

· 综述 ·

间充质干细胞治疗银屑病的基础及临床新进展

吴静雯^{1,2}, 高静^{3,4}, 黄聪^{1,2}, 钟伟龙^{1,2}, 于波^{1,2}, 沈长兵^{1,2}

[摘要] 银屑病是由多因素导致的慢性炎症性皮肤病,其发病涉及基因遗传、免疫调节、环境因素刺激等多个方面。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一类能够自我更新、体外扩增、多向分化的多能干细胞,具有低免疫原性、免疫调节和抗炎等特性,在体内具有迁移和旁分泌作用。MSCs可通过调节免疫细胞的数量和功能、炎症因子的分泌水平等多个方面发挥对银屑病的治疗作用。近年来,研究者广泛探讨 MSCs 在银屑病治疗中的作用机制,并开展了多项 MSCs 治疗银屑病的有效性和安全性的临床试验研究,取得了较大进展。本文对近年来 MSCs 治疗银屑病的基础研究和临床应用最新进展进行综述。

[关键词] 间充质干细胞;银屑病;基础研究;临床应用;进展

[中图分类号] R 758.63 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-7089(2024)06-0690-06

[DOI] 10.13735/j.cjdv.1001-7089.202304011

Basic and Clinical Progress of Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of PsoriasisWU Jingwen^{1,2}, GAO Jing^{3,4}, HUANG Cong^{1,2}, ZHONG Weilong^{1,2}, YU Bo^{1,2}, SHEN Changbing^{1,2}

(1. Department of Dermatology, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, China; 2. Institute of Dermatology, Peking University and Hong Kong University of Science and Technology Medical Center, Shenzhen 518036, China; 3. Department of Dermatology, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, China; 4. Anhui Provincial Institute of Translational Medicine, Hefei 230032, China)

[Corresponding author] SHEN Changbing, E-mail: cambridge2008@126.com

[Abstract] Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease caused by multiple factors, including genetic inheritance, immune regulation and environmental stimulus. Mesenchymal stem cells (MSCs) are multipotential stem cells with the characteristics of self-renewal, expansion *in vitro* and multidirectional differentiation, which have properties of low immunogenicity, immunomodulatory and anti-inflammatory, as well as migration and paracrine effects *in vivo*. Studies have found that MSCs play a role in the treatment of psoriasis by regulating the number and function of immune cells and the secretion level of inflammatory factors. In recent years, researchers have extensively studied the mechanism of MSCs in the treatment of psoriasis, and carried out a number of clinical trials on the efficacy and safety of MSCs for the treatment of psoriasis, and great progress has been achieved. Here, we reviewed the latest progress

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82203916);深圳市科技计划项目(JCYJ20220531094008019);北京大学深圳医院科研项目(LCYJ2021001)

[作者单位] 1. 北京大学深圳医院皮肤性病科,广东 深圳 518036;2. 深圳北京大学-香港科技大学医学中心皮肤病研究所,广东 深圳 518036;3. 安徽医科大学第二附属医院皮肤与性病科,安徽 合肥 230601;4. 安徽省转化医学研究院,安徽 合肥 230032

[通信作者] 沈长兵, E-mail: cambridge2008@126.com

in basic research and clinical application of MSCs in the treatment of psoriasis in recent years.

[Key words] Mesenchymal stem cells; Psoriasis; Basic research; Clinical application; Progress

银屑病作为一种慢性、复发性、炎症性皮肤病,给患者带来了生理、心理、经济等方面的多重负担,一直被人们广为研究。世界范围内银屑病的患病率为0.09%~11%^[1]。银屑病尚无根治的方法,且常伴发心血管疾病、代谢性疾病和肿瘤等重大疾病,严重影响患者的身心健康。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)广泛存在于包括骨髓、脂肪、牙龈、脐带、胎盘等多种组织,在体内能够迁移和发挥旁分泌作用,具有免疫调节和抗炎等功能^[2]。体外实验和临床试验揭示干细胞治疗疾病的巨大潜能^[3-4]。近年来,研究者深入探索了MSCs治疗银屑病的可能作用机制,并开展了MSCs治疗银屑病的临床试验,取得了较大进展。本文对MSCs治疗银屑病的基础研究和临床应用最新进展进行综述。

