

# 脂肪来源干细胞在瘢痕防治中抗纤维化机制研究进展

张文超, 秦锋, 张明子, 刘志飞, 曾昂, 朱琳, 俞楠泽, 斯楼斌, 龙飞, 龙笑, 王晓军

中国医学科学院北京协和医院整形外科, 北京 100730

**摘要:** 脂肪干细胞是一种具有多向分化能力的间充质干细胞,同时可分泌多种生物活性物质,具有免疫调节、抗纤维化、促血管新生等功能,且脂肪组织取材容易,来源广泛,损伤小,被用于多种疾病的治疗和预防。瘢痕,尤其是病理性瘢痕,是伤口异常愈合的产物,可严重影响患者外观和局部关节活动。近年来脂肪干细胞被越来越多的用于瘢痕治疗,多项研究证实脂肪干细胞可以很大程度上改善瘢痕质地、柔软度、色泽,缓解局部疼痛,恢复关节功能。脂肪干细胞治疗瘢痕与其抗纤维化作用密切相关,本文主要就脂肪干细胞抗纤维化机制研究进展作一综述。

**关键词:** 脂肪干细胞; 脂肪移植; 瘢痕; 病理性瘢痕; 创面愈合; 抗纤维化

**中图分类号:** R 619.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)12-1720-04

2001 年 Zuk 等人首次从人脂肪组织中提取出具有多向分化潜能的干细胞,2003 年第二届国际脂肪应用技术年度会议上正式将人脂肪来源干细胞更名为 ADSCs。与胚胎干细胞、骨髓来源干细胞相比,ADSCs 除了具有可以向肌肉、软骨、脂肪、神经等组织分化的多向分化潜能外,由于其具有取材容易,来源广泛,损伤小,且免疫源性较低等优点,越来越多的被应用到临床各种疾病的治疗中<sup>[1]</sup>。

瘢痕是整形外科领域常见的问题,瘢痕不仅破坏患者外观,影响其身心健康,关节处的病理性瘢痕、挛缩瘢痕可使患者活动受限,甚至影响生长发育。病理性瘢痕是伤口异常愈合的产物,其本质是细胞外基质产生过多及降解不足的失衡<sup>[2]</sup>。近年来脂肪注射被用于治疗烧伤瘢痕、外伤瘢痕、凹陷性瘢痕、增生性瘢痕、瘢痕疙瘩、挛缩性瘢痕等多种不同类型瘢痕,可以很大程度上改善瘢痕质地、柔软度、色泽,缓解疼痛、恢复关节功能,组织学上可以观察到瘢痕组织周围注射脂肪组织或 ADSCs 后,局部纤维组织沉积减少,原本杂乱的胶原纤维排列更接近于正常皮肤。结合瘢痕,尤其是病理性瘢痕的形成原因及伤口愈合理论,注射脂肪可以达到治疗瘢痕的原因与脂肪组织中 ADSCs 抗纤维化作用有着密不可分的关系<sup>[3]</sup>。

本文总结回顾过去 20 年有关脂肪、ADSCs 和创面愈合以及瘢痕的文献,旨在阐述 ADSCs 抗纤维化的多种可能机制及其最新进展。

## 1 ADSCs 干扰转化生长因子(TGF-β)/Smad 信号通路

张力较大区域瘢痕增生尤为明显,比如胸前区、后背、活动关节部位等,高张力区也是病理性瘢痕的好发区域,因此多数学者认为机械信号转导机制在瘢痕形成过程中有着重要促

进作用<sup>[4]</sup>。TGF-β/Smad 信号通路是目前已知的确切参与机械信号转导的信号通路,同时也是伤口愈合级联反应中的重要参与者,TGF-β/Smad 信号通路的紊乱和病理性瘢痕的形成关系密切<sup>[5]</sup>。哺乳动物中的 TGF-β 主要包括 TGF-β1、TGF-β2、TGF-β3,参与细胞的生长、分化、凋亡、迁徙,调控细胞外基质基因表达<sup>[6]</sup>。TGF-β 和受体(TβR I 和 TβR II)结合后,激活细胞内 Smad 转录因子(Smad2 和 Smad3)并介导其磷酸化,与 Smad4 形成复合物进入细胞核内调控基因转录<sup>[7]</sup>。

