

间充质干细胞在银屑病治疗中的应用进展

贺思敏, 丛宪玲

[摘要] 间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 是一类中胚层起源的多能非造血成体干细胞, 来源广泛, 具有增殖分化、自我更新、免疫调节等能力, 可同时参与先天性免疫和适应性免疫, 可在多种炎症条件下诱导免疫耐受, 其特有的低免疫原性及免疫调节作用近年来受到了广泛关注。间充质干细胞的免疫识别逃避及免疫应答抑制使其在银屑病的治疗中充满前景。该文就不同来源的间充质干细胞在银屑病治疗中的应用进展进行综述。

[关键词] 银屑病, 寻常性; 干细胞, 间充质; 治疗

[中图分类号] R758.63 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-1293(2023)03-0168-06



贺思敏

Progress in the applications of mesenchymal stem cells in the treatment of psoriasis

HE Si-min, CONG Xian-ling

Department of Dermatology, China-japan Union Hospital of Jilin University, Changchun 130000, China

[Abstract] Mesenchymal stem cells (MSCs) are a kind of multipotent non hematopoietic adult stem cells originated from mesoderm, which have a wide range of sources, and the ability of proliferation and differentiation, self-renewal, immune regulation, etc. MSCs can participate in innate immunity and adaptive immunity at the same time, and can induce immune tolerance under a variety of inflammatory conditions. The unique low immunogenicity and immune regulation of MSCs have been noticed in recent years. The immune recognition escape and immune response inhibition of mesenchymal stem cells make them full of prospects in the treatment of psoriasis. This article reviews the application progress of mesenchymal stem cells from different sources in the treatment of psoriasis.

[Key words] Psoriasis, vulgaris; Stem cells, mesenchymal; Treatment

[J Pract Dermatol, 2023, 16(3):168-173]

银屑病是一种免疫介导的以表皮过度增生为特征的慢性炎症性皮肤病, 发病率占全球人口数的2%~4%^[1]。临床上以隆起于皮肤的境界清楚的红斑、鳞屑及瘙痒为主要表现, 皮损以肘部、膝部及骶尾部为著, 其病因及发病机制尚不完全清楚。

皮肤源性 MSCs 是皮肤微环境的重要组成部分, 能分化为表皮细胞和血管内皮细胞, 参与皮肤组织的发育和再生, 还能分泌细胞因子对皮肤微环境产生重要影响。银屑病患者真皮 MSCs 在细胞因子分泌方面存在不平衡, 如作为角质形成细胞 (keratinocyte, KC) 有丝分裂原促进其增殖的肿瘤坏

死因子 α (TNF- α) 和白细胞介素 (IL) -6、具有刺激血管生成、内皮细胞和 KC 增殖作用的 IL-8 及可通过不同机制调节细胞周期的干扰素 (IFN) γ 分泌的增加^[2], 从而使患者的 KC 处于激活状态, 增殖加速, 促进银屑病发生发展。半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (caspase-3) 是细胞凋亡的关键递质, 其缺失或减少可使细胞对凋亡具有抵抗力^[3]。银屑病皮损部位真皮 MSCs 中 caspase-3 表达降低, KC 凋亡减少, 从而使皮肤从稳定状态过渡到疾病状态。银屑病患者真皮 MSCs 受到促炎因子刺激后微小 RNA-155 (miR-155) 的分泌会显著增加, miR-155 过表达降低了 KC 中兜甲蛋白的表达, 从而抑制了 KC 分化, 干扰了正常表皮屏障的建立^[4]。同时, miR-155 过表达还会下调真皮 MSCs 免疫调节相关基因的表达, 抑制真皮 MSCs 的免疫抑制功能^[5]。此外, miR-155 还可通过 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路正向调节 CD14⁺ 单核细胞的增殖、促炎因子表达和氧化应激^[6], CD14⁺ 单核细胞产生的 TNF- α 、IL-6 与银屑病的严重程度呈正相关。近年来氧化应激已被证实与银屑病的发病机制有关, 银屑病皮损中促炎因子可使活性氧 (ROS) 增加, 导致 MSCs 抗氧化能力减弱及 KC 损伤^[7], 进一步促进银屑病的发展。

DOI: 10.11786/sypfbxzz.1674-1293.20230311

基金项目: 吉林省科技发展计划项目 (20210204150YY, 20200601010JC)

作者单位: 130000 长春, 吉林大学中日联谊医院皮肤科 (贺思敏, 丛宪玲)