1 MSCs治疗银屑病的基础研究新进展

1.1 MSCs对辅助性T细胞17(Th17)/调节性T细胞(Treg)平衡的调节作用 在银屑病疾病进程中, Th17/Treg失衡是导致银屑病免疫功能紊乱的关键环节^[5]。MSCs对Th17/Treg平衡具有强大的调节作用,能抑制树突状细胞(DCs)抗原的呈递,促进T细胞向Treg细胞分化,导致Th17/Treg比例下降^[6]。皮肤MSCs原代培养的适宜技术逐渐被开发和应用^[7],Jiao等^[8]将正常皮肤组织和银屑病患者皮损组织真皮间充质干细胞(dermal mesenchymal stromal cells, DMSCs)分别与CD3⁺T细胞进行共培养,发现正常皮肤组织DMSCs降低Th17/Treg比例和增强Treg细胞对效应T细胞的免疫抑制作用。因而, MSCs可能通过调节Th17/Treg平衡而影响银屑病的发生和发展。

1.2 正常皮肤和银屑病皮损来源MSCs的生物学作用 研究发现,健康供体皮肤来源MSCs(H-MSCs)与银屑病患者皮损来源MSCs(PsO-MSCs)共培养后,炎症细胞因子水平在共培养的PsO-MSCs中显著低于单独培养的PsO-MSCs^[9],表明H-MSCs对PsO-MSCs产生“积极”影响,将PsO-MSCs的炎症特征推向生理模式。在另一项研究中,将正常H-MSCs和PsO-MSCs分别与角质形成细胞进行共培养后,发现PsO-MSCs比H-MSCs更能刺激角质形成细胞的增殖,PsO-MSCs组角质形成细胞的凋亡率和Caspase-3蛋白表达水平均低于H-MSCs组^[10];

此外,PsO-MSCs组共培养液中炎症细胞因子的含量明显高于H-MSCs组。该项研究表明,PsO-MSCs比H-MSCs更能刺激角质形成细胞增殖和促炎细胞因子的分泌,但对细胞凋亡的促进作用较弱。

1.3 MSCs外泌体的免疫调节作用 MSCs衍生的细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs),包括外泌体(exosomes, Exo)和微泡(microvesicle, MV),在细胞间信号传导和物质传递中发挥作用。Rodrigues等^[11]发现,脐血(umbilical cord blood, UCB)单个核细胞来源的小细胞外囊泡(UCB-MNC-sEVs)降低了银屑病皮肤3D模型的炎症水平和银屑病标志物的表达,可预防或显著地逆转银屑病样小鼠表皮的棘层增厚,以及增加皮肤中Treg细胞的数量。Zhang等^[12]发现,IFN- γ 刺激人脐带间充质干细胞(hUC-MSCs)衍生的小细胞外囊泡(small extracellular vesicles, sEVs)(IFN γ -sEVs)可以减轻银屑病症状,降低炎症因子在脾脏和皮肤病变中富集。皮下注射EVs可降低皮肤病变中TNF- α 、IL-17、TSLP等炎症细胞因子和IgE水平^[13]通过向银屑病小鼠模型皮损中注射人脐带MSCs-Exo(hUC-MSCs-Exo),可降低银屑病皮损面积和严重程度指数(psoriasis area and severity index, PASI)评分,抑制表皮增生和皮损中STAT3的磷酸化,降低IL-17、IL-23和趋化因子C-C-基序配体20(CCL20)的表达水平^[14]。此外,在银屑病样小鼠模型皮损部位局部涂抹MSCs-Exo,皮损中的IL-17和末端补体激活复合物C5b-9的水平显著降低,提示MSCs-Exo可能通过抑制角质层中的补体激活,减少中性粒细胞释放IL-17^[15]。

