

请参阅本出版物的讨论，统计数据和作者简介：<https://www.researchgate.net/publication/303626290>

Lipogems中的间充质干细胞，一个反向故事：从临床实践到基础科学

章:2016年1月

DOI: 10.1007/981-43993584-0E6

引用

1

读

254

4位作者，包括：



[卡洛特雷莫拉达](#)

istituto图像，米兰，意大利

43篇出版物530引文

[看个人资料](#)



[卡米利奥里科迪](#)

迈阿密大学米勒医学院

1,051种出版物30,385次引用

[看个人资料](#)



[卡罗文图拉](#) 博洛尼

亚大学

141种出版物3,127次引用

[看个人资料](#)

本出版物的一些作者也在研究这些相关项目：



在口腔护理和预防中使用天然产品[查看项目](#) Lipogems的生物学和临床



比例[查看项目](#)

此页面后面的所有内容均已上传 [卡洛特雷莫拉达](#) 2016年6月15日。

用户已请求增强下载的文件。

第6章

Lipogems中的间充质干细胞，一个反向故事：从临床实践到基础科学

Carlo Tremolada, Camillo Ricordi, Arnold I. Caplan和Carlo Ventura

摘要

多年来，基础科学应成为现代临床方法起点的观点得到了巩固，并成为分子医学的基石。然而，人们越来越关注与从工作台到床边的成就转化相关的低效率和固有成本。这些负担也被认为是将干细胞生物学中的基本发现转化为新发展的晚期细胞疗法或再生医学领域的有效性。作为一种替代范例，医学科学的过去和近期历史提供了非凡的逆向故事，其中患者床边的临床观察已经在基础研究方面取得了重大进展，这反过来导致了临床实践的持续进展。在此背景下，我们讨论了我们最近开发的方法和装置，其形成系统（Lipogems）的核心，用于仅通过温和的机械力处理人类脂肪组织以产生微裂缝组织产品。

关键词脂肪组织，创新装置，基质血管生态位，脂肪干细胞，冷冻保存，化学药剂，电磁能，脂质体

1 介绍

从工作台到床边的科学信息的翻译是过去几十年中使用的科学综合方法，同时它是一个经常使用的概念，有可能实现陈词滥调。毫无疑问，这种范式有助于确定许多疾病的机制基础，为现代分子医学和治疗铺平了道路。尽管如此，临床科学家和公共卫生代表越来越关注上一代科学发现的低转化效率，转化为切实的临床改善。特别是，临床研究受到成本上升，结果缓慢，资金限制以及遵守繁琐监管问题的需要的限制。

干细胞世界并不能免受这些批评。到目前为止，人类成体干细胞已从多种组织中分离出来，包括骨髓，牙髓，胎盘和脂肪组织。具有吸引力特征的干细胞也从羊水甚至尿沉渣中收获。我们在干细胞生物学的基本知识和解剖其疾病动物模型中的分化潜能，旁分泌活性和命运的机制方面取得了显著的突破。尽管取得了这些进展，干细胞研究临床转化为目前困扰社会的最具挑战性的疾病，包括心力衰竭，糖尿病，神经退行性疾病，中风或中枢神经系统和周围神经系统的损伤，仍处于起步阶段，等待可负担的策略和结果可能促使细胞疗法和再生医学的提升成为针对关键的未满足临床需求的综合工具。

在这种背景下，出现了一个紧迫的问题：临床医生观察到哪些现象可能引起基础科学家的注意？组织移植/细胞疗法是否有任何临床观察结果被认为是拯救受损组织的新范例，可能涉及可能导致干细胞生物学进一步部署的研究中的实验室研究人员？事实上，许多例子突出了这种反向，从床到床的方法的相关性，其中包括一些例子：（a）临床研究显示致癌的逆转录病毒发挥类似于艾滋病的作用关于人体免疫系统：这有助于科学家识别艾滋病病毒，这是一种与致癌逆转录病毒属于同一家族的逆转录病毒，负责艾滋病的发展[1]；（b）最初对数千名因神秘呼吸系统疾病死亡的婴儿进行的临床调查：另外，对表面张力和肺生理学的基础研究使研究人员能够识别和表征肺表面活性物质。因此，临床和基础科学家共同确定死亡是由于缺乏表面活性物质导致肺泡或肺部气囊塌陷[2]。然后在实验室中开发治疗，并在临床上取得巨大成功的患者中进行测试和应用[3]；

（c）临床研究，从他莫昔芬的抗癌作用开始，也表明健康女性的治疗可以有效地作为预防高危受试者乳腺癌发展的策略[4]；

（d）将心血管疾病（CVD）与肥胖患者联系起来的初步观察结果：在过去几年中，这些研究促进了我们对脂肪生物学及其与CVD相关性的理解的指数增长[5]。有趣的是，这一领域的临床观察仍然给基础科学家带来了显著的问题：其中最令人费解的是肥胖悖论[5]。脂肪组织如何增加CVD危险因素，并在CVD发展后保护？

