

去分化脂肪细胞的研究进展

程飞飞¹, 杨智², 钱程^{1,2}

1 浙江理工大学生命科学学院 新元医学与生物技术研究所, 浙江 杭州 310018

2 第三军医大学西南医院病理学研究所西南癌症中心, 重庆 400038

程飞飞, 杨智, 钱程. 去分化脂肪细胞的研究进展. 生物工程学报, 2014, 30(10): 1515-1521.

Cheng FF, Yang Z, Qian C. Progress in dedifferentiated fat cells. Chin J Biotech, 2014, 30(10): 1515-1521.

摘要: 去分化脂肪 (Dedifferentiated fat, DFAT) 细胞是由人体内含量最丰富的成熟脂肪细胞经体外天花板培养去分化而来。研究发现: DFAT 细胞具有均一性高、对供者年龄要求较低等脂肪来源干细胞 (Adipose-derived stem cells, ASCs) 和骨髓间充质干细胞 (Bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 所不具有的优势。此外, 它还具有体内外成脂、成软骨、成骨、成肌、成神经等多向分化能力以及免疫调节能力。作为具有潜力的组织工程及同种异体干细胞移植的优秀种子细胞, DFAT 细胞在治疗骨缺损、神经性疾病、局部缺血性心脏病及肾脏疾病等方面均具有较好的应用前景, 对其开展深入的研究具有重要的理论和实践意义。文中从免疫学性质、多向分化能力及临床应用潜力等方面对 DFAT 细胞的研究进展作一综述。

关键词: 去分化脂肪细胞, 免疫学性质, 细胞分化, 干细胞移植, 组织工程

Progress in dedifferentiated fat cells

Feifei Cheng¹, Zhi Yang², and Cheng Qian^{1,2}

1 Institute of Xinyuan Medicine and Biotechnology, School of Life Science, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, Zhejiang, China

2 Institute of Pathology and Southwest Cancer Center, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China

Abstract: When mature adipocytes are subjected to an *in vitro* dedifferentiation strategy referred to as ceiling culture, these mature adipocytes can revert to dedifferentiated fat (DFAT) cells. DFAT cells have many advantages compared with adipose-derived stem cells (ASCs) and bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs). For example, DFAT cells are homogeneous and could be obtained from donors regardless of their age. Furthermore, DFAT cells also have the same multi-lineage potentials and low immunogenicity as ASCs. As an excellent source of seed cells for tissue engineering and

Received: January 17, 2014; **Accepted:** March 7, 2014

Corresponding author: Cheng Qian. Tel/Fax: +86-23-68752247; E-mail: cqian8634@gmail.com

网络出版时间: 2014-05-16

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13345/j.cjb.140039.html>

stem cell transplantation, DFAT cells have better prospects in the treatment of many clinical diseases, such as bone defects, neurological diseases, ischemic heart disease and kidney disease. It is necessary to make more intensive studies of DFAT cells. This article summarizes progresses in the immunological characteristics, differentiation ability and potential clinical applications of DFAT cells.

Keywords: dedifferentiated fat cells, immunological characteristics, cell differentiation, stem cell transplantation, tissue engineering

近年来, 干细胞移植治疗因其在组织和器官修复等方面的重要应用前景成为当今再生医学研究领域的热点^[1-4]。目前, 研究人员发现, 以骨髓间充质干细胞 (Bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 和脂肪来源干细胞 (Adipose-derived stem cells, ASCs) 为代表的成体干细胞不仅来源较丰富, 具有多向分化能力、可塑性强及便于体外操作的优点, 而且免疫原性较低、可实现个体化治疗^[3-6]。因此, 成体干细胞成为当前干细胞移植治疗以及组织工程研究中最重要干细胞来源。可是, BMSCs 和 ASCs 在干细胞移植治疗以及组织工程应用中都还存在着自身局限性。例如, BMSCs 来源有限, 取材时会造成创伤, 并且体外传代后容易发生老化^[7-8]; 而 ASCs 虽然来源较丰富, 并且可通过微创或无创的方式获取, 但它具有不易于分离、匀质性差、成脂分化率低和对供者年龄要求较高等缺点^[9-10]。由于这些局限性,

BMSCs 和 ASCs 未能充分满足干细胞移植治疗和产业化生产组织工程产品的需要。因此, 探寻一种来源广泛、易于分离、增殖能力强且免疫原性低的更优秀的种子细胞对于干细胞移植治疗以及组织工程研究均具有重大理论与实践意义。

