

干细胞治疗肝硬化合并银屑病患者 1 例报道及文献复习

王凤梅 张文华 陈多兆 白兆娟

甘肃省武威肿瘤医院肝病科,武威 733000

通信作者:王凤梅,Email:wangfm1304@163.com

【摘要】 银屑病是一种慢性、复发性疾病。临床表现为鳞屑性红斑或斑块,呈局限或广泛分布,病情反复,严重影响患者生活质量。乙型肝炎肝硬化失代偿期可能出现多种并发症,如腹水、消化道出血等。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一种多能非造血基质细胞,存在于不同的身体组织中。近年来,MSCs 被尝试应用于肝硬化失代偿期以及银屑病的患者中,部分患者取得了较好的效果。本例乙型肝炎肝硬化失代偿期合并银屑病患者,应用干细胞治疗取得了较好的疗效,为此类患者的治疗提供了一定的参考价值。

【关键词】 银屑病; 肝硬化; 失代偿期; 干细胞治疗

基金项目:武威市科技局科技计划项目(ww2001010、ww2101113)

Stem cell therapy for a patient with cirrhosis and psoriasis: a case report and literature review

Wang Fengmei, Zhang Wenhua, Chen Duozhao, Bai Zhaojuan

Department of Hepatology, Gansu Wuwei Tumour Hospital, Wuwei 733000, China

Corresponding author: Wang Fengmei, Email: wangfm1304@163.com

【Abstract】 Psoriasis is a chronic, recurrent disease characterized by squamous erythema or plaques, which are localized or widely distributed. The condition is recurrent and seriously affects patients' quality of life. During the decompensated phase of hepatitis B cirrhosis, various complications may occur, such as ascites and gastrointestinal bleeding. Mesenchymal stem cells (MSCs) are pluripotent non hematopoietic stromal cells that exist in different body tissues. In recent years, they have been attempted to be applied in patients with decompensated liver cirrhosis and psoriasis, and some patients have achieved good results. In this paper, a patient with decompensated liver cirrhosis and psoriasis was treated by stem cell therapy, and he achieved good results, which provided a certain reference value for the treatment of such patients.

【Key words】 Psoriasis; Liver cirrhosis; Decompensated phase; Stem cell therapy

Fund program: Science and Technology Plan Project of Wuwei Science and Technology Bureau (ww2001010, ww2101113)

病例资料

患者男性,54岁,农民。主因“间断腹胀、乏力6年,加重伴皮肤瘙痒1周”入院,患者于入院前6年出现腹胀、乏力,伴皮肤黄染,就诊于甘肃省武威肿瘤医院。三系统提示:HBsAg(+),HBcAg(+),HBcAb(+);腹部彩超:肝硬化,门静脉增宽,

脾大(重度);乙型肝炎病毒(HBV)-DNA:10⁶ copies/ml,诊断为慢加急性肝衰竭,A型慢性活动性乙型肝炎,给予“恩替卡韦0.5 mg/d”抗病毒治疗及保肝对症治疗好转出院,6年来未按时来院复查。此次于2023年3月3日入院,入院后完善相关检查,肝功、腹部CT、彩超结果见表1。乙肝DNA:0 copies/ml。入院查体:患者前胸后背皮肤散布斑疹,上覆