1.4 基于动物模型的MSCs治疗银屑病的疗效和机制研究

1.4.1 人脐带源性MSCs 研究者采用不同方式使用MSCs处理银屑病样小鼠模型,观察MSCs对银屑病的治疗作用。Lin等^[16]通过尾静脉注射hUC-MSCs治疗银屑病样小鼠模型皮损,发现hUC-MSCs对银屑病样皮损具有明显的治疗作用,且作用强度与hUC-MSCs剂量成正比。Chen等^[17]将hUC-MSCs皮下注射到咪喹莫特(IMQ)诱导的银屑病样小鼠体内,发现hUC-MSCs可显著降低银屑病样皮炎的严重程度,皮下注射200万个hUC-MSCs被认为是最佳的治疗策略。Attia等^[18]比较皮下注射hUC-MSCs

和局部应用传统糖皮质激素霜治疗银屑病的疗效,发现 hUC-MSCs 可以降低疾病的严重程度,表明 hUC-MSCs 可作为一种新的、安全有效的银屑病治疗方法。Ding 等^[19]利用 IMQ 诱导小鼠产生银屑病样炎症,由 IFN- γ 和 TNF- α 等细胞因子启动的脐带源性 MSCs (MSCs-IT) 处理后,表皮厚度明显降低, Ki-67 阳性细胞数量明显减少,表明 MSCs-IT 治疗后 IMQ 诱导的基底角化细胞增殖减少。通过 PASI 评分进行评估, MSC-IT 组的炎症反应几乎完全缓解。

研究者对 hUC-MSCs 治疗银屑病的作用机制进行了探讨,发现了多个可能的作用通路。包括:①hUC-MSCs 通过降低小鼠皮损组织中的趋化因子表达水平,从而预防和治疗银屑病样皮肤炎症^[20];②hUC-MSCs 首先抑制中性粒细胞浸润皮肤,然后下调 pDC 产生的 IFN-I,从而改善银屑病的病情^[21];③hUC-MSCs 调节 IL-6 的水平,延缓银屑病样小鼠模型的皮损形成速度,减轻银屑病样皮损症状,以及加快皮损的恢复速度^[22];④hUC-MSCs 降低银屑病样小鼠血清 TNF- α 、皮损(表皮的厚度及炎症细胞浸润数、PASI 评分)、脾脏 Th17 细胞亚群比例等相关指标的水平,从而减轻银屑病样小鼠皮损的炎症程度。

1.4.2 人羊膜源性 MSCs Imai 等^[23]探讨了人羊膜源性 MSC (human amnion-derived MSCs, hAMSCs) 对银屑病样 (PsD) 小鼠模型的治疗作用,经 hAMSCs 处理后小鼠的耳肿胀程度较对照组明显减轻,对照组小鼠表皮棘层增生和神经元嗜碱性粒细胞浸润表皮,而这些变化在 hAMSCs 处理的小鼠中减弱。IMQ 诱导的皮损经 hAMSCs 处理后,皮损中 $\gamma\delta$ -low T 细胞产生的 IL-17A 和 IL-22 显著减少。此外,在正常人表皮角质形成细胞 (NHEK) 中检测 hAMSC 条件培养基 (hAMSCs-CM) 对趋化因子产生的影响,发现 hAMSCs-CM 显著降低了 NHEK 中 c-干扰素或 TNF- α 诱导的 IL-8 的产生。以上研究结果表明, hAMSCs 抑制了 PsD 小鼠模型皮损的发展,并且 hAMSCs 可缓解角质形成细胞对促炎细胞因子的反应。

1.4.3 人脂肪源性 MSCs Shi 等^[24]探讨人类脂肪组织源性干细胞 (human amnion-derived MSCs, hAD-MSCs) 皮下注射治疗银屑病样小鼠模型皮损的可行性,经 hAD-MSCs 治疗后,银屑病的典型组织学特征得到缓解,脾脏指数、免疫细胞浸润及多种促炎细胞因子的水平降低。同时,该研究还发现 hAD-MSCs 对活性氧 (ROS) 的生成具有抑制作用。此外,

hAD-MSCs 与维生素 E 联合治疗可进一步促进疗效,且对 ROS 的抑制作用更大。该研究的结果表明, hAD-MSCs 可能通过调节 ROS 发挥对银屑病的治疗作用。

