

间充质干细胞移植治疗银屑病研究进展

赵子葳¹ 李俊琴² 牛旭平² 侯瑞霞² 杨艳妮³ 李新华²

1 山西医科大学公共卫生学院,太原,030001;2 山西医科大学附属太原市中心医院皮肤科 & 免疫性皮肤病干细胞重点实验室,太原,030009;3 山西医科大学医院管理处,太原,030600

通信作者:李新华,E-mail: tylixinhua@sina.com

[摘要] 间充质干细胞是一种具有自我更新及多谱系分化潜能的成体干细胞,具有免疫调节特性。研究表明,银屑病患者间充质干细胞可能通过高表达 HLA- I 和对 CD3⁺T 细胞低免疫抑制能力促进炎症反应,参与银屑病的发病过程。目前,研究者进行了以咪喹莫特诱导的小鼠模型为基础的临床前研究和临床试验,证实了间充质干细胞治疗银屑病的安全性和有效性,但仍可能存在潜在风险。本文就间充质干细胞输注治疗银屑病的研究进展作一综述。

[关键词] 银屑病; 间充质干细胞; 免疫调节; 细胞疗法

基金项目:中央引导地方科技发展专项资金项目(编号:YDZX20191400004470)

DOI:10.12144/zgmfskin202207488

Update of mesenchymal stem cells in the treatment of psoriasis

ZHAO Ziwei¹, LI Junqin², NIU Xuping², HOU Ruixia², YANG Yanni³, LI Xinhua²

1 School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2 Department of Dermatology, Taiyuan Key Laboratory of Stem Cell for Immunological Dermatitis, Taiyuan Central Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030009, China; 3 Hospital Management Office of Shanxi Medical University, Taiyuan 030600, China

Corresponding author: LI Xinhua, E-mail: tylixinhua@sina.com

[Abstract] Mesenchymal stem cells (MSCs) are pluripotent adult stem cells with the potential for self-renewal, multi-lineage differentiation and immunomodulatory properties. Studies have reported the presence of MSCs in the dermis and epidermis of patients with psoriasis and suggested that MSCs may promote the inflammatory process and psoriatic lesions development through high HLA- I expression and low immunosuppressive capacity against CD3⁺T cells. At present, the safety and efficacy of MSCs infusion have been confirmed in mice psoriasis models induced by imiquimod and clinical trials, but there may be potential risks. The update of MSCs in the treatment of psoriasis is reviewed in this paper.

[Key words] psoriasis; mesenchymal stem cells; immune intervention; cellular therapy

DOI:10.12144/zgmfskin202207488

银屑病(psoriasis)是一种易复发的慢性炎症性皮肤病,它的三个组织学特征包括:表皮过度增生,真皮血管扩张及炎症细胞浸润^[1]。遗传学研究表明,自身免疫和炎症反应在银屑病中反应共存,两者之间的平衡决定了银屑病的临床表现^[2]。银屑病的发病原因可概括为环境和遗传相互作用,环境因素如创伤(Koebner 现象)、药物(如咪喹莫特)、感染(链球菌性咽喉炎)、吸烟及饮酒等可诱发银屑病^[3-6]。

1 银屑病

1.1 发病机制 银屑病是一种复杂的炎症性皮肤病,具有遗传易感性^[7]。目前银屑病的发病机制尚未完全阐明,多项研究证明,真皮树突状细胞(DC)与T细胞之间的相互作用在银屑病发病过程中发挥重大作用,肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、辅助性T细胞(Th1、

Th17)、NF- κ B 通路、IL-23/IL-17 通路(IL-23、IL-12B 及 IL-23R)等都参与了银屑病的发病过程及皮损处的炎症反应^[6,8]。具体过程如下:在易感因素作用下,DC 活化并产生 TNF 和 IL-23,刺激 CD4⁺Th17 和 CD8⁺Tc17 细胞活化;T 细胞活化后,增殖、迁移到表皮,与自身抗原结合产生 IL-22 和 IL-17 等炎症性细胞因子。Th17 细胞因子可诱导表皮过度增殖并激活了角质形成细胞,后者又进一步产生了大量的细胞因子和趋化因子进而形成了银屑病患者皮损处的炎症性微环境^[9,10]。

