

· 综述 ·

间充质干细胞治疗银屑病的机制与中医药研究

华亮¹, 周蜜¹, 连侃¹, 卢怡¹, 李欣¹, 李斌^{1,2*}

(1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院皮肤科, 上海 200437; 2. 上海市中医药研究院皮肤病研究所, 上海 201203)

摘要: 间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSC) 主要来源于中胚层, 有自我复制和多种分化的潜能。随着研究的深入, 其广泛的免疫调节能力日益受到关注。近年来发现, MSC 广泛参与银屑病发生、发展的各个环节, 该发现为银屑病的临床治疗提供了新的途径与思路。本文对各组织来源 MSC 对银屑病炎症发生环节的调节机制进行总结和分析, 并归纳总结近年来中医药干预 MSC 与炎症、细胞增殖方面的研究结果, 旨在为通过干预 MSC 治疗银屑病的临床应用提供新思路。

关键词: 间充质干细胞; 银屑病; 植物药物; 免疫调节

中图分类号: R758.63 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9188(2019)11-0806-05

DOI: 10.13683/j.wph.2019.11.011

Study on the mechanism of mesenchymal stem cells in the treatment of psoriasis and traditional Chinese medicine

HUA Liang¹, ZHOU Mi¹, ZE Kan¹, LU Yi¹, LI Xin¹, LI Bin^{1,2*}

(1. Department of Dermatology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China;

2. Research Institute of Dermatology, Shanghai Academy of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Abstract: Mesenchymal stem cells (MSC) are mainly derived from mesoderm, and have self-replication and the potential of multiple differentiation. With the deepening of research, their extensive immunomodulatory ability has been paid more and more attention. In recent years, MSC have been widely involved in the occurrence and development of psoriasis. This pathogenesis provides a new way and thinking for the clinical treatment of psoriasis. In this review, we summarized and analyzed the regulation mechanism of MSC derived from various tissues on the pathogenesis of psoriasis inflammation, and summarized the conclusions of traditional Chinese medicine intervention on MSC and inflammation and cell proliferation in recent years, aiming to provide new ideas for the clinical application of intervention MSC in the treatment of psoriasis.

Key words: mesenchymal stem cells; psoriasis; botanical drugs; immune regulation

银屑病是一种炎症性皮肤病, 具有较强的遗传特性, 且遗传背景复杂。该病由表皮角质形成细胞

过度增生而成, 典型皮损的特点为皮肤呈红色、上覆银白色鳞屑, 界限分明。该病是由 T 细胞为主导的免疫功能紊乱性疾病, 其病因复杂, 治疗后易反复, 严重影响患者生活质量。

间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSC) 是一类起源于中胚层的成体干细胞, 具有自我更新及多向分化潜能, 可分化为多种间质组织。近年来, 有研究发现 MSC 除了有多向分化潜能, 还具

收稿日期: 2019-09-02; 修回日期: 2019-11-07

作者简介: 华亮, 住院医师, 研究方向: 中西医结合防治皮肤病。

通讯作者: 李斌, 主任医师, 教授, 研究方向: 中医药防治皮肤病。

基金项目: 国家重点研发计划“中医药现代化研究”重点专项(2018YFC1705305); 上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划[ZY(2018-2020)-FWTX-4010, ZY(2018-2020)-FWTX-1008, ZY(2018-2020)-CCCX-2004-08]; 国家自然科学基金(81603627, 81874470); 上海市2019年度“科技创新行动计划”自然科学基金项目(19ZR1458700)

有强大的免疫调控能力^[1],包括诱导调节性T细胞(regulatory cells, Tregs)的分化;抑制CD4⁺T、CD8⁺T细胞的增殖;调节B细胞的增殖、分化及抗体分泌等能力^[2],并有望成为银屑病治疗的一种途径。中药中某些成分已被证实对MSC有干预作用,目前有研究显示其在成骨、抗肿瘤及抗衰老等领域均有作用^[3-5]。MSC有望成为中医药治疗银屑病的新靶点和新途径。本文归纳总结各种来源的MSC参与银屑病发病的机制研究及近五年中医药调控MSC与炎症、细胞增殖的相关研究,以期对MSC治疗银屑病和中医药通过新靶点治疗银屑病的研究有所启发。

