

杜珍珍,徐郑美,司琳清,等. 脂肪间充质干细胞在动物模型中的应用进展[J]. 中国实验动物学报, 2019, 27(6): 810-814.
Du ZZ, Xu ZM, Si LQ, et al. Progress in the application of adipose-derived mesenchymal stem cells in animal models [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2019, 27(6): 810-814.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2019.06.019

脂肪间充质干细胞在动物模型中的应用进展

杜珍珍,徐郑美,司琳清,曹立明,刘庆,鲁文赓*

(黑龙江八一农垦大学动物科技学院,黑龙江 大庆 163319)

【摘要】 干细胞被称为医学界的“万能细胞”。随着医学技术的发展,治疗疾病的方法也在日益更新。基于脂肪间充质干细胞具有获取方便,且体外易扩增,伦理学争议小等优点,越来越多的研究人员将目光聚焦在脂肪间充质干细胞上,因此脂肪间充质干细胞在动物模型上的应用也越来越多。本文通过介绍较为典型小鼠疾病模型的临床应用,分析了脂肪间充质干细胞对疾病的治疗作用,得出脂肪间充质干细胞可以通过分泌细胞因子、多向分化,以及免疫调节来发挥多种类型疾病的治疗作用,以期脂肪间充质干细胞的临床研究与应用提供参考。

【关键词】 脂肪间充质干细胞;小鼠疾病模型;应用治疗

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2019) 06-0810-05

Progress in the application of adipose-derived mesenchymal stem cells in animal models

DU Zhenzhen, XU Zhengmei, SI Linqing, CAO Liming, LIU Qing, LU Wengeng*

(College of Animal Science and Technology, Heilongjiang Bayi Agricultural University, Daqing 163319, China)

Corresponding author: LU Wengeng. E-mail: lwg172@163.com

【Abstract】 Stem cells are known as the “universal cells” in medicine. With the development of medical technology, the method for treating diseases are constantly being updated. Based on the advantages of adipose mesenchymal stem cells (i.e., they are easy to obtain, easy to amplify in vitro, and cause less ethical controversy), an increasing number of researchers focus on this type of stem cells. Therefore, the application of adipose-derived mesenchymal stem cells in animal models is more and more. This article introduces the clinical application of a typical mouse disease model, analyzes the therapeutic effect of adipose-derived mesenchymal stem cells on the disease, and concludes that adipose-derived mesenchymal stem cells can differentiate in many ways by secreting cytokines. Based on clinical research and the application of adipose mesenchymal stem cells, immunomodulation may play a role in the treatment of many kinds of diseases.

【Keywords】 adipose-derived mesenchymal stem cells; mouse disease model; application therapy

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)在皮肤、脂肪、肌肉、骨、骨髓、脐带、脐带血、胎盘、羊水等中存在^[1-2]。间充质干细胞根据来源不同,

可分为骨髓间充质干细胞和脂肪来源等的间充质干细胞。间充质干细胞应满足国际细胞治疗协会规定的三个标准:首先应具有贴壁性能;其次细胞

【基金项目】 黑龙江八一农垦大学研究生创新科研项目(YJSCX2018-Y19)。

Funded by Heilongjiang Bayi Agricultural University Graduate Innovative Scientific Research Project (YJSCX2018-Y19).

【作者简介】 杜珍珍(1993—),女,硕士研究生,主要从事研究动物繁殖障碍性疾病。Email: 1291335206@qq.com

【通信作者】 鲁文赓(1973—),男,博士,副教授,主要从事研究动物繁殖障碍性疾病。Email: lwg1712@163.com

表型也应符合规定,即 CD105、CD73、CD90 阳性, CD45、CD34、CD14/CD11b、CD79a/CD19、HLA-DR 阴性;最后还应具有分化为成骨细胞、脂肪细胞和软骨细胞等多分化潜能^[3]。由于动物种属的不同,间充质干细胞表型也存在差异,所以目前还没有统一的标准^[4]。