此外,在银屑病发病过程中,DC、中性粒细胞、T 细胞及角质形成细胞等相互作用维持银屑病患者皮损处的炎症微环境^[11]。

1.2 银屑病的免疫学特征

1.2.1 银屑病患者皮肤中的免疫细胞 银屑病患者皮肤中的角质形成细胞释放抗菌肽(主要为 LL37),与其他受损细胞的 DNA 相互结合诱导银屑病斑块中浆细胞样树突状细胞(pDCs)分泌 α -干扰素($\text{INF-}\alpha$), $\text{INF-}\alpha$ 诱导髓系树突状细胞活化,与 T 细胞相互作用分泌大量细胞因子(IL-12、IL-6、IL-23、 $\text{INF-}\alpha$ 等),这些细胞因子通过促进角质形成细胞增殖及中性粒细胞募集激活炎症反应^[12]。然而,有研究表明,间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)可能在银屑病的发病过程中发挥作用^[13]。

1.2.2 银屑病患者中的间充质干细胞 MSCs 是可从多种组织分离出来的、具有自我更新能力并表现出多谱系分化的基质细胞^[14]。MSCs 的生物学特征包括:贴壁生长;CD90、CD105、CD73、CD13 及 HLA-I 类分子表达阳性;CD45、CD34、CD31、CD14 及 HLA-II 类分子表达阴性;多向分化潜能^[15,16]。

有研究发现,银屑病患者中的 MSCs 在细胞因子分泌、DNA 甲基化及免疫调节方面表现异常^[13]。银屑病患者中的 MSCs 凋亡、增殖分化及细胞因子分泌异常,导致 MSCs 免疫调节功能受到抑制^[17]。此外,银屑病患者中的 MSCs 可以刺激角质形成细胞增殖,促进角质形成细胞过度表达、异常增生、细胞周期缩短^[18]。因此,MSCs 在银屑病的发病过程中发挥作用。

2 间充质干细胞的免疫调节特性

体外实验证明,MSCs 具有免疫调节特性,可以调节银屑病患者中的免疫细胞,减轻银屑病患者炎症反应,向正常的生理反应转化。MSCs 可调节树突状细胞、NK 细胞及 T 淋巴细胞的细胞因子分泌,即通过抑制 $\text{TNF-}\alpha$ 及 γ -干扰素($\text{INF-}\gamma$)分泌,刺激 IL-10 分泌来调节免疫反应,进而影响其他免疫细胞的功能^[19]。

2.1 固有免疫 在固有免疫中,髓系树突状细胞(mDC)在其成熟后对初始 T 细胞起抗原提呈作用,而骨髓间充质干细胞与 DC 共培养后,细胞表面的 MHC II 类分子、CD11c、CD83 和共刺激分子表达减少,IL-12 表达也减少,从而削弱 DC 的抗原提呈功能^[20]。

中性粒细胞作为抵御病毒的第一道防线,在先天免疫中发挥重要作用。在吞噬病原体后,中性粒细胞经历自发性的细胞程序性死亡,维持细胞的动态平衡。MSCs 可以影响中性粒细胞中促凋亡和抑凋亡基因(包括凋亡起始蛋白 Caspase-9、Caspase-8,凋亡执行蛋白 Caspase-3 及抗凋亡蛋白 Mcl-1)的表达水平,从而抑制中性粒细胞的凋亡,显著延长中性粒细胞的寿命^[21]。中性粒细胞在体内具有趋化运动能力和吞噬功能,在体外和 MSCs 共培养后发现中性粒细胞仍

具有良好的趋化运动和吞噬能力,与新鲜分离的中性粒细胞相比无功能亢进作用;但中性粒细胞的活性氧(ROS)随培养时间延长发生变化,但总体超过新鲜分离的中性粒细胞^[21,22]。

