

细胞移植联合其他治疗策略在治疗白癜风中的研究进展

刘尚昆¹, 王红娟², 康晓静^{2*}

1. 新疆医科大学 研究生院, 新疆 乌鲁木齐 830001; 2. 新疆维吾尔自治区人民医院 皮肤性病科
新疆皮肤病临床医学研究中心 新疆皮肤病研究重点实验室 (XJYS1707), 新疆 乌鲁木齐 830001

摘要: 白癜风是一种以黑素细胞数量减少或功能丧失为特征的获得性色素脱失性皮肤病。目前白癜风常规治疗手段有药物治疗、光疗及外科治疗。细胞移植作为治疗白癜风的一种重要外科手段,对于稳定期、局限型或其他方法治疗无效的白癜风疗效确切,但复色率差异较大。如何最大程度实现难治性白癜风患者皮损复色,联合治疗是较好选择。近年来,关于细胞移植联合策略的相关报道逐渐增多,为提高白癜风患者的皮损复色率带来新的希望。本文对细胞移植联合策略的应用进展进行综述,旨在为难治性白癜风临床治疗提供更多选择。

关键词: 白癜风; 细胞移植; 联合治疗; 黑素细胞

中图分类号: R758.41 文献标志码: A

DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2024.11.1584

Advances in cell transplantation combined with other therapeutic strategies in the treatment for vitiligo

LIU Shangkun¹, WANG Hongjuan², KANG Xiaojing^{2*}

1. Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi 830001; 2. Department of Dermatology and Venereology,
People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Xinjiang Clinical Medical Research Center for Dermatologic Diseases,
Xinjiang Key Laboratory of Dermatology Research (XJYS1707), Urumqi 830001, China

Abstract: Vitiligo is an acquired depigmentation skin disease characterized by a decrease or loss of function of melanocytes. The conventional treatment for vitiligo include drug therapy, phototherapy and surgical treatment. As an important surgical treatment for vitiligo, cell transplantation is effective especially for the case which is stable, limited or fail to respond to other methods, but the recoloration rate varies greatly. The combination therapy is a better choice to maximize the recoloration of skin lesions in patients with refractory vitiligo. In recent years, reports on the combined strategy of cell transplantation have gradually increased, bringing new hope to improve the rate of discoloration of vitiligo patients. This paper reviews the progress of the application of cell transplantation combination strategy aiming for providing more options for the clinical treatment of refractory vitiligo.

Key words: vitiligo; cell transplantation; combination therapies; melanocyte

白癜风(vitiligo)是一种常见的后天性色素脱失性皮肤黏膜疾病,以全身性色素脱失斑为特征,给患

者的心理和生活带来极大困扰。该病在世界范围普遍存在,患病率约为0.5%~2%^[1]。外科治疗作为

稳定期白癜风的有效治疗手段,主要分为组织移植和细胞移植。细胞移植对于稳定期白癜风的疗效已被证实,但如何最大程度实现白癜风患者皮损复色仍需进一步研究^[2-3]。近年来,在白癜风治疗中,细胞移植联合治疗策略被陆续报道,极大提高了白癜风皮损的复色率,现对细胞移植联合其他治疗策略的应用进展进行综述。

细胞移植是将皮肤组织中获取的黑素细胞移植到白斑区以达到治疗白癜风的目的。细胞移植分为自体非培养细胞移植和自体培养细胞移植。

1 自体非培养细胞移植治疗白癜风的研究进展

自体非培养表皮细胞混悬液(noncultured epidermal suspension, NCES)移植因无需细胞传代培养,有着治疗周期短的优点,但其对大面积白癜风的治疗存在局限性,需进行反复多次移植治疗。随着对NCES的研究,其对稳定期白癜风的疗效已得到认可。有研究对41例稳定期白癜风患者进行NCES治疗,移植6个月后27例(65.8%)患者的复色率>75%^[2]。NCES治疗白癜风的长期随访数据显示:NCES对于节段型白癜风和皮损小于1%体表面积,且指尖未受累的非节段型白癜风有着更好的治疗效果^[4]。毛囊外根鞘细胞悬液移植是一种新兴细胞移植技术,有着供体部位创面小和移植物充足的优点。有研究对26例白癜风患者进行毛囊外根鞘细胞悬液移植,结果显示22例(84.6%)患者复色率>75%^[5]。研究表明毛囊外根鞘细胞悬液移植对稳定期白癜风有着良好的复色效果且不存在供体部位并发症,是一种很好的NCES的替代方案。