Friedenstein 等^[5]于上世纪 70 年代发现间充质干细胞,是世界上第一个发现和分离间充质干细胞的学者。间充质干细胞首次发现时被称为基质细胞,到了 1991 年美国克利夫兰西地大学 Caplan 才首次正式将该细胞命名为间充质干细胞。而脂肪间充质干细胞(adipose-derived mesenchymal stem cells, ADMSCs)是 Zuk 等人于 2001 年首次分离并培养的间充质干细胞,并证实了脂肪间充质干细胞是从脂肪组织内血管周围分离的^[6]。脂肪间充质干细胞在许多疾病的治疗中取得了很好的疗效,这使得越来越多的研究人员开始应用脂肪间充质干细胞进行实验研究并确保了其临床应用的安全性。脂肪间充质干细胞由于其特殊的生物特性被应用于治疗组织损伤的修复^[7]、炎症^[8]、自身免疫系统病^[9]、神经退行性疾病^[10]等。在这些疾病模型的治疗中表现出了间充质干细胞治疗独有的特性。

1 脂肪间充质干细胞在物理性皮肤病上的应用研究

皮肤是防御病原体侵入机体发生感染的屏障,更是缓冲外界对机体刺激作用的首要组织。皮肤创伤属于物理性皮肤病,皮肤的创伤包括烫伤、烧伤以及其他因素所引起的组织损伤。创伤面的愈合是很复杂的生理过程,包括炎症反应、新组织的形成和组织结构重建这三个阶段以及与不同的组织细胞相互作用来完成伤口愈合。创伤后,尽快愈合创面可以有效抵抗外界病菌感染,减轻炎症反应。不恰当的创面治疗会使皮肤创面的愈合能力变差,影响肉芽组织的生长。很多报道已经证明了脂肪间充质干细胞可以加快小鼠创面的愈合速度^[11-15]。脂肪间充质干细胞受到损伤应激时,它分泌的多种有益细胞因子如 IL-6 等会归巢到受伤部位并进行修复,减轻炎症反应,增强皮肤愈合能力。

2 脂肪间充质干细胞在慢性呼吸系统疾病上的应用研究

慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)特点为病程缓慢且易复发,造成肺损

伤,并伴有炎症症状。该病为呼吸障碍疾病。其病因与吸入有害气体有关,如吸入过多的香烟烟雾或有害气体均可引起发病。研究人员发现,当发生慢性阻塞性肺疾病时,脂肪间充质干细胞可以分化为肺上皮细胞并表达其表面标记物^[16],使其可以逃脱免疫监视。除此之外,脂肪间充质干细胞可以通过归巢特性到达慢性肺阻塞性肺病的小鼠肺组织内并存活,减轻肺组织病变^[17-21]。脂肪间充质干细胞对慢性肺阻塞性疾病的主要作用是脂肪间充质干细胞分泌的细胞因子可以调节减轻炎症反应,对肺组织进行修复,从而改善小鼠的肺功能,达到对慢性阻塞性肺病小鼠的治疗作用。

3 脂肪间充质干细胞在免疫性疾病上的应用研究

3.1 在系统性红斑狼疮中的作用

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)会导致免疫调节失衡及体内形成大量的抗体,进而引起多个器官受到损伤。该病为自身免疫系统疾病,特点为多种免疫细胞因子异常活化。在临床上,研究红斑狼疮常用 MRL/lpr 小鼠作为疾病模型来评估脂肪间充质干细胞对红斑狼疮的治疗效果^[22]。脂肪间充质干细胞可以调节狼疮小鼠的免疫功能并对免疫紊乱起调节作用^[23-26],主要通过减少系统性红白狼疮小鼠自身产生抗体,加强树突状细胞增殖能力,促进 Th 细胞的转化,从而改变免疫应答的类型,提高小鼠存活率。

