

· 病例报告 ·

脐带间充质干细胞移植治疗系统性红斑狼疮
合并 Stevens-Johnson 综合征一例

顾菲 冯学兵 王丹丹 张华勇 叶圣勤 胡祥 孙凌云

患者女, 46 岁。因“反复面部红斑 18 年, 全身皮疹伴发热 1 周”于 2009 年 8 月 1 日入院。患者 18 年前出现面部红斑, 多关节肿痛, 脱发, 雷诺现象, 尿蛋白(++), 抗双链 DNA (dsDNA) 抗体、抗 Sm 抗体阳性, 诊断为“系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)”。给予泼尼松、环磷酰胺 (CTX)、硫酸羟氯喹治疗, 蛋白尿消失。10 年前曾出现过“狼疮脑病”, 经甲泼尼龙冲击治疗后好转。近 3 年来, 面部红斑、关节肿痛反复发作, 泼尼松、CTX 治疗欠佳。1 年前患者自行停用上药, 改用中草药治疗。入院 10 d 前服用调整后中药方剂即出现全身皮肤瘙痒, 1 周前出现全身皮疹、水疱并迅速扩大、破溃, 伴畏寒、发热 (体温 41 °C), 口腔疼痛不能进食。入院时体格检查: 体温 38.6 °C, 脉搏 90 次/min, 呼吸 20 次/min, 血压 110/60 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)。全身皮肤黏膜广泛片状红斑伴水疱形成及破溃, 破溃面积约占体表面积 60%, 累及头面部、颈部、胸部、背部、臀部、四肢、口腔黏膜、外阴及肛门黏膜。心肺听诊正常, 肝脾肋下未及。辅助检查: 血常规示白细胞 $1.6 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 0.77, 血红蛋白 92 g/L, 血小板 $63 \times 10^9/L$; 尿常规示潜血(++), 白细胞(+); 尿蛋白定量 (24 h) 435 mg; 红细胞沉降率 (ESR) 75 mm/1 h; 血电解质示钾 3.6 mmol/L, 钠 125.0 mmol/L, 氯 91.0 mmol/L, 钙 1.91 mmol/L; 补体 C3 0.69 g/L, 补体 C4 0.17 g/L; 肝功能、肾功能、心电图、胸部 X 线基本正常。诊断: ① SLE; ② Stevens-Johnson 综合征 (SJS)。给予甲泼尼龙 80 mg/d 抗炎, 头孢曲松钠抗感染, 葡萄糖酸钙、氯雷他定抗过敏, 重组人粒细胞集落刺激因子升白细胞, 以及保护胃黏膜、维持水电解质平衡、营养支持、止痛、皮肤护理等治疗。2 d 后, 体温及白细胞恢复正常, 但皮肤松懈、破溃、糜烂进一步加重。8 月 3 日给予甲泼尼龙 200 mg/d, 8 月 4 日、5 日给予甲泼尼龙 250 mg/d 冲击治疗, 抗生素改为万古霉素联合盐酸左氧氟沙星加强抗感染, 但皮损仍无好转, 甲泼尼龙减量至 16 mg/d。

因传统方法疗效欠佳, 在获得患者知情同意后, 决定行脐带间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 移植。脐带

MSCs 由江苏省干细胞中心提供, 按常规方法培养^[1], 细胞消化后经锥虫蓝染色分析细胞活力均 >92%, 病原微生物学检测 [包括需氧菌、厌氧菌检测, 乙型肝炎表面抗原 (HBsAg)、乙型肝炎核心抗体 (HBcAb)、丙型肝炎抗体 (HCVAb)、抗人类免疫缺陷病毒 (HIV)、巨细胞病毒 (CMV)-IgM、梅毒抗体等] 均为阴性, 流式细胞仪鉴定干细胞表面标记 CD105、CD73、CD90 阳性率 $\geq 95\%$, 而 CD45、CD34、CD14、CD79、人类白细胞抗原 (HLA)-DR 等阳性率 $\leq 2\%$ 。输注细胞为 P2-P4 代。8 月 7 日行第 1 次脐带 MSCs 移植, 静脉输注脐带 MSCs 2×10^7 个。8 月 10 日皮肤开始好转, 未见进一步破溃, 且可见少量新生皮肤覆盖创面。8 月 11 日行第 2 次脐带 MSCs 移植, 静脉输注脐带 MSCs 3.2×10^7 , 2 次移植前后均无不良反应。后皮肤进一步好转, 8 月 19 日破溃处基本愈合, 大部分皮损处被新生皮肤取代。