TGF-β1 在组织损伤后数分钟内便由活化的血小板释放。在炎症反应期,TGF-β1 主要介导中性粒细胞、单核细胞向损伤部位迁徙,并促使单核细胞向巨噬细胞分化。在伤口愈合的增殖期,TGF-β1 调节血管生成,刺激角质形成细胞迁徙,促进成纤维细胞向肌成纤维细胞转化,促进胶原蛋白和纤维黏连蛋白合成<sup>[7]</sup>。与此同时,TGF-β1 还可以抑制细胞外基质分解酶—基质金属蛋白酶(MMPs)的合成,促进基质金属蛋白酶抑制酶(TIMPs)的合成,进一步增加局部细胞外基质沉积。正常情况下,在进入瘢痕重塑期后 TGF-β1 分泌减少,局部胶原纤维合成速度降低,胶原纤维的合成和降解逐渐趋于平衡。但在增生性瘢痕中,TGF-β1 水平升高,TGF-β/Smad 信号通路激活,胶原纤维的合成和降解失衡<sup>[8]</sup>。在脂肪或 ADSCs 注射治疗后的瘢痕组织内可以检测到 TGF-β1 水平降低。Spiekman 等<sup>[9]</sup>的研究显示,经 TGF-β1 诱导的人真皮来源成纤维细胞增殖能力明显增加,而在 ADSCs 的条件培养基(ADSC-CM)培养后,其增殖能力与未经 TGF-β1 诱导的状态无明显差别;同时 SM22α 的基因和蛋白表达水平以及其收缩能力也都有一定程度降低;此外,I 型和 III 型胶原纤维的基因和蛋白表达水平也明显下降。ADSC-CM 促进 MMP-1、2、14 的基因表达,并提高 MMP-2 的活性,从而促进细胞外基质降解。ADSC-CM 可以抑制 TGF-β1 诱导的瘢痕疙瘩来源肌成纤维细胞的收缩能

力及其Ⅲ型胶原蛋白表达水平。

与 TGF- $\beta$ 1 不同的是, TGF- $\beta$ 3 被认为与胎儿的无痕愈合关系密切, 提高伤口内 TGF- $\beta$ 3 含量, 降低 TGF- $\beta$ 1/TGF- $\beta$ 3 比例, 可以促进愈合, 有利于减少瘢痕形成<sup>[10]</sup>。Yun 等<sup>[11]</sup>在猪背部增生性瘢痕动物模型注射 ADSCs 后得出结论: 瘢痕组织局部注射 ADSCs 可以减少瘢痕面积, 改善瘢痕的色泽和柔软度。实验中观察到瘢痕组织中胶原纤维排列更加有序, 肥大细胞数量减少; 且在瘢痕重塑早期 TGF- $\beta$ 3 和 MMP-1 表达明显高于空白对照组; 在瘢痕重塑晚期,  $\alpha$  平滑肌肌动蛋白和金属蛋白酶组织抑制剂 1 (TIMP-1) 的水平显著降低。

## 2 ADSCs 的旁分泌作用

间充质干细胞的旁分泌功能首先于 2003 年骨髓间充质干细胞用于治疗心肌梗死 SD 大鼠模型的动物实验中发现<sup>[12]</sup>。随后, 越来越多的研究证明包括 ADSCs 在内的间充质干细胞具有旁分泌功能, 即可以合成、分泌多种可溶性生物活性物质以调控周围细胞生长及其功能<sup>[13]</sup>。ADSCs 分泌的多种生物活性物质包括各种生长因子, 如 TGF- $\beta$ , 成纤维细胞生长因子 (FGF), 肝细胞生长因子 (HGF), 血小板衍生生长因子 (PDGF), 血管内皮生长因子 (VEGF), 以及一系列促炎因子、抗炎因子和趋化因子等<sup>[14-15]</sup>。其中, 在瘢痕相关疾病中研究较多的为碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF)、HGF、白介素 (IL)-10 等, 接下来分别阐述其具体机制。

