

• 专家述评 •

干细胞治疗狼疮肾炎及银屑病的现状和前景*

刘毅 熊安吉

(四川大学华西医院风湿免疫科, 四川 成都 610041)

【摘要】 干细胞是一类具有自我复制能力的多潜能分化细胞,在一定条件下可以分化成多种功能细胞,去替代机体那些死亡并且不能再生的细胞,以期达到治愈的效果。对于无法再生的细胞损伤,干细胞治疗显得不可替代。目前全球已经有多种干细胞产品用于治疗临床疾病,例如骨关节炎、心肌梗死和糖尿病等。自身免疫性疾病存在免疫的异常,而干细胞又具有良好的免疫调节作用。因此,干细胞对于自身免疫性疾病的治疗优势不仅在于干细胞可以分化再生为功能细胞,替代和修复死亡和受损伤的细胞,而且干细胞具有的免疫调节作用,还可以在自身免疫性疾病的发病机制环节进行干预和阻止,治疗效果和前景较其他疾病更具有优势。遗憾的是,截至目前国内外尚无干细胞产品上市用于治疗自身免疫性疾病。本文结合目前国内外关于干细胞治疗自身免疫性疾病的临床研究及个案报道,就干细胞产品用于治疗狼疮肾炎及银屑病的现状和前景做一述评。

【关键词】 干细胞;狼疮肾炎;银屑病;应用

【中图分类号】 R593 **【文献标志码】** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-3511.2018.11.001

The current status and prospects of stem cells for application in lupus nephritis and psoriasis

LIU Yi, XIONG Anji

(Department of Rheumatology and Immunology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 Stem cells are a kind of multi-potential differentiated cells with the ability of self-replication. Under certain conditions, they can differentiate into multiple functional cells and replace the dead and non-regenerating cells to achieve the curative effects. Stem cell therapy is irreplaceable for non-regenerative cell injury. Currently, various stem cell products have been approved for the treatment of clinical diseases, such as osteoarthritis, myocardial infarction and diabetes. Autoimmune diseases have immune disorders, while stem cells can regulate immune. Advantages of stem cells for the treatment of autoimmune diseases, therefore, is not only that stem cells can differentiate regeneration for function cell, replace and repair the death and damaged cells, stem cells have the immune adjustment function, which can intervene and prevent the development of autoimmune diseases. The treatment effects and prospect of stem cells application in autoimmune diseases have more advantages than other diseases. Unfortunately, up to now, there are no stem cell products available worldwide for the treatment of autoimmune diseases. Based on the current available stem cell products and clinical studies on stem cells treatment in autoimmune diseases, We predict which stem cell products are most likely to be used for autoimmune diseases.

【Key words】 Stem cells; Lupus nephritis; Psoriasis; Application

基金项目:科技部国家重点研发计划项目(2016YFC0906201)

执行缩委简介:刘毅,教授,博士生导师,四川大学华西医院风湿免疫科主任。从事风湿免疫性疫病基础及临床研究 30 余年,对风湿免疫性疑难重症疾病的诊治具有丰富的临床经验。曾在芬兰国立卫生研究所、美国田纳西大学健康科学中心、康奈尔大学医学院附属特殊外科医院风湿科进行多年“自身免疫性疾病发病机制”的研究。现为中国医师协会风湿免疫科医师分会副会长,中华医学会风湿病专业委员会常务委员,中华医学会风湿病专业委员会四川省分会主任委员,四川省学术技术带头人,四川省卫计委学术技术带头人,美国风湿病学院(ACR)会员,《西部医学》常务编委。目前已培养硕士、博士研究生 40 余名,负责国家“十一五”重大科技攻关项目、卫生部临床学科重点建设项目、国家自然科学基金、四川省卫生计生厅重点项目等各级科研课题 10 余项,先后获解放军科技进步一等奖、四川省科技进步一等奖。多次参加国际会议并进行论文交流,发表国际国内高水平论文 50 余篇。