1 MSC治疗银屑病的作用机制

1.1 真皮间充质干细胞

真皮间充质干细胞(dermal mesenchymal stem cells, DMSC)取材方便、对供体损伤小、细胞资源丰富、可作为种子细胞,具有广泛的应用前景^[6]。已有研究证实,DMSC通过参与T淋巴细胞活化、旁分泌、氧化应激反应、调控角质形成细胞及甲基化等过程,调控银屑病的发生和发展。

微小核糖核酸(microRNA, miRNA)已被发现是导致DMSC增殖减缓的原因,进而加重了银屑病皮损。银屑病患者DMSC中miR-31的低表达抑制DMSC的增殖,促进T淋巴细胞的活化,进而加重银屑病的皮损症状^[7]。此外,银屑病患者DMSC抑制T细胞增殖功能的减弱会导致白介素(interleukin, IL)-11分泌增加、IL-6及肝细胞生长因子减少,这也是银屑病的发生机制之一^[8]。miR-155水平的升高会导致DMSC功能受损,被认为是银屑病发病机制的关键途径^[9]。

DMSC通过旁分泌,参与银屑病炎症因子的释放过程。银屑病皮损组织中的MSC存在异常,具体表现为MSC上皮细胞生长因子的分泌增加,碱性成纤维细胞生长因子的分泌减少^[10]。Campanati等^[11]发现来自健康供体的DMSC通过分泌活性、可溶性因子发挥旁分泌作用,能够调节微环境中炎症因子

的释放;炎症因子的释放在健康MSC组中显著低于银屑病患者组。银屑病患者MSC存在辅助性T细胞(helper T cell, Th)1-Th17和Th2通路的失衡,皮肤MSC参与银屑病的发病机制^[12],而肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 抑制剂能够缓解此病理性失衡^[13],具体表现为降低一些Th1-Th17细胞因子的表达,并使表达不足的几种Th2细胞因子表达上调^[14]。

DMSC能直接参与银屑病皮损异常增生。研究证实银屑病患者DMSC能促进角质形成细胞(keratinocytes, KC)增殖,但诱导KC细胞凋亡的潜能下降^[15]。DMSC也能在基因层面调控银屑病的病程。银屑病DMSC的全基因组启动子甲基化谱与正常DMSC的有显著差异,特别表现在表皮增生、血管生成及炎症相关的甲基化基因^[16]。血管再生相关基因EDIL3、AMOT和细胞外基质蛋白1参与银屑病的血管过度生成及扩张^[17],血小板内皮细胞粘附分子1、PTGSI、FGD5和黑色素瘤细胞粘附分子则作为促血管生成基因被证实银屑病血管增生病理层面起重要作用^[18]。而DMSC中的血管内皮生长因子A、胰岛素样生长因子结合蛋白-5及GATA6等血管生成相关基因表达谱也存在显著差异^[19]。银屑病皮肤病变的DMSC可能通过减少与炎症和血管生成相关的脂多糖诱导的TNF、HHEX及双特异性磷酸酶1表达,参与局部炎症反应的发生^[20]。因银屑病患者DMSC具有促血管生成的潜能和免疫调节的作用,因此推测其可能参与了银屑病的早期发展。

1.2 骨髓间充质干细胞

骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSC)是存在于骨髓内的一种非造血系干细胞,具有无限增殖和多向分化能力。病理状态下的BMSC凋亡率高,促进血管增生与炎症发生,从而导致银屑病的典型临床症状。

银屑病患者BMSC可能因异常免疫反应,导致其无法抑制过度活跃的免疫细胞,具体表现出异常的增殖活性、凋亡率上升和特有的基因表达谱^[21]。

同时, 银屑病特有的微环境能诱导驻留的 MSC 产生血管生成和促炎介质, 导致 BMSC 的抗氧化能力降低^[22]。

1.3 脂肪间充质干细胞

脂肪间充质干细胞 (adipose-derived mesenchymal stem cells, AMSC) 可以较容易地从脂肪组织中获得, 且具有与其他 MSC 相同的再生特性。有能力分化成多个细胞系, 提供修复、维护或增强各种组织功能的潜力^[23]。

尹秀平等^[24]研究发现寻常型银屑病患者的 AMSC 对外周血 Tregs 淋巴细胞抗炎功能的调节能力下降, 但对外周血 Th17 淋巴细胞无促炎作用。De Jesus 等^[25]报告了一例寻常型银屑病和一例银屑病关节炎患者使用自体 AMSC 治疗的案例。前者在三次输注后, 银屑病皮损面积和严重程度指数评分从 24.0 分下降至 8.3 分, 好转时间达 292 d; 后者经 AMSC 治疗后, TNF- α 下降、活性氧产物活性显著降低, 但关节疼痛症状未改善。此外, 这两例患者均未发现因 AMSC 输注导致的严重不良事件。