### 2.1 bFGF

bFGF 是内皮细胞、成纤维细胞和角质形成细胞的有效促分裂原和诱导因子, 在胚胎发育过程中有着调控细胞增殖、迁徙和分化的重要作用, 同时 FGF 可以促进血管新生和创面愈合, 减少瘢痕形成<sup>[16]</sup>。既往文献报道 FGF 可以通过 Rho/Rho 激酶途径诱导肌成纤维细胞凋亡, 直接抑制 TGF- $\beta$ 1/Smad 信号通路, 降低  $\alpha$ -SMA 表达, 通过增加 MMP-1 和降低 TIMP-1 的表达调节细胞外基质平衡, 调节巨噬细胞活性<sup>[17-18]</sup>。Suga 等<sup>[19]</sup>证实 FGF-2 通过 c-Jun N 末端激酶 (JNK) 信号通路促进脂肪干细胞的增殖和 HGF 分泌。并且在小鼠脂肪组织缺血-再灌注模型中发现损伤的脂肪组织早期可以释放 FGF-2, 上调 HGF, 脂肪干细胞增殖明显; 而抑制 FGF-2 或 JNK 信号传导之后 HGF 上调受限, 并导致受损脂肪组织中存在明显纤维化改变。后续研究也都证实 bFGF 可以作用于 ADSC 刺激其分泌 HGF。bFGF 在其他脏组织中同样具有一定抗纤维化作用。通过 bFGF 预处理 ADSCs 或者联合 ADSCs 同时注射可以明显改善肝脏组织纤维化改变, 促进下肢缺血病灶中的内皮细胞和血管再生, 并可以改善心肌梗塞后的心脏重塑及功能<sup>[20-21]</sup>。

### 2.2 HGF

HGF 最早由日本学者 Nakamura 在肝切除大鼠中分离发现, 因其可促肝细胞生长, 因此称之为 HGF。随后各种研究相继发现 HGF 在心、肺、肝、肾以及声带瘢痕组织中发挥重要抗纤维化作用<sup>[22-23]</sup>。与 bFGF 相似, HGF 通过阻断 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路减少细胞外基质生成, 抑制成纤维细胞-肌成纤维细胞分化来减轻纤维化; HGF 还可通过 FAK-ERK-MMP 信号通路诱导肌成纤维细胞凋亡, 并通过激活 MMP-1、MMP-2 和 MMP-9 促进细胞外基质重塑; HGF 干扰 TGF- $\beta$ /

Smad 轴主要通过阻断细胞核转运和促进 Smad 9 出核转运实现<sup>[24-25]</sup>。HGF 具有一定抗炎作用, 可以通过减少核因子 (NF)- $\kappa$ B 活化抑制包括肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、干扰素  $\gamma$ 、单核细胞趋化蛋白 1 和 IL-12 等促炎因子的表达, 并显示可以防止单核细胞/巨噬细胞和 B/T 细胞浸润<sup>[26]</sup>。此外, HGF 还可以促进基质细胞衍生因子 1 的表达进而募集干细胞向损伤部位迁徙加速创伤修复<sup>[27]</sup>。Kumai 等<sup>[28]</sup>通过体外实验证实 ADSCs 分泌的 HGF 可以抑制瘢痕成纤维细胞。

### 2.3 IL-10

IL-10 主要由 Th2 淋巴细胞和巨噬细胞产生, 能够抑制 Th1 细胞功能, 同时也能抑制树突细胞和 NK 细胞分泌细胞因子, 是一种抗炎细胞因子。IL-10 通过分泌抗炎物质和控制炎症细胞的募集、活化在伤口愈合中起重要作用<sup>[29]</sup>。实验表明 IL-10 可以通过抑制 TGF- $\beta$ 1 的产生和活化来减弱体内肺纤维化改变<sup>[30]</sup>。Shi 等<sup>[31]</sup>证实 IL-10 作用于 TGF- $\beta$ 1 预处理的人成纤维细胞, 可以显著下调 I 型、Ⅲ型胶原和  $\alpha$ -SMA 的表达, 并上调 MMP-1 和 MMP-8 的表达。此外, IL-10 可以减少  $\alpha$ -SMA 阳性成纤维细胞, 并且抑制胶原蛋白挛缩。动物实验表明, 与对照组相比, IL-10 处理的小鼠伤口胶原蛋白积聚较少, 具有更好的瘢痕外观。后续研究发现 IL-10 通过共激活 AKT 和 STAT3 (信号转导和转录激活因子 3) 信号通路, 阻断促纤维化基因的表达和细胞外基质合成实现抗纤维化<sup>[32]</sup>。