作者简介: 贺思敏, 女, 在读研究生, 研究方向: 银屑病、皮肤美容, E-mail: 595368398@qq.com

通讯作者: 丛宪玲, E-mail: congxl@jlu.edu.cn

1 间充质干细胞的来源及功能

MSCs是具有异质性、营养、归巢/迁移、免疫抑制、血管生成、抗炎和抗凋亡特性的多能非造血干细胞^[8,9],存在于成人及新生儿来源的各种组织^[10]。自1970年人们首次从骨髓中分离出MSCs后^[11],又在脐带、脐带血、脂肪、滑膜液、羊膜、胎盘、华尔通氏胶、牙髓、扁桃体及皮肤^[12]中分离出此类细胞。

MSCs可分泌多种细胞因子、生长因子及趋化因子,具有抗炎、促血管生成、促KC正常化的作用^[13]。近年来人们认为MSCs分泌的细胞外囊泡介导了其治疗效力^[14],这些囊泡具有高效的免疫调节作用,可通过增强抗炎因子的分泌、促进调节性T细胞(Treg)极化和抑制补体激活来减轻炎症^[15,16]。最初发现骨髓源性MSCs能显著抑制T淋巴细胞增殖,后续又观察到MSCs能抑制肥大细胞、树突状细胞(DC)、自然杀伤细胞(NK)和中性粒细胞的招募、增殖分化和分泌^[17],诱导辅助性T细胞(Th)呈现Treg细胞的表型及功能^[18],抑制ROS生成,调节抗氧化系统,改善炎症微环境^[19]。此外,MSCs的主要组织相容性复合体I表达水平较低,并且缺乏主要组织相容性复合体II^[20],具有低免疫原性,能够安全地用于同种异体环境,不会产生免疫排斥风险^[21]。

2 不同源性的MSCs在银屑病动物模型中的应用及机制研究

2.1 人脐带来源的间充质干细胞

人脐带间充质干细胞(human umbilical cord mesenchymal stem cells, HUC-MSCs)具有细胞含量高、增殖能力强,免疫原性低,取材方便等特点,近年来3篇有关于HUC-MSCs治疗5%咪喹莫特乳膏(imiquimod, IMQ)外用诱导小鼠银屑病样皮炎的动物实验均表明,HUC-MSCs治疗后小鼠银屑病症状及组织病理学表现有显著改善,银屑病皮损面积及严重程度指数(psoriasis area and severity index, PASI)降低。Lin等^[22]发现HUC-MSCs治疗小鼠银屑病皮炎的疗效具有良好的剂量依赖关系,在银屑病中,IL-36过表达会导致皮肤角化过度及棘层增厚,该实验表明HUC-MSCs治疗减少了IL-36的表达,抑制了辅助性T细胞17(Th17)和IL-23/IL-17轴相关的TNF- α 、IFN- γ 、IL-17和IL-23的生成。王晓宇等^[23]在建模的第1、4天对银屑病小鼠进行尾静脉HUC-MSCs注射,结果显示,治疗组小鼠银屑病发病晚,皮损较对照组轻。机制研究提示,HUC-MSCs降低了Th17细胞亚群比例,减少了TNF- α 生成。Chen等^[24]发现UC-MSCs抑制了免疫细胞(T淋巴细胞、中性粒细胞等)及促炎因子(IL-17、IL-23等)的表达,同时增加了抗炎因子IL-10的表达,调节了小鼠

脾脏和淋巴结中Th1、Th2和Th17免疫反应的平衡。此外还发现,HUC-MSCs可通过抑制中性粒细胞功能及下调浆细胞样DC分泌的I型IFN来抑制银屑病的严重程度和发展。

2.2 人脐带血来源的间充质干细胞

人脐血来源的间充质干细胞(human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells, HUCB-MSCs)可通过分泌抗炎因子起到免疫抑制作用^[25]。Attia等^[26]用HUCB-MSCs治疗IMQ诱导的银屑病大鼠,建模第6天,行皮损边缘皮下注射HUCB-MSCs注射,治疗后症状、炎症递质的高表达以及以CD4⁺T淋巴细胞、CD8⁺T淋巴细胞为主的免疫细胞浸润均得到缓解。Lee等^[17]用HUCB-MSCs预处理小鼠后用IL-23诱导小鼠银屑病皮炎发现,HUCB-MSCs可以使促炎因子(IL-6、IL-17、TNF- α)和趋化因子表达减少,阻止皮损处免疫细胞浸润,抑制IL-23诱导的促炎基因在皮肤中的表达来预防银屑病皮炎发生。此外,在IL-23应用的第7、13天再次皮下注射HUCB-MSCs,皮炎症状及组织病理学改变明显好转,炎症因子、趋化因子及免疫细胞浸润进一步减少,淋巴结和脾脏中引流的Th17细胞数量也明显减少,表明HUCB-MSCs可以治疗进展中的银屑病。机制研究提示,HUCB-MSCs可以抑制DC成熟,并直接或间接调节DC功能,调节CD4⁺T淋巴细胞增殖分化和诱导Treg细胞的分化。