自身免疫性疾病种类繁多,虽然发病机制都存在有不同程度的免疫异常,但是具体参与的免疫类型或者免疫细胞却不尽相同,这就导致其临床表现千变万化,异质性明显。而目前治疗自身免疫性疾病的主要药物还是以激素和免疫抑制剂为主,副作用大,并且无法根治,病情反复。近年来,由于干细胞治疗的优势明显,如安全、治疗材料来源充足、治疗疾病范围广阔等,因此国内外干细胞治疗发展迅速,干细胞在特定的环境下,可以分化为特定的细胞,去修复不可再生的死亡和受损伤的细胞,达到治疗疾病的效果。狼疮肾炎和银屑病是由于免疫紊乱导致的组织细胞损伤,干细胞不仅可以修复损伤的细胞,还可以对发病机制的免疫紊乱进行干预,银屑病更是存在表皮干细胞明显异常,因此干细胞移植治疗狼疮肾炎和银屑病优势明显。截止目前,国内外尚无干细胞产品上市用于自身免疫性疾病,但是关于干细胞治疗狼疮肾炎和银屑病的临床研究和个案报道广泛,且疗效稳定。因此,本文就干细胞产品治疗狼疮肾炎及银屑病的现状和前景做一述评。

1 干细胞治疗狼疮肾炎

系统性红斑狼疮患者中有 60% 的患者都有肾脏受累,系统性红斑狼疮患者一旦并发狼疮肾炎,死亡率明显增加^[1]。目前糖皮质激素和免疫抑制剂仍然是狼疮肾炎患者的主要治疗药物^[2],但是仍然有 20% 的狼疮肾炎患者对糖皮质激素和免疫抑制剂均无效果^[3],长期使用免疫抑制剂毒副作用明显,比如卵巢功能衰竭、继发感染和继发恶性肿瘤等^[4]。异体干细胞移植治疗狼疮肾炎因其毒副作用小而发展迅速。干细胞移植治疗狼疮肾炎的原理是什么呢?有研究显示,在小鼠狼疮肾炎模型,胚胎间充质干细胞可以减少狼疮肾炎引起的蛋白尿渗漏,减轻淋巴细胞浸润和炎症^[5]。间充质干细胞可以抑制 B 淋巴细胞增生和分化为浆细胞^[6],在狼疮肾炎动物模型中,间充质干细胞可以减少浆细胞在肾脏的浸润^[7],人骨髓间充质干细胞移植还可以减少狼疮肾炎模型小鼠的补体 C3 沉积^[8]。在急性肾损伤动物模型,间充质干细胞移植会主动归巢到肾脏受损的肾小球并附着于小叶周围毛细血管,分化并替代受损和死亡的细胞^[9]。除此之外,间充质干细胞还能抑制炎症因子的生成,如 IFN- γ 、IL-2、TNF- α 、IL-6、IL-1b、IL-12 等^[6, 10],这些炎症因子在系统性红斑狼疮的发生和发展中都起到较为重要的作用。有个案报道,25 岁年轻女性系统性红斑狼疮患者出现狼疮危象,并且对传统的激素和免疫抑制剂几乎无效,然而此时给患者输入干细胞治疗后,患者临床症状得到缓解,狼疮肾炎减轻,3 年后的

随访显示,24h 蛋白尿明显下降,补体 C3 增高^[11]。

目前国内外尚无干细胞产品被批准用于治疗狼疮肾炎,南京大学医学院附属鼓楼医院和大连医科大学附属第一医院已经开展了干细胞治疗狼疮性肾炎的临床研究,注册登记并公开在美国国立卫生研究院临床研究网上,其临床研究结果将为干细胞产品上市治疗狼疮肾炎提供非常重要的依据。