## 3 免疫调节作用

伤口的异常愈合和局部组织纤维化改变关系密切。异常愈合的伤口局部炎症反应较重, 往往伴随相关免疫细胞和促炎细胞因子水平的增加, 可直接导致局部胶原纤维过度沉积, 形成明显瘢痕。例如持续存在的 TNF- $\alpha$  可促进上皮-间质转化 (EMT 现象) 是增生性瘢痕发病的重要机制之一; 而抗原呈递细胞, 肥大细胞和 T 细胞增多也是后期增生性瘢痕的重要特点<sup>[33]</sup>。既往文献报道 ADSCs 能够减少伤口愈合过程中的炎症反应<sup>[34]</sup>。Manning 等<sup>[35]</sup>发现在小鼠动物模型中, ADSC 和 ADSC-CM 一方面通过下调白三烯 B4 和其他趋化趋化因子可以有效地抑制炎症反应, 从而抑制早期白细胞游走, 另一方面可以通过抑制核因子  $\kappa$ B 信号通路减少重要的炎症介质如 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  和 TNF 刺激的基因 6。既往研究表明巨噬细胞存在两种表型, 即具有抗炎作用的 M1 型和促炎作用的 M2 型, 在炎症反应后期 ADSCs 可以促进巨噬细胞向 M2 型转换<sup>[36]</sup>。向瘢痕组织中注射脂肪可以明显减少瘢痕内朗格汉斯细胞、肥大细胞数量, 同时 ADSCs 旁分泌因子, 如吡咯喹啉 2, 3 双加氧酶、前列腺素 E2、环氧合酶 2 和 TGF- $\beta$ 1, 可以抑制 T 细胞功能<sup>[37]</sup>。Wang 等<sup>[38]</sup>通过 ADSCs 和 T 细胞共培养提出, ADSCs 可以通过激活 JNK 信号通路降低 T 细胞活力, 下调 TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1 的转录, 诱导细胞凋亡并增加 T 细胞中磷酸化的 c-Jun N 末端激酶。

## 4 抗氧化作用

由于外伤可破坏局部微循环完整性, 受伤部位炎症反应以及间充质细胞的迁徙进一步增加氧耗, 造成局部形成急性缺氧状态, 产生活性氧 (ROS), 与受伤后组织纤维化、瘢痕形

成有关<sup>[39]</sup>。人体内的 ROS 主要来自巨噬细胞,慢性缺氧状态下,ROS 可以激活 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路,促进细胞外基质合成增加<sup>[40]</sup>。Kim 等<sup>[41]</sup>通过蛋白质组学分析,发现 ADSC-CM 存在多种具有抗氧化特性的化合物,包括胰岛素样生长因子、胰岛素样生长因子结合蛋白、角质形成细胞生长因子、PDGF、VEGF、FGF、HGF、IL-6、IL-8 和超氧化物歧化酶(SOD)等。经 ADSC-CM 预处理的成纤维细胞抗氧化物质谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)、SOD 等活性增强,在氧化应激条件下存活率升高,凋亡水平较未处理组明显降低。Chae 等<sup>[42]</sup>在低氧条件下培养 ADSCs 并分析从 ADSC-CM 提取蛋白质的抗氧化能力。结果表明,ADSC-CM 中的蛋白质提取物具有还原能力,可有效清除过氧化氢,抑制脂质过氧化。