2.2 适应性免疫 在适应性免疫中,T 淋巴细胞具有多种生物学功能,包括释放细胞因子、直接杀伤靶细胞、辅助或抑制 B 细胞产生抗体等。MSCs 主要通过细胞接触的方式抑制 T 细胞增殖,且呈剂量依赖性;但 MSCs 不会诱导 T 细胞凋亡,而是使受刺激的 T 细胞滞留在 G0/G1 期^[23,24]。T 细胞受到刺激后会分化成不同的亚型,分泌相应的细胞因子,发挥促炎、抗炎及维持免疫平衡等效应功能。Aggarwal 等^[25]在探究 MSCs 的免疫抑制作用机制时发现 T 细胞与人骨髓间充质干细胞(hMSCs)共培养后 Th1 型细胞因子 $\text{INF-}\gamma$ 水平降低,Th2 型细胞因子 IL-4 水平显著增加。Mareschi 等^[26]得到了相同的实验结果。这表明,MSCs 可能直接与 T 细胞相互作用,调节 Th1/Th2 的平衡,抑制促炎因子的产生,促进抗炎因子的分泌。此外,MSCs 还可以诱导调节性 T 细胞(Treg)增殖,在低氧条件下 MSCs 诱导 Treg 细胞增殖能力增强^[27]。

3 临床前研究及临床试验

3.1 动物实验 MSCs 的免疫调节作用和抗炎作用已经被用于治疗一些自身免疫性疾病,如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等。Campanati 等^[28]将健康供者的 MSCs 与银屑病患者 MSCs 共培养发现,IL-6、IL-12、IL-13、IL-17A、 $\text{TNF-}\alpha$ 等炎症因子分泌减少。由此,这为 MSCs 治疗银屑病提供了证据支持。因此,MSCs 可用于治疗银屑病,临床前研究多基于咪喹莫特(IMQ)诱导的小鼠模型。

Chen 等^[9]研究中,使用人脐带源性间充质干细胞(hUC-MSC)输注治疗 IMQ 诱导的小鼠模型,结果表明输注 MSC 可以减缓小鼠银屑病的发展,红斑、鳞屑等症状减轻,PASI 评分下降。在本次研究中,用 qRT-PCR 检测小鼠背部皮肤中炎症因子的 mRNA 水平发现,IL-17、IL-23、IL-6、IL-1 β 等促炎细胞因子和角质形成细胞标志物 S100A7、S100A8、S100A9 的表达水平明显上调,而抗炎因子 IL-10 的表达水平明显下降;经 MSC 治疗后,促炎因子和标志物的表达水平明显降低,而 IL-10 显著升高。此外,MSC 输注还会导致小鼠的中性粒细胞数量减少、功能受到抑制,抑制浆细胞样树突状细胞(pDCs)分泌 α -干扰素($\text{INF-}\alpha$)。王晓宇等^[29]研究中,同样用 hUC-MSC 输注治疗 IMQ 诱导的银屑病小鼠模型,凡士林组、模型组和治疗组分别外涂凡士林软膏、5%IMQ,同时治疗组静脉注射 MSC。结果表明 hUC-MSC 能延缓皮损的出现,并减轻皮损严重程度,减轻小鼠皮肤角化过度及角化不全,减少中性粒细胞及淋巴细胞浸润;同

时治疗组中小鼠 Th17 细胞比例及 TNF- α 的水平明显低于模型组。类似实验还有很多^[30,31]。

上述动物实验中, MSCs 可以缓解银屑病小鼠的症状, 阻止 IMQ 诱导的小鼠银屑病的发展, 其作用机制可能是 MSCs 可以抑制效应细胞的增殖和渗透入皮下, 调节 T 细胞亚群 (Th1、Th2、Tregs) 的细胞因子分泌, 从而导致促炎环境向抗炎环境的转变。因此, MSCs 可以作为治疗银屑病的一种新方法。

3.2 临床试验 目前已有研究将 MSCs 用于银屑病的临床治疗。通过查找数据库, 确定了六项临床研

究, 有八位银屑病患者接受以 MSCs 为基础的临床治疗。这些患者银屑病病史最短 2 年, 最长 29 年 (平均 14.5 年), 均接受过其他药物系统或局部治疗, 症状无明显改善。所有患者在接受 MSCs 移植输注之前, 均停止其他药物治疗 (表 1)。

