

· 学术动态 ·

间充质干细胞治疗炎症性皮肤病：临床应用进展

游嘉 摘译 王征旭 审校

现代社会工业化的飞速发展，使二氧化碳产物和各种排放的气体增加，引起各种形式的空气污染以及高过敏原环境，导致炎症性皮肤病（如特应性皮炎和银屑病）发病率日益升高。然而迄今为止却无治愈的方法。间充质干细胞（mesenchymal stem cells, MSCs）因具有独特的免疫调节特性有望成为治疗各种炎症性疾病的“工具”。最近的临床研究表明，MSCs 对于炎症性皮肤病具有良好的安全性和有效性。

MSCs 的免疫调节性，包括在各种炎症条件下的免疫耐受，最初发现骨髓来源的间充质干细胞在 T 淋巴细胞的增殖中起到很强的抑制作用。MSCs 可通过细胞与细胞之间的直接接触或分泌免疫调节递质的旁分泌 2 种方式来影响先天和应激性免疫细胞，包括 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、树突状细胞和自然杀伤细胞的增殖、募集、功能以及凋亡，从而发挥其免疫调节作用。因此，MSCs 被广泛应用于炎症介导的疾病治疗。

MSCs 在皮肤病治疗中，虽然始于细胞替代治疗皮肤缺陷和伤口愈合这一概念，但最近的证据表明 MSCs 介导的免疫调节可以有效的应用于炎症性皮肤病的治疗中。MSCs 可通过改变微环境起到免疫调节作用，与各

种皮肤病的炎症微环境的免疫应答之间相互作用，特异性的靶向疾病进展中的免疫细胞，以减弱他们对炎症性触发物的反应。此外，MSCs 可产生大量的抗炎性细胞因子，抑制炎症引起的过度免疫应答，保护相邻组织。目前，MSCs 疗法在炎症性皮肤病的各种临床前模型研究中均得到了良好的结果，包括特应性皮炎（atopic dermatitis, AD）、银屑病、系统性硬皮病（systemic sclerosis, SSc）、系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus, SLE）和自身免疫性疾病引起的皮肤损伤，如移植宿主病（graft-versus-host disease, GVHD）。很多临床注册实验正在进行中，已有报道 MSCs 在这些疾病的治疗中是安全、有效（表 1）。

MSCs 细胞治疗炎症性皮肤病安全性和有效性在大多数 I 期临床试验中得以证实，但这仅仅是对 MSCs 在炎症性皮肤病治疗研究中的一个起步，对于增强 MSCs 的效应，追踪输入的 MSCs 在到体内的轨迹，提高其在体内的持续存活时间以及优化输入剂量、时间、频率等这一系列问题有待进一步研究。

[From Int J Mol Sci, 2017, 18(2): doi:10.3390/ijms18020244]

表1 MSCs在炎症性皮肤病的临床应用

疾病类型	试验阶段	入组人数	随访时间	MSC来源	疗效
中重度AD (NCT01927005)	临床I,IIa期	7例成人 27例成人	4~12周	AlbUCB	6/11 (55%); EASI 50 在高剂量治疗组
中重度银屑病 (NCT02491658)	个案报道	2例成人	4~5年	AlbUCB	2/2 CR; 无不良反应
银屑病	个案报道	1例成人	292 d	AlloAT	PASI下降
难治性SLE (NCT00698191)	预实验	15例成人	(17.2±9.5)个月	AlloBM	SLEDAI下降; 皮损缓解
SLE	个案报道	2例成人	14周	AlloBM	无临床效果
难治性活跃性SLE (NCT01741857)	多中心临床研究	40例成人	1年	AlloUC	6个月后37/40 (92.5%)存活 7/40(17.5%)复发
难治性SLE (NCT00698191)	个案报道	4例成人	12~18个月	AlloBM	痊愈
中重度SSc	个案报道	5例成人	4~44个月	AlloBM	2/5(40%) MRSS好转
中重度SSc	个案报道	1例成人	6个月	AlloBM	明显改善
SSc	个案报道	6例成人	1年	AutoAT (w/HA)	4/6: 明显改善; 1/5 缓解; 无相关并发症
GVHD	临床II期	30例成人 25例儿童	60个月	AlloBM	30/55(54.5%)CR 9/55(16.4%) PR
GVHD	开放实验	12例儿童	2年	AlloBM	7/12(58.3%) CR 2/12 (16.7%) PR
GVHD(NCT00447460)	临床I/II期	10例成人 8例成人	3 d -1年	AlloBM	1/10 CR, 6/10 PR 1/8 CR, 3/8 PR
GVHD	个案报道	4例成人	4.6 -23个月	AlloBM	逐渐改善

EASI: 湿疹面积与严重度指数; PASI: 银屑病面积与严重度指数; SLEDAI: 系统性红斑狼疮疾病活动指数; MRSS: 改善皮肤厚度分数; CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; Allo: 同种基因; Auto: 自体; BM: 骨髓; UC: 脐带; AT: 脂肪组织; HA: 透明质酸; UCB: 脐带血