## 5 对成纤维细胞的负向作用

ADSCs 可以降低病理性瘢痕中成纤维细胞的侵袭性,抑制成纤维细胞向肌成纤维细胞转化,促进成纤维细胞凋亡。Li 等<sup>[43]</sup>发现 ADSC-CM 在体外、体内实验中均可降低胶原沉积,减小瘢痕形成,且主要通过 p38/MAPK 信号通路发挥作用,ADSC-CM 作用后  $\alpha$ -SMA 阳性的成纤维细胞数量减少,磷酸化 P38 下调。Chai 等<sup>[44]</sup>也得到类似的结论,ADSCs 通过 p38/MAPK 信号通路减轻增生性瘢痕中的纤维化,抑制增生性瘢痕成纤维细胞的迁徙。与 ADSCs 类似,Fang 等<sup>[45]</sup>利用 BMSC-CM 与瘢痕疙瘩、增生性瘢痕成纤维细胞共培养,发现 BMSC 可以通过旁分泌作用抑制瘢痕疙瘩、增生性瘢痕成纤维细胞的增殖和迁徙,但不影响其凋亡。Jiao 等<sup>[46]</sup>利用人类胎儿皮肤间充质干细胞(FDMSCs)和瘢痕疙瘩成纤维细胞(KFs)共培养发现,FDMSCs 可以抑制 KFs 的生物活性,下调抗凋亡蛋白 BCL-2 的表达,上调 KFs 促凋亡蛋白 Bax 的表达,导致 KFs 凋亡加速。Wang 等<sup>[47]</sup>证明 ADSC-CM 能够降低 KFs 细胞外基质相关基因表达以及蛋白质合成,抑制 KFs 增殖,降低其侵袭性。Liu 等<sup>[48]</sup>在体外实验中发现 ASCs-CM 可以抑制人 KFs 的增殖及其合成胶原功能。在动物瘢痕疙瘩模型体内实验,ASCs-CM 同样可以抑制瘢痕疙瘩周围炎症反应,降低病灶内纤维化水平。

脂肪干细胞凭借其自身优势已然成为干细胞领域的研究热点,近年来逐渐被运用于多种临床疾病。脂肪移植也已广泛被用于瘢痕治疗,但由于缺乏理想的病理性瘢痕动物模型,脂肪干细胞治疗病理性瘢痕的研究多限于细胞实验和动物实验阶段,目前还未有相关大型 RCT 临床研究。同时 ADSCs 成瘤性问题及其有效治疗剂量和浓度也需进一步探讨。

## 参考文献

[1] Plusa T, Baranowska A, Baranowski P. Stem cells in contemporary medicine[J]. Pol Merkuriusz Lekarski, 2019, 46(271): 5-8.

[2] Cadet N, Hardy I, Dudek D, et al. Prospective case-control trial evaluating silicone gel for the treatment of direct brow lift scars[J]. Can J Ophthalmol, 2018, 53(1): 29-33.

[3] Lee G, Hunter-Smith DJ, Rozen WM. Autologous fat grafting in keloids and hypertrophic scars: a review[J]. Scars Burn Heal, 2017,

3: 2059513117700157.

[4] Cha B, Geng X, Mahamud MR, et al. Mechanotransduction activates canonical Wnt/ $\beta$ -catenin signaling to promote lymphatic vascular patterning and the development of lymphatic and lymphovenous valves[J]. Genes Dev, 2016, 30(12): 1454-1469.

[5] Hiwatashi N, Bing RJ, Kraja I, et al. Mesenchymal stem cells have antifibrotic effects on transforming growth factor- $\beta$ 1-stimulated vocal fold fibroblasts[J]. Laryngoscope, 2017, 127(1): E35-E41.

[6] Moses HL, Roberts AB, Derynck R. The discovery and early days of TGF- $\beta$ : A historical perspective[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2016, 8(7): a021865.

[7] Finsson KW, McLean S, Di Guglielmo GM, et al. Dynamics of transforming growth factor beta signaling in wound healing and scarring[J]. Adv Wound Care (New Rochelle), 2013, 2(5): 195-214.

[8] Chiang RS, Borovikova AA, King K, et al. Current concepts related to hypertrophic scarring in burn injuries[J]. And, 2016, 24(3): 466-477.

[9] Spiekman M, Przybyt E, Plantinga JA, et al. Adipose tissue-derived stromal cells inhibit TGF- $\beta$ 1-induced differentiation of human dermal fibroblasts and keloid scar-derived fibroblasts in a paracrine fashion[J]. Plast Reconstr Surg, 2014, 134(4): 699-712.

[10] Occleston NL, O'Kane S, Laverty HG, et al. Discovery and development of avotermin (recombinant human transforming growth factor beta 3): a new class of prophylactic therapeutic for the improvement of scarring[J]. And, 2011, 19 Suppl 1: s38-s48.