1.1 自体非培养表皮-真皮细胞移植

有学者将非培养真皮细胞悬液作为辅助剂添加至NCES中,改善了NCES对稳定期白癜风的治疗效果。他们将40例白癜风患者按照稳定期分为1组(稳定期为3~6个月)、2组(稳定期>12个月),并按照治疗方式不同分为A(接受NCES治疗)、B组两个亚组(接受自体非培养表皮-真皮细胞移植治疗)。移植24周后,1A组中3例患者(30%)复色率大于75%,1B组中10例患者(100%)复色率大于75%,而2A组中6例患者(60%)复色率大于75%,2B组中7例患者(70%)复色率大于75%。结果表

明,在稳定期为3~6个月的白癜风患者中自体非培养表皮-真皮细胞移植的复色率明显高于NCES,在稳定期大于12个月的白癜风患者中二者复色率无显著差异^[6]。造成这种结果的原因是非培养真皮细胞悬液中含有真皮间充质干细胞及其所分泌的外泌体与细胞因子,其可以抑制T细胞的增殖并诱导T细胞的凋亡。而稳定期较短(3~6个月)的白癜风患者其皮损及皮损周围的T细胞数量高于稳定期较长(>12个月)的患者,故自体非培养表皮-真皮细胞移植对于稳定期较短(3~6个月)的白癜风患者疗效更佳。因此,稳定期小于12个月的白癜风患者可首选自体非培养表皮-真皮细胞移植。自体非培养表皮-真皮细胞移植对于稳定期白癜风的早期治疗有着重要意义。

1.2 自体非培养滤泡细胞-表皮细胞移植

有研究尝试将非培养滤泡细胞与表皮细胞联合移植用于治疗难治性白癜风。选取30例白癜风患者(共计84处皮损,其中74%的皮损为难治性白癜风)随机给予自体非培养滤泡细胞-表皮细胞移植与NCES。移植16周后,NCES组中24处皮损(57%)复色率大于75%,13处皮损(31%)复色率大于90%。在接受自体非培养滤泡细胞-表皮细胞移植治疗的42处皮损中,有32处皮损(76%)复色率大于75%,22处皮损(52%)复色率大于90%。结果表明自体非培养滤泡细胞-表皮细胞移植的复色效果优于NCES^[7]。这可能是因为自体非培养滤泡细胞-表皮细胞移植较单一NCES具有更多的OCT4⁺干细胞及黑素细胞生长因子。自体非培养滤泡细胞-表皮细胞移植对于难治性白癜风有着良好的复色效果,是一项有着很好应用前景的细胞移植新方法。

2 自体培养细胞移植

与NCES相比,自体培养黑素细胞移植(cultured melanocytes transplantation, CMT)有着以少量黑素细胞治疗大面积白斑的优点。曾有研究对16例白癜风患者共28个皮损给予CMT治疗,移植6~8个月后87.5%的病灶复色率>50%,未出现疤痕或其他并发症^[3]。有学者^[8]对25例白癜风患者共100个皮损分别给予CMT与NCES治疗,移植6个月后,NCES组中31处(62%)皮损复色率>70%,CMT组中26处(52%)皮损复色率>70%,且二者之间无差

异无统计学意义^[8]。以上说明 NCES 与 CMT 对于稳定期白癜风有相同的治疗效果。因此,对于大面积白癜风患者应首选 CMT 技术,CMT 无疑是一种安全、可行、有效的白癜风治疗方式,但因其存在治疗周期较长等问题,故在治疗小面积白癜风患者时,还应首选操作简便的 NCES 技术。

2.1 自体黑素细胞-角质形成细胞共培养移植

角质形成细胞是调节黑素细胞的主要表皮细胞。研究发现,角质形成细胞来源的外泌体通过旁分泌的方式促进黑素细胞的增殖和树突状形成,并且增强酪氨酸酶活性和黑色素的产生^[9-10]。有研究发现在体外研究与角质形成细胞共培养的黑素细胞的增殖特性时发现在两种细胞共培养的第 20 天黑素细胞的阳性率达到最大值,并提出黑素细胞-角质形成细胞共培养模型可用于治疗白癜风^[11]。因自体黑素细胞-角质形成细胞共培养移植符合生理学特点,所以其对白癜风的治疗有着不错的应用前景。