与这些考虑一致，在目前的综述中，我们讨论了最近开发的方法和装置，即Lipogems [6]，它产生了微骨折人脂肪组织产品，该产品最初被认为是改善整形手术和重建的脂肪填充技术的装置。从那时起，已观察到Lipogems产品移植后前所未有的软组织修复的临床证据。Carlo Tremolada博士最初发明了这种方法和装置，通过与基础科学研究科学家的合作，提高我们对组织产品固有特征的理解以及其拯救潜力的假定机制。这个反向的故事目前提供了关于机制的新线索，通过这些机制，存在于Lipogems产品中的人间充质干细胞（hMSC）/周细胞可以起到唤醒受体组织的自我修复模式的作用。

遵循反向床对板侧范例，Lipogems产品移植后获得的临床结果已成为后续分子生物学的研究的起点。重要的是，Lipogems显示维持完整的基质血管生态位，其中含有具有间充质干细胞和周细胞特征的细胞元件。此外，Lipogems衍生的干细胞表达转录特征，其特征在于自我更新/干性模式，以及沿着神经原性谱系的一组基因协调承诺。有趣的是，Lipogems产品可以可靠地冷冻保存，而不会失去其利基结构和嵌入式干细胞的活力。进一步的研究还表明，存在于Lipogems产品中的人脂肪来源干细胞（hASCs）对化学试剂和物理能量的响应明显高于从初始脂肪抽吸物中酶促解离的hASC。特别地，与酶促解离的hASC相比，暴露于电磁场诱导了Lipogems衍生的沿心肌，内皮，骨骼肌和神经谱系的显着更高的产生率。这些发现有助于揭示Lipogems产品愈合特性的几个机制基础，并有望进一步用于救援受损组织。

移植新鲜获得的Lipogems产品（基本上是微渗透的脂肪抽吸物，彻底净化其油性和造血成分）的临床效率的基本机制可能涉及营养介质的分泌，提供有助于在其中创建更符合要求的“再生环境”的指导性信息。供体组织。Lipogems可能充当“缓慢释放介质”，具有再生因子，而这些因素大多需要它们。

2 方法和设备

近年来，包括血管手术在内的手术技术已经证明了移植自体脂肪组织作为填充剂的益处，其不仅能够增加受各种疾病损害的血管的组织内的体积，而且还能够恢复由于衰老引起的皮下和皮肤的 trophisms。或光化学甚至放射治疗损伤[7]。

这些有益作用的相关部分归因于组织驻留的hASC的拯救潜力，与从不同来源分离的hMSC（包括骨髓，牙髓和足月胎盘）共享一致的表型和转录谱[8, 9]。自体脂肪填充的使用显着有助于解决瘢痕形成过程，也有利于移植皮肤组织的植入，目的是优化受损软组织的形态和功能顺应性[8, 9]。特别地，这些组合策略有望在许多具有挑战性的条件下促进组织营养的恢复，包括糖尿病足，静脉性腿部溃疡和压力性溃疡。

迄今为止，自体脂肪填充通过吸脂通常从腹部或大腿内侧进行脂肪采集，然后离心以部分分离血液中的脂肪，疤痕组织的碎片，以及在脂肪抽吸过程中受损的前脂肪细胞/脂肪细胞释放的油（Coleman技术）[8]。然后将加工过的脂肪放入注射器中，用特殊设计的钝器插管进行移植。然而，所得到的脂肪组织是特别致密的产品，并且它不适于容易通过狭窄的针，这是在极其脆弱或受损的组织（例如糖尿病的皮下和皮肤层）中实现精细的皮下移植所需的。脚或在由硬皮病困扰的手的精致和伤痕累累的手指。这些临床表现需要使用复杂而昂贵的设备（注射器，泵，专门设计的注射器）；然而，它们未能获得移植脂肪组织的均匀和细微的柔韧分布[10]。此外，利用这些现有技术的研究结果通常不仅在不同患者之间变化，甚至在同一患者和注射区域也是如此，甚至很少甚至在观察到的注射脂肪的重吸收（范围在20%和80%之间）[10]。由于注射的脂肪组织产品中的残余油引发的炎症反应的发作导致的有害作用进一步恶化了这种结果。

为了克服这些关键问题，Carlo Tremolada及其同事最近开发并设计了一种新颖的方法和装置（Lipogems™）[6]，其中：（a）完全解决了之前用于脂肪的技术相关的问题