[11] Yun IS, Jeon YR, Lee WJ, et al. Effect of human adipose derived stem cells on scar formation and remodeling in a pig model: a pilot study[J]. Et Al, 2012, 38(10): 1678-1688.

[12] Mangi AA, Noiseux N, Kong DL, et al. Mesenchymal stem cells modified with Akt prevent remodeling and restore performance of infarcted hearts[J]. Nat Med, 2003, 9(9): 1195-1201.

[13] Bruun K, Schermer E, Sivendra A, et al. Therapeutic applications of adipose-derived stem cells in cardiovascular disease[J]. Am J Stem Cells, 2018, 7(4): 94-103.

[14] Zhang W, Bai XZ, Zhao B, et al. Cell-free therapy based on adipose tissue stem cell-derived exosomes promotes wound healing via the PI3K/Akt signaling pathway[J]. Exp Cell Res, 2018, 370(2): 333-342.

[15] Bajek A, Gurtowska N, Olkowska J, et al. Adipose-derived stem cells as a tool in cell-based therapies[J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2016, 64(6): 443-454.

[16] Park J, Lee JH, Yoon BS, et al. Additive effect of bFGF and selenium on expansion and paracrine action of human amniotic fluid-derived mesenchymal stem cells[J]. Stem Cell Res Ther, 2018, 9(1): 293.

[17] Dolivo DM, Larson SA, Dominko T. FGF2-mediated attenuation of myofibroblast activation is modulated by distinct MAPK signaling pathways in human dermal fibroblasts[J]. J Dermatol Sci, 2017, 88(3): 339-348.

[18] Song N, Zhong JT, Hu Q, et al. FGF18 enhances migration and the epithelial-mesenchymal transition in breast cancer by regulating akt/GSK3 $\beta$ /B-catenin signaling[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 49(3): 1019-1032.