2.3 其他源性的间充质干细胞

脂肪间充质干细胞(adipose-derived mesenchymal stem cells, AD-MSCs)取材方便,可以最大限度地减少免疫排斥反应^[27],更早地阻断T淋巴细胞的激活过程^[28]。Shi等^[29]对IMQ诱导的银屑病小鼠在第1、4天皮下注射AD-MSCs,治疗后小鼠皮损及组织学症状改善,皮损中氧化促炎因子ROS减少,PASI降低。机制研究提示,AD-MSCs可能是通过减少ROS,进一步降低促炎因子(IL-6、IL-17)的mRNA表达水平,减少CD45⁺细胞浸润来达到治疗目的。Imai等^[30]探讨了人羊膜间充质干细胞(human amnion-derived mesenchymal stem cells, HA-MSCs)对IMQ诱导的银屑病小鼠(耳部皮损)治疗的有效性,在第0、3天静脉注射HA-MSCs,治疗后小鼠耳肿胀明显减轻,组织病理学提示,棘层增厚和中性粒细胞浸润明显减轻,IL-17A、IL-22和趋化因子配体-1(CXCL1)的表达显著降低。进一步研究表明, $\gamma\delta$ -low T细胞是产生IL-17A/IL-22的主要来源,驱动银屑病的发生,HA-MSCs降低了IL-17A、IL-22生成,同时其调节的微环境也显著减轻了KC对促炎因子的反应。Kim等^[31]评估了人胚胎干细胞来源的间充质干细胞(human embryonic stem cell-derived mesenchymal stem cells, HE-MSCs)在免疫介导的炎

性皮肤病中治疗潜力,在第2、4天对银屑病小鼠进行 HE-MSCs 皮下注射。治疗后皮炎症状及组织病理学特征显著改善,机制研究发现,HE-MSCs 治疗后小鼠血清和皮损中介导银屑病发生发展的 Th1 细胞因子 (TNF- α 、IFN- γ 等) 和 Th17 细胞因子 (IL-17A 和 IL-23) 的表达被抑制 (表 1)。

Kim 等^[32] 研究发现扁桃体来源的间充质干细胞 (tonsil-derived mesenchymal stem cells, T-MSCs) 通过调节程序性死亡受体-1/程序性死亡-配体 1 (PD1/PD-L1) 途径抑制 Th17 介导的自身免疫反应,从而缓解银屑病小鼠症状。研究者发现在无刺激诱导的情况下 T-MSCs 较其他 MSCs 高表达和分泌 PD-L1, PD-1/PD-L1 途径在各种感染、自身免疫和癌症模型小鼠的 T 细胞调节中起重要作用。T-MSCs 分泌的 IFN- β 上调了 T 淋巴细胞上 PD-1 的表达,增强了其与 PD-L1 的结合,通过细胞间直接接触和旁分泌效应抑制了 Th17 分化,从而抑制了 Th17 介导的免疫反应。同时, T-MSCs 治疗后,银屑病发生发展相关基因 IL-23, TNF- α , IFN- γ , IL-17 等表达显著降低,介导 Th17 反应的免疫细胞浸润也显著降低。Sah 等^[19] 探究了细胞外超氧化物歧化酶-3 (SOD3) 转导的异基因 MSCs 作为银屑病新疗法的可行性,在 IMQ 应用的-1天和第6天,分别皮下注射 SOD3 转导的 MSCs 和普通 MSCs。治疗后发现上述两组银屑病小鼠的皮损、鳞屑、表皮厚度、炎症因子及单核细胞浸润均显著改善,且 SOD3 转导的 MSCs 治疗组效果更为显著。进一步研究提示, SOD3 转导的 MSCs 可以通过负性调节 Toll 样受体 7、丝裂原活化蛋白激酶和 NF- κ B 通路有效抑制银屑病的发生,且通过负性调节 JAK-STAT 通路,抑制中性粒细胞和 DC 在皮肤、脾脏和淋巴结中的募集。同时,上调环磷酸腺苷 (cAMP) 水平, cAMP 通过抑制促炎因子 (如 TNF- α 、IL-17 和 IFN- γ) 的释放以及促进 IL-10 的释放来调节 T 淋巴细胞功能和维持免疫内环境稳定,从而抑制疾病进展。