讨论 SJS 为多形性红斑严重型, 是由免疫复合物所致的一种变态反应性疾病。主要表现为严重的多形性红斑, 可累及全身皮肤以及包括口、鼻、眼、阴道、尿道、胃肠道和下呼吸道在内的黏膜组织。常见病因为药物、病毒感染和恶性肿瘤, 也有约半数的患者为特发性。本病起病急骤, 病情凶险, 无特效疗法。严重者可发生感染、食管狭窄、呼吸衰竭、失明等, 病死率为 5%~30%。

MSCs 是来源于发育早期中胚层的具有高度自我更新能力和多向分化潜能的多能干细胞, 广泛存在于人体多种组织中, 可在体外培养、扩增, 并能在特定条件下分化成神经细胞、脂肪细胞、成骨细胞、软骨细胞、肌肉细胞等。近年来, 越来越多的研究表明 MSCs 具有分化为多种皮肤细胞的潜能, 参与皮肤缺损创面修复和表皮重建的过程。He 等^[2]的体外实验发现, 诱导后 72 h, 骨髓 MSCs 的形态学即向上皮细胞发生改变, 电镜下可见到张力原纤维、黑色素体和透明角质颗粒; 这些细胞表达表皮干细胞表面标记细胞角化蛋白 (CK)19 和表皮细胞分化标记 CK10 以及 I 型胶原 mRNA, 且可分泌白细胞介素 (IL)-6 和 IL-8。Sasaki 等^[3]通过对皮肤损伤小鼠静脉输注来源于绿色荧光蛋白转基因小鼠的 MSCs, 发现供体 MSCs 可募集到受体小鼠受损皮肤, 并可分化为角化细胞、内皮细胞和周皮细胞。Liu 等^[4]研究发现含有 MSCs 的组织工程皮肤局部移植可提高猪皮肤烫伤创面组织的修复质量, 受损皮肤出现更好的愈合和角质化, 更多的血管形成, 更少的伤口收缩。此外, 正常 MSCs 具有免疫抑制和诱导免疫耐受的作用, 这种免疫调节作用是通过 T 辅助细胞、调节性 T 细胞

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2011.02.020

基金项目: 江苏省科技成果转化专项资金 (BA2009124); 江苏省科教兴卫工程项目 (RC2007004)

作者单位: 210008 南京大学医学院附属鼓楼医院风湿免疫科 (顾菲、冯学兵、王丹丹、张华勇、孙凌云); 江苏省干细胞中心 (叶圣勤、胡祥)

通信作者: 孙凌云, Email: lingyunsun2001@yahoo.com.cn

和树突状细胞和 B 细胞等免疫活性细胞间的相互调节实现的^[9]。MSCs 的以上特点均使 MSCs 移植治疗 SJS 成为可能,本研究首次将人脐带来源的 MSCs 分离扩增后移植成功抢救对传统治疗无效的 SLE 合并 SJS 患者。该患者在接受 MSCs 移植后第 3 天,病情即得到控制并可见新生皮肤,第 12 天皮肤基本愈合,未出现任何并发症及移植相关不良反应。

参考文献

[1] Lu LL, Liu YJ, Yang SG, et al. Isolation and characterization of human umbilical cord mesenchymal stem cells with hematopoiesis-supportive function and other potentials. *Haematologica*, 2006, 91: 1017-1026.

[2] He L, Nan X, Wang Y, et al. Full-thickness tissue engineered skin constructed with autogenic bone marrow mesenchymal stem

cells. *Sci China C Life Sci*, 2007, 50: 429-437.

[3] Sasaki M, Abe R, Fujita Y, et al. Mesenchymal stem cells are recruited into wounded skin and contribute to wound repair by transdifferentiation into multiple skin cell type. *J Immunol*, 2008, 15: 2581-2587.

[4] Liu P, Deng Z, Han S, et al. Tissue-engineered skin containing mesenchymal stem cells improves burn wounds. *Artif Organs*, 2008, 32: 925-931.

[5] Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood*, 2005, 105: 1815-1822.

