

间充质干细胞源性外泌体在皮肤病治疗中的应用前景

陈凤娟, 王 雄, 黄艳丽, 马委委, 钱丽洁

[摘要] 近年来, 越来越多的研究表明间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)来源的外泌体不仅能够模拟MSCs的生物学活性, 且与MSCs相比, 具有低免疫原性、易获得、易保存、性质稳定等优点。MSCs源性外泌体(exosomes derived from mesenchymal stem cells, MSCs-Exo)在各种疾病动物模型中的研究也不断被报道, MSCs-Exo有望成为一种新兴的“无细胞”治疗方法。该文就MSCs-Exo的生物学特性和功能、MSCs-Exo在皮肤疾病治疗中的研究进展及应用前景进行综述。

[关键词] 皮肤病; 间充质干细胞; 外泌体

[中图分类号] R751.05 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-1293(2023)05-0288-04



陈凤娟

Application prospects of mesenchymal stem cell-derived exosomes in the treatment of dermatosis

CHEN Feng-juan, WANG Xiong, HUANG Yan-li, et al

Department of Dermatology, the Sixth People's Hospital Affiliated to the Medical College of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

[Abstract] Recently, an increasing number of studies have demonstrated that mesenchymal stem cells(MSCs)-derived exosomes(MSCs-Exo) can not only emulate the biological activities of MSCs, but also have the advantages of lower immunogenicity, easier access, simpler preservation, and more stable properties compared with MSCs. The investigation of MSCs-Exo in various animal models of diseases has been consistently reported, indicating its potential as a promising "cell-free" therapeutic method. This article presents a comprehensive overview of the biological characteristics, functions, research advancements, and potential applications of MSCs-Exo in the treatment of skin diseases.

[Key words] Dermatosis; Mesenchymal stem cells; Exosome

[J Pract Dermatol, 2023, 16(5):288-291]

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一群来源于中胚层的多能干细胞, 最先在骨髓中被发现, 几乎存在于所有结缔组织中, 通常从躯体组织中分离, 如脐带、羊膜、羊水、胎盘、骨髓、血液、脂肪和牙髓等。MSCs不仅具有高度的自我更新和多向分化潜能, 同时还具有低免疫原性和免疫调节功能。最近, 越来越多的研究表明, MSCs主要通

过旁分泌机制发挥作用, 而外泌体是旁分泌机制中的重要活性物质。来源于MSCs的外泌体(exosomes derived from mesenchymal stem cells, MSCs-Exo)不仅具有与MSCs相似的组织损伤修复和再生功能, 还具有低免疫原性、易获得、易保存、性质稳定等优点^[1], 因此, MSCs-Exo有望成为一种新兴的“无细胞”治疗方法。近年来MSCs-Exo成为治疗各种疾病的研究热点, 在各种疾病动物模型中的相关研究也越来越多^[2], 本文结合最新文献, 就MSCs-Exo的生物学特性和功能、MSCs-Exo在皮肤疾病中的研究进展及应用前景进行综述。

1 MSCs-Exo的生物学特性和功能

1.1 外泌体的概念及组成

外泌体最初于19世纪80年代在成熟网织红细胞中发现, 被认为是细胞向外界排放废物的载体。后续研究鉴定出外泌体中含有mRNA、miRNA、DNA、

DOI: 10.11786/syfbxzz.1674-1293.20230508

基金项目: 上海市卫生健康委员会中医药科研项目(2020LP006)

作者单位: 200233 上海, 上海交通大学医学院附属第六人民医院

皮肤科(陈凤娟, 王雄, 黄艳丽, 马委委, 钱丽洁)

作者简介: 陈凤娟, 女, 住院医师, 硕士研究生, 研究方向:

皮肤组织病理及光老化皮肤病的保护, E-mail:

1592268187@qq.com

通讯作者: 王雄, E-mail: 578780158@qq.com

蛋白质和信号复合物等物质，并证实外泌体可被靶细胞摄取传递细胞信息并产生一系列生物学活性^[3]。外泌体几乎是所有细胞均可分泌的一种膜性囊泡结构，直径为30~150 nm，主要参与细胞之间的物质交换和信号转导。外泌体内富含多种类型蛋白质及脂质，如蛋白膜转运与融合蛋白、跨膜蛋白、热休克蛋白以及脂质蛋白等。其外层为脂质双分子结构，富含多种脂类，可以保护其内含物不被降解，从而维持外泌体的形态。外泌体还携带多种RNA，通过与细胞受体结合或与质膜融合的方式作用于靶细胞并发挥其功能。Luisa等^[4]研究证实，外泌体RNA可以在受体细胞和调节基因中表达，从而发挥一定的生物效应。外泌体来源广泛，功能多样，与各自源细胞密切相关。外泌体作为组织和细胞间重要的信使，除介导细胞间信号传导外，还参与机体免疫应答、细胞迁移、细胞增殖分化、细胞凋亡、肿瘤侵袭等过程，同时在维持细胞稳态、自噬和传染病的发生发展等方面起着重要作用^[5]。

1.2 MSCs-Exo 的生物学特性和功能

研究发现MSCs-Exo可表达MSCs细胞膜表面的一些黏性分子，如CD90、CD105、CD29、CD44、CD73^[6]。越来越多的研究表明MSCs所发挥的作用主要是由于其旁分泌机制，外泌体是重要的旁分泌因子，具有分泌细胞的特性和相对稳定的膜结构，在细胞间信息传递发挥着至关重要的作用^[7]。MSCs-Exo参与机体发育与分化、免疫调节、肿瘤的发生及进展、表观遗传调控等过程，与MSCs相比，MSCs-Exo具有以下几个优点：①外泌体不存在移植细胞在体内停留的问题，因此免疫排斥反应和异倍体的风险较低，安全性更高；②外泌体的性质相对稳定，可以长期保存在-20℃的环境中；③外泌体作用更直接，可以靶向特定的器官及受损部位；④外泌体生产成本可控，运输及保存方便^[8]。近年来，研究较多的MSCs-Exo根据其来源主要分为骨髓MSCs-Exo、脂肪MSCs-Exo和脐带MSCs-Exo。Wang等^[9]通过对人骨髓、脂肪组织和脐带MSCs-Exo的蛋白质组学综合分析，揭示了3种MSCs-Exo在细胞外基质受体中的共同功能，同时发现骨髓MSCs-Exo具有较强再生能力，脂肪组织MSCs-Exo在免疫调节中起重要作用，而脐带MSCs-Exo在组织损伤修复中的作用更为突出。目前，关于不同来源MSCs-Exo的异质性研究极少，如何选择外泌体的最佳来源细胞以改善研究和治疗结果还有待进一步探索。

2 MSCs-Exo 在皮肤病治疗中的应用前景

2.1 在光老化中的应用

光老化是由于过多的日光照射引起皮肤特征性

改变的复杂过程，主要表现为皮肤干燥、松弛、皱纹、色素增加或脱失以及毛细血管扩张等。阳光中紫外线是引起皮肤衰老最重要的环境因素，长期暴露在紫外线中能导致皮肤光老化甚至皮肤癌的形成。近年来随着对MSCs-Exo的研究深入，有学者开始对MSCs-Exo在光老化方面的作用进行了探索。赵翡翠^[10]采用紫外线照射鼠真皮成纤维细胞建立细胞光老化模型，采用不同浓度的骨髓MSCs-Exo处理照射后的鼠真皮成纤维细胞，结果发现骨髓MSCs-Exo能使基质金属蛋白酶-1(matrix metalloproteinase-1, MMP-1)表达减少，I型胶原蛋白、弹性蛋白表达增加，从而缓解紫外线诱导的鼠真皮成纤维细胞的光老化。Gao等^[11]研究发现脂肪来源MSCs-Exo具有明显的抗光老化作用，它可通过调节核因子E2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor2, Nrf2)和丝裂原活化蛋白激酶/激活蛋白1(mitogen-activated protein kinase/activator protein-1, MAPK/AP-1)信号通路，抑制中波紫外线(ultraviolet B, UVB)诱导的细胞DNA损伤，抑制活性氧(reactive oxygen species, ROS)和MMP-1的过度表达。这些发现为进一步探索MSCs-Exo的作用机制提供了线索，也为皮肤光老化的预防和治疗提供了新的研究策略。