3 MSCs在银屑病患者中的临床应用研究

近年来世界各地陆续发表了关于不同源性的 MSCs 对银屑病治疗的临床报道,共 6 篇,其中 5 篇为个案报道,1 篇为单臂临床实验。

3.1 脂肪来源的间充质干细胞治疗

2021 年,中国 Yao 等^[33] 报告了一项单臂临床实验,7 例中重度银屑病患者 (平均 PASI 为 9.8) 参与研究,最终 3 例患者退出,4 例完成试验,2 例完成了 1 年的随访。在第 0、4、8 周以 0.5×10^6 个细胞/kg 及 2~3 ml/min 的输注率,对患者进行 AD-MSCs 治疗。治疗期间记录了暂时性发热、咽炎、头痛等不良事件,其中发热最为多见,但机制尚不清楚,可能

与 AD-MSCs 制剂的急性输液反应有关^[34]。随访期间 1 例严重不良事件为胃癌,患者在最后一次治疗近 6 个月后的常规体检中诊断为胃癌,于全麻下行腹腔镜胃癌根治术,术后恢复良好,组织病理结果示低分化腺癌,无淋巴转移。短串联重复序列分析表明,该患者胃癌是原发性疾病,不太可能与 AD-MSCs 输注有关。所有接受治疗的患者,从基线到第 12 周, PASI 逐渐下降,最佳改善率为 46%。治疗过程中,患者缓解程度均未达到 PASI 50 或 PASI 75,但在随访期间,2 例患者皮损持续减少,6 个月后就达到了 PASI 50,其中 1 例 PASI 50 维持了近 3 年。

2018 年,Comella 等报告了 1 例男性重度银屑病患者静脉输注脂肪来源的血管基质组分 (stromal vascular fraction, SVF) 的安全性和可行性^[34]。SVF 是脂肪来源的干细胞/MSCs、内皮细胞/祖细胞、周细胞、成纤维细胞等的细胞混合物。患者银屑病史 20 年,期间接受过生物制剂、局部用药、免疫抑制剂和光疗,均无明显改善。接受了 1 次 SVF 溶液静脉输注治疗 ($3 \sim 6$) $\times 10^6$ 个有核细胞。1 个月后, PASI 从基线的 50.4 降至 0.3,随访 1 年未复发。

2016 年,菲律宾 De Jesus 等^[35] 报告了 2 例自体 AD-MSCs 治疗银屑病有效的病例。第 1 例为男性患者,病史近 30 年,银屑病性关节炎病史 8 年。接受过口服、外用药及生物制剂治疗,症状未持续缓解。接受了 2 次 AD-MSCs 输注 [第 0、40 天, (0.5~3.1) $\times 10^6$ 个细胞/kg], 耐受良好,随访 1 年无不良反应。第 1 次治疗 40 d 后, PASI 由基线 21.6 降为 8.9,但关节疼痛、指甲状况和膝盖肿胀无变化。随访中 PASI 降低持续到第 157 天,关节痛仍存在,遂于 AD-MSCs 治疗 10 个月后接受依那西普治疗,皮损及关节肿痛有显著改善。1 个月后又接受了英夫利昔单抗治疗,临床症状进一步改善。AD-MSCs 治疗 2 年后感染肺结核,银屑病和关节炎复发。第 2 例为女性患者,银屑病史近 10 年,伴甲亢,定期服用甲氨蝶呤,辅以糖皮质激素治疗银屑病,为期 5 年。接受了 3 次 AD-MSCs 输注 [第 0、30、71 天, (0.5~3.1) $\times 10^6$ 个细胞/kg], 第 3 次输注后 PASI 从 24.0 降至 8.3,随访 1 年无不良反应,皮损改善持续了 292 d,银屑病复发。

3.2 脐带来源的间充质干细胞治疗

2021 年韩国 Ahn 等^[36] 报告微小处理脐带间充质干细胞 (minimally manipulated umbilical cord-derived mesenchymal stem cells, MM-UC-MSCs) 治疗 1 例银屑病。患者男,病史 25 年,接受了中药、激光和药物治疗,疗效欠佳。基线 PASI 为 9.9,皮肤病生活质量指数 (dermatology life quality index, DLQI) 为 27。以 1 周为间隔接受 3 轮治疗,第 1 轮,静脉 (110 ml) 和局部 (每只手和手腕 4 ml, 每只耳朵 1

