteristics after exposure to ionizing radiation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 87(5): 1171–1178.
- [35] Chorom RL, Chang S, Khan S, et al. Paclitaxel impairs adipose stem cell proliferation and differentiation [J]. *J Surg Res*, 2015, 196(2): 404–415.
- [36] Terraciano P, Garcez T, Ayres L, et al. Cell therapy for chemically induced ovarian failure in mice [J]. *Stem Cells Int*, 2014, 2014: 720753.
- [37] Sun M, Wang S, Li Y, et al. Adipose-derived stem cells improved mouse ovary function after chemotherapy-induced ovary failure[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2013, 4(4): 80.
- [38] Takehara Y, Yabuuchi A, Ezoe K, et al. The restorative effects of adipose-derived mesenchymal stem cells on damaged ovarian function[J]. *Lab Invest*, 2013, 93(2): 181–193.
- [39] Dong LH, Jiang YY, Liu YJ, et al. The anti-fibrotic effects of mesenchymal stem cells on irradiated lungs via stimulating endogenous secretion of HGF and PGE2 [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 8713.
- [40] Jiang H, Zhang J, Zhang Z, et al. Effect of transplanted adipose derived stem cells in mice exhibiting idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(4): 5933–5938.
- [41] Li Z, Wang Y, Xing H, et al. Protective efficacy of intravenous transplantation of adipose-derived stem cells for the prevention of radiation-induced salivary gland damage [J]. *Arch Oral Biol*, 2015, 60(10): 1488–1496.
- [42] Hasdemir M, Agir H, Eren GG, et al. Adipose-derived stem cells improve survival of random pattern cutaneous flaps in radiation damaged skin [J]. *J Craniofac Surg*, 2015, 26(5): 1450–1455.
- [43] Zhang J, Zhou S, Zhou Y, et al. Adipose-derived mes-

- enchymal stem cells (adscs) with the potential to ameliorate platelet recovery, enhance megakaryopoiesis, and inhibit apoptosis of bone marrow cells in a mouse model of radiation-induced thrombocytopenia [J]. *Cell Transplant*, 2016, 25(2): 261–273.
- [44] Ni X, Sun W, Sun S, et al. Therapeutic potential of adipose stem cells in tissue repair of irradiated skeletal muscle in a rabbit model [J]. *Cell Reprogram*, 2014, 16(2): 140–150.
- [45] Qiu X, Zhang S, Zhao X, et al. The therapeutic effect of adipose-derived mesenchymal stem cells for radiation-induced bladder injury[J]. *Stem Cells Int*, 2016, 2016: 3679047.
- [46] Griffin M, Kalaskar DM, Butler PE, et al. The use of adipose stem cells in cranial facial surgery[J]. *Stem Cell Rev*, 2014, 10(5): 671–685.
- [47] 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 [J]. *Tissue Eng Part A*, 2011, 17(1–2): 93–106.
- [48] Agha RA, Fowler AJ, Herlin C, et al. Use of autologous fat grafting for breast reconstruction: a systematic review with meta-analysis of oncological outcomes[J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2015, 68(2): 143–161.
- [49] Zhang Q, Liu LN, Yong Q, et al. Intralesional injection of adipose-derived stem cells reduces hypertrophic scarring in a rabbit ear model[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6: 145.
- [50] Perrod G, Rahmi G, Pidial L, et al. Cell sheet transplantation for esophageal stricture prevention after endoscopic submucosal dissection in a porcine model[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0148249.
- [51] Sándor GK, Tuovinen VJ, Wolff J, 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]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2013, 71(5): 938–950.
- [52] Sándor GK, Numminen J, Wolff J, et al. Adipose stem cells used to reconstruct 13 cases with cranio-maxillofacial hard-tissue defects[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2014, 3(4): 530–540.
- [53] Pak J, Lee JH, Kartolo WA, et al. Cartilage regeneration in human with adipose tissue-derived stem cells: current status in clinical implications[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 4702674.
- [54] Mei L, Shen B, Ling P, et al. Culture-expanded allogenic adipose tissue-derived stem cells attenuate cartilage degeneration in an experimental rat osteoarthritis model[J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0176107.
- [55] Jin R, Shen M, Yu L, et al. Adipose-derived stem cells suppress inflammation induced by IL-1 through down-regulation of P2X7R mediated by miR-373 in chondrocytes of osteoarthritis[J]. *Mol Cells*, 2017, 40(3): 222–229.