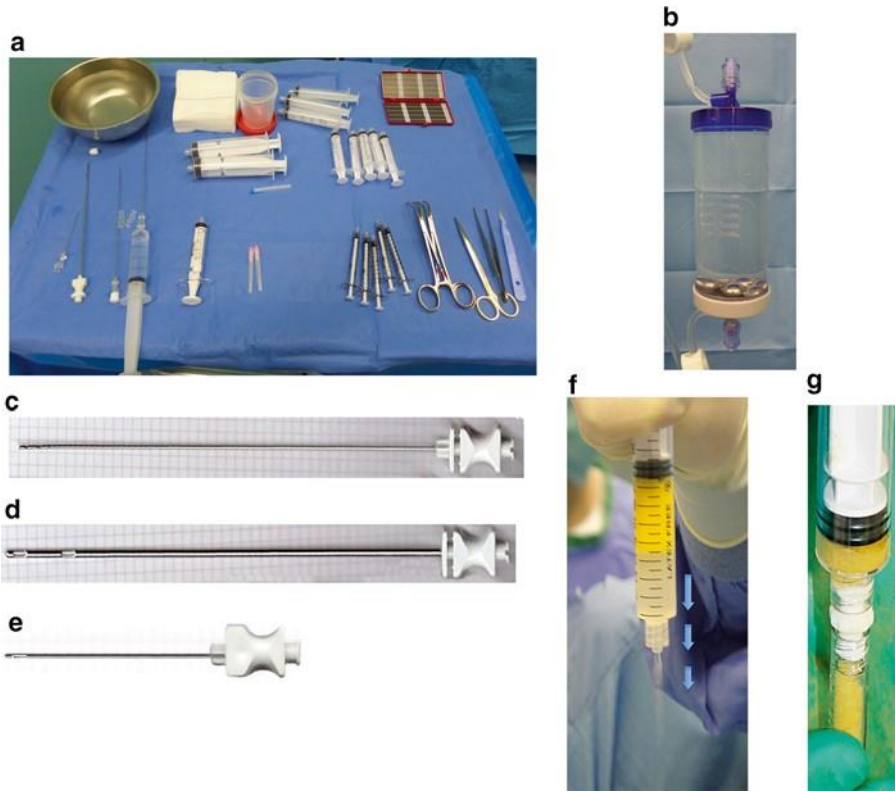


图1 Lipogems系统。(a) 提供的手术套件的实例。(b) 标准225毫升装置的视图。(c) 渗透套管 (19 G钝1 mm多孔)。(d) 收集插管 (13 G钝2×3 mm多孔)。(e) 注射插管 (19 G钝1×2 mm孔)。(f) 收集脂质后, 将注射器垂直放置在倾析液中, 弃去过量的盐水。(g) 将倾析的lipogems组织从10ml注射器传递到带有特殊塑料一次性连接器的1ml注射器。1毫升注射器是注射软组织的理想选择

收获; (b) 通过非常窄的针头促进注射, 随后在受体组织内均匀分布脂肪产品 (Lipogems产品); (c) 尽管根据单个患者和移植区域的体积重吸收率不同, 避免了不均匀的组织填充; (d) 避免移植后的炎症过程。

Lipogems系统是一个专用套件, 包括四套仪器, 这些仪器经过优化, 可以产生最佳的技术性能, 并在每个步骤中最大限度地提高易用性 (图1a, b)。

2.1 Lipogems试剂盒

- a. 麻醉套件: 包括一个专用的一次性钝头19 G插管 (图1c), 用于连接任何Luer Lock注射器 (最好10-60 ml) 以渗透脂肪组织, 然后用盐水和稀释的肾上腺素 (1: 500,000) 收集最小的疼痛和局部创伤。这一步极大地方便了后续工

通过局部血管收缩和随后的止血（机械诱导和稀释的肾上腺素）收集组织。可以向溶液中加入局部（任选的）麻醉剂，其中使用非常稀释的利多卡因（0.02%）。应该输注收获区域以获得一定程度的组织硬度（通常，每10×10cm皮肤区域50ml），并且在收集脂肪组织之前应该经过约12分钟。

- b. 收获套件：包含一次性钝的13 G多孔光滑套管，带有鲁尔锁配件，专门设计用于确保侵入性和脂肪组织采集速度之间的最佳折衷（图1d）。提供特殊的自动阻塞10或60毫升Luer Lock注射器（可选），以便于手动采集脂肪抽吸物，通过特殊的一次性转移装置将其转移到较大的60毫升注射器中。将60ml注射器垂直放置以将样品倾倒入托盘（塑料一次性塑料也是可选的）并且丢弃过量的流体（血液和肿胀溶液）以加速下一阶段。
- c. 处理套件（图2和3）：这是Lipogems设备和方法的真正核心。它包括一次性装置，配有一整套配件和盐水连接

Adipose Tissue Cluster Size Reduction and Countergravity Washing of Waste Oil and Blood