表1 不同源性MSCs治疗银屑病皮炎动物实验基本信息

作者	国家	发表年份	动物	疾病模型	MSCs 类型	治疗组小鼠 MSCs 输注剂量	输注时间	输注方式	治疗效果	机制研究
Lin 等 ^[22]	中国	2022	6~8 周龄 雄性 BALB/c 小鼠	5%IMQ 外用 + IL-12 (10 ng) 皮下注射 诱导 7 d 小鼠模型	HUC-MSCs	① 1×10 ⁷ 个 细胞/kg; ② 2×10 ⁷ 个 细胞/kg; ③ 4×10 ⁷ 个 细胞/kg; ④ 新鲜 hUC-MSCs 2×10 ⁷ 个 细胞/kg	造模前	尾静脉 注射	① 银屑病症状 (红斑、鳞屑和表皮增厚) 好转, PASI 降低; ② 组织病理学: 表皮增厚、微脓肿、棘层增厚明显改善, 红细胞外渗、炎性细胞浸润程度显著降低	① HUC-MSCs 降低了 IL-36 表达; ② HUC-MSCs 抑制了 Th17 细胞和 IL-23/IL-17 轴相关的 TNF-α、IFN-γ、IL17 和 IL-23 的生成
Attia 等 ^[26]	埃及	2021	雄性成年 大白鼠	5%IMQ 外用诱导 12 d 大鼠模型	HUCB-MSCs	2×10 ⁶ 个 细胞	IMQ 应用的第 6 天	皮下 注射	① 皮损消失, 表皮厚度恢复正常, 毛发再生良好; ② 组织病理学: 表皮厚度均匀、基膜完整、真皮内新生血管减少、炎性细胞浸润减少; ③ 透射电镜: 基底层细胞呈柱状, 细胞突起通过桥粒紧密连接, 并通过半桥粒与基底膜相连	HUCB-MSCs 主要抑制 淋巴免疫细胞 (CD4 ⁺ 及 CD8 ⁺ T 细胞) 的浸润
王晓 宇等 ^[23]	中国	2021	8~10 周龄 雌性 C57BL/6 小鼠	5%IMQ 外用诱导 6 d 小鼠模型	HUC-MSCs	1.5 × 10 ⁶ 个 细胞/次	IMQ 应用的第 1 和第 4 天	尾静脉 注射	① 小鼠银屑病发病晚, 皮损较对照组轻, PASI 降低; ② 组织病理学: 皮肤增厚、角化过度 and 角化不全显著减轻, 浸润的炎性细胞减少	HUC-MSCs 降低了 Th17 细胞亚群比例, 减少了 TNF-α 生成
Chen 等 ^[24]	中国	2019	8 周龄 雌性 BALB/c 小鼠	5%IMQ 外用诱导 6 d 小鼠模型	UC-MSCs	1×10 ⁶ 个 细胞	停用 IMQ 的第 1 天	尾静脉 注射	① 小鼠银屑病症状改善, PASI 降低, 角蛋白 16 降低, 表皮紊乱正常化; ② 皮损处 T 淋巴细胞、中性粒细胞等浸润显著减轻, 促炎因子 (IL-17、IL-23、IL-6) 和 KC 分化标记物水平降低, 抗炎因子 IL-10 升高; ③ 小鼠脾脏和淋巴结中引流的 Th1 和 Th17 细胞的百分比降低, Th2 细胞增加	UC-MSCs 可通过抑制中性粒细胞功能及下调浆细胞样树突状细胞分泌 IFN-I
Lee 等 ^[27]	韩国	2017	8~12 周龄 C57/BL6 雄性小鼠	IL-23 (500 ng/20 μl) 隔日 1 次 皮下注射 诱导 15 d 小鼠模型	HUCB-MSCs	2×10 ⁶ 个 细胞/次	IL-23 应用的第 -1 天、第 7 天和 第 13 天	皮下 注射	① 皮炎症状受到抑制, 促炎细胞因子 (IL-6、IL-17、TNF-α) 和趋化因子表达减少; ② 组织病理学: 表皮厚度减少、免疫细胞、促炎因子及趋化因子的基因表达被抑制; ③ 淋巴结和脾脏中引流的 Th17 细胞数量减少	HUCB-MSCs 可以抑制 DC 成熟及通过直接调节或间接调节 DC 功能从而调节 CD4 ⁺ T 细胞增殖和分化、诱导 Treg 细胞的分化
Shi 等 ^[29]	中国	2021	8~10 周龄 C57BL/6 雄性小鼠	5%IMQ 诱导 7 d 小鼠模型	HAD-MSCs	1×10 ⁶ 个 细胞/次	IMQ 应用的第 1 天和 第 4 天	皮下 注射	① 小鼠红斑、鳞屑、瘙痒改善, PASI 显著降低; ② 组织病理学: 表皮增厚明显减少	AD-MSCs 可能通过减少 ROS, 进一步使促炎因子 (IL-6、IL-17) 的 mRNA 表达水平降低, CD45 ⁺ 细胞浸润减少
Imai 等 ^[30]	日本	2019	-	IMQ 诱导 5 d 小鼠模型	HA-MSCs		IMQ 应用的第 0 天和 第 3 天	静脉 注射	① 小鼠耳肿胀明显减轻; ② 组织病理学: 表皮棘层增厚和中性粒细胞浸润明显减轻; ③ 皮损处 IL-17A、IL-22 和 CXCL1 的表达显著降低	HA-MSCs 降低了 IL-17A、IL-22 生成, 同时其调节的微环境也显著减轻了 KC 对促炎因子的反应
Kim 等 ^[31]	韩国	2019	8 周龄 雌性 C57BL/6 小鼠	5%IMQ 诱导 6 d 小鼠模型	HE-MSCs	2.5×10 ⁶ 个 细胞/次	IMQ 应用的第 2 天和 第 4 天	皮下 注射	① 小鼠红斑、鳞屑和皮肤增厚的症状显著缓解; ② 炎性细胞浸润、角化不全和角化过度等组织病理学特征也显著改善	HE-MSCs 治疗后介导银屑病发生发展相关的 Th1 细胞因子 (TNF-α、IFN-γ 等) 和 Th17 细胞因子 (IL-17A 和 IL-23) 的基因表达被抑制