去分化脂肪 (Dedifferentiated fat, DFAT) 细胞是由人体内含量最丰富的成熟脂肪细胞经体外天花板法培养去分化而来, 并且有着类似于成体干细胞的特性^[11-13]。现有研究表明, DFAT 细胞具有来源丰富, 均一性高, 增殖能力和成脂、成骨能力强, 对供者年龄要求低及免疫原性较低等特点^[12-15]。相比于 BMSCs 和 ASCs 等成体干细胞, 它更能满足干细胞移植治疗和产业化生产的需要 (表 1)。本文从 DFAT 细胞的临床应用优势、免疫学性质、体内外多向分化能力及临床前动物实验研究等方面对其研究进展作一概述。

表 1 MSCs, ASCs 和 DFAT 细胞的特点比较^[12-15]

Table 1 Comparison on the properties of MSCs, ASCs and DFAT cells^[12-15]

Properties	MSCs	ASCs	DFAT
Source	Limited	Limited	Limited
Obtained way	Invasive	Noninvasive	Noninvasive
Donors	Age limit	Age limit	Regardless of age
Homogeneity	Bad	Bad	Good
Proliferation ability	Common	Common	Strong
Differentiation ability	Muti-differentiation	Muti-differentiation	Muti-differentiation
Immunogenicity	Low	Low	Low
Ethical issues	No	No	No

1 DFAT 细胞的临床应用优势

国内外的研究发现, DFAT 细胞具有以下临床应用优势: 1) DFAT 细胞由人体内含量最丰富的成熟脂肪细胞去分化而来。相比于 BMSCs 和 ASCs 等成体干细胞, DFAT 细胞来源更为丰富。雷华等的研究表明, 每 300 mL 脂肪组织可获得 2×10^8 – 6×10^8 个 ASCs 细胞^[16]。而陈晓炜等在实验中发现, 只要有 20 mL 左右的脂肪组织就能获得大量的成熟脂肪细胞, 并且这些成熟脂肪细胞中的绝大多数都可以通过去分化过程转变为 DFAT 细胞^[17]。2) 取材容易, 且对人体损伤小。通过临床上广泛使用的脂肪抽吸术即可获得大量的成熟脂肪细胞。不但可反复取材, 而且对供者的生理和心理伤害小。3) DFAT 细胞的获取对供者年龄要求低。研究发现, 即使从超过 70 岁的供者脂肪组织中都可获得具有多向分化能力的 DFAT 细胞, 这说明 DFAT 细胞可广泛应用于各年龄段患者的自体细胞移植^[12]。4) 细胞均一性高。BMSCs 和 ASCs 在培养过程中, 往往混有众多其他类型的细胞。例如, 原代培养的 ASCs 中含有众多的平滑肌细胞 (18.6%)、淋巴细胞 (12.8%)、单核细胞 (13.3%) 和内皮细胞 (2.7%), 而 DFAT 细胞由高度均一的成熟脂肪细胞去分化而来, 在原代培养时掺杂很少的其他细胞, 其纯度可高达 98.7% 左右。这样的细胞用于干细胞移植治疗和组织工程, 不仅提高了临床治疗效率, 也增加了临床治疗的安全性^[12,18]。5) 增殖能力强, 成脂、成骨能力高。研究表明, 从不足 100 mL 的脂肪组织中就可扩增培养出用于临床治疗的足量 DFAT 细胞^[12]。此外, DFAT 细胞的成脂、成骨能力均高于 ASCs 细胞^[9,14]。6) 低免疫原性。Matsumoto 等研究发

现, 与 BMSCs、ASCs 类似, DFAT 细胞只表达 HLA-ABC, 不表达 HLA-DR^[12]。Poloni 等的研究显示, DFAT 细胞可抑制淋巴细胞增殖, 具有体外免疫调节能力^[19]。这些研究表明 DFAT 细胞有望成为一种应用于同种异体干细胞移植和组织工程的理想细胞来源。