Comella 等^[32] 的病例报道中首次使用基质血管成分细胞 (SVF) 静脉注射治疗银屑病患者, 患者 1 个月后 PASI 评分由 50.4 降到 0.3, 12 个月随访期内患者症状明显改善, 生活质量提高, 且无任何不良反应。

表 1 临床试验基本信息

文献	患者信息	既往治疗	细胞类型	输注剂量及方式	治疗效果
Comella ^[32]	43 岁, 男, 患有重度银屑病 20 余年	生物制剂、固醇类药物、外用药物、免疫抑制剂、光疗	基质血管成分细胞 (SVF)	静脉输注	1 个月后 PASI 评分由 50.4 下降为 0.3, 12 个月随访期内, 患者报告症状减轻, 生活质量改善
Chen ^[33]	35 岁, 男, 患有银屑病 12 年, 伴有弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (IV 期)	淋巴瘤化疗 3 个周期, 自体造血干细胞移植 (auto-HSCT) 两次	同种异体 UC-MSCs	$1 \times 10^6/\text{kg} \cdot \text{次}$, 静脉输注 1 次	6 个月后淋巴瘤缓解, 12 个月银屑病缓解, 五年无复发
Chen ^[33]	26 岁, 女, 患有银屑病 18 年, 秋冬季严重	固醇类药物	同种异体 UC-MSCs	$1 \times 10^6/\text{kg} \cdot \text{次}$, 连续静脉输注 3 次, 3 个月以后以同样剂量输注 2 次作为巩固疗法	银屑病完全好转, 四年无复发
De Jesus ^[34]	58 岁, 男, 患有银屑病 29 年, 银屑病关节炎 8 年	甲氨蝶呤、依那西普、氯倍他索软膏、塞来昔布及各种中草药	自体 AD-MSCs	静脉输注 2 次 (第 0 天和第 40 天), 移植 10 个月以后接受依那西普治疗	40 天后, PASI 评分由 21.6 降为 8.9, 但关节肿痛没有减轻依那西普治疗后明显好转, 但两年后感染肺结核, 银屑病和银屑病关节炎复发
De Jesus ^[34]	28 岁, 女, 25 岁时诊断出患有甲状腺功能亢进症	定期使用甲氨蝶呤五年 (16~21 岁), 同时使用氯倍他索、氯雷他定和羟嗪治疗	自体 AD-MSCs	静脉输注 3 次 (第 0 天、第 30 天和第 71 天), 后期需要接受钙泊三醇、抗组胺药物等配合治疗	231 天后, PASI 评分由 24 下降到 8.3
Wang ^[35]	19 岁, 男, 患有重度斑块型银屑病 5 年, 伴有抑郁症	甲氨蝶呤、阿维 A、环孢素及依那西普	同种异体 G-MSCs	$3 \times 10^6/\text{kg} \cdot \text{次}$, 连续静脉输注 2 周, 5 周后再输注 3 次	斑块完全消失, 3 年无复发
Seetharaman ^[36]	38 岁, 男, 患有寻常型银屑病 2 年		MSC-CM	局部应用 1 个月	1 个月后, PSSI 评分由 28 分降为 0 分, 6 个月内无复发
Ahn ^[37]	47 岁, 男, 患有寻常型银屑病 25 年	光疗、各种中草药治疗	同种异体 UC-MSCs	静脉输注 1 次, 局部注射 3 次	122 天后, PASI 评分由 9.9 分降为 1.7 分, DLQI 评分由 27 分降为 3 分, 至今无复发

Chen 等^[33]用脐带间充质干细胞(UC-MSCs)治疗了两例寻常型银屑病患者,皮损消失,且均保持四年或五年无复发。其中一例患者曾接受自体造血干细胞移植(auto-HSCT)治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤发生感染,控制感染后移植输注 UC-MSCs,淋巴瘤和银屑病均完全缓解,并保持五年无复发,且无任何不良反应。类似地,De Jesus 等^[34]报道了脂肪来源的 MSCs(AD-MSCs)治疗两例银屑病患者。患者 1 有银屑病关节炎,输注 MSCs 后 PASI 评分由 21.6 下降到 8.9,然而关节症状并无改善,使用依那西普和英夫利昔单抗后,关节疼痛减轻,然而两年后感染肺结核,银屑病和银屑病关节炎复发。患者 2 在接受 MSCs 之前停用其他药物,接受三剂 MSCs 后 PASI 评分由 24 降到 8.3,但需要其他药物配合治疗,后期需要接受钙泊三醇、抗组胺药物等配合治疗。