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2024.04.025

收稿日期 2023-10-19 本文编辑 沈文禧

引用本文:王凤梅,张文华,陈多兆,等. 干细胞治疗肝硬化合并银屑病患者1例报道及文献复习[J]. 国际



白色蜡样鳞屑。既往有银屑病史 7 年,曾使用外用药物治疗,病情反复。患者上腹部 CT 检查,示脂肪肝(重度),肝硬化,腹水,腹膜增厚并渗出改变,见图 1。

本研究经甘肃省武威肿瘤医院医学伦理委员会审批通过(批号:2023-伦理审查-39)。

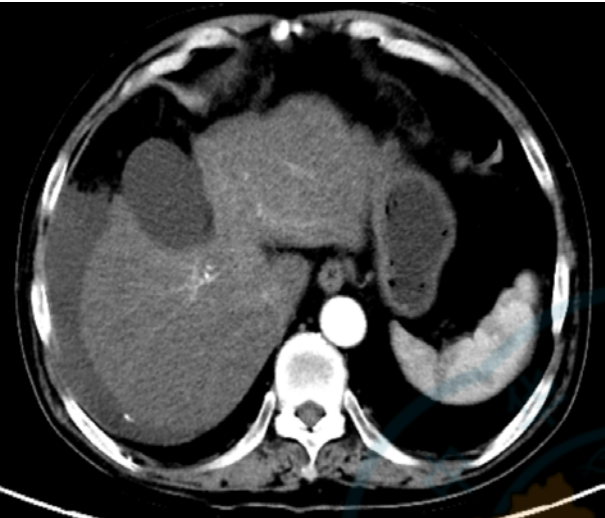


图 1 肝硬化合并银屑病患者 CT 检查结果

治疗经过

入院后,继续给予恩替卡韦抗病毒治疗,并给予疏普罗宁注射液保肝治疗。于 2023 年 3 月 19 日给予脐血干细胞(深圳默赛尔生物科技有限公司)治疗 1 亿个细胞每次,经外周静脉输注,隔日一次,共两次。患者术后肝功能较前恢复,见表 1。银屑病皮损较前减轻,见图 2。

讨论

银屑病是一种多基因遗传背景下免疫介导的慢性、复发性、炎症性皮肤病,全球患病率约为 2%^[1]。银屑病的特征主要是以多种免疫细胞浸润为基础的持续炎症引起的角质形成细胞的过度增殖和分化异常,主要表现为局限或泛发的鳞屑性红色斑块,可伴关节炎等系统性损害^[2]。肝脏炎症和免疫反应已被认为是肝硬化发病机制的关键因



图 2 干细胞治疗前(A)、1 周后(B)患者皮损情况。A 为治疗前,皮损面积较大,上覆较多鳞屑;B 为治疗后,皮损面积明显较小,鳞屑显著减少

素^[3]。以静脉曲张出血为首发失代偿事件肝硬化患者 5 年死亡风险为 18~20%,而以腹水、肝性脑病或黄疸为首发失代偿事件肝硬化患者 5 年病死率为 55~80%;初次失代偿事件后,进一步出现其他失代偿事件的肝硬化患者 5 年病死率可高达 88%^[4]。肝移植仍是治疗失代偿肝硬化最有效的手段,但由于供体肝源的缺乏,只有少数人能够进行肝脏移植治疗,如何改善失代偿肝硬化患者的肝功能,降低相关并发症发生率显得尤为重要。

间充质干细胞(MSCs)是一种多能非造血基质细胞,存在于不同的身体组织中,如骨髓、脂肪组织、骨膜、脐带、血液、胎盘、羊水和皮肤^[5]。研究发现,MSCs 可以通过迁移和转分化取代肝细胞功能,分泌多种细胞因子促进肝细胞增殖,增强肝细胞的抗凋亡和抗氧化能力,抑制肝巨噬细胞中炎症因子的分泌,抑制肝星状细胞的活化,促进活化细胞的凋亡,延缓肝纤维化的进程^[6]。干细胞促进肝脏再生的机制可细分为三个方面:干细胞迁移到肝脏并转分化为肝细胞;分泌血管生成相关细胞因子以促进血管生成协同促进肝脏再生;以及激活宿主内源性肝细胞中的增殖信号通路^[6]。随着干细胞临床应用的增加,2021 年中华医学会医学工程学会干细胞工程专业学组发布了第二个《干细胞移植规范化治疗肝硬化失代偿的专家共识(2021)》^[7],再次规范了干细胞移植在肝硬化失代偿期患者中的应用。

研究发现,MSCs 和微环境之间的相互作用在银屑病的许多发病和治疗方面发挥着作用^[5]。研究证实,MSCs 和炎症微环境之间在银屑病发病机制中的相互作用^[6,8],表明 MSCs 是驱动银屑病发展的重要因素^[5]。研究证实,来源于银屑病患者皮肤的 MSCs 可以显示免疫调节特征,反映银屑病患者的 Th1-Th17/Th2 失衡,编码 Th1 和 Th17 细胞因子的基因上调^[9-10]。角质形成细胞(keratinocytes, KCs)在银屑病