2.2 自体黑素细胞-间充质干细胞共培养移植

间充质干细胞可分泌一系列具有生物学活性的分子,称为分泌体,通常分为细胞因子、趋化因子、细胞粘附分子、脂质介质、白细胞介素、生长因子、激素、细胞外囊泡等分子,并以旁分泌的方式使这些分子参与各种生物过程。有研究发现白癜风皮损区黑素细胞受损的原因可能是磷酸酶和张力蛋白同源物基因(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)高表达和蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)磷酸化的减少。而间充质干细胞可以通过靶向张力蛋白同源物(PTEN)/磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(AKT)通路来调节黑素细胞的细胞增殖和凋亡。与黑素细胞共培养的间充质干细胞可增强黑素细胞的增殖并抑制张力蛋白同源物表达,从而抑制氧化应激诱导的细胞凋亡^[12]。有研究^[13]发现黑素细胞-脂肪间充质干细胞共培养时,脂肪间充质干细胞可以以旁分泌的方式通过上调黑素细胞生长因子(如 basic fibroblast growth factor, bFGF 和 stem cell factor, SCF)的释放来增加黑素细胞中整合素的表达,从而刺激黑素细胞的增殖和迁移^[13]。角质形成细胞刺激黑素细胞增殖和迁移的作用优于脂肪间充质干细胞,但角质形成细胞的获取可能会在供区留下疤痕。而脂肪间充质干细胞来源于脂肪组织,是

一种易获取和无限量的间充质干细胞来源,且不存在留下疤痕的风险。因此,脂肪间充质干细胞或许是与黑素细胞共培养的最优选择。以上是一些基础研究,对于自体黑素细胞-脂肪间充质干细胞共培养移植应用于白癜风治疗中,还需大量临床验证。

3 细胞移植联合光疗治疗白癜风的研究进展

3.1 细胞移植联合窄谱中波紫外线

窄谱中波紫外线(narrow bound ultra violet B light, NB-UVB)能够有效治疗白癜风是因为 NB-UVB 具有免疫抑制作用并且能够诱导黑素细胞分化和黑色素产生。有学者回顾了 39 项研究后得出光疗可提高黑素细胞移植的治疗效果并推荐 NB-UVB 作为黑素细胞移植后标准治疗^[14]。有研究将 437 例患者分为 4 组,第 1、2、3 组分别在 CMT 移植前、移植后和移植前、后给予 NB-UVB 治疗,第 4 组仅接受 CMT 治疗。移植 6 个月后,第 3 组治疗效果最佳,81.3% 的患者复色率大于 90%,94.8% 的患者复色率大于 50%。且 4 组间存在显著统计学差异^[15]。表明 NB-UVB 与黑素细胞移植联合治疗可加速复色反应,尤其是在移植前后皆给予 NB-UVB。黑素细胞移植前给予 NB-UVB 可通过影响角质形成细胞释放各种细胞因子,诱导浸润的 T 淋巴细胞凋亡,为移植的黑素细胞建立适合的微环境,移植后给予 NB-UVB 治疗可能会刺激黑素细胞的活性和扩散,NB-UVB 的免疫抑制作用可能为黑素细胞的增殖和迁移提供保护。同时有学者选取了 42 例稳定期白癜风患者进行自身对照实验,A 组仅接受 NCES 移植治疗,B 组接受移植与 NB-UVB 的联合治疗。得出结论在 NCES 治疗后联合 NB-UVB 治疗可增强复色反应^[16]。因此,NB-UVB 与细胞移植联合治疗可取得更为理想的复色效果,但是在 NB-UVB 的照射时间、照射密度、照射次数和照射剂量仍未达成明确共识,还需进一步研究。

3.2 细胞移植联合 308 nm 准分子激光

308 nm 准分子激光是一种靶向光疗仪器。与 NB-UVB 一样,有诱导 T 细胞凋亡和刺激黑素细胞增殖和迁移的效果,其对于白癜风的治疗效果已得到证实^[17]。在之前的研究中将 308 nm 准分子激光与其他疗法(如他克莫司)联合用于治疗白癜风,并