续表

作者	国家	发表年份	动物	疾病模型	MSCs 类型	治疗组小鼠 MSCs 输注剂量	输注时间	输注方式	治疗效果	治疗效果
Kim 等 ^[32]	韩国	2018	8 周龄 C57BL/6 雌性小鼠	5%IMQ 诱导 6 d 小鼠模型	T-MSCs	1×10 ⁶ 个细胞/次	IMQ 应用的第 1 天和第 3 天	尾静脉注射	①小鼠红斑、鳞屑和皮肤增厚显著缓解；②组织病理学：角化过度 and 角化不全等银屑病特征性变化明显减轻；③银屑病发生发展相关基因 IL-23, TNF- α , IFN- γ , IL-17 等表达显著降低，介导 Th17 反应的免疫细胞浸润也显著降低	① T-MSCs 衍生的 PD-L1 通过细胞间直接接触和旁分泌效应抑制了 Th17 分化；② T-MSCs 分泌的 IFN- β 上调了 T 淋巴细胞上 PD-1 的表达，增强了其与 PD-L1 的结合
Sah 等 ^[19]	韩国	2016	8 周龄 C57BL/6 小鼠	5%IMQ 诱导 12 d 小鼠模型	SOD3 转导的 MSCs、普通 MSCs	2×10 ⁶ 个细胞/次	IMQ 应用前 1 天和第 6 天	皮下注射	①银屑病小鼠红斑、鳞屑和增厚均显著减少；②组织病理学：表皮厚度和单核细胞浸润均减少	① SOD3 转导的 MSCs 可以通过负性调节 Toll 样受体 7、丝裂原活化蛋白激酶和 NF- κ B 通路有效抑制银屑病的发生；②通过负性调节 JAK-STAT 通路，抑制中性粒细胞和 DC 在皮肤、脾脏和淋巴结中的募集；③上调 cAMP 水平，cAMP 通过抑制促炎症因子（如 TNF- α 、IL-17 和 IFN- γ ）的释放以及促进 IL-10 的释放来调节 T 细胞功能和维持免疫内环境稳定

ml, 面部 2 ml) 分别注射含有 MM-UC-MSCs 的溶液, 第 2、3 轮仅为局部注射。在第 1 轮治疗后的第 7 天, 患者双手及手腕周围的红斑略减少, 瘙痒略减轻, 鳞屑脱落略增加。第 1 轮治疗后 122 d, 手或手腕红斑几乎全部消失, 耳部红斑显著减少。PASI 和 DLQI 分别从 9.9 降至 1.7 和 27 降至 3。随访 5 个月, 皮损基本清除, 未复发, 无不良反应。

2016 年, 中国 Chen 等^[37] 报告了 2 例静脉输注 HUC-MSCs 治疗银屑病患者。第 1 例患者为男性, 病史 12 年, 新诊断为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (IV 期), 进行了 3 个周期的标准淋巴瘤化疗和 2 次自体造血干细胞移植。在第 2 次造血干细胞移植后银屑病皮损明显减少, 但在 6 周内出现新发皮损, 且第 2 次移植后, 患者反复感染, 持续发热 38℃ 左右, 全血细胞计数不稳定。感染控制后, 给予了 1 次 HUC-MSCs (1×10⁶ kg) 注射以支持移植。6 个月后, 淋巴瘤完全缓解, 银屑病显著缓解, 在 12 个月内恢复正常, 随访近 5 年, 病情稳定, 无淋巴瘤或银屑病复发。第 2 例患者为女性, 病史 18 年, 秋冬季节皮损加重, 局部用药可缓解, 反复发作。以 1 周为间隔进行了 3 次 HUC-MSCs (每次 1×10⁶kg) 输注, 皮损消退, 3 个月后, 又进行了 2 次 HUC-MSCs 输注作为巩固治疗, 随访 4 年未复发。