1.4 人脐带血源性间充质干细胞

人脐带血源性间充质干细胞 (human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells, HUC-MSC) 主要来源于脐带华通氏胶, 在特定条件下可向多种细胞分化^[26], 异体移植排斥反应较轻微^[27]。

Sah 等^[28]发现皮下注射异源的超氧化物歧化酶 3 转导的 MSC 可有效阻止咪喹莫特诱导的银屑病小鼠模型疾病发展。其作用机制为抑制效应细胞的增殖和渗透入皮下, 通过对 Toll 样受体-7、核因子- κ B、p38 有丝分裂原激活激酶和 Janus 激酶细胞因子和趋化因子的表达及信号通路进行抑制, 从而达到阻止银屑病疾病进展的效果。

2 中医药干预 MSC 的临床研究

《素问·阴阳脏象大论》指出, “肾主骨生髓, 精生髓, 髓居其中, 髓养骨, 骨生髓, 聚髓为脑”, MSC 相当于中医的“精”和“髓”^[29], 故较多学者通过补肾培元中药干预研究 MSC。此外, 尚有学者

认为可通过扶正祛邪法干预 MSC, 调节免疫平衡治疗银屑病^[30]。

2.1 中药单方

单方是中药方剂的一种配伍方式, 常由单味中药组成。其具有药效专一、组成精炼的特点。现代药理学可通过中药单方更简明地研究其有效成分。BMSC 异常的增殖活性和凋亡率上升是导致银屑病发生的原因之一; 已有研究报道证实中药单方能促进 BMSC 的增殖、减少凋亡细胞、抑制炎症因子的生成及减少 MSC 损伤。杜仲醇提取物可提升 BMSC 内 RhoA/ROCK 信号通路 ROCK1 及 RhoA 信使 RNA 表达量, 促进成骨分化和 BMSC 增殖^[31]; 杜仲叶提取物槲皮素能通过激活 ERK 磷酸化促进 SD 大鼠 BMSC 的增殖^[32]。牛膝提取物可显著促进 BMSC 增殖, 抑制细胞凋亡^[33], 可通过上调沉默信息调节因子 1 水平来促进 BMSC 向髓核样细胞增殖与分化。龟板提取物能够促进 BMSC 的增殖, 维生素 D 受体可能是龟板提取物调控 BMSC 增殖与分化的一个作用靶点^[34]。地龙提取物在浓度为 5 mg/ml 时促进 BMSC 增殖作用最为明显, 浓度为 500 mg/ml 时会抑制 BMSC 的增殖^[35]。黄芪、红芪小分子提取物分别为 60、20 mg/L 体外培养 MSC 72 h 后, 对 BMSC 增殖有明显促进作用, 且维持其遗传物质染色体的稳定性^[36]。银杏叶提取物 EGb761 具有保护被氧化应激损伤的 HUC-MSC 作用, 其机制可能与 p53/p21 信号通路的下调有关^[37]。

2.2 中药复方

中药复方是指在中医理论指导下, 按照组成原则妥善配伍而成的一组药物, 具有多靶点、多层次的特点, 但研究难度较大。中药复方在补肾培元, 扶正祛邪等指导思想下配伍药物, 能在适当的药物浓度下, 激活相关信号通路, 促进 MSC 增殖, 有潜力通过干预 MSC 治疗银屑病。

补肾活血方主要组分为鹿角胶、补骨脂、淫羊藿、丹参、黄芪、熟地黄及白芍等中药。研究显示, 其药物质量浓度为 150 mg/L 时促 BMSC 增殖作用

最强; 药物质量浓度在 150 ~ 200 mg/L 时, 增殖率明显下降^[3]。补肾活血汤(熟地黄、菟丝子、杜仲、肉苁蓉、枸杞子、补骨脂、山萸肉、独活、当归、红花及没药)的石油醚提取物能刺激单核细胞趋化蛋白-1/CC趋化因子受体2信号轴, 上调 Wnt5a 蛋白表达, 且其迁移活性与 Wnt5a 通路相关^[38], 可以促进 BMSC 体外迁移, 其作用机制可能与 Wnt5a/磷脂肌醇信号途径有关^[39]。该方促进 BMSC 增殖的有效部位在补肾组乙酸乙酯部位, 可使 BMSC 处于增殖期细胞数目增多, 100 μg/ml 为最佳药物浓度^[40]。