2 DFAT 细胞的免疫学性质

深入了解 DFAT 细胞的免疫学性质对其临床应用具有重大的理论指导意义。目前, 国内外有关 DFAT 细胞的免疫学性质研究还鲜有报道, 仅有的几项研究只限于体外免疫学性质的探索。Matsumoto 等对 DFAT 细胞的表面抗原表型进行了鉴定。他们发现 DFAT 细胞表达 HLA-ABC, 而不表达 HLA-DR^[12]。HLA-DR 分子是诱发异体免疫排斥的主要抗原, 而 DFAT 细胞是 HLA-DR⁻细胞, 暗示其具有较弱的免疫原性。Poloni 等研究了成熟脂肪细胞在去分化过程中的免疫调节能力, 并探索了它对共培养的同种异体来源的淋巴细胞的影响。结果发现, 在与淋巴细胞的体外接触共培养实验中, 成熟的脂肪细胞促进了淋巴细胞的增殖, 而 DFAT 细胞则抑制了活化的淋巴细胞增殖^[19]。这些发现提示 DFAT 细胞具有低免疫原性和体外免疫调节能力, 其在同种异体干细胞移植和组织工程中可能具有较大应用潜力。

3 DFAT 细胞的体内外多向分化能力及其临床应用潜力

近年来, 国内外的研究人员对 DFAT 细胞的体内外多向分化能力作了较为广泛和深入的探讨, 并开展了部分临床前动物实验以研究

DFAT 细胞的临床应用潜力。研究发现, 与 BMSCs 和 ASCs 类似, DFAT 细胞也具有体内成脂、成软骨、成骨、成肌、成内皮、成神经等多向分化能力, 并在治疗骨缺损、神经性疾病、局部缺血性心脏病及肾脏疾病等方面均具有应用前景^[12-13,20-21]。但是, 目前尚无 DFAT 细胞应用于临床的报道。

3.1 成脂分化及其应用潜力

Matsunoto 等研究发现, DFAT 细胞经体外成脂诱导 3 周后, 其 LPL、瘦素、葡萄糖转运蛋白 4 等脂肪细胞表型分子以及 PPAR γ 、C/EBP α 、C/EBP β 和 FGF10 等成脂分化表型分子的表达均上调^[12]。多项研究表明, DFAT 细胞经体外成脂诱导 2-3 周后, 细胞内可观察到明显脂滴^[12-14,22]。此外, 动物实验也显示了 DFAT 细胞具有体内成脂分化能力。研究人员将 DFAT 细胞悬液注射入小鼠胸骨前部皮下, 3 周后发现颊脂垫形成^[23-24]。这些研究充分说明了 DFAT 细胞在体内外均具有成脂分化能力。

软组织缺损修复是整形外科关注的焦点问题之一, 传统软组织重建方法存在着供皮区缺损、植入物移动和吸收以及产生异物反应等缺陷。近年来, 工程化脂肪组织构建技术的发展为软组织缺损修复提供了新的治疗思路。目前, 工程化脂肪组织构建中常用的种子细胞是 ASCs。研究发现, 相比于 ASCs, DFAT 细胞具有更高的细胞均一度, 增殖能力及成脂分化能力^[9,12]。这提示 DFAT 细胞在体内构建工程化脂肪组织中具有较大的潜能和优势, 其有望成为优秀的脂肪组织工程种子。

3.2 成骨和成软骨分化及其应用潜力

Matsumoto 等研究发现, DFAT 细胞在体外

成骨诱导培养过程中, Run2、骨桥蛋白、骨钙素等分子的表达逐渐加强, 并且茜素红染色结果呈阳性; DFAT 细胞在成软骨诱导培养过程中, SOX9、蛋白聚糖等软骨细胞表型分子的表达有所增强, 并且阿尔新蓝染色及免疫组化分析结果皆为阳性^[12]。Nakamura 等则研究发现, 骨形态发生蛋白 9 (BMP-9) 和他克莫司 (FK506) 的共同刺激显著地诱导了 DFAT 细胞向成骨细胞的分化^[25]。这些结果表明 DFAT 细胞具有体外成骨和成软骨分化能力。此外, 以胶原支架为载体的 DFAT 细胞移植也证明其具有体内成骨和成软骨分化能力^[12,24,26]。

目前临床上严重创伤、肿瘤切除、骨感染、骨坏死等原因导致的骨缺损、骨不愈合以及人工假体置换及翻修、脊柱、关节融合等十分常见, 在自体 and 异体骨越来越不能满足临床需要的情况下, 以支架+细胞+细胞因子模式的组织工程化骨逐步显示出其优势并成为目前应用和研发的重点。目前组织工程化骨常用的种子细胞为 MSCs, 研究发现 DFAT 细胞不仅在来源上较 MSCs 具有优势, 其在工程材料支架上的生长速度、成骨能力以及 Runx2 等骨细胞特异转入因子表达水平均强于 MSCs 细胞^[27]。这些结果提示 DFAT 细胞有望替代 MSCs 细胞成为骨组织工程新的种子细胞, 并为临床上治疗骨质疏松症、骨不愈合及骨缺损等骨科疾病提供新思路。