3.3 其他来源的间充质干细胞治疗

2020 年, 美国 Wang 等^[38] 报告了 1 例反复注射

同种异体人牙龈间充质干细胞 (gingival mesenchymal stem cells, G-MSCs) 治疗的银屑病患者安全性和疗效的研究。患者男, 重度斑块型银屑病史 5 年, 接受过多种局部或全身治疗, 但疗效有限。因此接受了 G-MSCs 治疗, 第 1 周连续注射 2 次 G-MSCs (每次 1×10⁶kg), 注射后观察到斑块逐渐清除, 且未出现不良反应, 5 周后, 在 7 d 时间内给患者再次输注 3 次 G-MSCs, 最后一次注射 1 周后, 银屑病皮损完全清除, 随访 3 年病情稳定未复发。

4 小结和展望

体内外研究表明, MSCs 治疗的优势可能在于减少疾病复发频率、拥有更长的疾病缓解期, 临床应用以 AD-MSCs 或 HUC-MSCs 为主, 以静脉注射和皮下注射为主要给药方式, 有效率高, 疗效相对较持久。静脉给药时最常见的不良反应为一过性发热, 此外尚未发现严重不良反应。因此基于 MSCs 的细胞疗法可能成为常规治疗或生物制剂治疗不敏感的银屑病患者治疗的一种新思路。但 MSCs 具有干细胞特性, 且多为细胞悬液制剂, 因此在临床应用中存在如移植抗宿主病、成瘤性、肺栓塞、局部皮肤反应等潜在风险^[39,40], 在临床应用中需对其供体组织来源、纯度、制备工艺等进行严格的评估和核查。目前关于 MSCs 治疗的长期安全性数据和治疗结果较少, 局部或静脉注射给药剂量、间隔、频率无标准化方案, 未来仍需大量临床数据进一步优化完善相关治疗方案。

当前研究发现, MSCs 可通过特异性地抑制免疫细胞活性及其分泌、调节其功能并减弱其对炎症触发因子的一系列反应来治疗银屑病, 且 MSCs 治疗后, 银屑病有较长的缓解期, 但均未表明 MSCs 如何在体内分布及保持其作用的持久性。因此, 未来的研究应关注 MSCs 对各种生理条件的反应性, 进一步探究 MSCs 进入人体后的分布和持续性作用, 以更好地阐明 MSCs 治疗的安全性和有效性。