1.4.4 人牙龈源性 MSCs 人牙龈源性间充质干细胞 (gingival derived MSCs, G-MSCs) 具有良好的再生、免疫调节和抗炎特性,对神经再生和皮肤疾病具有治疗潜力。G-MSCs 通过细胞接触、产生酶和可溶性细胞因子等方式来抑制 T 细胞的增殖,促进 T 细胞凋亡及增强 Treg 功能^[25]。Ye 等^[26]评价人 G-MSCs 在二维 (2D) 和三维 (3D) 培养条件下对银屑病样小鼠皮肤炎症的作用,发现 2D 和 3D 输注 G-MSCs 可以显著改善银屑病样皮肤炎症,降低 Th1 和 Th17 相关细胞因子的水平,上调脾脏 CD25⁺ CD3⁺ T 细胞百分比,下调脾脏 IL-17⁺ CD3⁺ T 细胞百分比,揭示了 G-MSCs 可能具有治疗银屑病的作用。

1.4.5 人牙髓源性 MSCs Meng 等^[13]开展研究探究肝细胞生长因子 (HGF) 过表达牙髓干细胞 (dental pulp stem cells, DPSCs) [HGF-DPSCs] 对银屑病样小鼠模型皮损的治疗作用。将 DPSCs 与 PBMCs 在适当的刺激下共培养,结果发现过表达 HGF 增强 DPSCs 的免疫调节能力是通过下调 Th1、Th17 细胞和上调 Treg 细胞而实现。研究者采用生理盐水、DPSCs 或 HGF-DPSCs 治疗银屑病样小鼠模型皮损,在 DPSCs 和 HGF-DPSCs 处理下,银屑病样红斑、鳞屑、增厚得到改善。此外, HGF 过表达作用增强,脾脏的重量则减小,且血清中炎症细胞因子的表达水平进一步下调;增强了银屑病皮损中 T-box 转录因子 21、IFN- γ 、视黄酸相关孤儿受体- γ t、IL-17A、IL-17F、IL-23 的下调以及 Foxp3 和 IL-10 的上调。因此, HGF 过表达主要通过减少炎症反应来增强 DPSCs 对银屑病的治疗作用。

1.4.6 人扁桃体源性 MSCs 不同组织来源的 MSCs 在先天性免疫系统和获得性免疫系统中的免疫调节作用逐渐被认识,为免疫性疾病的治疗带来了希望。Kim 等^[27]发现,人腭扁桃体来源的 MSCs (tonsil-derived mesenchymal stem cells, T-MSCs) 衍生的程序性死亡配体 1 (PD-L1) 通过细胞间接触和旁分泌效应能有效抑制 Th17 细胞的分化。实验结果显示, T-MSCs 通过促进 IFN- β 的分泌,增加 T 细胞上 PD-1 的表达水平,进而增强 PD-1 与 PD-L1 的结合。将 T-MSCs 移植到 IMQ 诱导的小鼠银屑病样皮损中,可显著消除疾病症状,该作用主要是通过以 PD-L1 依赖性方式减弱 Th17 反应。该研究结果表

明,T-MSCs 通过其独特的免疫调节特性,在将来有望成为治疗银屑病的新方法之一。

2 MSCs 治疗银屑病的临床应用新进展

在早期,临床尝试主要采用自体或者异体骨髓来源干细胞(bone marrow-derived MSCs, BM-MSCs)治疗伴血液系统损害的银屑病患者^[28],治疗效果鼓舞人心。然而,骨髓或外周血细胞来源干细胞具有量小、易感染及对供者有创伤性等缺陷,因而寻找适宜的干细胞治疗方案势在必行。hUC-MSCs 的形态、免疫表型以及多向分化潜能与 BM-MSCs 极为相似,且 hUC-MSCs 更为原始,表达原始干细胞特异性表面标志及转录因子;此外,hUC-MSCs 较其他组织来源的 MSCs 具有易获得、含量丰富、易通过伦理学审查等特点。2016 年,Chen 等^[29]利用 hUC-MSCs 对 2 例银屑病患者进行治疗:病例 1 同时患有弥漫性大 B 细胞淋巴瘤,行自体造血干细胞和 hUC-MSCs 联合治疗后,皮损得到有效控制,随访 5 年皮损无复发。病例 2 为具有 18 年病史的银屑病患者,连续静脉输注 3 次 hUC-MSCs,3 个月后以同样剂量输注 2 次作为巩固治疗,银屑病皮损完全好转,随访 4 年无复发。随后,Ahn 等^[30]使用 hUC-MSCs 治疗 1 例难治性银屑病患者,该患者在 2 周内接受 3 轮 hUC-MSCs 治疗后,皮损部位的红斑逐渐消失。第 1 轮 hUC-MSCs 治疗后 3 个月,所有红斑完全消失,病情未复发。