3.3 成内皮分化及其应用潜力

Shen 等经预实验发现, 无论诱导与否, DFAT 细胞均不表达内皮细胞或内皮祖细胞的标记物, 如血管性血友病因子 (vWF)、CD31 和 CD34^[13]。Matsumoto 等也得到相同的研究结

果^[12]。然而, Planat-Bénard 等却发现, 在含有甲基纤维素的培养基中, DFAT 细胞能高表达 vWF, 并且呈分支状排列^[28]。有趣的是, Shen 等还在研究中发现, 将 DFAT 细胞接种至基质胶中可以形成许多管腔样结构并且在管腔内存在红细胞。此外, Jumabay 等在使用 DFAT 细胞治疗急性心肌梗塞小鼠的实验中发现, DFAT 细胞可能参与心肌新生血管的形成^[29]。这些研究暗示 DFAT 细胞具有体内外成内皮分化能力, 并且可以形成功能性血管。

近年来, 组织工程化血管构建逐渐发展成为血管外科研究的新方向, 并有望解决临床上治疗血管狭窄或闭塞导致的缺血性疾病自体血管移植及血管来源有限的问题。考虑到 DFAT 细胞具有来源丰富、增殖能力强、免疫原性低及可形成功能性血管等优势^[12,29], 其在血管组织工程中可能是一个理想的种子细胞来源, 并有望应用于血管再生和心血管疾病治疗。

3.4 成肌分化及其应用潜力

根据细胞学特性和生物学行为的不同, 肌细胞可以分为骨骼肌、心肌、平滑肌细胞 3 种类型。MyoD 是在干细胞成肌分化中起着重要作用的肌细胞特异性转录调控因子。研究发现, 经加有 5-氮杂胞苷的诱导培养基培养后, DFAT 细胞表达 MyoD 和成肌素, 这表明 DFAT 细胞在体外可分化为骨骼肌细胞^[30]。另有研究发现, 经天然的心肌细胞培养基或干细胞甲基纤维素培养基培养后, DFAT 细胞可在体外分化为心肌细胞^[26]。此外, 国外研究人员还开展了动物实验以探究 DFAT 细胞的体内成肌分化能力。Obinata 等发现, 在尿道扩张的小鼠中注射绿色荧光标记的 DFAT 细胞后, 可观察到成平滑肌样

的标记细胞, 并且小鼠的尿道括约肌收缩性得到了改善^[31]。Sakuma 等的研究也有类似发现^[32]。在 Kikuta 等将 DFAT 细胞移植到患有急性心肌梗塞的小鼠后, DFAT 细胞转变成了心肌样细胞并且修复了梗塞的心脏组织^[26]。上述研究表明, 在适当的条件下, DFAT 细胞具有体内外成肌分化能力, 提示其在治疗局部缺血性心脏病、肾脏疾病等方面具有应用前景。

3.5 成神经分化及其应用潜力

Ohta 等研究发现, DFAT 细胞表达一些神经性的标记物, 如巢蛋白、 β 微管蛋白和胶质纤维酸性蛋白, 而将同种异体来源的 DFAT 细胞移植到因脊髓损伤导致运动功能障碍的大鼠中, 可以观察到大鼠的后肢运动功能得到了明显恢复。此外, 他们还在注射部位检测到了移植细胞, 其中有部分细胞表达 β 微管蛋白^[33]。这些发现表明, DFAT 细胞具有体内外成神经分化能力, 提示其在治疗神经性疾病方面具有应用前景。

4 问题与展望

DFAT 细胞有着来源广泛、取材容易、对供者年龄要求低、均一性高、增殖和成脂分化能力强及免疫原性低等临床应用优势, 并且具有与 ASCs 类似的细胞表面抗原标记、体外免疫调节能力以及体内外成脂、成软骨、成骨、成肌、成神经等多向分化能力。这些发现提示 DFAT 细胞在治疗骨缺损、神经性疾病、局部缺血性心脏病、肾脏疾病等方面具有广泛的应用前景。

