

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2024.03.009

· 综述 ·

去分化脂肪细胞及其在口腔颌面部骨组织工程中的应用的研究进展

沈莹怡, 曹希萌, 胥春

上海交通大学医学院附属第九人民医院口腔修复科, 上海交通大学口腔医学院, 国家口腔医学中心, 国家口腔疾病临床医学研究中心, 上海市口腔医学重点实验室, 上海市口腔医学研究所, 上海(200011)

【摘要】 寻找合适的种子细胞是口腔颌面部骨组织再生领域亟需解决的重要科学问题。脂肪干细胞在组织与器官修复和再生中的应用已有较多研究, 近年来, 去分化脂肪细胞在骨组织工程领域也显露了广阔的应用前景。去分化脂肪细胞表达干细胞相关标志, 且具有向脂肪细胞、成骨细胞、软骨细胞、神经细胞、心肌细胞和内皮细胞等多向分化的潜能, 此外, 去分化脂肪细胞还具有获取方式微创、增殖能力强、同质性高等优势。目前, 去分化脂肪细胞在基于支架及无支架骨组织工程中的应用的研究结果均能证实其促进骨再生的有效性, 但其细胞学研究仍面临一些挑战, 包括细胞培养纯度尚不够高、表型特性不完全明确和去分化机制不明晰等。相信随着分离、培养、鉴定以及定向诱导其成骨分化的方法不断发展完善, 去分化脂肪细胞有望在未来成为口腔颌面部骨组织工程领域中优异的种子细胞。

【关键词】 再生医学; 组织工程学; 去分化脂肪细胞; 细胞去分化; 骨再生; 颌面修复术; 脂肪干细胞; 脂肪细胞

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2024)03-0223-06

【引用著录格式】 沈莹怡, 曹希萌, 胥春. 去分化脂肪细胞及其在口腔颌面部骨组织工程中的应用的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2024, 32(3): 223-228. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2024.03.009.

Research progress on dedifferentiated fat cells and their application in oral and maxillofacial bone tissue engineering SHEN Yingyi, CAO Ximeng, XU chun. Department of Prosthodontics, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine & College of Stomatology, Shanghai Jiao Tong University & National Center for Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Shanghai Key Laboratory of Stomatology; Shanghai Research Institute of Stomatology, Shanghai 200011, China

Corresponding author: XU Chun, Email: imxuchun@163.com, Tel: 86-21-53315691

【Abstract】 The identification of suitable seed cells represents a critical scientific problem to be solved in the field of oral and maxillofacial bone tissue regeneration. The application of adipose-derived stem cells (ASCs) in tissue and organ repair and regeneration has been studied extensively. In recent years, dedifferentiated fat (DFAT) cells have also shown broad application prospects in the field of bone tissue engineering. DFAT cells express stem cell-related markers and have the potential to differentiate into adipocytes, osteoblasts, chondrocytes, nerve cells, cardiomyocytes and endothelial cells. In addition, DFAT cells also have the advantages of minimally invasive acquisition, strong proliferation and high homogeneity. Currently, all studies involving the application of DFAT cells in scaffold-based and scaffold-free bone tissue engineering can confirm their effectiveness in promoting bone regeneration. However, cytological research still faces some challenges, including relatively low cell culture purity, unclear phenotypic characteristics and undefined dedifferentiation mechanisms. It is believed that with the continuous development and improvement of isolation, culture, identification and directional induction of osteogenic differentiation methods, DFAT cells are expected to become excellent

【收稿日期】 2023-04-28; **【修回日期】** 2023-06-30

【基金项目】 国家自然科学基金项目(82071157); 上海交通大学医学院附属第九人民医院原创探索项目(JYYC002)

【作者简介】 沈莹怡, 医师, 博士研究生, Email: shenyingyi-98@163.com

【通信作者】 胥春, 教授, 主任医师, Email: imxuchun@163.com, Tel: 86-21-53315691



微信公众号

seed cells in the field of oral and maxillofacial bone tissue engineering in the future.