【参考文献】

- [1] Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence [J]. *J Invest Dermatol*, 2013, 133(2):377-385.
- [2] Chang W, Liang N, Cao Y, et al. The effects of human dermal-derived mesenchymal stem cells on the keratinocyte proliferation and apoptosis in psoriasis [J]. *Exp Dermatol*, 2021, 30(7):943-950.
- [3] Yang XH, Sladek TL, Liu X, et al. Reconstitution of caspase 3 sensitizes MCF-7 breast cancer cells to doxorubicin- and etoposide-induced apoptosis [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(1):348-354.
- [4] Beer L, Kalinina P, Köcher M, et al. miR-155 contributes to normal keratinocyte differentiation and is upregulated in the epidermis of psoriatic skin lesions [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9288.
- [5] Wang F, Hou R, Li J, et al. Psoriatic Serum Induce an Abnormal Inflammatory Phenotype and a Decreased Immunosuppressive Function of Mesenchymal Stem Cells [J]. *Int J Stem Cells*, 2022, 15(2):155-163.
- [6] Li J, Liu Y, Cao Y, et al. Inhibition of miR-155 attenuates CD14(+) monocyte-mediated inflammatory response and oxidative stress in psoriasis through TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway [J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2022, 15:193-201.
- [7] Cannavò SP, Riso G, Casciaro M, et al. Oxidative stress involvement in psoriasis: a systematic review [J]. *Free Radic Res*, 2019, 53(8):829-840.
- [8] Al-Ghadban S, Bunnell BA. Adipose tissue-derived stem cells: immunomodulatory effects and therapeutic potential [J]. *Physiology (Bethesda)*, 2020, 35(2):125-133.
- [9] Najj A, Eitoku M, Favier B, et al. Biological functions of mesenchymal stem cells and clinical implications [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(17):3323-3348.
- [10] Hass R, Kasper C, Böhm S, et al. Different populations and sources of human mesenchymal stem cells (MSC): A comparison of adult and neonatal tissue-derived MSC [J]. *Cell Commun Signal*, 2011, 9:12.
- [11] Friedenstien AJ, Chailakhjan RK, Lalykina KS. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells [J]. *Cell Tissue Kinet*, 1970, 3(4):393-403.
- [12] Andrzejewska A, Lukomska B, Janowski M. Concise review: mesenchymal stem cells: From roots to boost [J]. *Stem Cells*, 2019, 37(7):855-864.
- [13] Damayanti RH, Rusdiana T, Wathoni N. Mesenchymal stem cell secretome for dermatology application: A review [J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2021, 14:1401-1412.
- [14] Witwer KW, Van Balkom BWM, Bruno S, et al. Defining mesenchymal stromal cell (MSC)-derived small extracellular vesicles for therapeutic applications [J]. *J Extracell Vesicles*, 2019, 8(1):1609206.
- [15] Zhang B, Yeo RWY, Lai RC, et al. Mesenchymal stromal cell exosome-enhanced regulatory T-cell production through an antigen-presenting cell-mediated pathway [J]. *Cytotherapy*, 2018, 20(5):687-696.
- [16] Zhang B, Yin Y, Lai RC, et al. Mesenchymal stem cells secrete immunologically active exosomes [J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23(11):1233-1244.
- [17] Lee YS, Sah SK, Lee JH, et al. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells ameliorate psoriasis-like skin inflammation in mice [J]. *Biochem Biophys Res*, 2017, 9:281-288.
- [18] Ghannam S, Pène J, Moquet-Torcy G, et al. Mesenchymal stem cells inhibit human Th17 cell differentiation and function and induce a T regulatory cell phenotype [J]. *J Immunol*, 2010, 185(1):302-312.
- [19] Sah SK, Park KH, Yun CO, et al. Effects of human mesenchymal stem cells transduced with superoxide dismutase on imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2016, 24(5):233-248.
- [20] Huaman O, Bahamonde J, Cahuascano B, et al. Immunomodulatory and immunogenic properties of mesenchymal stem cells derived from bovine fetal bone marrow and adipose tissue [J]. *Res Vet Sci*, 2019, 124:212-222.
- [21] Halm D, Leibig N, Martens J, et al. Direct comparison of the immunogenicity of major histocompatibility complex-I and -II deficient mesenchymal stem cells in vivo [J]. *Biol Chem*, 2021, 402(6):693-702.
- [22] Lin Y, Wang H, Jiang C, et al. Effects of different concentrations of human umbilical cord mesenchymal stem cells to ameliorate psoriasis-like skin lesions in BALB/c mice [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(2):86.
- [23] 王晓宇, 王文慧, 戴慧, 等. 人脐带间充质干细胞对咪喹莫特诱导的银屑病样皮炎小鼠模型的治疗作用 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2021, 54(6):485-492.
- [24] Chen M, Peng J, Xie Q, et al. Mesenchymal stem cells alleviate moderate-to-severe psoriasis by reducing the production of type I interferon (IFN-I) by plasmacytoid dendritic cells (pDCs) [J]. *Stem Cells Int*, 2019, 2019:6961052.
- [25] Kim YJ, Ahn HJ, Lee SH, et al. Effects of conditioned media from human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in the skin immune response [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131:110789.
- [26] Attia SS, Rafla M, El-Nefiawy NE, et al. A potential role of mesenchymal stem cells derived from human umbilical cord blood in ameliorating psoriasis-like skin lesion in the rats [J]. *Folia Morphol (Warsz)*, 2021, 81(3): 614-631
- [27] Tan K, Zheng K, Li D, et al. Impact of adipose tissue or umbilical cord derived mesenchymal stem cells on the immunogenicity of human cord blood derived endothelial progenitor cells [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5):e0178624.
- [28] Ribeiro A, Laranjeira P, Mendes S, et al. Mesenchymal stem cells from umbilical cord matrix, adipose tissue and bone marrow exhibit different capability to suppress peripheral blood B, natural killer and T cells [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2013, 4(5):125.
- [29] Shi F, Guo LC, Zhu WD, et al. Human adipose tissue-derived MSCs improve psoriasis-like skin inflammation in mice by negatively regulating ROS [J]. *J Dermatolog Treat*, 2022, 33(4):2129-2136.
- [30] Imai Y, Yamahara K, Hamada A, et al. Human amnion-derived mesenchymal stem cells ameliorate imiquimod-induced psoriasisform dermatitis in mice [J]. *J Dermatol*, 2019, 46(3):276-278.
- [31] Kim CH, Lim CY, Lee JH, et al. Human embryonic stem cells-derived mesenchymal stem cells reduce the symptom of psoriasis in imiquimod-induced skin model [J]. *Tissue Eng Regen Med*, 2019, 16(1):93-102.

(下转第179页)