2.2 在银屑病中的应用

银屑病是一种与免疫相关的常见且易复发的慢性炎症性皮肤病，不仅累及皮肤、黏膜、指(趾)甲、关节，还可伴有多种可累及多系统的共病如代谢性疾病、心脑血管疾病、消化系统疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤等^[12]。银屑病发病机制复杂，目前仍未明确，大量研究表明，银屑病的发生、发展、转归与细胞免疫密切相关。

近年来研究发现MSCs具有很强的免疫调节能力，可通过细胞接触和可溶性细胞因子对T淋巴细胞、B淋巴细胞、NK细胞、树突状细胞产生免疫调节作用。MSCs的抗炎和免疫调节特性已被认为与某些自身免疫性疾病有关，并已在患者和动物模型中得到了验证^[13]。最近一些研究表明，MSCs可用于治疗银屑病。Chen等^[14]采用咪喹莫特诱导的银屑病动物模型输注骨髓MSCs，结果发现MSCs输注减轻了银屑病小鼠银屑病的发展和严重程度。Wang等^[15]报告了1例同种异体人牙龈MSCs成功治疗严重斑块型银屑病的病例研究，并对该患者进行了3年随访，一直未复发。MSCs分泌的外泌体是MSCs进行细胞间信息交流与物质转运的重要载体。最近研究发现，MSCs-Exo具有与MSCs相似的免疫调节作用，同样可用于治疗银屑病。Zhang等^[16]研究发现局部应用MSCs-Exo能显著降低咪喹莫特诱导的银屑病动物模型小鼠皮肤中的白细胞介素(IL)-17和终末补体激活复合

物 C5b-9, 从而改善症状。该研究为银屑病的治疗提供了新的研究方向, 为其临床转化奠定了理论基础。

2.3 在特应性皮炎中的应用

特应性皮炎 (atopic dermatitis, AD) 是一种慢性、复发性、炎症性皮肤病, 患者往往有剧烈瘙痒, 严重影响生活质量。AD 的发病与遗传和环境等因素密切相关。AD 患者往往有辅助 T 淋巴细胞 2 (T-helper2, Th2) 为主介导的免疫学异常, 还可有皮肤屏障功能的减弱或破坏, 如表皮中丝聚蛋白减少或缺失。AD 确切发病机制尚不清楚。一般认为是在遗传因素基础上, 由于变应原进入和微生物定植 (如金黄色葡萄球菌和马拉色菌), 形成皮肤免疫异常反应和炎症, 引发皮损和瘙痒, 而搔抓和过度洗涤等不良刺激又可进一步加重皮肤炎症。

近年来 AD 患病率逐渐上升, 但目前 AD 的治疗方案有限, 且具有潜在的不良反应^[17,18], 开发安全有效的新疗法刻不容缓。最新国外研究发现源自人脂肪组织的 MSCs-Exo 能减轻 AD 症状。Cho 等^[19] 将人脂肪组织的 MSCs-Exo 通过静脉或皮下注射到 AD 动物模型中, 结果发现人脂肪组织的 MSCs-Exo 能改善 AD 症状, 包括 AD 临床评分、血清免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 水平、血液中嗜酸粒细胞数量以及皮损处肥大细胞, CD86⁺ 和 CD206⁺ 细胞的浸润程度。此外, 在 AD 小鼠皮损处, 人脂肪组织的 MSCs-Exo 可显著降低各种炎性细胞因子的表达, 如 IL-4, IL-23, IL-31 和肿瘤坏死因子 (TNF) -a。Shin 等^[20] 通过 AD 动物模型皮下注射人脂肪组织的 MSCs-Exo, 发现人脂肪组织的 MSCs-Exo 可显著减少经表皮水分流失, 同时增强角质层的水合作用, 并显著降低炎性细胞因子如 IL-4, IL-5, IL-13, TNF-a, 干扰素 (IFN) - γ , IL-17 和胸腺基质淋巴细胞生成素 (thymic stromal lymphopoitin, TSLP) 水平。此外, 人脂肪组织的 MSCs 外泌体可诱导神经酰胺和二氢神经酰胺的合成, 经皮损处深层 RNA 测序分析表明, 人脂肪组织的 MSCs 外泌体可恢复皮损处皮肤屏障, 脂质代谢, 细胞周期和炎症反应相关基因的表达。该动物实验研究表明人脂肪组织的 MSCs 外泌体可通过促进神经酰胺的从头合成从而促进皮肤屏障功能的修复。以上这些研究表明 MSCs-Exo 有望成为治疗 AD 的一种新的无细胞治疗手段。