(收稿日期:2010-06-24)

(本文编辑:臧长海)

英夫利西单抗治疗难治性肠型白塞病一例

王鸣军 陈志伟 郭雨凡

患者女,55 岁。因“反复口腔溃疡、血便 10 余年,加重 2 d”,于 2009 年 1 月入院。病程中有外阴溃疡、后葡萄膜炎、结节红斑、关节酸痛、低热,查肠镜示多发溃疡,曾诊断白塞病(Behçet's disease),治疗上曾给予泼尼松 15~40 mg/d、甲氨蝶呤(MTX) 10 mg/周、柳氮磺吡啶(SASP) 3 g/d、环磷酰胺(CTX) 总量 5.6 g。10 余年来患者病情控制不理想,反复口腔溃疡,每年 6~8 次,反复外阴溃疡,每年 2~3 次,反复腹痛、血便,每年 3~4 次,反复低热。入院前 2 d,患者腹痛明显,鲜血便 4 次,量约 300 g,伴有双肩关节酸痛,无头痛、红眼、皮疹,入院前 3 个月患者口服泼尼松 25 mg/d、SASP 3 g/d 以及 CTX 0.6 g/2 周。否认药物过敏史。入院时查体:神志清,体温 37.0℃,血压 130/70 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),舌缘、舌下可见 2 个溃疡;双肩关节压痛,腹平软,中下腹压痛,无反跳痛,肠鸣音 4 次/min。辅助检查:粪常规:隐血阳性,血常规:血红蛋白 89 g/L;红细胞沉降率(ESR) 67 mm/1 h,C 反应蛋白(CRP) 18.8 mg/L,结核菌素纯蛋白衍生物(PPD)阴性;乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎表面抗体(HBsAb)、乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)、乙型肝炎 e 抗体(HBeAb)、乙型肝炎核心抗体(HBcAb)及丙型肝炎抗体均阴性。胸部 X 线片正常。针刺试验阳性,肠镜示升结肠多发溃疡,诊断肠型白塞病。由于患者既往使用激素、免疫抑制剂(MTX、SASP、CTX)疗效不佳,治疗上考虑继续给予口服泼尼松 15 mg/d,同时加用英夫利西单抗 200 mg/次。2 周后患者腹痛缓解,未再出现血便,口腔溃疡愈合,关节痛缓解。复查粪常规隐血阴性;血红蛋白 97 g/L。患者好转出院后,口服泼尼松逐渐减为 10 mg/d、英夫利西单

抗 200 mg/次(2、6、14、22 周),患者无不良反应。半年后患者因经济原因停用英夫利西单抗,继续口服泼尼松 10 mg/d。随访 1 年,患者病情始终稳定(无口腔溃疡、外阴溃疡、葡萄膜炎、结节红斑、关节炎、血便、低热等),多次粪常规查隐血阴性,血红蛋白 105 g/L 左右,ESR、CRP 正常;复查肠镜示溃疡消失。

讨论 白塞病累及消化道,又称为肠型白塞病,发病率为 10%~50%。从口腔到肛门的全消化道均可受累,溃疡可为单发或多发,可见于食管下端、胃部、回肠远端、回盲部、升结肠,但以回盲部多见。临床可表现为上腹饱胀、嗝气、中下腹胀满、阵发性绞痛、腹泻、黑便、便秘等,严重者可有溃疡穿孔,甚至可因大出血等并发症而死亡。

临床上常用糖皮质激素和免疫抑制剂来控制肠型白塞病患者的病情,但部分患者即使经大剂量糖皮质激素和免疫抑制剂治疗,病情仍难以控制,有时需要手术治疗,但首选外科手术比内科保守治疗肠型白塞病的复发风险更高^[4]。

对于难治性肠型白塞病亟待更有效的药物来缓解病情。Sommer 等^[2]研究发现,白塞病患者 Th1 淋巴细胞增殖、活化,继而分泌 Th1 炎性细胞因子,其中,血清肿瘤坏死因子(TNF)-α 显著升高,推测 TNF-α 在介导白塞病的炎症过程中起重要的作用,最新的研究也显示,英夫利西单抗可有效治疗肠型白塞病^[3-7],其中日本学者^[7]报道了英夫利西单抗对传统方法治疗失败的肠白塞病患者的疗效,入选了 10 例难治性肠白塞病患者,第 0、2、6 周和此后每 8 周输注英夫利西单抗 1 次,每次 3~5 mg/kg,治疗前和治疗后 2 周、第 6、12 个月时肠镜检查,所有患者 4 周内症状和体征迅速改善,ESR 和 CRP 明显下降,结肠镜显示:2 周时所有患者回盲部溃疡好转,6 个月和 12 个月时分别有 5 例和 9 例患者溃疡消失,患者的糖皮质激素

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2011.02.021

作者单位:215006 苏州大学附属第一医院风湿科

通信作者:陈志伟,Email:dlwmj@sina.com