【Key words】 regenerative medicine; tissue engineering; dedifferentiated fat cells; cell dedifferentiation; bone regeneration; maxillofacial prosthesis; adipose-derived stem cells; adipocytes

J Prev Treat Stomatol Dis, 2024, 32(3): 223-228.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from National Natural Science Foundation of China (No. 82071157); Original Exploration Project of Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai JiaoTong University School of Medicine (No. JYYC002).

随着再生医学的飞速发展,组织工程技术和基于干细胞的再生疗法在口腔颌面部骨组织重建领域取得了较大进展。骨组织工程包括三个基本组成部分:生物支架、种子细胞和骨诱导因子^[1],寻找能够高效产生功能性成骨细胞的最佳种子细胞是骨组织再生领域亟需解决的重要科学问题。

骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)在骨组织工程中应用较广,但其需通过侵入性手术获取,而脂肪组织具有细胞储备量大、较易获取等优点^[2],是组织工程领域理想的种子细胞来源之一,脂肪干细胞已被广泛应用于骨组织工程研究。近年来,脂肪组织来源的去分化脂肪细胞被证实具有增殖能力强、同质性高、多向和多系分化潜能等优势,其对于骨再生的重要意义也开始受到研究者的关注^[3-5]。成脂分化以往被认为是一个不可逆转的终末过程,1986年 Sugihara 等^[6]首次报道了通过“天花板培养法”成功培养去分化脂肪细胞,后续有研究证实去分化脂肪细胞表达干细胞相关标志^[7-8],且具有向脂肪细胞、成骨细胞、软骨细胞、神经细胞等多向分化的潜能^[3, 9-12]。本文对去分化脂肪细胞的来源、特征及其相较于脂肪干细胞的优势、在骨组织工程中的研究进展等进行介绍,并分析了去分化脂肪细胞目前所面临的挑战,为其在口腔颌面部骨组织工程中的应用提供参考。

1 去分化脂肪细胞的来源

脂肪组织是最易获得间充质干细胞的组织来源,根据脂肪组织在体内分布部位的不同,可分为皮下脂肪、内脏脂肪和骨髓脂肪;根据构成脂肪组织的主体脂肪细胞类型不同,又可分为白色、棕色和米色脂肪组织。体外培养的去分化脂肪细胞来源于白色脂肪组织中最丰富的细胞类型——成熟脂肪细胞^[13]。

1986年, Sugihara 等^[6]首次利用脂肪细胞在水

介质中的浮力,创建了从白色脂肪组织中分离培养成熟脂肪细胞的“天花板培养法”,即将脂肪细胞接种于倒置的完全充满培养基的培养瓶中,利用成熟脂肪细胞的浮力使其附着在倒置培养瓶的顶部内表面,在培养过程中,一些成熟脂肪细胞释放脂滴,形态逐渐趋向于多房状、成纤维细胞样的外观,而这些成纤维细胞样细胞即被称为去分化脂肪细胞。培养7 d后,将培养瓶翻转180°,即可按常规贴壁细胞的培养法对去分化脂肪细胞进行后续培养。

研究者已证实了来自不同物种的脂肪细胞均具有去分化能力^[14-17],且发现脂肪细胞去分化会经历以下阶段:从载脂的圆形细胞变为不含脂滴的成纤维细胞的形态学变化;重新表达前体脂肪细胞标志基因,并获得增殖能力。

2 去分化脂肪细胞的特征及优势

在过去的数十年里,脂肪干细胞在再生医学领域受到了广泛的关注,相比于BMSCs,其具有提取方法侵入性较小、提取率更高、增殖能力更强等优点^[2, 18]。去分化脂肪细胞与脂肪干细胞相同,也来源于脂肪组织,有研究报道,可从人类颊脂垫中微创分离出去分化脂肪细胞,该方法仅需一个2 cm的口内切口即可获取脂肪组织培养得到去分化脂肪细胞^[19]。获取去分化脂肪细胞的方式不仅微创且不影响美观,去分化脂肪细胞还具有增殖能力强、同质性高、多向和多系分化潜能等优势,使其具有成为骨组织工程中优势种子细胞的巨大潜力。