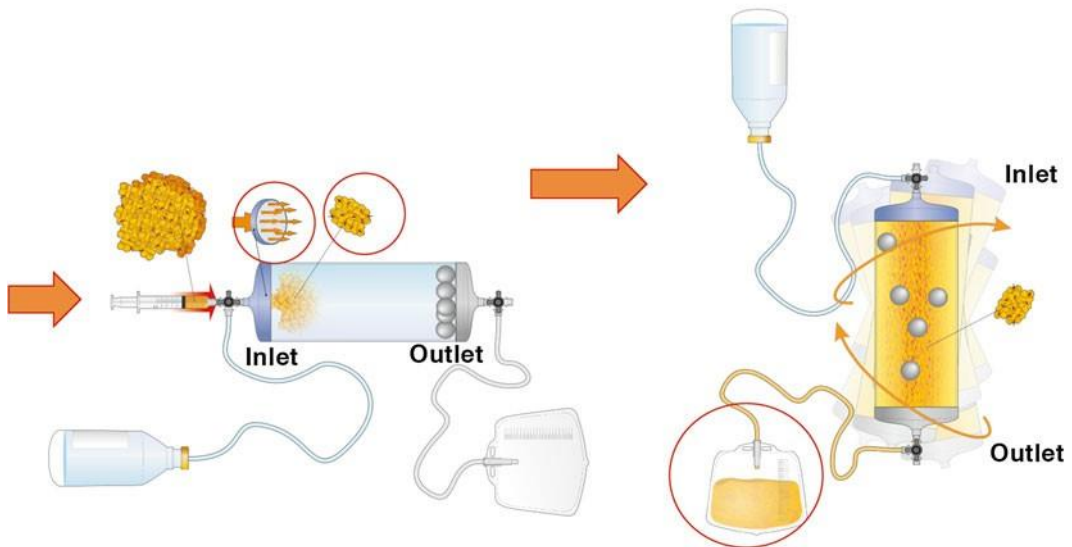


图2 Lipogems装置：首先减少体积簇并洗涤脂肪抽吸物。Lipogems装置由重力驱动，完全关闭并充满盐水。将脂肪抽吸物推入入口（首先减少体积）并将装置摇动几分钟以完全洗涤Lipogems组织并除去任何废油和血液

Second Cluster Size Reduction and Lipogems Tissue Harvesting

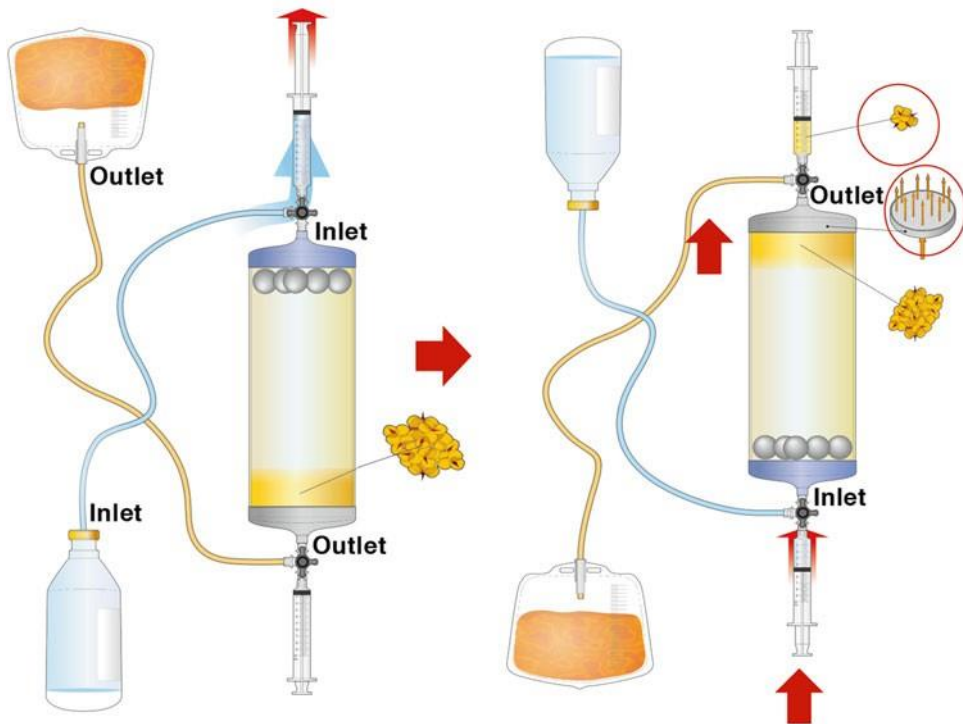


图3 Lipogems装置：脂肪簇的第二次体积减少。一旦脂肪被完全洗涤并且溶液澄清（5-15分钟），装置就会反转（灰色盖帽）并进行第二次团簇还原以获得最终的Lipogems产品

袋子（60毫升装置推荐1升盐水袋，240毫升装置推荐3-5升盐水袋）和大型垃圾袋。Lipogems装置在重力和最小组织操作的帮助下（从规定的角度定义）允许在初始脂肪抽吸物中体积减少（微压裂）脂肪簇（图2和3）。