然而 DFAT 细胞体外培养扩增技术有待提高, 体内生物学行为不明确等问题阻碍了其在临床上的应用。首先, DFAT 细胞来源的成熟脂

肪细胞中会不会掺杂了 ASCs 等增殖能力较强的细胞, ASCs 等细胞的污染又会产生多大的影响;其次,在当前的培养方法下,DFAT 细胞的培养周期较长且消耗的培养基过多,如何改善其培养方法来避免这些问题?此外,国内外研究人员对 DFAT 细胞开展的研究还多局限于细胞生物学特性、体外免疫学性质等方面,而有关 DFAT 细胞临床前动物实验的研究范围和深度还比较有限。对于这些问题,相关研究人员应给予足够的重视,就此进一步地开展相关实验研究对促进 DFAT 细胞在干细胞移植和组织工程中应用具有重要意义。

REFERENCES

- [1] Chalmers DRC, Rathjen PD, Rathjen J, et al. Stem cells and regenerative medicine: From research to clinical applications. *J Law Med*, 2013, 20(4): 831–844.
- [2] Balmayor ER, van Griensven M. *Stem Cell Therapy for Bone Disorders. Mesenchymal Stem Cell Therapy*. Clifton: Humana Press, 2013: 101–116.
- [3] Mizuno H. Adipose-derived stem cells for regenerative medicine in the field of plastic and reconstructive surgery. *J Oral Biosci*, 2013, 55(3): 132–136.
- [4] English K, Mahon BP, Wood KJ. Mesenchymal stromal cells; role in tissue repair, drug discovery and immune modulation. *Curr Drug Deliv*, 2013, (Epub ahead of print).
- [5] Wall A, Board T. *Mesenchymal stem cells//Classic Papers in Orthopaedics*. London: Springer, 2014: 445–448.
- [6] Baer PC, Geiger H. Adipose-derived mesenchymal stromal/stem cells: tissue localization, characterization, and heterogeneity. *Stem Cells Int*, 2012, 2012: 812693.
- [7] Battula VL, Bareiss PM, Treml S, et al. Human placenta and bone marrow derived MSC cultured in serum-free, b-FGF-containing medium express cell surface frizzled-9 and SSEA-4 and give rise to multilineage differentiation. *Differentiation*, 2007, 75(4): 279–291.
- [8] Rebelatto CK, Aguiar AM, Moretão MP, et al. Dissimilar differentiation of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, and adipose tissue. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2008, 233(7): 901–913.
- [9] Liao YJ, Gao JH, Lu F. Comparative study on potential of adipogenic differentiation between dedifferentiated adipocytes and adipose-derived stromal cells. *Chin J Repara Reconstr Surg*, 2010, 24(6): 749–753 (in Chinese).
廖云君, 高建华, 鲁峰. 去分化脂肪细胞与脂肪来源干细胞成脂分化能力的比较研究. *中国修复重建外科杂志*, 2010, 24(6): 749–753.
- [10] Shi LL, Yang XQ. Differentiation potential and application of stem cells from adipose tissue. *Chin J Repara Reconstr Surg*, 2012, 26(8): 1007–1011 (in Chinese).
史琳丽, 杨向群. 脂肪组织来源干细胞的分化潜能和应用. *中国修复重建外科杂志*, 2012, 26(8): 1007–1011.
- [11] Wei S, Du M, Jiang Z, et al. Bovine dedifferentiated adipose tissue (DFAT) cells: DFAT cell isolation. *Adipocyte*, 2013, 2(3): 148–159.
- [12] Matsumoto T, Kano K, Kondo D, et al. Mature adipocyte-derived dedifferentiated fat cells exhibit multilineage potential. *J Cell Physiol*, 2008, 215(3): 210–222.
- [13] Shen J, Sugawara A, Yamashita J, et al. Dedifferentiated fat cells: an alternative source of adult multipotent cells from the adipose tissues. *Int J Oral Sci*, 2011, 3: 117–124.
- [14] Kishimoto N, Momota Y, Hashimoto Y, et al. The osteoblastic differentiation ability of human dedifferentiated fat cells is higher than that of adipose stem cells from the buccal fat pad. *Clin Oral Investig*, 2013: 1–9.
- [15] Wei S, Zan L, Hausman GJ, et al. Dedifferentiated adipocyte-derived progeny cells (DFAT cells): potential stem cells of adipose tissue. *Adipocyte*, 2013, 2(3): 1–6.
- [16] Lei H, Li QF. Progress in adipose-derived stem cells. *Chin J Plast Surg*, 2003, 19(6): 465–466 (in