2.4 在病理性瘢痕中的应用

病理性瘢痕主要包括增生性瘢痕和瘢痕疙瘩, 因皮肤创伤修复时增生异常所致, 二者病理特征为瘢痕内成纤维细胞异常增殖和以胶原为主的细胞外基质过度分泌并沉积。病理性瘢痕常伴有瘙痒、疼痛等症状, 严重者甚至毁容及病变部位的功能障碍, 严重影响患者生理心理健康和生活质量^[21]。病理性

瘢痕发病机制尚未阐明, 目前虽有多种治疗方法, 但效果尚不理想, 病理性瘢痕的治疗仍是一个挑战。近年来随着对 MSCs 及其外泌体的深入研究, 有望为病理性瘢痕的治疗提供新思路。Xie 等^[22] 研究发现人脂肪来源的 MSCs 能抑制增生性瘢痕和瘢痕疙瘩成纤维细胞的增殖和迁移, 并抑制细胞外基质合成。MSCs-Exo 具有与 MSCs 相似的生物学功能, 理论上具有治疗病理性瘢痕的潜能, 但仍需进一步研究来证实和探索其可能的机制。Yuan 等^[23] 在鼠模型中发现 miR-29a 修饰的人脂肪 MSCs-Exo 可以通过其衍生的外源性 miR-29a 抑制 TGF- β 2/ Smad3 信号通路来减少瘢痕形成, 这可能为未来病理性瘢痕的治疗提供可行的理论基础。此外, 一些研究还发现 MSCs-Exo 几乎可以在创面愈合的所有阶段诱导出有益的细胞因子, 包括控制免疫反应、抑制炎症、促进细胞增殖和血管生成, 同时减少创面愈合过程中的瘢痕形成^[24-25]。这也为新一代创面愈合方法提供了新的研究方向。

3 总结与展望

MSCs-Exo 不仅可以模拟 MSCs 的生物学活性, 且与 MSCs 相比, 具有低免疫原性、易保存及更安全、稳定等优点, 有望成为一种“无细胞”再生医学治疗剂, 具有广阔的临床应用前景。但是, 目前对 MSCs-Exo 的研究仍处于基础实验阶段, 将其应用于临床还面临着巨大挑战, 许多问题尚待解决, 如缺乏快速经济有效的分离技术、MSCs-Exo 在皮肤病中具体的作用机制、MSCs-Exo 治疗皮肤病的有效性和安全性等。总之, 随着 MSCs-Exo 研究的不断深入与发展, 未来 MSCs-Exo 可能在疾病诊断、无细胞治疗、药物递送等领域发挥重要作用。

【参考文献】

- [1] Norouzi-Barough L, Shirian S, Gorji A, et al. Therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived exosomes as a cell-free therapy approach for the treatment of skin, bone, and cartilage defects[J]. Connect Tissue Res, 2022, 63(2):83-96.
- [2] Wang AYL. Human induced pluripotent stem cell-derived exosomes as a new therapeutic strategy for various diseases[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4):1769.
- [3] Tsipalis D, O'Driscoll L. Mesenchymal stem cell derived extracellular vesicles for tissue engineering and regenerative medicine applications [J]. Cells, 2020, 9(4): 991.
- [4] Luisa S, Marco M, Elena G, et al. Identification of RNA-binding proteins in exosomes capable of interacting with different types of RNA: RBP-facilitated transport of RNAs into exosomes [J]. PLoS One, 2018, 13(4): e0195969.
- [5] Gurunathan S, Kang MH, Kim JH. A comprehensive review on factors influences biogenesis, functions, therapeutic and clinical implications of exosomes[J]. Int J Nanomedicine, 2021, 16:1281--1312.