在每次操作过程中，用标准的225ml装置（在60ml装置中10-25ml）处理40ml至130ml的脂肪抽吸物（理想的是100ml）。为避免细胞损坏，设备小心地预先注入盐水，以避免在所有步骤中存在空气，同时产生完全封闭的系统。组织处理开始于通过第一尺寸减小过滤器将吸出的脂肪从注射器推入装置中，同时允许相应量的盐水朝向废物袋排出而获得的第一簇减少 (<http://youtu.be/wCGM3smxTG8>)。在随后的摇动步骤中，装置内的不锈钢弹珠乳化油残余物，随后将其除去

通过盐溶液的重力逆流污染血液成分和细胞碎片，同时洗过的减脂团簇迁移到装置顶部 (<http://youtu.be/wCGM3smxTG8>)。当装置内的溶液看起来清澈并且脂肪抽吸物呈黄色时，装置上下翻转180°，现在脂肪组织产品面向较窄的尺寸减小过滤器。通过使用10ml注射器从装置的下部开口推动额外的流体，使浮动脂肪簇穿过该第二尺寸的减少过滤器来获得第二次脂肪簇减少 (<http://youtu.be/wCGM3smxTG8>)。在手术结束时，在手术室内进行并且仅持续10-15分钟，该装置释放微裂缝液体脂肪组织产品 (300-600μm的簇直径)，可以轻松流过小口径针。

Lipogems也可以很容易地通过标准的25G尖针，并在移植后均匀地分散在受体组织内。同样的产品也可以受到控制冷冻以用于组织库。

整个过程是手动完成的，并通过重力加速。我们目前正在开发一种全自动Lipogems设备，以进一步加快和简化整个过程并减少操作员依赖的可变性。

- d. 渗透试剂盒：如果Lipogems组织立即用于临床目的，该系统包括一个专门设计的19 G钝器插管 (图1e)，允许Lipogems产品微创输送到皮下和皮肤组织，以及肌肉注射，因为最近在肛门和尿道括约肌水平进行，用于矫正大便失禁[11]。在首先用标准18G或更大的针刺穿皮肤或粘膜后插入插管。建议使用1毫升Luer Lock插管来控制注射，尤其是面部注射。其独特的小口径和钝尖端可以让Lipogems轻松传递。在输注之前，将10ml注射器垂直放置并丢弃多余的液体 (图1e)，然后用装有试剂盒中提供的特殊一次性Luer Lock连接器的1ml注射器转移Lipogems组织产品 (图1e)。

免疫组织化学分析显示，Lipogems产品包含一个显著保留的血管基质，在脂肪细胞和含有血管通道的基质茎之间楔入狭缝状毛细血管，具有明显的腔。初始脂肪收获后72小时，在4°C时，Lipogems产品仍显示完整的生态位，而来自同一供体的未加工的脂肪抽吸物显示出无组织的压缩环境

2.2 Lipogems 产品的特点

和扭曲的微通道[6]。在Lipogems产品中确定利基保存的确切机制仍有待确定。我们不能排除脂肪干细胞微环境的维持是(a)用特别设计的套管进行的脂肪抽吸,更轻微地影响收获部位;(b)在每个步骤中在处理装置内施加的轻微机械力和低压(重力);(c)迅速清除油,细胞碎片和裂解物,这些物质可能会随着时间的推移而化学作用以降低生态位结构。事实上,比较免疫组织化学显示,与未处理的脂肪抽吸物相比,在收获后72小时,Lipogems产品中CD146的表达显着增加;CD34在两个样品中类似地表达。由于CD34是内皮细胞分化的标志,CD146由内皮细胞和周细胞共表达,这些结果表明周细胞,一种被认为具有干细胞特性的间充质细胞,解释了Lipogems中CD146的显着增加的表达。因此, α -平滑肌肌动蛋白(ASMA)的表达是一种成熟的壁细胞标记物,Lipogems产品中也较高比未加工的脂肪抽吸物[6]。表达S-100蛋白(脂肪细胞和前脂肪细胞的标记物)的细胞数在两种条件下相似。

对新鲜收获的Lipogems产品进行进一步的表型分析,该产品预先在4°C下储存24小时,或者在冷冻保存7天后解冻产品。在液氮下-180°C。在胶原酶消化以释放基质血管组分(SVF)并去除脂肪细胞后,在所有样品中观察到接近100%的细胞活力,如台盼蓝染料排除测试所示,组间没有差异。来自脂肪抽吸物和Lipogems产物的非扩增细胞组分中所选干细胞标记物的比较流式细胞术分析揭示了CD146 + / 90 + / 34-模式[6](鉴定具有周细胞特征的细胞[12])的显着更高的表达。与原始脂肪抽吸物相比,Lipogems SVF。来自Lipogems产品的SVF级分也显示出比未加工的脂肪抽吸物显着更高百分比的CD146 + / 34 +元件。该表达模式指向周细胞亚群,其可以在周细胞和超外膜脂肪基质细胞和/或一组内皮(祖细胞)细胞之间过渡[13,14]。与脂肪抽吸物相比,Lipogems产品中CD90+/ CD29+/ CD34-元件的百分比(明确鉴定hMSC群体)显着更高。为了进一步支持两种细胞产品之间的差异,Lipogems中CD14, CD34和CD45阳性的造血样元素百分比显着低于