3.2 在免疫性脑脊髓炎中的作用

免疫性脑脊髓炎(experimental allergic encephalomyelitis, EAE)发生在中枢神经系统,其特征是髓磷脂损失的自身免疫性疾病。本病特点为髓鞘再生机能丧失,神经元发生不可逆损伤,并破坏血脑屏障。研究人员通过建立自身免疫性脑脊髓炎小鼠模型发现,脂肪间充质干细胞是促进髓鞘再生及修复的有效方法,通过给小鼠注射脂肪间充质干细胞,小鼠的神经功能缺损会下降^[27-28]。在建立免疫性脑脊髓炎小鼠模型时,研究者还发现免疫性脑脊髓炎小鼠脾脏的 Treg 细胞明显降低,且 Th1 型和 Th2 型细胞关系失衡^[29]。脂肪间充质干细胞对免疫性脑脊髓炎的作用机制既包括机体免疫功能异常时的免疫调节,又包括炎症环境时的抗炎修复。Th1 型细胞及单核细胞均会参与免疫性脑脊髓炎小鼠的脱髓鞘过程,并会产生促炎因子如 TNF- α 和 IL-17 等,进而促进 T 细胞和巨噬细胞的活化,导

致血脑平衡破坏,使炎性细胞进入大脑神经系统,导致神经损伤。而 Th2 型细胞会产生抗炎因子,这些抗炎细胞因子的产生有助于免疫性脑脊髓炎病程的延缓^[30]。脂肪间充质干细胞移植后,会使细胞向 Th2 型细胞分化,改变体内微环境,进而抗炎,改善神经功能,减少神经细胞发生损伤,并使中枢神经系统内形成一种抑炎的微环境,从而起到对神经髓鞘进行保护的作用,使其有望于成为免疫性脑脊髓炎治疗的新方法。

4 脂肪间充质干细胞在神经性疾病上的应用研究

阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD) 是一种神经退行性疾病,本病主要的致病机制为 Tau 蛋白和 β 淀粉样蛋白异常堆积造成中枢神经系统损伤以及神经胶质细胞异常增生^[31]。脂肪间充质干细胞主要通过分化成神经细胞并归巢到病变部位,从而对此类神经性疾病发挥作用。在小鼠模型中,研究人员发现通过注射脂肪间充质干细胞可以促进小胶质细胞活化,提高小鼠神经再生活性,促进神经修复功能,进而缓解小鼠的病情进展^[32-34]。脂肪间充质干细胞对神经退行性疾病作用是多方面的,如促进神经细胞的修复和减轻炎症。脂肪间充质干细胞还可以治疗肌萎缩侧索硬化等神经性疾病^[35],对这些神经性疾病起作用可能是与脂肪间充质干细胞的高分化潜能有关,脂肪间充质干细胞通过分化为神经细胞,迁移到受损的神经细胞周围,并对其进行修复,来达到延缓或缓解病情的作用。

5 脂肪间充质干细胞在其他疾病上的应用研究

5.1 在 1 型糖尿病中的作用

1 型糖尿病 (diabetes mellitus type 1, T1DM) 主要特征是葡萄糖代谢紊乱及胰岛素分泌异常而引起机体血糖升高及一系列并发症,该病是一种代谢性疾病。实验研究发现,注射脂肪间充质干细胞可以使 1 型糖尿病动物模型的血糖快速降低^[36]。以前的研究证明了间充质干细胞对 1 型糖尿病起治疗作用^[37-39],这可能是因为脂肪间充质干细胞可以分化为胰岛细胞并增强胰岛细胞分泌胰岛素能力,加快肝脏代谢葡萄糖的速度,进而降低血糖水平,达到治疗 1 型糖尿病的作用。

5.2 在脑损伤中的作用

脑损伤 (brain injury) 是由于脑神经元受到不可

逆损伤而引起的。有研究报道了脂肪间充质干细胞可以对冻伤大鼠脑损伤起作用^[40]。通过静脉注射脂肪间充质干细胞,脂肪间充质干细胞可以通过血脑屏障迁移到损伤部位,并可以在脑组织中扩散,促进受损脑组织中神经细胞因子的分泌,使脑损伤区细胞凋亡减少,修复受损部位,减轻炎症反应,使神经功能明显改善,进而对脑损伤起到治疗作用。