- Chinese).
- 雷华, 李青峰. 脂肪干细胞的研究进展. 中华整形外科杂志, 2003, 19(6): 465–466.
- [17] Chen XW, Jiang P, Gao JH, et al. Experimental study of human adipocyte dedifferentiation for adipose tissue engineering. *J South Med Univ*, 2009, 29(4): 606–610 (in Chinese).
- 陈晓炜, 姜平, 高建华, 等. 脂肪细胞去分化及构建组织工程化脂肪的实验研究. 南方医科大学学报, 2009, 29(4): 606–610.
- [18] Song ZY, Shi XE, Yang H, et al. Analysis of expression patterns of key genes during the pig (*Sus scrofa*) mature adipocyte dedifferentiation based on a novel ceiling culture model. *J Agric Biotechnol*, 2013, 21(4): 379–387 (in Chinese).
- 宋子仪, 史新娥, 杨浩, 等. 基于一种新的天花板培养方法分析猪成熟脂肪细胞去分化过程中关键基因表达模式. 农业生物技术学报, 2013, 21(4): 379–387.
- [19] Poloni A, Maurizi G, Leoni P, et al. Human dedifferentiated adipocytes show similar properties to bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells*, 2012, 30(5): 965–974.
- [20] Kono S, Kazama T, Kano K, et al. Phenotypic and functional properties of feline dedifferentiated fat cells and adipose-derived stem cells. *Vet J*, 2014, 199(1): 88–96.
- [21] Sugawara A, Sato S. Application of dedifferentiated fat cells for periodontal tissue regeneration. *Human Cell*, 2013: 1–10.
- [22] Cheng FF, Wei C, Pan WW, et al. Biocharacteristics' study of dedifferentiated fat cells. *Chin J Aesth Plast Surg*, 2012, 23(12): 760–763 (in Chinese).
- 程飞飞, 魏翠, 潘文雯, 等. 去分化脂肪细胞的生物学特性探究. 中国整形美容外科杂志, 2012, 23(12): 760–763.
- [23] Jumabay M, Zhang R, Yao Y, et al. Spontaneously beating cardiomyocytes derived from white mature adipocytes. *Cardiovas Res*, 2010, 85(1): 17–27.
- [24] Oki Y, Watanabe S, Endo T, et al. Mature adipocyte-derived dedifferentiated fat cells can trans-differentiate into osteoblasts *in vitro* and *in vivo* only by all-trans retinoic acid. *Cell Struct Funct*, 2008, 33: 211–222.
- [25] Nakamura T, Shinohara Y, Momozaki S, et al. Co-stimulation with bone morphogenetic protein-9 and FK506 induces remarkable osteoblastic differentiation in rat dedifferentiated fat cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 440(2): 289–294.
- [26] Kikuta S, Tanaka N, Kazama T, et al. Osteogenic effects of dedifferentiated fat cell transplantation in rabbit models of bone defect and ovariectomy-induced osteoporosis. *Tissue Engineering Part A*, 2013, 19(15/16): 1792–1802.
- [27] Sakamoto F, Hashimoto Y, Kishimoto N, et al. The utility of human dedifferentiated fat cells in bone tissue engineering *in vitro*. *Cytotechnology*, 2013: 1–10.
- [28] Planat-Bénard V, Silvestre JS, Cousin B, et al. Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells: physiological and therapeutic perspectives. *Circulation*, 2004, 109(5): 656–663.
- [29] Jumabay M, Matsumoto T, Yokoyama S, et al. Dedifferentiated fat cells convert to cardiomyocyte phenotype and repair infarcted cardiac tissue in rats. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 47(5): 565–575.
- [30] Kazama T, Fujie M, Endo T, et al. Mature adipocyte-derived dedifferentiated fat cells can transdifferentiate into skeletal myocytes *in vitro*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 377: 780–785.
- [31] Obinata D, Matsumoto T, Ikado Y, et al. Transplantation of mature adipocyte-derived dedifferentiated fat (DFAT) cells improves urethral sphincter contractility in a rat model. *Int J Urol*, 2011, 18(12): 827–834.
- [32] Sakuma T, Matsumoto T, Kano K, et al. Mature, adipocyte derived, dedifferentiated fat cells can differentiate into smooth muscle-like cells and contribute to bladder tissue regeneration. *J Urol*, 2009, 182: 355–365.
- [33] Ohta Y, Takenaga M, Tokura Y, et al. Mature adipocyte-derived cells, dedifferentiated fat cells (DFAT), promoted functional recovery from spinal cord injury-induced motor dysfunction in rats. *Cell Transplant*, 2008, 17(8): 877–886.

(本文责编 陈宏宇)