3 小结与展望

MSC 与银屑病发病机制之间存在复杂的相关性。MSC 能够通过参与 T 淋巴细胞活化、旁分泌、氧化应激反应、调控角质形成细胞、甲基化、效应细胞的增殖和渗透、血管生成和促炎介质释放等过程, 从而参与银屑病的发病过程。而中药单方或复方通过促进 MSC 增殖、抑制细胞凋亡及减少氧化应激损伤等途径, 达到控制炎症反应的目的。中医药已初步验证可对 MSC 产生正面影响, 对银屑病发病有治疗作用。进一步发现 MSC 对银屑病的影响, 验证中医药对 MSC 的干预作用, 能够对自身免疫性疾病及炎症性疾病的治疗机制有更深层次的理解, 为进一步治疗相关疾病打下良好基础。

参考文献:

- [1] Gallo R, Gambelli F, Gava B, *et al.* Generation and expansion of multipotent mesenchymal progenitor cells from cultured human pancreatic islets[J]. *Cell Death Differ*, 2007, 14(11): 1860-1871.
- [2] Bernardo ME, Fibbe WE. Mesenchymal stromal cells: sensors and switchers of inflammation[J]. *Cell Stem Cell*, 2013, 13(4): 392-402.
- [3] 卫荣, 温欣, 王莉, 等. 中药补肾活血方提取物促进SD大鼠骨髓间充质干细胞增殖作用的最佳浓度[J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(5): 691-696.
- [4] 李晓琴, 张祥, 刘瑞花, 等. 人脐带间充质干细胞提取物对人肺癌细胞A549作用的研究[J]. *中国细胞生物学学报*, 2016, 38(9): 1110-1117.
- [5] 姚宁, 马珊珊, 崔渊博, 等. 单细胞海藻提取物对人脐带间充质干细胞的抗衰老作用[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2015, 50(4): 458-462.
- [6] Vapniarsky N, Arzi B, Hu JC, *et al.* Concise review: human dermis as an autologous source of stem cells for tissue engineering and regenerative medicine[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2015, 4(10): 1187-1198.
- [7] Wang Q, Chang W, Yang X, *et al.* Levels of miR-31 and its target genes in dermal mesenchymal cells of patients with psoriasis[J]. *Int J Dermatol*, 2018, 58(2): 198-204.
- [8] Liu R, Wang Y, Zhao X, *et al.* Lymphocyte inhibition is compromised in mesenchymal stem cells from psoriatic skin[J]. *Eur J Dermatol*, 2014, 24(5): 560-567.
- [9] Hou RX, Liu RF, Zhao XC, *et al.* Increased miR-155-5p expression in dermal mesenchymal stem cells of psoriatic patients: comparing the microRNA expression profile by microarray[J]. *Genet Mol Res*, 2016, doi: 10.4238/gmr.15038631.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Campanati A, Orciani M, Gorbi S, *et al.* Effect of biologic therapies targeting tumour necrosis factor- α on cutaneous mesenchymal stem cells in psoriasis[J]. *Br J Dermatol*, 2012, 167(1): 68-76.
- [14] Campanati A, Orciani M, Lazzarini R, *et al.* TNF- α inhibitors reduce the pathological Th1-Th17/Th2 imbalance in cutaneous mesenchymal stem cells of psoriasis patients[J]. *Exp Dermatol*, 2017, 26(4): 319-324.
- [15] Liu RF, Wang F, Wang Q, *et al.* Research note mesenchymal stem cells from skin lesions of psoriasis patients promote proliferation and inhibit apoptosis of HaCaT cells[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(4): 17758-17767.
- [16] Hou R, Yin G, An P, *et al.* DNA methylation of dermal MSCs in psoriasis: identification of epigenetically dysregulated