2.1 增殖能力强

有研究者从18例供者中提取皮下脂肪组织成功获取了去分化脂肪细胞,从小于1 g的人体皮下脂肪组织中即可分离出 5×10^4 个成熟脂肪细胞,原代培养后能够获得多达 3×10^7 个去分化脂肪细胞。传代后,第2代去分化脂肪细胞的倍增时间为65 h,而第10代为48 h,且第11代去分化脂肪细胞

仍保持增殖能力,细胞衰老频率较低。该研究的供者年龄从4~81岁不等,显示了去分化脂肪细胞在不同年龄供者中均具有良好的可得性,尽管来源于70岁以上供者的去分化脂肪细胞的增殖能力有所下降^[20]。有研究将去分化脂肪细胞与脂肪干细胞的增殖能力进行比较,发现在接种后的第3天起,去分化脂肪细胞的增殖能力均显著高于脂肪干细胞^[3]。综上,去分化脂肪细胞具有易于获取且增殖能力强的独特优势,有望成为具有良好可行性的骨再生种子细胞。

2.2 同质性高

脂肪组织被胶原酶消化并离心后可分为3层,从上至下分别为漂浮细胞部分、透明液体部分及基质血管部分(stromal vascular fraction, SVF)。表层的漂浮细胞部分中,约97%为充满脂滴的单核成熟脂肪细胞,约3%为被破坏的失去脂滴的成熟脂肪细胞^[21]。表层漂浮细胞接种于培养瓶后可通过“天花板培养法”获得去分化脂肪细胞,而脂肪干细胞则是从底层的SVF中培养获得。SVF中含有多种细胞类型^[10, 22],流式细胞分析显示,同一脂肪组织来源的脂肪干细胞通常混杂有平滑肌细胞、淋巴细胞、单核细胞和内皮细胞,相比之下,去分化脂肪细胞则几乎不表达上述混杂细胞的标志物^[20]。由此可见,脂肪干细胞来源于异质细胞群体,而去分化脂肪细胞的来源则更加单一,具有更高的同质性。去分化脂肪细胞的高度同质性使其在应用过程中具有更高的可预测性,用于细胞治疗时的安全性和有效性也更有保障。

2.3 具有多向、多系分化潜能

已有研究证实去分化脂肪细胞可以在体外重新分化为脂肪细胞^[23],而在适当的条件培养基诱导下,去分化脂肪细胞还可以分化为骨细胞或软骨细胞^[9, 24-26]。去分化脂肪细胞不仅具有多向分化潜能,还具有分化为三个胚层(内胚层、中胚层和外胚层)中任何一层的潜力,即多系分化潜能,其已被证实具有向心肌细胞、神经细胞和内皮细胞分化的潜能^[4, 11, 12]。

与脂肪干细胞和BMSCs相比,去分化脂肪细胞具有更高的成骨分化潜力。Watson等^[27]从同一名肥胖患者的皮下脂肪组织中分离出脂肪干细胞和去分化脂肪细胞进行成骨诱导,结果显示去分化脂肪细胞的成骨分化潜能强于脂肪干细胞。从颊脂垫分离出的去分化脂肪细胞与脂肪干细胞具有相似的多向分化特征,但前者比后者具有更高

的成骨潜力^[28]。Sakamoto等^[29]比较了人去分化脂肪细胞和BMSCs在成骨诱导培养基(osteogenic induction medium, OIM)中培养后的成骨分化能力,发现去分化脂肪细胞较BMSCs成骨标志物Runx2和骨钙素的表达更高,碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)活性更高,钙沉积更明显,证实去分化脂肪细胞具有更高的成骨潜力。去分化脂肪细胞成骨分化能力更强的原因可能是由于脂肪干细胞和BMSCs均来源于异质性细胞群体,而去分化脂肪细胞来源于成熟脂肪细胞,具有高度同质性,因此被诱导为成骨细胞的能力更优。