在最近的一项研究中,Wang 等^[35]报道一例 19 岁男性寻常型银屑病患者接受同种异体人牙龈 MSCs 治疗方案,经 5 次输注($3 \times 10^6/\text{kg} \cdot \text{次}$)后皮损完全消退,三年未复发,且无任何不良反应。Seetharaman 等^[36]利用间充质干细胞条件培养液(MSC-CM)局部治疗一例 38 岁寻常型银屑病患者,银屑病头皮严重指数(PSSI)评分由 28 分降到 0 分,生活质量得到改善,无任何不良反应。近来,Ahn 等^[37]报道了一例 47 岁男性寻常型银屑病患者接受同种异体 UC-MSCs 治疗方案,患者皮损消除,生活质量得到改善,未出现恶心、发热等不良反应。

此外,还发现五项正在进行的临床试验(NCT03765957、NCT03392311、NCT03265613、NCT04275024、NCT02918123),MSCs 输注类型为 AD-MSCs 或 hUCB-MSCs;输注剂量无确定标准,最小剂量为 $5 \times 10^5/\text{kg}$ 每次,最大剂量为 $2 \times 10^8/\text{kg}$ 每次;输注频率无特定标准;输注方式为静脉输注,其中一项(NCT02918123)为皮下注射。

MSCs 治疗银屑病的临床疗效可能优于传统的治疗方法,在所有病例报道中,以 MSCs 移植输注治疗为基础的治疗方案有效率为 100%,均无任何严重不良反应,且七位银屑病患者只有两位复发。但是,由于未进行大规模临床试验,MSCs 的输注方式、输注剂量及输注频率都不确定,需要进一步扩大样本量进行研究。此外,还应考虑间充质干细胞输注类型及同种异体/自体间充质干细胞,延长随访时间,以免发生不良反应。

4 小结

在炎症细胞因子作用下,MSCs 对固有免疫和获得性免疫都会产生影响,并且迁移到炎症部位调节局部炎症反应。有研究为 MSCs 治疗银屑病提供了理论证据支持^[18]。

基于此,研究者首先进行了以咪喹莫特诱导的小鼠模型为基础的动物实验,发现 MSCs 治疗的银屑病小鼠皮损恢复较快,且无复发,证明了 MSCs 治疗银屑病的有效性和安全性。但是,目前 MSCs 作为银屑病的一种治疗方法在临床上应用较少,且使用的细胞类型、给药方法及剂量存在很大差别,无法确定一个统一的标准化治疗方法。

尽管在上述几例病例报道中,MSCs 用于治疗银屑病都取得了不错的研究进展,但也应该注意到 MSCs 治疗存在潜在风险,例如诱发感染、促进肿瘤细胞增殖等,如纤维肉瘤、淋巴瘤、黑色素瘤等^[38,39]。因此,在大规模将 MSCs 输注作为银屑病的治疗方法之前,还要进行大规模的前瞻性队列研究,对患者进行随访观察,记录治疗效果及不良反应,确定标准化治疗方法或者根据患者类型制定治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis[J]. Lancet, 2015,86(9997):983-994.
- [2] Liang Y, Sarkar MK, Tsoi LC, et al. Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease[J]. Curr Opin Immunol, 2017,49:1-8.
- [3] Weiss G, Shemer A, Trau H. The Koebner phenomenon: review of the literature[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2002,16(3):241-248.
- [4] Gilliet M, Conrad C, Geiges M, et al. Psoriasis triggered by toll-like receptor 7 agonist imiquimod in the presence of dermal plasmacytoid dendritic cell precursors[J]. Arch Dermatol, 2004,140(12):1490-1495.
- [5] Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir A, et al. Psoriasis patients who are homozygous for the HLA-Cw*0602 allele have a 2.5-fold increased risk of developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes[J]. Br J Dermatol, 2003,148(2):233-235.
- [6] Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2014,4(8):a015354.
- [7] Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review[J]. J Autoimmun, 2015,64:66-73.
- [8] Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment[J]. Int J Mol Sci, 2019,20(6):1475.
- [9] 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.
- [10] Conrad C, Gilliet M. Psoriasis: from pathogenesis to targeted therapies[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2018,54(1):102-113.
- [11] 曹志强,张春红.树突状细胞在银屑病中的研究进展[J]. 中国麻风皮肤病杂志,2021,37(12):813-816.