Cheng 等^[31]开展 1/2a 期临床试验评估脐带来源 MSCs(UMSCs)治疗银屑病的安全性和有效性及探索可能的作用机制。在治疗和 6 个月的随访期间,17 例患者均没有观察到明显的不良反应。近一半(47.1%)患者的 PASI 评分有 40%以上的降低,17.6%的患者无皮损或轻微皮损,女性治疗有效率高于男性。UMSCs 移植后(UMSCT),患者外周血中 Treg 细胞和 CD4⁺记忆性 T 细胞增多,而 Th17 细胞和 CD4⁺初始 T 细胞减少。针对应答者和无应答者进行分析,应答患者的 Treg 细胞和 CD4⁺记忆 T 细胞显著增加,Th17 细胞和血清 IL-17 显著降低;而应答者基线水平的 Treg 细胞数量明显低于无应答者。该项研究表明,UMSCT 对银屑病患者是安全且部分有效的,Treg 细胞水平可作为预测 UMSCT 临床疗效的有效生物标志物。

MSCs 条件培养基(MSC-CM)及其他组织来源(牙龈、脂肪等)的 MSCs 也被用于银屑病的临床治疗。Seetharaman 等^[32]报告了 1 例采用 MSC-CM 外用涂抹治疗的头皮银屑病患者,该患者的银屑病头

皮严重指数(PSSI)评分为 28,仅在 1 个月的治疗期内皮损就得到完全消退(PSSI 评分为 0),随访 6 个月病情未复发。MSC-CM 治疗银屑病可以克服基于细胞治疗的局限性,对于银屑病患者来说可能是一个可行的治疗方案。Wang 等^[33]报道了 1 例重度斑块状银屑病患者(病史 5 年),对多种局部和全身治疗无效,因而尝试接受同种异体 G-MSCs 治疗。经过 5 次 G-MSCs 输注后,患者的皮损完全消退,未发生不良反应。随访 3 年,病情未复发。

De Jesus 等^[34]使用自体脂肪来源 MSCs(adipose-derived MSCs, AD-MSCs)治疗寻常性银屑病(PV)和银屑病性关节炎(PsA)各 1 例。PV 患者在 3 次 AD-MSCs 输注后获得显著疗效(PASI 评分从 24.0 降至 8.3),该患者在未使用甲氨蝶呤治疗的情况下,临床改善效果持续了 292 d,且治疗过程中未发现严重的不良事件(SAE)。最近,Yao 等^[35]开展 AD-MSCs 治疗银屑病的单中心、开放性临床研究,纳入 7 例银屑病患者进行 AD-MSCs 治疗,4 例患者完成了全程的临床试验。在 AD-MSCs 治疗和随访期间,发生了 16 起不良事件(AE),最常见的 AE 是可能与输液有关的短暂发热,其次是咽炎和头痛,未观察到与 AD-MSCs 治疗相关的 SAE。治疗效果方面,2 例患者的 PASI 评分改善达到 50%,表明静脉注射 AD-MSCs 可能是治疗银屑病的一种安全的治疗选择。此外,Comella 等^[36]将脂肪来源的血管基质组分(SVF)首次应用于重度银屑病患者,在 12 个月时间内患者表现出症状显著减轻,皮肤外观明显改善,无任何安全问题和 SAE,同时明显改善了患者的生活质量。