3 去分化脂肪细胞在骨组织工程中的应用

目前骨组织工程技术包括基于支架的策略和无支架策略。在基于支架的策略中,支架材料通过支持细胞附着、增殖和随后的骨再生在组织工程中发挥关键作用,这种方法的主要缺点是支架降解产物对细胞的副作用及支架材料成型困难^[3, 30]。近年来,无支架策略在再生领域引起了研究人员的注意。

3.1 去分化脂肪细胞在支架式骨组织工程中的应用

Kikuta等^[31]将去分化脂肪细胞接种在 β -磷酸三钙(β -tricalcium phosphate, β -TCP)/I型胶原海绵支架中,并在OIM中培养2周,构建组织工程骨移植到兔胫骨缺损处,在植入的组织工程骨中观察到了新骨形成,而仅植入 β -TCP/I型胶原海绵支架的对照组几乎无新骨产生,在移植后4周和8周时,去分化脂肪细胞组的骨密度和骨小梁数值均显著高于对照组。有学者在“天花板培养法”的基础上进化出了一种新的去分化脂肪细胞培养方法,即网状培养法^[32],将通过该方法获得的去分化脂肪细胞以及脂肪干细胞分别进行成骨诱导后,分别接种到胶原支架中并移植到小鼠背部皮下,证实去分化脂肪细胞具有与脂肪干细胞相似的高成骨分化潜能和骨再生能力。上述研究初步表明去分化脂肪细胞可能是骨组织工程的潜力种子细胞来源,但在促进体内成骨方面,其相较于脂肪干细胞的优势并不显著,且对于口腔颌面部骨组织再生的针对性不强。

Yanagi等^[5]将三维培养获得的球形去分化脂肪细胞团与可吸收胶原复合,移植到大鼠颅骨缺损模型骨缺损部位,观察其体内成骨效果,并与传统二维培养获得的单层去分化脂肪细胞的成骨效果进行比较,发现前者能够更好地促进成骨细胞

分化和新骨形成。由于三维球体培养相比于二维单层培养能够更准确地模拟生物体内环境,未来可能需要更多研究探索三维球形去分化脂肪细胞与不同的支架材料相结合后的骨再生效果,为再生治疗提供更有效的策略。

为了更好地研究去分化脂肪细胞在口腔颌面部骨组织缺损修复中的作用,Sugawara等^[33]构建了大鼠牙周组织缺损模型,将大鼠去分化脂肪细胞复合到环状胶原蛋白支架中,移植至牙周组织缺损处,4周后可观察到新生牙槽骨的形成,甚至在暴露的牙根表面可观察到少量新生牙骨质样结构。在一项去分化脂肪细胞修复大鼠三壁牙周骨缺损的研究中^[34],去分化脂肪细胞与聚乳酸乙醇酸共聚物(poly lactic-co-glycolic acid, PLGA)支架复合后移植至大鼠上颌第一磨牙近中三壁牙周骨缺损处,micro-CT显示该实验组的骨再生率明显高于未植入支架组和单独植入PLGA支架组。Akita等^[35]将大鼠去分化脂肪细胞和脂肪干细胞接种于PLGA支架上,验证其在大鼠下颌骨牙周开窗缺损模型中的成骨效果,发现去分化脂肪细胞复合PLGA支架组的牙骨质、牙槽骨生成量明显大于脂肪干细胞复合PLGA支架组或单独使用PLGA支架的对照组。