6 展望

脂肪间充质干细胞除对上述疾病有治疗作用外,还可以治疗肝损伤、肾衰竭、肾病综合征、放射性疾病等。脂肪间充质干细胞在炎症中的积极作用为大家所认可,间充质干细胞可以分泌大量抗炎因子进行抗炎,同时在炎症及损伤刺激下也会分泌许多其他的细胞因子来调节炎症反应,进而实现对疾病的抗炎修复。脂肪间充质干细胞在免疫性疾病中也表现出了积极的治疗作用,脂肪间充质干细胞可以活化免疫细胞,如其中激活的淋巴细胞,它可以增强免疫耐受,减轻免疫反应,对疾病进行治疗。对于其他疾病,脂肪间充质干细胞可以分化成所需的细胞,并分泌多种细胞因子对疾病发挥治疗作用。在未来,脂肪间充质干细胞对疾病的作用机制也将变得越来越全面,从而推动医学的发展,使其达到一个新的阶段。

参 考 文 献 (References)

- [1] Montesinos JJ, Flores-Figueroa E, Castillo-Medina S, et al. Human mesenchymal stromal cells from adult and neonatal sources: comparative analysis of their morphology, immunophenotype, differentiation patterns and neural protein expression [J]. *Cytotherapy*, 2009, 11(2): 163-176.
- [2] Montesinos JJ, Mora-Garcia Mde L, Mayani H, et al. In vitro evidence of the presence of mesenchymal stromal cells in cervical cancer and their role in protecting cancer cells from cytotoxic T cell activity [J]. *Stem Cell Dev*, 2013, 22(18): 2508-2519.
- [3] Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement [J]. *Cytotherapy*, 2006, 8(4): 315-317.
- [4] Yoshimura K, Shigeura T, Matsumoto D, et al. Characterization of freshly isolated and cultured cells derived from the fatty and fluid portions of liposuction aspirates [J]. *J Cell Physiol*, 2010, 208(1): 64-76.
- [5] Friedenstein AJ, Gorskaja JF, Kulagina NN. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs [J]. *Exp Hematol*, 1976, 4(5): 267-274.