- [12] Grän F, Kerstan A, Serfling E, et al. Current developments in the immunology of psoriasis[J]. *Yale J Biol Med*, 2020, 93(1):97-110.
- [13] Liu R, Chang W, Li J, et al. Mesenchymal stem cells in psoriatic lesions affect the skin microenvironment through circular RNA[J]. *Exp Dermatol*, 2019, 28(3):292-299.
- [14] Ding DC, Shyu WC, Lin SZ. Mesenchymal stem cells[J]. *Cell Transplant*, 2011, 20(1):5-14.
- [15] Castro-Manrique ME, Bonifaz L, Castro-Escamilla O, et al. Mesenchymal stromal cells from the epidermis and dermis of psoriasis patients: Morphology, immunophenotype, differentiation patterns, and regulation of T cell proliferation [J]. *Stem Cells Int*, 2019, 2019:4541797.
- [16] Hou R, Li J, Niu X, et al. Stem cells in psoriasis [J]. *J Dermatol Sci*, 2017, 86(3):181-186.
- [17] Hou R, Liu R, Niu X, et al. Biological characteristics and gene expression pattern of bone marrow mesenchymal stem cells in patients with psoriasis[J]. *Exp Dermatol*, 2014, 23(7):521-523.
- [18] 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.
- [19] Atoui R, Chiu RC. Concise review: immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells in cellular transplantation: update, controversies, and unknowns [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2012, 1(3):200-205.
- [20] Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(9):726-736.
- [21] Salami F, Tavassoli A, Mehrzad J, et al. Immunomodulatory effects of mesenchymal stem cells on leukocytes with emphasis on neutrophils[J]. *Immunobiology*, 2018, 223(12):786-791.
- [22] 范玉龙, 孔鑫垚, 王永荣, 等. 脐带间充质干细胞共培养对中性粒细胞存活和免疫功能的影响[J]. *免疫学杂志*, 2021, 37(1):8-16.
- [23] 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.
- [24] Vellasamy S, Sandrasaigaran P, Vidyadaran S, et al. Mesenchymal stem cells of human placenta and umbilical cord suppress T-cell proliferation at G0 phase of cell cycle[J]. *Cell Biol Int*, 2013, 37(3):250-256.
- [25] Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses [J]. *Blood*, 2005, 105(4):1815-1822.
- [26] Mareschi K, Castiglia S, Sanavio F, et al. Immunoregulatory effects on T lymphocytes by human mesenchymal stromal cells isolated from bone marrow, amniotic fluid, and placenta[J]. *Exp Hematol*, 2016, 44(2):138-150.
- [27] Kadle RL, Abdou SA, Villarreal-Ponce AP, et al. Micro-environmental cues enhance mesenchymal stem cell-mediated immunomodulation and regulatory T-cell expansion [J]. *PLoS One*, 2018, 13(3):e0193178.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] 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*, 2018, 16(1):93-102.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] Chen H, Niu JW, Ning HM, et al. Treatment of psoriasis with mesenchymal stem cells[J]. *Am J Med*, 2016, 129(3):e13-14.
- [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] 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.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] Li P, Gong Z, Shultz LD, et al. Mesenchymal stem cells: From regeneration to cancer [J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 200:42-54.
- [39] Lukomska B, Stanaszek L, Zuba-Surma E, et al. Challenges and controversies in human mesenchymal stem cell therapy [J]. *Stem Cells Int*, 2019, 2019:9628536.

(收稿日期:2021-09-13)