上述研究证实了去分化脂肪细胞在修复口腔颌面部骨缺损中的优秀效果,但其体内实验研究对象均为大鼠,而大鼠本身具有较高的骨再生能力和较强的骨组织自我修复能力^[3],因此为了更好地评估去分化脂肪细胞的骨缺损修复能力,Akita等^[4]选用了成年小型猪建立Ⅱ度根分叉病变模型,将负载自体去分化脂肪细胞的胶原基质移植于实验动物的第二前磨牙根分叉骨质缺损处,结果显示负载自体去分化脂肪细胞的胶原移植组动物患牙附着丧失减少,组织学上观察到新生牙骨质、牙槽骨,并形成了定向良好的牙周韧带样纤维,且实验动物体内未发现畸胎瘤。该研究进一步证实了去分化脂肪细胞在牙周骨再生治疗中的安全性和有效性。

3.2 去分化脂肪细胞在无支架骨组织工程中的应用

细胞片技术是近年来迅速发展起来的一种无支架组织工程技术,其通过使用非酶解方法获得种子细胞,并利用细胞自身分泌的细胞外基质作为载体来保留细胞周围的微环境。细胞片技术避免了支架材料降解成分对组织和细胞的损伤,也

不受组织缺损形状的影响,显示出可控、定向放置的优势。目前,多种细胞片已用于牙周组织的再生治疗,并观察到良好的骨再生效果^[36-37]。

最近的一项研究^[3]运用细胞片技术比较了去分化脂肪细胞和脂肪干细胞修复SD大鼠牙槽骨缺损的效果,结果显示两种细胞具有相似的成骨、成脂分化能力和集落形成能力,但去分化脂肪细胞的增殖能力更强,且去分化脂肪细胞片的成骨相关标记物如Runx2和ALP表达水平更高,体内实验显示两种细胞片都促进了大鼠骨缺损的修复,去分化脂肪细胞片组的骨体积分数(bone volume density, BV/TV)显著高于脂肪干细胞片组,这一发现提示去分化脂肪细胞片可能是修复牙周骨缺损的理想种子细胞。当然,今后还应在不同的动物模型中多方面评估去分化脂肪细胞片的骨再生能力。

4 挑战与展望

尽管去分化脂肪细胞研究在过去几年中取得了初步的进展,但仍面临许多挑战,包括细胞培养纯度尚不够高、表型特性不完全明确和去分化机制不明晰等。在去分化脂肪细胞分离培养过程中,少数浮力与之相似的其他类型细胞也可能与成熟的脂肪细胞一起被分离,导致去分化脂肪细胞培养时混杂其他细胞。为获得接近100%纯净度的去分化脂肪细胞群,可能还需要配合使用一些特定的细胞分选技术,如荧光激活细胞分选和磁性活化细胞分选技术等解决去分化脂肪细胞培养的纯度问题。有关去分化脂肪细胞研究的另一大挑战是确定去分化脂肪细胞的独特表型特征,未来需要进一步建立去分化脂肪细胞的表面标记谱,以区别于其他干细胞。脂肪细胞去分化受一系列转录因子和信号网络的调控^[38-39],细胞间的串扰以及包括渗透压和温度在内的外部环境因素的作用也可以影响脂肪细胞的去分化^[40-41]。目前去分化脂肪细胞的去分化机制尚不清楚,触发脂肪细胞去分化的因素和培养条件仍需要深入研究。

综上,寻找能够高效产生功能性成骨细胞的最佳种子细胞来源是实现口腔颌面部骨再生策略在临床成功应用的关键因素,去分化脂肪细胞是一个高度均质的细胞群体,在体外和体内都具有高增殖能力和多向分化的潜能,而脂肪组织可以作为一个储备量大、取材较为方便的细胞库。此外,已有研究证实利用生物活性因子,如生长因

子^[42]、miRNAs^[43]可促进脂肪干细胞的成骨分化,将来或许可进一步探索这些策略应用于去分化脂肪细胞中的成骨效果,从而优化去分化脂肪细胞相关的骨组织工程技术。相信随着去分化脂肪细胞的分离、培养、鉴定以及定向诱导其成骨分化的方法不断发展完善,去分化脂肪细胞在未来有望成为口腔颌面部骨组织工程领域中优异的种子细胞,进一步促进骨组织工程技术在口腔颌面部骨缺损修复中的临床应用。