3 MSCs 应用于银屑病治疗面临的挑战

MSCs 大规模应用于银屑病的临床治疗仍面临着众多困难并存在一些潜在风险。目前,尚无规范性文件指导临床治疗级别 MSCs 的制备,包括 MSCs 来源个体知情同意的获取,MSCs 商业化过程中的伦理问题,MSCs 提取和培养过程中细胞污染或传染性疾病(如肝炎病毒、HIV 等)的限制水平。此外,MSCs 治疗银屑病的给药途径、给药剂量、治疗时间和治疗间隔等尚无统一标准,亟需形成专家共识或临床指南,指导和规范 MSCs 在银屑病治疗中的临床应用。再者,MSCs 治疗银屑病的研究主要为个案报道或较小样本量的病例研究,尚缺乏 MSCs 治疗银屑病的有效性和安全性的大规模队列研究。更重要的是,有研究表明 MSCs 在肿瘤微环境范围内发挥了一定的促肿瘤作用^[37],MSCs 在疾病治疗过程

中是否有诱发和促进肿瘤的风险需进一步研究。

4 总结

MSCs 治疗银屑病的基础研究进展为其临床治疗提供了理论依据;MSCs 治疗银屑病的临床试验研究展示出良好的安全性及较高的有效性,极大地推动了 MSCs 应用于治疗银屑病的进程。与此同时, MSCs 大规模推广应用于银屑病的临床治疗仍存在一些风险且面临着一些挑战,尚需要进一步深入开展科学研究,以及共同探讨而形成规范并达成共识。随着科学技术的不断发展, MSCs 在银屑病治疗领域的研究和应用将会取得更大进展。

[参 考 文 献]