- genes[J]. *J Dermatol Sci*, 2013, 72(2): 103-109.
- [17] Niu X, Chang W, Liu R, *et al.* mRNA and protein expression of the angiogenesis-related genes *EDIL3*, *AMOT* and *ECM1* in mesenchymal stem cells in psoriatic dermis[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2016, 41(5): 533-540.
- [18] Niu X, Chang W, Liu R, *et al.* Expression of pro-angiogenic genes in mesenchymal stem cells derived from dermis of patients with psoriasis[J]. *Int J Dermatol*, 2016, 55(5): e280-e288.
- [19] Hou R, Yan H, Niu X, *et al.* Gene expression profile of dermal mesenchymal stem cells from patients with psoriasis[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014, 28(12): 1782-1791.
- [20] Chang WJ, Niu XP, Hou RX, *et al.* *LITAF*, *HHEX*, and *DUSP1* expression in mesenchymal stem cells from patients with psoriasis[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(4): 15793-15801.
- [21] 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.
- [22] Orciani M, Campanati A, Salvolini E, *et al.* The mesenchymal stem cell profile in psoriasis[J]. *Br J Dermatol*, 2011, 165(3): 585-592.
- [23] Si Z, Wang X, Sun C, *et al.* Adipose-derived stem cells: sources, potency, and implications for regenerative therapies[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 114: 108765-108765.
- [24] 尹秀平, 朱榕嘉, 庄晨, 等. 寻常型银屑病患者脂肪间充质干细胞对外周血淋巴细胞的免疫调控作用[J]. *中国医学科学院学报*, 2018, 40(6): 74-80.
- [25] 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.
- [26] Corrao S, La Rocca G, Lo Iacono M, *et al.* Umbilical cord revisited: from Wharton's jelly myofibroblasts to mesenchymal stem cells[J]. *Histol Histopathol*, 2013, 28(10): 1235-1244.
- [27] Wang H, Qiu X, Ni P, *et al.* Immunological characteristics of human umbilical cord mesenchymal stem cells and the therapeutic effects of their transplantation on hyperglycemia in diabetic rats[J]. *Int J Mol Med*, 2014, 33(2): 263-270.
- [28] 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.
- [29] 卞琴, 沈自尹, 王拥军. 骨髓间充质干细胞在中医理论中的归属[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2011, 17(7): 794-797.
- [30] 柴倩云, 尹秀平, 朱榕嘉, 等. 从间充质干细胞调控免疫平衡作用探讨中医扶正祛邪治疗银屑病[J]. *中医杂志*, 2019, 60(3): 206-209.
- [31] 林奇生, 邹学农, 曾瑞芬, 等. 杜仲醇提取物通过RhoA/ROCK信号通路调控大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化作用研究[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2019, 21(2): 26-30.
- [32] 陈林攀, 邓鸣涛, 杜川, 等. 杜仲叶提取物槲皮素通过激活ERK磷酸化促进BMSCs增殖的研究[J]. *时珍国医国药*, 2014, 25(12): 2845-2847.
- [33] 岳宗进, 于露, 刘汝银, 等. 牛膝提取物对大鼠骨髓间充质干细胞向髓核样细胞增殖与分化的影响[J]. *中成药*, 2018, 40(12): 2635-2639.
- [34] 陈金锋, 张海玲, 肖春苟, 等. 维生素D调控龟板提取物促骨髓间充质干细胞增殖分化的研究[J]. *局解手术学杂志*, 2017, 26(10): 714-718.
- [35] 李欣芮, 宋小莉. 地龙提取物对大鼠骨髓间充质干细胞增殖的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(3): 645-647.
- [36] 王倩, 贾旭东, 刘永琦. 黄芪、红芪小分子提取物对间充质干细胞体外增殖与遗传稳定性的考察[J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(19): 1724-1728.
- [37] 袁茵, 王辉, 鲁欣. 银杏叶提取物对叔丁基过氧化氢损伤人脐带间充质干细胞的干预作用[J]. *广州中医药大学学报*, 2015, 32(3): 458-463.
- [38] 吴志方, 罗毅文, 王斌, 等. 补肾活血汤石油醚提取物对骨髓间充质干细胞表达Wnt5a/CCR2的影响[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2017, 25(7): 6-10.
- [39] 罗辉, 吴志方, 沈玮, 等. 补肾活血汤石油醚提取物对BMSCs迁移过程中Wnt5a/PKC通路的影响[J]. *中成药*, 2017, 39(12): 2462-2468.
- [40] 梁晓鹏, 田力. 大鼠血管组织提取物体外控制间质干细胞转向内皮细胞的分化研究[J]. *世界复合医学*, 2016, 2(3): 71-74.

(编辑: 张 睿)