【Author contributions】 Shen YY, Cao XM collected the references and wrote the article. Xu C conceptualized and reviewed the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] Feng Y, Zhu S, Mei D, et al. Application of 3D printing technology in bone tissue engineering: a review[J]. *Curr Drug Deliv*, 2021, 18(7): 847-861. doi: 10.2174/1567201817999201113100322.
- [2] Ong WK, Chakraborty S, Sugii S. Adipose tissue: understanding the heterogeneity of stem cells for regenerative medicine[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(7): 918. doi: 10.3390/biom11070918.
- [3] Huang G, Xia B, Dai Z, et al. Comparative study of dedifferentiated fat cell and adipose-derived stromal cell sheets for periodontal tissue regeneration: in vivo and *in vitro* evidence[J]. *J Clin Periodontol*, 2022, 49(12): 1289-1303. doi: 10.1111/jcpe.13705.
- [4] Akita D, Kazama T, Tsukimura N, et al. Transplantation of mature adipocyte-derived dedifferentiated fat cells facilitates periodontal tissue regeneration of class II furcation defects in miniature pigs [J]. *Materials*, 2022, 15(4): 1311. doi: 10.3390/ma15041311.
- [5] Yanagi T, Kajiya H, Fujisaki S, et al. Three-dimensional spheroids of dedifferentiated fat cells enhance bone regeneration[J]. *Regen Ther*, 2021, 18: 472-479. doi: 10.1016/j.reth.2021.10.004.
- [6] Sugihara H, Yonemitsu N, Miyabara S, et al. Primary cultures of unilocular fat cells: characteristics of growth *in vitro* and changes in differentiation properties[J]. *Differentiation*, 1986, 31(1): 42-49. doi: 10.1111/j.1432-0436.1986.tb00381.x.
- [7] Chai Y, Chen Y, Yin B, et al. Dedifferentiation of human adipocytes after fat transplantation[J]. *Aesthet Surg J*, 2022, 42(6): NP423-NP431. doi: 10.1093/asj/sjab402.
- [8] Nakano K, Kubo H, Nakajima M, et al. Bone regeneration using rat-derived dedifferentiated fat cells combined with activated platelet-rich plasma[J]. *Materials*, 2020, 13(22): 5097. doi: 10.3390/ma13225097.
- [9] Shimizu M, Matsumoto T, Kikuta S, et al. Transplantation of dedifferentiated fat cell-derived micromass pellets contributed to cartilage repair in the rat osteochondral defect model[J]. *J Orthop Sci*, 2018, 23(4): 688-696. doi: 10.1016/j.jos.2018.03.001.
- [10] Labusca L. Adipose tissue in bone regeneration-stem cell source and beyond[J]. *World J Stem Cells*, 2022, 14(6): 372-392. doi: 10.4252/wjsc.v14.i6.372.
- [11] Figiel-Dabrowska A, Radoszkiewicz K, Rybkowska P, et al. Neurogenic and neuroprotective potential of stem/stromal cells derived from adipose tissue[J]. *Cells*, 2021, 10(6): 1475. doi: 10.3390/cells10061475.
- [12] Jumabay M, Zhang L, Yao J, et al. Progenitor cells from brown adipose tissue undergo neurogenic differentiation[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 5614. doi: 10.1038/s41598-022-09382-8.