表 1 肝硬化合并银屑病患者肝功能随访结果

时间	肝功	凝血功能	肝功能分级	腹部彩超
2023.3.3	ALT:19.9 U/L, AST:67.7 U/L, TB:21.29 μmol/L, DB:15.51 μmol/L, ALB:26.2, CHE:2 084	PT:13.2 s, INR:1.22, PTA:72%	Child-pugh: B-8 分	肝脏弥漫性病变,胆囊多发结石并炎症,腹水中量 腹部 CT(3~7):脂肪肝(重度),肝硬化,腹水,腹膜增厚并渗出改变
2023.3.23	ALT:14.8, AST:65.4 U/L, TB:22.20 μmol/L, DB:12.20 μmol/L, ALB:30.1, CHE:2 227		Child-pugh: B-7 分	肝脏弥漫性病变,胆囊多发结石并炎症,腹水中量
2023.4.19	ALT:22.2 U/L, AST:53.9 U/L, TB:19.49 μmol/L, ALB:38.1, CHE:4 002	PT:12.1 s, INR:1.15, PTA:73%	Child-pugh: A-5 分	肝脏弥漫性病变,胆囊多发结石并炎症,未探及腹水

注:ALT 为丙氨酸氨基转移酶,AST 为天门冬氨酸氨基转移酶, TB 为总胆红素, DB 为直接胆红素, ALB 为白蛋白, CHE 为胆碱酯酶, PT 为凝血酶原时间测定, INR 为凝血酶原时间测定国际比值单位, PTA 为凝血酶原活动度

的起始和维持阶段都发挥着重要作用,因为 KCs 作为先天免疫系统的一部分,对多种触发因素有反应^[5]。MSCs 和 KCs 之间存在相互干扰, MSCs 分泌的高水平促炎性细胞因子可能通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(serine/threonine kinase, Akt)信号通路^[6]和分泌表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)等细胞因子^[11]诱导 KCs 增殖,并由于 caspase-3 表达水平的降低而抑制其凋亡^[8];还观察到真皮 PsO-MSCs 有助于减少细胞连接,从而改变 KCs 分化和缩短表皮周转时间^[12-13]。MSCs 也可以被认为是“Ianus Bifrons”细胞,而未经处理的 MSCs 对银屑病的主要炎症加重途径具有免疫调节作用^[5]。MSCs 可以通过抑制 Th 淋巴细胞向 Th1-Th2-Th17 谱系的增殖和分化以及促进 Treg 的表达来发挥抗炎作用。此外, MSCs 还能够调节抗原呈递细胞的耐受性,减少随后的炎症级联反应^[5]。MSCs 能够通过各种机制发挥这些免疫调节作用,包括诱导细胞周期停滞^[14-15]、直接细胞间接触^[14,16]、分泌可溶性介质如肝细胞生长因子、转化生长因子 β 1 和前列腺素 E2,以及激活胞浆酶^[15,17-18]。MSCs 已经被认为是几种免疫介导和炎症性皮肤病的潜在治疗靶点^[19-21],如今,一些关于 MSCs 用于包括银屑病在内的多种自身免疫性疾病的临床试验正在进行中^[5]。本例患者因肝硬化失代偿期,肝功能失代偿,给予干细胞治疗,经治疗后患者肝功能有所改善,同时发现患者银屑病皮损也有改善。考虑干细胞改善肝功能同时改善体内的炎症微环境进而减轻了患者的皮疹,本例患者也进一步证实,干细胞在银屑病的治疗中可能起到积极的治疗作用,为干细胞的进一步临床应用提供依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 王凤梅:酝酿和设计试验,起草文章,统计分析;张文华:分析/解释数据,对文章的知识性内容作批评性审阅,指导;陈多兆:采集数据,行政、技术或材料支持;白兆娟:实施研究,支持性贡献