- [6] 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.
- [7] 刘培, 胡振生, 马玲, 等. 脂肪间充质干细胞条件培养基制备温敏凝胶外用治疗皮肤烫伤 [J]. *中国组织工程研究*, 2017, (30): 4852–4859.
- Liu P, Hu ZS, Ma L, et al. Therapeutic effect of adipose derived mesenchymal stem cell conditioned medium thermosensitive hydrogel on skin scald [J]. *Chin Tissue Eng Res*, 2017, (30): 4852–4859.
- [8] 王艾彤, 肖建辉. 不同来源间充质干细胞在骨性关节炎及软骨缺损治疗中应用的研究进展 [J]. *山东医药*, 2018, 58(16): 95–97.
- Wang AT, Xiao JH. Advances in the application of mesenchymal stem cells from different sources in the treatment of osteoarthritis and cartilage defects [J]. *Shandong Med J*, 2018, 58(16): 95–97.
- [9] Park MJ, Kwok SK, Lee SH, et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells induce expansion of Interleukin-10 producing regulatory B cells and ameliorate autoimmunity in a murine model of systemic lupus erythematosus [J]. *Cell Transplant*, 2015, 24(11): 2367–2377.
- [10] Yan Y, Ma T, Gong K, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell transplantation promotes adult neurogenesis in the brains of Alzheimer's disease mice [J]. *Neural Regen Res*, 2014, 9(8): 798–805.
- [11] Wu Y, Chen L, Scott PG, et al. Mesenchymal stem cells enhance wound healing through differentiation and angiogenesis [J]. *Stem Cells*, 2007, 25(10): 2648–2659.
- [12] Balakumaran A, Pawelczyk E, Ren J, et al. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles labeling of bone marrow stromal (mesenchymal) cells does not affect their “stemness” [J]. *PLoS One*, 2010, 5(7): e11462.
- [13] Chen L, Tredget EE, Wu PY, et al. Paracrine factors of mesenchymal stem cells recruit macrophages and endothelial lineage cells and enhance wound healing [J]. *PLoS One*, 2008, 3(4): e1886.
- [14] 刘晓玉, 王瑞, 张涛, 等. 人脂肪间充质干细胞对皮肤创伤修复的作用 [J]. *基础医学与临床*, 2013, 33(11): 1377–1381.
- Liu XY, Wang R, Zhang T, etc. Effects of human adipose-derived mesenchymal stem cells on cutaneous wound healing [J]. *Basic Med Clin*, 2013, 33(11): 1377–1381.
- [15] 马诗雨, 王欣, 李晓庆, 等. 间充质干细胞对皮肤创面的改善作用 [J]. *实用医学杂志*, 2017, (7): 1184–1187.
- Ma SY, Wang X, Li XQ, etc. Effect of mesenchymal stem cells on skin wound improvement [J]. *J Pract Med*, 2017, (7): 1184–1187.
- [16] 周湘乡. 慢性阻塞性肺疾病大鼠模型肺组织诱导骨髓间充质干细胞向肺泡上皮细胞分化的研究 [D]. 南昌: 南昌大学; 2018.
- Zhou XX. The study on the differentiation of BMSCs into alveolar epithelial cells induced by lung tissue of COPD model mouse [D]. Nanchang: Nanchang University; 2018.
- [17] 郝术安, 吴琦, 王茂均. 脂肪间充质干细胞移植治疗慢性阻塞性肺疾病 [J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(41): 6177–6182.
- Hao SA, Wu Q, Wang MJ. Adipose-derived mesenchymal stem cell transplantation for treatment of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Chin Tissue Eng Res*, 2016, 20(41): 6177–6182.
- [18] 周湘乡, 颜兴艳, 钟玉兰, 等. Wnt/ β -catenin 信号通路调控间充质干细胞向肺泡上皮细胞分化及在慢性阻塞性肺病修复中的作用 [J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22(25): 159–164.
- Zhou XX, Yan XY, Zhong YL, etc. Wnt/ β -catenin signaling pathway regulates the differentiation of mesenchymal stem cells into epithelial cells in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Chin Tissue Eng Res*, 2018, 22(25): 159–164.
- [19] 邱川, 李明才, 武燕, 等. 慢性阻塞性肺疾病气道炎症的研究进展 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2011, 10(2): 196–199.
- Qiu C, Li MC, Wu Y, et al. Recent progress of airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Chin J Resp Crit Care*, 2011, 10(2): 196–199.
- [20] Ma S, Xie N, Li W, et al. Immunobiology of mesenchymal stem cells [J]. *Cell Death Diff*, 2014, 21(2): 216–225.
- [21] Katsha AM, Ohkouchi S, Xin H, et al. Paracrine factors of multipotent stromal cells ameliorate lung injury in an elastase-induced emphysema model [J]. *Mol Ther*, 2011, 19(1): 196–203.
- [22] Zhao W, Wu C, Li LJ, et al. RNAi silencing of HIF-1 α ameliorates lupus development in MRL/lpr mice [J]. *Inflammation*, 2018, 41(5): 1717–1730.
- [23] 彭宇声. 脂肪源间充质干细胞移植治疗狼疮鼠疗效的实验研究 [D]. 广州: 南方大学; 2015.
- Peng YS. The effects of adipose tissue-derived mesenchymal stem cell transplantation therapy in mice with systemic lupus erythematosus [D]. Guangzhou: Southern Medical University; 2015.
- [24] Liang J, Sun L. Mesenchymal stem cells transplantation for systemic lupus erythematosus [J]. *Int J Rheum Dis*, 2015, 18(2): 164–171.
- [25] 叶玲, 朱静, 何成松. 脂肪来源间充质干细胞移植干预系统性红斑狼疮模型小鼠的免疫功能 [J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(17): 2696–2702.
- Ye L, Zhu J, He CS. Intervention with autologous adipose-derived mesenchymal stem cells for immune function in mice with systemic lupus erythematosus [J]. *Chin Tissue Eng Res*, 2019, 23(17): 2696–2702.
- [26] 罗利梅, 骆辑, 周晓泉, 等. 间充质干细胞对系统性红斑狼疮 T 淋巴细胞的免疫调节作用 [J]. *免疫学杂志*, 2016, (8): 681–686.
- Luo YM, Luo J, Zhou XQ, et al. Immunosuppressive effects of