- [1] Sanelemente G, Mora O, Velez N, et al. Epidemiologic characteristics and burden of psoriasis: a multicenter, cross-sectional study [J]. *Medwave*, 2022, 22 (8): e002564.
- [2] Li P, Ou Q, Shi S, et al. Immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells/dental stem cells and their therapeutic applications[J]. *Cell Mol Immunol*, 2023; 1 – 12.
- [3] 唐利, 李承新. 骨髓间充质干细胞在皮肤疾病治疗中的研究进展[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2012, 26 (1): 71 – 76.
- [4] Yao G, Qi J, Li X, et al. Mesenchymal stem cell transplantation alleviated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus through reducing MDSCs[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13 (1): 328.
- [5] Shi Y, Chen Z, Zhao Z, et al. IL-21 induces an imbalance of Th17/Treg cells in moderate-to-severe plaque psoriasis patients[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1865.
- [6] Milosavljevic N, Gazdic M, Simovic Markovic B, et al. Mesenchymal stem cells attenuate liver fibrosis by suppressing Th17 cells-an experimental study[J]. *Transpl Int*, 2018, 31 (1): 102 – 115.
- [7] 潘智慧, 王丽, 刘瑞凤, 等. 皮肤间充质干细胞的原代培养[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2012, 26 (2): 114 – 117.
- [8] Jiao J, Zhao X, Wang Y, et al. Normal mesenchymal stem cells can improve the abnormal function of T cells in psoriasis via upregulating transforming growth factor- β receptor[J]. *J Dermatol*, 2022, 49 (10): 988 – 997.
- [9] Campanati A, Orciani M, Sorgentoni G, et al. Indirect co-cultures of healthy mesenchymal stem cells restore the physiological phenotypical profile of psoriatic mesenchymal stem cells[J]. *Clin Exp Immunol*, 2018, 193 (2): 234 – 240.
- [10] 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.
- [11] Rodrigues SC, Cardoso RMS, Freire PC, et al. Immunomodulatory properties of umbilical cord blood-derived small extracellular vesicles and their therapeutic potential for inflammatory skin disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (18): 9797.
- [12] Zhang W, Lin J, Shi P, et al. Small extracellular vesicles derived from MSCs have immunomodulatory effects to enhance delivery of ASO-210 for psoriasis treatment[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 842813.
- [13] Meng H, Wei F, Zhou Y, et al. Overexpression of hepatocyte growth factor in dental pulp stem cells ameliorates the severity of psoriasis by reducing inflammatory responses [J]. *Stem Cells Dev*, 2021, 30 (17): 876 – 889.
- [14] Zhang Y, Yan J, Li Z, et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate psoriasis-like skin inflammation[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2022, 42 (1): 8 – 18.
- [15] Zhang B, Lai RC, Sim WK, et al. Topical application of mesenchymal stem cell exosomes alleviates the imiquimod induced psoriasis-like inflammation [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (2): 720.
- [16] 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.
- [17] Chen Y, Hu Y, Zhou X, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells ameliorate psoriasis-like dermatitis by suppressing IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells [J]. *Cell Tissue Res*, 2022, 388 (3): 549 – 563.
- [18] 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)*, 2022, 81 (3): 614 – 631.
- [19] Ding Y, Gong P, Jiang J, et al. Mesenchymal stem/stromal cells primed by inflammatory cytokines alleviate psoriasis-like inflammation via the TSG-6-neutrophil axis[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13 (11): 996.
- [20] 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 Rep*, 2016, 9 (2017): 281 – 288.
- [21] 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.
- [22] 李政楠,王秀娟,李伟,等.脐带间充质干细胞通过调节 IL-6 延缓小鼠银屑病样皮损的研究[J]. *药物评价研究*, 2020, 43(12): 2375-2379.
- [23] Imai Y, Yamahara K, Hamada A, et al. Human amnion-derived mesenchymal stem cells ameliorate imiquimod-induced psoriasiform dermatitis in mice[J]. *J Dermatol*, 2019, 46(3): 276-278.
- [24] 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 Dermatol Treat*, 2022, 33(4): 2129-2136.
- [25] Li J, Xu SQ, Zhao YM, et al. Comparison of the biological characteristics of human mesenchymal stem cells derived from exfoliated deciduous teeth, bone marrow, gingival tissue, and umbilical cord[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(6): 4969-4977.
- [26] Ye Z, Liang Y, Lin B, et al. Gingiva-derived mesenchymal stem cells attenuate imiquimod-(IMQ-) induced murine psoriasis-like skin inflammation [J]. *Stem Cells Int*, 2022, 2022: 6544514.
- [27] Kim JY, Park M, Kim YH, et al. Tonsil-derived mesenchymal stem cells (T-MSCs) prevent Th17-mediated autoimmune response via regulation of the programmed death-1/programmed death ligand-1 (PD-1/PD-L1) pathway [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2018, 12(2): e1022-e1033.
- [28] Kojima R, Kami M, Kim SW, et al. Induction of graft-versus-autoimmune (GVA) disease effect against refractory psoriasis by complete donor-type chimerism and graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2003, 32(4): 439-442.
- [29] Chen H, Niu JW, Ning HM, et al. Treatment of psoriasis with mesenchymal stem cells[J]. *Am J Med*, 2016, 129(3): e13-14.
- [30] Ahn H, Lee SY, Jung WJ, et al. Psoriasis treatment using minimally manipulated umbilical cord-derived mesenchymal stem cells: A case report[J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(23): 6798-6803.
- [31] Cheng L, Wang S, Peng C, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells for psoriasis: a phase 1/2a, single-arm study[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 263.
- [32] Seetharaman R, Mahmood A, Kshatriya P, et al. Mesenchymal stem cell conditioned media ameliorate psoriasis vulgaris: a case study [J]. *Case Rep Dermatol Med*, 2019, 2019: 8309103.
- [33] Wang SG, Hsu NC, Wang SM, et al. Successful treatment of plaque psoriasis with allogeneic gingival mesenchymal stem cells: a case study [J]. *Case Rep Dermatol Med*, 2020, 2020: 4617520.
- [34] De Jesus MM, Santiago JS, Trinidad CV, et al. Autologous adipose-derived mesenchymal stromal cells for the treatment of psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis: a case report[J]. *Cell Transplant*, 2016, 25(11): 2063-2069.
- [35] Yao D, Ye S, He Z, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells (AD-MSCs) in the treatment for psoriasis: results of a single-arm pilot trial [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(22): 1653.
- [36] Comella K, Parlo M, Daly R, et al. First-in-man intravenous implantation of stromal vascular fraction in psoriasis: a case study[J]. *Int Med Case Rep J*, 2018, 11: 59-64.
- [37] 邢思宁,陈伟,于卉影.间充质干细胞对肿瘤发生发展影响研究现状[J]. *临床军医杂志*, 2020, 48(8): 980-982.
- [收稿日期] 2023-04-03 [修回日期] 2023-05-04