[19] Suga H, Eto H, Shigeura T, et al. IFATS collection: Fibroblast growth

- factor-2-induced hepatocyte growth factor secretion by adipose-derived stromal cells inhibits postinjury fibrogenesis through a c-Jun N-terminal kinase-dependent mechanism [J]. *Stem Cells*, 2009, 27 (1):238-249.
- [20] Tang WP, Akaoshi T, Piao JS, et al. Basic fibroblast growth factor-treated adipose tissue-derived mesenchymal stem cell infusion to ameliorate liver cirrhosis via paracrine hepatocyte growth factor[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(6):1065-1074.
- [21] Horikoshi-Ishihara H, Tobita M, Tajima S, et al. Coadministration of adipose-derived stem cells and control-released basic fibroblast growth factor facilitates angiogenesis in a murine ischemic hind limb model[J]. *J Vasc Surg*, 2016, 64(6):1825-1834.
- [22] Graupp M, Rinner B, Frisch MT, et al. Towards an in vitro fibrogenesis model of human vocal fold scarring[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2018, 275(5):1211-1218.
- [23] 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.
- [24] Xia Y, Xia YF, Lv Q, et al. Madecassoside ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice through promoting the generation of hepatocyte growth factor via PPAR- $\gamma$  in colon[J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(7):1219-1235.
- [25] Iekushi K, Taniyama Y, Azuma J, et al. Hepatocyte growth factor attenuates renal fibrosis through TGF- $\beta$ 1 suppression by apoptosis of myofibroblasts[J]. *J Hypertens*, 2010, 28(12):2454-2461.
- [26] Herrero-Fresneda I, Torras J, Franquesa M, et al. HGF gene therapy attenuates renal allograft scarring by preventing the profibrotic inflammatory-induced mechanisms [J]. *Kidney Int*, 2006, 70(2):265-274.
- [27] Asano Y, Iimuro Y, Son G, et al. Hepatocyte growth factor promotes remodeling of murine liver fibrosis, accelerating recruitment of bone marrow-derived cells into the liver[J]. *Hepatol Res*, 2007, 37(12):1080-1094.
- [28] Kumai Y, Kobler JB, Park H, et al. Modulation of vocal fold scar fibroblasts by adipose-derived stem/stromal cells[J]. *Laryngoscope*, 2010, 120(2):330-337.
- [29] 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.
- [30] Nakagome K, Dohi M, Okunishi K, et al. In vivo IL-10 gene delivery attenuates bleomycin induced pulmonary fibrosis by inhibiting the production and activation of TGF- $\beta$  in the lung [J]. *Thorax*, 2006, 61(10):886-894.
- [31] Shi JH, Guan H, Shi S, et al. Protection against TGF- $\beta$ 1-induced fibrosis effects of IL-10 on dermal fibroblasts and its potential therapeutics for the reduction of skin scarring[J]. *Arch Dermatol Res*, 2013, 305(4):341-352.
- [32] Shi JH, Li J, Guan H, et al. Anti-fibrotic actions of interleukin-10 against hypertrophic scarring by activation of PI3K/AKT and STAT3 signaling pathways in scar-forming fibroblasts[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5):e98228.
- [33] Yan CL, Grimm WA, Garner WL, et al. Epithelial to mesenchymal transition in human skin wound healing is induced by tumor necrosis factor- $\alpha$  through bone morphogenic protein-2 [J]. *Am J Pathol*, 2010, 176(5):2247-2258.
- [34] Atalay S, Coruh A, Deniz K. Stromal vascular fraction improves deep partial thickness burn wound healing [J]. *Burns*, 2014, 40(7):1375-1383.
- [35] Manning CN, Martel C, Sakiyama-Elbert SE, et al. Adipose-derived mesenchymal stromal cells modulate tendon fibroblast responses to macrophage-induced inflammation in vitro[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6:74.
- [36] 尹学红, 庞春燕, 白力, 等. 脂肪间充质干细胞促进 M1 型巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞转化[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2016, 32(3):332-338.
- [37] Dave M, Hayashi Y, Gajdos GB, et al. Stem cells for murine interstitial cells of Cajal suppress cellular immunity and colitis via prostaglandin E2 secretion [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(5):978-990.
- [38] Wang YM, Wang XX, Zhou XY, et al. Suppressive effect mediated by human adipose-derived stem cells on T cells involves the activation of JNK[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(1):177-184.
- [39] Ruthenborg RJ, Ban JJ, Wazir A, et al. Regulation of wound healing and fibrosis by hypoxia and hypoxia-inducible factor-1 [J]. *Mol Cells*, 2014, 37(9):637-643.
- [40] Zhao LS, Wei ZQ, Yang F, et al. Transforming growth factor- $\beta$ 1 induced cellular proliferation and collagen synthesis was mediated by reactive oxygen species in pulmonary fibroblasts[J]. *Chin J Ind Hyg Occup Dis*, 2015, 33(1):15-19.
- [41] Kim WS, Park BS, Kim HK, et al. Evidence supporting antioxidant action of adipose-derived stem cells: protection of human dermal fibroblasts from oxidative stress[J]. *J Dermatol Sci*, 2008, 49(2):133.
- [42] Chae YB, Lee JS, Park HJ, et al. Advanced adipose-derived stem cell protein extracts with antioxidant activity modulate matrix metalloproteinases in human dermal fibroblasts [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2012, 34(2):263-271.
- [43] Li Y, Zhang W, Gao JX, et al. Adipose tissue-derived stem cells suppress hypertrophic scar fibrosis via the p38/MAPK signaling pathway [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7(1):102.
- [44] Chai CY, Song JL, Tan ZW, et al. Adipose tissue-derived stem cells inhibit hypertrophic scar (HS) fibrosis via p38/MAPK pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3):4057-4064.
- [45] Fang FJ, Huang RL, Zheng YC, et al. Bone marrow derived mesenchymal stem cells inhibit the proliferative and profibrotic phenotype of hypertrophic scar fibroblasts and keloid fibroblasts through paracrine signaling[J]. *J Dermatol Sci*, 2016, 83(2):95-105.
- [46] Jiao Y, Wang X, Zhang JX, et al. Inhibiting function of human fetal dermal mesenchymal stem cells on bioactivities of keloid fibroblasts [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1):170.
- [47] Wang XX, Ma Y, Gao Z, et al. Human adipose-derived stem cells inhibit bioactivity of keloid fibroblasts[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1):40.
- [48] Liu JL, Ren J, Su LN, et al. Human adipose tissue-derived stem cells inhibit the activity of keloid fibroblasts and fibrosis in a keloid model by paracrine signaling[J]. *Burns*, 2018, 44(2):370-385.