- [13] Song T, Kuang S. Adipocyte dedifferentiation in health and diseases[J]. *Clin Sci*, 2019, 133(20): 2107-2119. doi: 10.1042/CS20190128.
- [14] Côté JA, Gauthier MF, Ostinelli G, et al. Characterization and visualization of the liposecretion process taking place during ceiling culture of human mature adipocytes[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7): 10270-10280. doi: 10.1002/jcp.27931.
- [15] Côté JA, Ostinelli G, Gauthier MF, et al. Focus on dedifferentiated adipocytes: characteristics, mechanisms, and possible applications [J]. *Cell Tissue Res*, 2019, 378(3): 385-398. doi: 10.1007/s00441-019-03061-3.
- [16] Oki Y, Hagiwara R, Matsumaru T, et al. Effect of volatile fatty acids on adipocyte differentiation in bovine dedifferentiated fat (DFAT) cells *in vitro*[J]. *Genes Cells*, 2022, 27(1): 5-13. doi: 10.1111/gtc.12903.
- [17] Bollmann A, Sons HC, Schiefer JL, et al. Comparative study of the osteogenic differentiation potential of adipose tissue-derived stromal cells and dedifferentiated adipose cells of the same tissue origin under pro and antioxidant conditions[J]. *Biomedicine*, 2022, 10(12): 3071. doi: 10.3390/biomedicine10123071.
- [18] Li W, Liu Y, Zhang P, et al. Tissue-engineered bone immobilized with human adipose stem cells-derived exosomes promotes bone regeneration[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(6): 5240-5254. doi: 10.1021/acsami.7b17620.
- [19] Tanimoto K, Matsumoto T, Nagaoka Y, et al. Phenotypic and functional properties of dedifferentiated fat cells derived from infrapatellar fat pad[J]. *Regen Ther*, 2022, 19: 35-46. doi: 10.1016/j.reth.2021.12.006.
- [20] Matsumoto T, Kano K, Kondo D, et al. Mature adipocyte-derived dedifferentiated fat cells exhibit multilineage potential[J]. *J Cell Physiol*, 2008, 215(1): 210-222. doi: 10.1002/jcp.21304.
- [21] Kishimoto N, Honda Y, Momota Y, et al. Dedifferentiated Fat (DFAT) cells: a cell source for oral and maxillofacial tissue engineering[J]. *Oral Dis*, 2018, 24(7): 1161-1167. doi: 10.1111/odi.12832.
- [22] Hidaka A, Uekusa S, Hosokawa T, et al. Effects of dedifferentiated fat cells on neurogenic differentiation and cell proliferation in neuroblastoma cells[J]. *Pediatr Surg Int*, 2022, 39(1): 58. doi: 10.1007/s00383-022-05304-x.
- [23] Fujii S, Endo K, Matsuta S, et al. Comparison of the yields and properties of dedifferentiated fat cells and mesenchymal stem cells derived from infrapatellar fat pads[J]. *Regen Ther*, 2022, 21: 611-619. doi: 10.1016/j.reth.2022.11.006.
- [24] Liu L, Liu X, Liu M, et al. Mechanical signals induces reprogramming of mature adipocytes through the YAP/TAZ-binding motif[J]. *Exp Cell Res*, 2022, 415(1): 113109. doi: 10.1016/j.yex-