未加工的脂肪抽吸物[6]。因此，与造血干细胞相关标志物相比，hMSC相关表达元件的百分比显著高于最近在另一项关于用Lipogems方法和装置获得的人微片段脂肪组织产品特征的独立研究中观察到[15]。]。

3 Lipogems衍生的hASCs的扩展

我们已经提供证据证明，Lipogems嵌入的干细胞可以在培养中轻松转移和扩增，无需任何操作。将Lipogems产品置于含有10%胎牛血清的常规D-MEM培养基中后，从组织簇中释放出hASC，附着于组织培养塑料，并在7-12天内达到70-80%汇合[6]。因此，即使在GMP环境中，Lipogems产品也可以立即转移到组织培养环境中进行扩增，而在相同的环境中，脂肪抽吸物的常规酶处理以及相关的血液和油污染物清洗需要相当长的时间。在将释放的细胞置于培养物中之前，进行额外的操作（通常每个样品40-50分钟）。

培养Lipogems衍生的hASCs也提供了证据表明这些细胞表现出hMSCs的典型发育潜力，包括对成骨，软骨形成和脂肪形成谱系的承诺[6, 15]。脂肪细胞分化显示多个脂肪细胞多囊细胞；尺寸随着诱导时间的增加而增加。通过形态学变化证实成骨分化，早在诱导的第一周和诱导期结束时，通过形成矿化基质，如茜素红染色所证明的。在诱导3周后观察到软骨分化，如通过丰富的细胞外基质的出现和人II型胶原的存在所示。Lipogems组织本身，不仅是其衍生的hMSCs，在体外向软骨分化，充当天然支架并表现出有趣的机械特性[16]。

特别令人感兴趣的是，在培养中扩增的Lipogems衍生的hASC保留了表达一组基因的能力，包括血管内皮生长因子（VEGF），编码主要VEGF受体的KDR和肝细胞生长因子（HGF），参与编排。血管发生和适当的毛细血管形成[6]。此外，发现源自Lipogems的干细胞表达构成自我更新核心回路的基因，如Oct4, Sox2, Nanog和神经原性谱系基因，如NeuroD1, Pax6和Sox3 [15]。

4 Lipogems产品被有效冷冻保存并且可以从尸体捐赠者获得

如上所述, Lipogems产品甚至可以在液氮中冷冻保存, 而不会改变基质血管生态位结构或嵌入干细胞成分(hMSCs和周细胞)的生存能力[6]。相反, 从冷冻保存的脂肪抽吸物中释放活的hASC是一种罕见的, 低产量和不可再现的现象。

这一观察结果表明, 在移植手术后产生的过量Lipogems产品或产品本身可能会被银行用于将来使用, 而不会失去其组织状态。

有趣的是, 仍然含有可存活的hASC的微裂缝脂肪组织产品也可以用Lipogems装置从尸体供体中收获[6]。在尸体脂肪组织中(死后≤30小时), 与从活体供体收获的脂肪组织相比, 酶消化或Lipogems处理后SVF内总活细胞减少约75%。用胶原酶处理后从Lipogems产物的细胞簇释放的细胞产量与直接酶消化未加工的脂肪抽吸物后观察到的相似, 表明Lipogems处理不影响hASC回收。来自尸体Lipogems的培养的hASC的流式细胞术分析提供了绝大多数(~80%)细胞表达特征性hASC标记的证据, 表现出与从活体供体的Lipogems产品获得的hASC中检测到的表型模式相似的表型模式。

与来自活体捐献者的产品类似, 尸体Lipogems产品可以冷冻保存;解冻后, 活细胞被释放并且可以在培养中生长和扩增。

5 Lipogems衍生的hASCs对化学刺激和物理刺激都有很大的反应

干细胞生物学中一个有趣的发现是, 干细胞多/多效和命运不仅可以通过天然存在的或合成的化学试剂来调节[17-23], 还可以通过暴露于电磁场后观察到的物理能量来调节。[24-27]。

我们先前已经表明, 在酶促解离的hASCs暴露于包括透明质酸, 丁酸和视黄酸的天然分子的混合物后, 血管生成基因的表达可以显著增强[28]。发现从同一供体收获的脂肪抽吸物的酶消化产生的Lipogems衍生的hASC和hASC自发表达VEGF, KDR和HGF mRNAs

在类似的程度上。然而，与酶促解离的干细胞产生的效果相比，Lipogems hASC暴露于上述混合物导致这些基因的转录显着更高。目前正在进行研究以评估这种更大的血管生成潜力是否可以导致血管疾病动物模型中组织愈合增强。

Lipogems衍生的hASC也对电磁场的作用具有高度响应性。特别是，Lipogems衍生的hASCs暴露于无线电不对称输送机（REAC），这是一种创新设备，旨在将2.4 GHz的无线电场不对称地传送到人体[29, 30]或培养细胞[26, 27]，显着增强了多系，组织限制基因的转录程序[27]，包括：