2 干细胞治疗银屑病

银屑病是一种损坏皮肤的自身免疫性疾病,此病不仅损害患者健康,还严重影响患者社交、工作和生活。目前银屑病的治疗手段有限,治疗效果也不满意^[12]。银屑病患者往往存在自杀的想法或尝试自杀和自杀^[13]。截止目前,尚无干细胞产品上市用于治疗银屑病,但干细胞产品用于银屑病的个案报道和临床研究非常广泛,且安全性和治疗效果可靠^[14-16],因而银屑病最有望成为下一个干细胞产品上市治疗的疾病。基本的原因就在于,银屑病不仅存在细胞组织不可逆损伤和免疫异常,还存在表皮干细胞的严重异常。因此干细胞移植有望能从根本上治疗银屑病而达到满意的治疗效果。银屑病患者皮肤病变斑块中的表皮间充质干细胞和健康人皮肤表皮间充质干细胞分泌的细胞因子完全不同。银屑病患者表皮间充质干细胞分泌异常的细胞因子,会刺激皮肤角质细胞的增生并抑制角质细胞凋亡^[17],这正是银屑病发病的重要机制之一。银屑病患者表皮干细胞的表面抗原和正常健康人表皮干细胞的表面抗原相比较,出现了明显改变。虽然都表达 CD29、CD44、CD73、CD90 和 CD105,但是银屑病患者表皮干细胞 CD34、CD45 和 HLA-DR 抗原的表达却明显减少^[17]。不仅如此,正常的表皮间充质干细胞有免疫调节作用,但是银屑病异常的表皮间充质干细胞却完全丧失了免疫抑制作用^[18]。所以,银屑病非常顽固的临床表现和对药物疗效极差的根源就在于,表皮干细胞作为修复受损和死亡组织细胞的最后一道防线都是异常的。临床研究显示,给予银屑病患者骨髓间充质干细胞移植治疗,患者的临床症状得到明显改善^[19-20],Ohashi K 等人也报道了 1 例 54 岁男性具有长达 10 年病程的银屑病患者,给予骨髓间充质干细胞移植治疗后,在此后的 8 个月随访中,病情持续缓解,效果明显^[15]。因此,结合目前干细胞治疗银屑病的临床实验结果来看,尝试干细胞治疗银屑病,至少在理论上讲,是非常值得去尝试的。

韩国天主教大学圣玛丽医院和中国军事医学科学院附属医院已经开展了间充质干细胞治疗银屑病的临床研究,注册登记并公开在美国国立卫生研究院

临床研究网上。紧接着,中南大学湘雅医院和北京大学第三医院也相继开展了间充质干细胞治疗银屑病的临床研究,相信在不久的将来,干细胞产品有望为银屑病患者带来希望。

3 小结和展望

干细胞治疗应用于自身免疫性疾病的优势就在于其不仅可以替代和修复损伤或死亡的细胞组织,还可以在免疫紊乱的发病环节进行干预。对于银屑病这种存在表皮干细胞异常的自身免疫性疾病来说,干细胞移植治疗更是可以从发病的根本环节去治疗疾病,治疗效果理论上是很可观的。但是干细胞治疗银屑病和狼疮肾炎的有效性和安全性还需要大规模、多中心的临床研究来最后证实。无论如何,在目前并没有干细胞产品上市治疗自身免疫性疾病的情况下,狼疮肾炎和银屑病有望成为自身免疫性疾病的代表去尝试干细胞治疗,进而揭开干细胞治疗自身免疫性疾病的序幕,对于狼疮肾炎和银屑病患者以及广大风湿免疫科的医务人员来说,都是非常值得期待的。

【参考文献】

[1] N. Maroz, M. S. Segal. Lupus Nephritis and End-stage Kidney Disease[J]. American Journal of the Medical Sciences, 2013, 346(4):319-323.

[2] M. Aringer, H. Burkhardt, G. R. Burmester, et al. Current state of evidence on 'off-label' therapeutic options for systemic lupus erythematosus, including biological immunosuppressive agents, in Germany, Austria and Switzerland—a consensus report [J]. Lupus, 2012, 21(4):386-401.

[3] C. C. Mok. Therapeutic options for resistant lupus nephritis [J]. Seminars in Arthritis and Rheumatism, 2006, 36(2):71-81.