- cr.2022.113109.
- [25] Watanabe H, Goto S, Kato R, et al. The neovascularization effect of dedifferentiated fat cells[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 9211. doi: 10.1038/s41598-020-66135-1.
- [26] Fujisaki S, Kajiya H, Yanagi T, et al. Enhancement of jaw bone regeneration via ERK1/2 activation using dedifferentiated fat cells [J]. *Cytherapy*, 2021, 23(7): 608-616. doi: 10.1016/j.jcyt.2021.02.115.
- [27] Watson JE, Patel NA, Carter G, et al. Comparison of markers and functional attributes of human adipose-derived stem cells and dedifferentiated adipocyte cells from subcutaneous fat of an obese diabetic donor[J]. *Adv Wound Care*, 2014, 3(3): 219-228. doi: 10.1089/wound.2013.0452.
- [28] 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[J]. *Clin Oral Invest*, 2014, 18(8): 1893-1901. doi: 10.1007/s00784-013-1166-1.
- [29] Sakamoto F, Hashimoto Y, Kishimoto N, et al. The utility of human dedifferentiated fat cells in bone tissue engineering *in vitro* [J]. *Cytotechnology*, 2015, 67(1): 75-84. doi: 10.1007/s10616-013-9659-y.
- [30] Che D, Feng Y, Wei C, et al. Research in tissue engineering scaffold materials for alveolar bone repair[J]. *Crit Rev Biomed Eng*, 2021, 49(4): 29-52. doi: 10.1615/CritRevBiomedEng.2022041926.
- [31] 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[J]. *Tissue Eng Part A*, 2013, 19(15-16): 1792-1802. doi: 10.1089/ten.TEA.2012.0380.
- [32] Takabatake K, Matsubara M, Yamachika E, et al. Comparing the osteogenic potential and bone regeneration capacities of dedifferentiated fat cells and adipose-derived stem cells *in vitro* and *in vivo*: application of DFAT cells isolated by a mesh method[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12392. doi: 10.3390/ijms222212392.
- [33] Sugawara A, Sato S. Application of dedifferentiated fat cells for periodontal tissue regeneration[J]. *Hum Cell*, 2014, 27(1): 12-21. doi: 10.1007/s13577-013-0075-6.
- [34] Suzuki D, Akita D, Tsurumachi N, et al. Transplantation of mature adipocyte-derived dedifferentiated fat cells into three-wall defects in the rat periodontium induces tissue regeneration[J]. *J Oral Sci*, 2017, 59(4): 611-620. doi: 10.2334/josnusd.16-0878.
- [35] Akita D, Kano K, Saito-Tamura Y, et al. Use of rat mature adipocyte-derived dedifferentiated fat cells as a cell source for periodontal tissue regeneration[J]. *Front Physiol*, 2016, 7: 50. doi: 10.3389/fphys.2016.00050.
- [36] Raju R, Oshima M, Inoue M, et al. Three-dimensional periodontal tissue regeneration using a bone-ligament complex cell sheet[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1656. doi: 10.1038/s41598-020-58222-0.
- [37] Bousnaki M, Beketova A, Kontonasaki E. A review of in vivo and clinical studies applying scaffolds and cell sheet technology for periodontal ligament regeneration[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(3): 435. doi: 10.3390/biom12030435.
- [38] Liu S, Wang L, Ling D, et al. Potential key factors involved in regulating adipocyte dedifferentiation[J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(3): 1639-1647. doi: 10.1002/jcp.30637.
- [39] Kim J, Park K Y, Choi S, et al. Ceiling culture chip reveals dynamic lipid droplet transport during adipocyte dedifferentiation via actin remodeling[J]. *Lab Chip*, 2022,22(20): 3920-3932. doi:10.1039/d2lc00428c.
- [40] Li Y, Mao AS, Seo BR, et al. Generation of the compression-induced dedifferentiated adipocytes (CiDAs) using hypertonic medium[J]. *Bio-protocol*, 2021, 11(4): e3920. doi: 10.21769/BioProtoc.3920.
- [41] Deng Z, Zou J, Wang W, et al. Dedifferentiation of mature adipocytes with periodic exposure to cold[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2019, 71(4): 415-424. doi: 10.3233/CH-199005.
- [42] Tan Y, Zhang L, Rajoka MSR, et al. Jawbones scaffold constructed by TGF- β 1 and BMP-2 loaded chitosan microsphere combining with alg/HA/ICol for osteogenic - induced differentiation[J]. *Polymers*, 2021, 13(18): 3079. doi: 10.3390/polym13183079.
- [43] Yang S, Guo S, Tong S, et al. Exosomal miR-130a-3p regulates osteogenic differentiation of Human Adipose - Derived stem cells through mediating SIRT7/Wnt/ β -catenin axis[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(10): e12890. doi: 10.1111/cpr.12890.

(编辑 张琳)



Open Access

This article is licensed under a Creative Commons
Attribution 4.0 International License.

Copyright © 2024 by Editorial Department of Journal of
Prevention and Treatment for Stomatological Diseases



官网