(a) 心源性基因prodynorphin, GATA-4和Nkx-2.5; (b) 血管生成转录物VEGF, HGF和von Willebrand因子 (vWF); (c) 神经生成素-1和 (d) myoD, 分别参与神经源性和骨骼肌生成。

干细胞暴露于REAC还可以精细调节干性相关基因的表达，在最初4-12小时内诱导Nanog, Sox2和Oct4转录的早期增加，然后显着下调转录水平低于对照值治疗24小时后[27]。现在很明显，干细胞基因在其初始诱导后的下调是细胞向分化状态进展的关键步骤[31-35]。与这些观察结果相关，REAC暴露细胞中的比较转录分析显示，在Lipogems衍生的hASC中，早期过表达和随后的干性基因抑制在酶促解离的对应物中显着更明显[27]。这种独特的特征反映在Lipogems衍生的hASCs的分化能力上。在暴露于电磁场的干细胞群中，流式细胞术分析 β -3-微管蛋白, myoD和 α -肌节肌动蛋白强调神经, 骨骼肌生成, 和心源性承诺; 并提供了证据

来自Lipogems衍生的hASC的每个谱系定型的百分比显着超过酶促解离的hASC检测到的百分比[27]。

总的来说，这些数据表明Lipogems产品可能是干细胞的理想来源，能够在化学或物理刺激的存在下优化其多能性表达和分化潜能。这些结果背后的机制仍有待阐明。我们目前正在研究用Lipogems装置处理脂肪抽吸物（避免使用胶原酶和其他酶）可能比基于酶解离的其他方法更好地保留细胞表面环境和糖萼组合物的可能性。这将解释增强的hASC对化学和物理干预的响应能力。

6 未来发展方向

越来越明显的是，基础和临床研究的多学科方法应该加速翻译到床边。虽然基础研究成果推动了临床研究的发展，但这些研究的数据提高了我们对人类健康和疾病的认识；在临床环境中收集的数据也可以指导基础研究问题和假设的方向。最终，两者都有望改善医疗，诊断和预防保健。

目前正在进行研究，以验证Lipogems产品本身，或产品（或其扩增的hASCs）在移植前的化学/物理预处理，是否可以导致在确定的疾病动物模型中改善组织挽救，包括心力衰竭，神经退行性疾病，骨骼肌营养不良，糖尿病，骨骼和软骨缺陷。

在肯定的情况下，Lipogems方法和装置可以成为用于多方面组织/细胞治疗干预的有吸引力的系统。

Weblink to Supplemental Animation. 使用Lipogems设备进行脂肪抽吸处理。 <http://youtu.be/wCGM3smxTG8>

参考

1. Gallo RC, Montagnier L (2003年) 发现艾滋病毒是导致艾滋病的原因。 *N Engl J Med* 349: 2283-2285
2. Clements JA (1997) 肺表面活性剂: 个人观点。 *Annu Rev Physiol* 59: 1-21
3. Clements JA, Avery ME (1998) 肺表面活性物质和新生儿呼吸窘迫综合征。 *Am J Respir Crit Care Med* 157 (4 Pt 2): S59-S66
4. Jensen EV, Jordan VC (2003) 雌激素受体: 分子医学模型。 *Clin Cancer Res* 9: 1980-1989
5. Turer AT, Hill JA, Elmquist JK等 (2012) Adipose tissue biology and cardiomyopathy: translational meaning。 *Circ Res* 111: 1565-1577
6. Bianchi F, Maioli M, Leonardi E等人 (2013) 一种新的非酶促方法和装置，用于通过来自人类脂肪抽吸物的轻微机械力获得高度富集周细胞样元素的脂肪组织衍生物。 *细胞移植* 22: 2063-2077
7. Rigotti G, Marchi A, Galiè M等人 (2007) 通过脂肪抽吸移植进行放射治疗组织损伤的临床治疗: 由脂肪来源的成体干细胞介导的愈合过程。 *Plast Reconstr Surg* 119: 1409-1422
8. Coleman SR (2006) 结构脂肪移植: 不仅仅是一种永久性填充物。 *Plast Reconstr Surg* 118 (3 Suppl): 108S-120S
9. Reckhenrich AK, Kirsch BM, Wahl EA等 (2014) 填充脂肪来源的干细胞的外科缝线促进伤口愈合。 *PLoS 一号* 9, e91169
10. Tremolada C, Palmieri G, Ricordi C (2010) 脂肪细胞移植和干细胞: 整形手术符合再生医学。 *细胞移植* 19: 1217-1223
11. Giori A, Tremolada C, Vailati R等 (2015) 微碎片化脂肪移植后肛门失禁的功能恢复 (Lipogems®) 注射: 前5例随访2年。 *CyrR4* 3 (2): E1544
12. Olson LE, Soriano P (2011) PDGFRβ信号调节壁细胞可塑性并抑制脂肪发育。 *Dev Cell* 20: 815-826
13. Yoshimura K, Shigeura T, Matsumoto D等 (2006) 来自吸脂抽吸物的脂肪和液体部分的新鲜分离和培养细胞的表征。 *J Cell Physiol* 208: 64-76
14. Zimmerlin L, Donnenberg VS, Pfeifer ME等 (2010) 成人脂肪组织中的基质血管祖细胞。 *细胞计数A* 77: 22-30