参 考 文 献

- [1] Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1475. DOI: 10.3390/ijms20061475.
- [2] 陆子轩,吴建华.胞外囊泡在银屑病中的研究进展[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2023, 39(3): 218-222. DOI: 10.12144/zgmfskin202303218.
- [3] Liu Y, Dong Y, Wu X, et al. Identification of immune microenvironment changes and the expression of immune-related genes in liver cirrhosis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 918445. DOI: 10.3389/fimmu.2022.918445.
- [4] D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(3): 563-576. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.10.020.
- [5] Diotallevi F, Di Vincenzo M, Martina E, et al. Mesenchymal stem cells and psoriasis: systematic review[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23):15080. DOI: 10.3390/ijms232315080.
- [6] Liang N, Chang W, Peng A, et al. Dermal mesenchymal stem cells from psoriatic lesions stimulate HaCaT cell proliferation, differentiation, and migration via activating the PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Dermatology*, 2022, 238(2):283-291. DOI: 10.1159/000515767.
- [7] 中华医学会医学工程学分会干细胞工程专业学组, Medical Engineering Society of Chinese Medical Association. 干细胞移植规范化治疗肝硬化失代偿的专家共识(2021)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(7): 1540-1544. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.07.012.
- [8] 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. DOI: 10.1111/exd.14353.
- [9] Orciani M, Campanati A, Salvolini E, et al. The mesenchymal stem cell profile in psoriasis[J]. *Br J Dermatol*, 2011, 165(3): 585-592. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10438.x.
- [10] Campanati A, Orciani M, Consales V, et al. Characterization and profiling of immunomodulatory genes in resident mesenchymal stem cells reflect the Th1-Th17/Th2 imbalance of psoriasis[J]. *Arch Dermatol Res*, 2014, 306(10): 915-920. DOI: 10.1007/s00403-014-1493-3.
- [11] Liu R, Yang Y, Yan X, et al. Abnormalities in cytokine secretion from mesenchymal stem cells in psoriatic skin lesions[J]. *Eur J Dermatol*, 2013, 23(5): 600-607. DOI: 10.1684/ejd.2013.2149.
- [12] Wang Y, Liang Y, Li J, et al. Expression and functional regulation of gap junction protein connexin 43 in dermal mesenchymal stem cells from psoriasis patients[J]. *Acta Histochem*, 2020, 122(4): 151550. DOI: 10.1016/j.acthis.2020.151550.
- [13] Li J, Xing J, Lu F, et al. Psoriatic dermal-derived mesenchymal stem cells reduce keratinocyte junctions, and increase glycolysis[J]. *Acta Derm Venereol*, 2020, 100(8):adv00122. DOI: 10.2340/00015555-3480.
- [14] Shin TH, Kim HS, Choi SW, et al. Mesenchymal stem cell therapy for inflammatory skin diseases: clinical potential and mode of action[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2):244. DOI: 10.3390/ijms18020244.
- [15] Glennie S, Soeiro I, Dyson PJ, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells induce division arrest anergy of activated T cells[J]. *Blood*, 2005, 105(7):2821-2827. DOI: 10.1182/blood-2004-09-3696.
- [16] English K, Ryan JM, Tobin L, et al. Cell contact, prostaglandin E(2) and transforming growth factor beta 1 play non-redundant roles in human mesenchymal stem cell induction of CD4+CD25(high) forkhead box P3+ regulatory T cells[J]. *Clin Exp Immunol*, 2009, 156(1): 149-160. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2009.03874.x.
- [17] Di Nicola M, Carlo-Stella C, Magni M, et al. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli[J]. *Blood*, 2002, 99(10):3838-3843. DOI: 10.1182/blood.v99.10.3838.
- [18] Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses[J]. *Blood*, 2005, 105(4): 1815-1822. DOI: 10.1182/blood-2004-04-1559.
- [19] Paganelli A, Tarentini E, Benassi L, et al. Mesenchymal stem cells for the treatment of psoriasis: a comprehensive review[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2020, 45(7):824-830. DOI: 10.1111/ced.14269.
- [20] Chen Y, Yu Q, Hu Y, et al. Current research and use of mesenchymal stem cells in the therapy of autoimmune diseases[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2019, 14(7): 579-582. DOI: 10.2174/1574888X14666190429141421.
- [21] Orciani M, Campanati A, Caffarini M, et al. T helper (Th)1, Th17 and Th2 imbalance in mesenchymal stem cells of adult patients with atopic dermatitis: at the origin of the problem[J]. *Br J Dermatol*, 2017, 176(6):1569-1576. DOI: 10.1111/bjd.15078.