- allogeneic human mesenchymal stem cells on T lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus [J]. *J Immu*, 2016, (8): 681-686.
- [27] Gerdoni E, Gallo B, Casazza S, et al. Mesenchymal stem cells effectively modulate pathogenic immune response in experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Ann Neurol*, 2007, 61(3): 219-227.
- [28] Caplan AI, Dennis JE. Mesenchymal stem cells as trophic mediators [J]. *J Cell Biochem*, 2006, 98(5): 1076-1084.
- [29] 薛鹏, 李金凤, 刘新珊, 等. 脂肪间充质干细胞治疗实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠的效果[J]. *郑州大学学报: 医学版*, 2016, 51(6): 731-735.
- Xue P, Li JF, Liu XS, et al. Efficacy of adipose mesenchymal stem cells on experimental autoimmune encephalomyelitis mice [J]. *J Zhengzhou Univ: Med Edition*, 2016, 51(6): 731-735.
- [30] Merkler D, Ernsting T, Kerschensteiner M, et al. A new focal EAE model of cortical demyelination: multiple sclerosis-like lesions with rapid resolution of inflammation and extensive remyelination [J]. *Brain*, 2006, 129(8): 1972-1983.
- [31] Oddo S, Caccamo A, Kitazawa M, et al. Amyloid deposition precedes tangle formation in a triple transgenic model of Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2003, 24(8): 1063-1070.
- [32] Ma T, Gong K, Ao Q, et al. Intracerebral transplantation of adipose-derived mesenchymal stem cells alternatively activates microglia and ameliorates neuropathological deficits in Alzheimer's disease mice [J]. *Cell Transplant*, 2013, 22(1): 113-126.
- [33] Yan Y, Ma T, Gong K, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell transplantation promotes adult neurogenesis in the brains of Alzheimer's disease mice [J]. *Neural Regen Res*, 2014, 9(8): 798-805.
- [34] Kim S, Chang KA, Kim JA, et al. The preventive and therapeutic effects of intravenous human adipose-derived stem cells in Alzheimer's disease mice [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e45757.
- [35] Gu R, Hou X, Pang R, et al. Human adipose-derived stem cells enhance the glutamate uptake function of GLT1 in SOD1 (G93A)-bearing astrocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 393(3): 481-486.
- [36] 庞雅平, 程愈, 郝好杰, 等. 间充质干细胞培养上清输注对糖尿病大鼠治疗作用的机制研究 [J]. *解放军医学杂志*, 2015, 40(6): 449-453.
- Pang YP, Cheng Y, Hao HJ, etc. Infusion of mesenchymal stem cells culture supernatant ameliorates hyperglycemia disorders in STZ-induced diabetes mellitus rats [J]. *PLA Med J*, 2015, 40(6): 449-453.
- [37] Moore MC, Coate KC, Winnick JJ, et al. Regulation of hepatic glucose uptake and storage in vivo [J]. *Adv Nutr*, 2012, 3(3): 286-294.
- [38] Si YL, Zhao YL, Hao HJ, et al. MSCs: Biological characteristics, clinical applications and their outstanding concerns [J]. *Ageing Res Rev*, 2011, 10(1): 93-103.
- [39] Shou P, Xu C, Chen X, et al. Mesenchymal stem cells: a new strategy for immunosuppression and tissue repair [J]. *Cell Res*, 2010, 20(5): 510-518.
- [40] 朱俊卿, 洪军, 崔建忠, 等. 脂肪间充质干细胞治疗外伤性脑损伤 [J]. *中国组织工程研究*, 2017, 21(1): 71-76.
- Zhu JQ, Hong J, Cui JZ, etc. Adipose mesenchymal stem cells for treatment of traumatic brain injury [J]. *Chin Tiss Eng Res*, 2017, 21(1): 71-76.

[收稿日期] 2019-05-05