15. Carelli S, Messaggio F, Canazza A等 (2015) 来自微碎片脂肪组织的间充质干细胞的特征和性质。细胞移植24 (7) : 1233-1252
16. Bosetti M, Borrone A, Follenzi A等 (2015) 人脂肪抽吸物作为自体注射活性支架, 用于软骨缺损的一步修复。Cell Transplant, Sep 21. [电子版提前印刷]
17. Ventura C, Maioli M (2000) 阿片肽基因表达在胚胎多能干细胞中引发心脏发生。Circ Res 87: 189-194
18. Ventura C, Zinellu E, Maninchedda E, Maioli M (2003) Dynorphin B是核阿片受体的激动剂, 其将核蛋白激酶C活化与GTR1胚胎干细胞中的心源性基因的转录偶联。Circ Res 92: 623-629
19. Ventura C, Zinellu E, Maninchedda E等 (2003) 蛋白激酶C信号转导GTR1胚胎干细胞中的内啡肽引发的心脏发生。Circ Res 92: 617-622
20. Ventura C, Maioli M, Asara Y等 (2004) Butyric and retinoic mixed ester of hyaluronan: 一种新型的分化糖缀合物, 在胚胎干细胞中提供高通量的心脏发生。J Biol Chem 279: 23574-23579
21. Ventura C, Cantoni S, Bianchi F等 (2007) 透明质酸丁酸和视黄酸的混合酯驱动足月胎盘间充质干细胞中的心脏和内皮命运, 并增强梗塞大鼠心脏的心脏修复。J Biol Chem 282: 14243-14252
22. Lionetti V, Cantoni S, Cavallini C等 (2010) 透明质酸丁酸和视黄酸的混合酯, 在没有干细胞移植的情况下提供心肌存活和修复。J Biol Chem 285: 9949-9961
23. Maioli M, Santaniello S, Montella A等 (2010) 透明质酸酯驱动Smad基因表达和信号增强小鼠胚胎和人间充质干细胞中的心脏发生。PLoS-5 (11), E15151
24. Ventura C, Maioli M, Pintus G (2000) Elf-pulsed magnetic fields调节心肌细胞中的阿片肽基因表达。Cardiovasc Res 45: 1054-1064
25. Ventura C, Maioli M, Asara Y等 (2005) 用干细胞进行干细胞心脏发生
- 极低频磁场。FASEB J 19: 155-157
26. Maioli M, Rinaldi S, Santaniello S等 (2012) Radiofrequency energy loop在小鼠胚胎干细胞中引发心脏, 神经元和骨骼肌分化: 一种改善组织再生的新工具。细胞移植21: 1225-1233
27. Maioli M, Rinaldi S, Santaniello S等人 (2014) 用非酶促方法和装置获得的无线电电子不对称传递场和人脂肪来源的干细胞: 一种新的多能性方法。细胞移植23 (12) : 1489-1500
28. Cavallari G, Olivi E, Bianchi F等 (2012) 糖尿病大鼠的间充质干细胞和胰岛共移植: 通过用天然分子预处理的人脂肪组织来源干细胞改善胰岛移植血运重建和功能。Cell Transplant 21: 2771-2781
29. Castagna A, Fontani V, Rinaldi S等 (2011) Radio electric tissue optimization in the surgical of surgical wounds. Clin Cosmet Investig Dermatol 4: 133-137
30. Fontani V, Castagna A, Mannu P等人 (2011) 放射性不对称刺激组织作为创伤后损伤症状的治疗。Int J Gen Med 4: 627-634
31. Yoon DS, Kim YH, Jung HS等人 (2011) Sox2在低密度培养中维持细胞增殖和间充质干细胞多能性的重要性。Cell Prolif 44: 428-440
32. Baal N, Reisinger K, Jahr H等 (2004) 转录因子Oct-4和其他胚胎基因在来自人脐带血的CD133阳性细胞中的表达。Thromb Haemost 92: 767-775
33. Goodell MA (2003) 干细胞“可塑性”: 糊里糊涂。Curr Opin Hematol 10: 208-213
34. Lang KC, Lin IH, Teng HF等 (2009) Oct4和Nanog的同时过表达消除了终末肌生成。Am J Physiol Cell Physiol 297: C43-C54
35. Park SB, Seo KW, So AY等 (2012) SOX2在通过Dickkopf-1和c-MYC进行谱系测定和间充质干细胞增殖中起着至关重要的作用。细胞死亡不同19: 534-545