- [6] Cheng L, Zhang K, Wu S, et al. Focus on mesenchymal stem cell-derived exosomes: opportunities and challenges in cell-free therapy[J]. *Stem Cells Int*, 2017, 2017:6305295.
- [7] Jeppesen DK, Fenix AM, Franklin JL, et al. Reassessment of exosome composition[J]. *Cell*, 2019, 177(2): 428-445.
- [8] 崔舒悦, 丁晓玲, 丁刚. 间充质干细胞来源的外泌体对巨噬细胞的影响[J]. 生命的化学, 2020, 40(10): 1825-1832.
- [9] Wang ZG, He ZY, Liang S, et al. Comprehensive proteomic analysis of exosomes derived from human bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1):511.
- [10] 赵翥, 朱华, 马海英, 等. BMSCs-exo对紫外线诱导成纤维细胞光老化的保护作用[J]. 解剖科学进展, 2019, 25(5): 548-551.
- [11] Gao W, Wang X, Si Y, et al. Exosome derived from ADSCs attenuates ultraviolet B-mediated photoaging in human dermal fibroblasts[J]. *Photochem Photobiol*, 2021, 97(4):795-804.
- [12] 晋红中, 吴超. 银屑病的共病: 研究现状与前景[J]. 实用皮肤病学杂志, 2020, 13(4): 193-196.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Wang SG, Hsu NC, Wang SB, et al. Successful treatment of plaque psoriasis with allogeneic gingival mesenchymal stem cells: A case study[J]. *Case Rep Dermatol Med*, 2020, 2020:4617520.
- [16] 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.
- [17] Torres T, Ferreira EO, Mendes-Bastos P, et al. Update on atopic dermatitis[J]. *Acta Med Port*, 2019, 32(9):606-613.
- [18] Achter R, Bakker D, Ariens L, et al. Long-term follow-up and treatment outcomes of conjunctivitis during dupilumab treatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(3):1389-1392.
- [19] Cho BS, Kim JO, Ha DH, et al. Exosomes derived from human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells alleviate atopic dermatitis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1):187.
- [20] Shin KO, Ha DH, Kim JO, et al. Exosomes from human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells promote epidermal barrier repair by inducing de novo synthesis of ceramides in atopic dermatitis[J]. *Cells*, 2020, 9(3):680.
- [21] Berman B, Maderal A, Raphael B. Keloids and hypertrophic scars: pathophysiology, classification, and treatment [J]. *Dermatol Surg*, 2017, 43 (Suppl 1): S3-S18.
- [22] Xie F, Teng L, Xu J, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells inhibit cell proliferation and migration and suppress extracellular matrix synthesis in hypertrophic-scar and keloid fibroblasts[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(2):139.
- [23] Yuan R, Dai X, Li Y, et al. Exosomes from miR-29a-modified adipose-derived mesenchymal stem cells reduce excessive scar formation by inhibiting TGF-β2/Smad3 signaling[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(5):758.
- [24] Vu NB, Nguyen HT, Palumbo R, et al. Stem cell-derived exosomes for wound healing: current status and promising directions[J]. *Minerva Med*, 2021, 112(3):384-400.
- [25] Wang M, Zhao Y, Zhang QY. Human mesenchymal stem cell-derived exosomes accelerate wound healing of mice eczema[J]. *J Dermatol Treat*, 2022, 33(3):1401-1405.

(收稿日期 2022-01-03 修回日期 2022-03-07)

(本文编辑 周剑锋)