[4] B. H. Rovin, S. V. Parikh. Lupus Nephritis: The Evolving Role of Novel Therapeutics[J]. American Journal of Kidney Diseases, 2014, 63(4):677-690.

[5] A. Thiel, G. Yavarian, M. -D. Nastke, et al. Human embryonic stem cell-derived mesenchymal cells preserve kidney function and extend lifespan in NZB/W F1 mouse model of lupus nephritis[J]. Scientific Reports, 2015, 5:17685.

[6] F. Schena, C. Gambini, A. Gregorio, et al. Interferon-gamma-Dependent Inhibition of B Cell Activation by Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells in a Murine Model of Systemic Lupus Erythematosus[J]. Arthritis and Rheumatism, 2010, 62(9):2776-2786.

[7] E. Jang, M. Jeong, S. Kim, et al. Infusion of Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Alleviates Autoimmune Nephritis in a Lupus Model by Suppressing Follicular Helper T-Cell Development[J]. Cell Transplantation, 2016, 25

(1): 1-15.

[8] K. Zhou, H. Zhang, O. Jin, et al. Transplantation of Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Ameliorates the Autoimmune Pathogenesis in MRL/lpr Mice[J]. Cellular & Molecular Immunology, 2008, 5(6):417-424.

[9] F. Togel, Z. M. Hu, K. Weiss, et al. Administered mesenchymal stem cells protect against ischemic acute renal failure through differentiation-independent mechanisms[J]. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 2005, 289(1):31-42.

[10] J. -W. Chang, S. -P. Hung, H. -H. Wu, et al. Therapeutic Effects of Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Experimental Lupus Nephritis [J]. Cell Transplantation, 2011, 20(2):245-257.

[11] Q. Wang, S. Qian, J. Li, et al. Combined transplantation of autologous hematopoietic stem cells and allogeneic mesenchymal stem cells increases T regulatory cells in systemic lupus erythematosus with refractory lupus nephritis and leukopenia[J]. Lupus, 2015, 24(11):1221-1226.

[12] I. Belinchon, R. Rivera, C. Blanch, et al. Adherence, satisfaction and preferences for treatment in patients with psoriasis in the European Union: a systematic review of the literature[J]. Patient Preference and Adherence, 2016, 10:2357-2367.

[13] S. Singh, C. Taylor, H. Kornmehl, et al. Psoriasis and suicidality: A systematic review and meta-analysis[J]. Journal of the American Academy of Dermatology, 2017, 77(3):425.

[14] D. R. Adkins, M. H. Abidi, R. A. Brown, et al. Resolution of psoriasis after allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia; late complications of therapy[J]. Bone Marrow Transplantation, 2000, 26(11):1239-1241.

[15] J. Mori, K. Kakihana, K. Ohashi, et al. Sustained remission of psoriasis vulgaris after allogeneic bone marrow transplantation[J]. British Journal of Haematology, 2012, 159(2):121.

[16] F. Braiteh, S. R. Hymes, S. A. Giralt, et al. Complete remission of psoriasis after autologous hematopoietic stem-cell transplantation for multiple myeloma[J]. Journal of Clinical Oncology, 2008, 26(27):4511-4513.

[17] R. F. Liu, F. Wang, Q. Wang, et al. Mesenchymal stem cells from skin lesions of psoriasis patients promote proliferation and inhibit apoptosis of HaCaT cells[J]. Genetics and Molecular Research, 2015, 14(4):17758-17767.

[18] R. Hou, J. Li, X. Niu, et al. Stem cells in psoriasis[J]. Journal of Dermatological Science, 2017, 86(3):181-186.

[19] X. Li, J. Li, L. Wang, et al. Transmission of psoriasis by allogeneic bone marrow transplantation and blood transfusion[J]. Blood Cancer Journal, 2015, 5:288.

[20] T. Masszi, A. Farkas, P. Remenyi, et al. Ten-year remission of psoriasis after allogeneic but not autologous bone marrow transplantation[J]. Dermatology, 2006, 212(1):88-89.

(收稿日期:2018-09-08;修回日期:2018-09-18;编辑:母存培 郭翠)