取得良好效果^[18]。故可尝试将 308 nm 准分子激光与细胞移植联合应用于白癜风的治疗。有研究将 10 例白癜风(共计 39 处皮损)随机分为 308 nm 准分子激光组、NCES 组、308 nm 准分子激光+NCES 组以及对照组。移植 14 周后,NCES 组中仅有 1 处皮损复色率大于 65%,308 nm 准分子激光+NCES 组中有 4 处皮损复色率大于 65%,308 nm 准分子激光组和对照组未见皮损复色率大于 65%,说明 308 nm 准分子激光可增加 NCES 的复色率^[19]。308 nm 准分子激光与细胞移植联合治疗较单一细胞移植治疗有着更好的治疗效果,但目前缺乏 308 nm 准分子激光照射时间、照射剂量和照射次数等方面的相关研究。

4 其他联合治疗策略

4.1 细胞移植联合微针与 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)

在之前的研究中,微针联合 5-FU 治疗白癜风比单一使用微针或 5-FU 更有效。其原因可能是因为局部 5-FU 和微针的协同作用^[20-21]。因此,有研究尝试将微针、5-FU 与 NCES 联合应用于治疗耐药性肢端白癜风。他们将 50 例耐药性肢端白癜风患者纳入研究并分为两组,A 组仅接受 NCES 治疗,B 组在 NCES 移植 1~2 周前接受微针与局部 5-FU 治疗。在移植后 24 周后,A 组有 10 例患者(40%)复色率大于 75%,B 组有 21 例(84%)患者复色率大于 75%。结果表明微针联合 5-FU 可增强 NCES 对耐药性肢端白癜风的复色反应^[22]。因此,可将微针、5-FU 与细胞移植作为一种新的 3 联治疗策略。

4.2 细胞移植联合环孢素

细胞移植的常见并发症是移植物周围存在光晕,导致患者满意度下降。移植物周围光晕可能是由皮损周围正常皮肤中存在的细胞毒性 CD8⁺T 细胞所致。而环孢素是一种钙调神经磷酸酶抑制剂,可选择性地作用于 T 细胞,是临床上用于预防器官

移植的常用药物。有研究对 50 例稳定期白癜风患者分别给予 NCES 治疗与 NCES 联合环孢素治疗。移植 6 个月后,NCES 组中,28%($n=7$)的患者复色率>75%。在 NCES 联合环孢素组中,100%($n=25$)的患者复色率>75%。接受 NCES 联合环孢素治疗的患者能够更快速、均匀地复色,不存在任何移植物周围光晕^[23]。说明环孢素与细胞移植联合治疗能够提高复色率,并减少移植物周围光晕并发症的发生,同时也为移植物周围光晕是由皮损周围正常皮肤中存在的细胞毒性 CD8⁺T 细胞所致提供了证据。

4.3 细胞移植联合富血小板血浆

富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)是一种自体血浆制剂,含有高浓度的血小板,激活后会释放多种生长因子,可促进黑素细胞、角质形成细胞和成纤维细胞增殖,其对于稳定期白癜风是一种安全、有效的治疗手段^[24]。有学者将 40 例稳定期白癜风患者分为两组,A 组用乳酸林格氏液悬浮的 NCES 治疗,B 组用 PRP 悬浮的 NCES 治疗。在移植 6 个月后,A 组有 10 例患者(50%)复色率大于 75%,B 组有 15 例患者(75%)复色率大于 75%^[25]。表明将黑素细胞悬浮在自体 PRP 中可以增强 NCES 的复色效果。因此,富血小板血浆与细胞移植联合治疗会提高白癜风患者皮损的复色率。

5 问题与展望

白癜风是一种常见的色素脱失性皮肤病,对患者的心理和生活造成沉重的负担。目前,细胞移植联合其他治疗方式较单一细胞移植治疗有更好的复色效果已有较多证据,但仍存在样本量小和随访时间短等问题。因此,对于联合治疗策略仍需进一步研究,为最大程度实现复色目的探寻新的治疗策略。随着研究的深入,期待更多联合治疗策略的出现为白癜风患者带来希望。

参考文献:

- [1] Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: a review[J]. *Dermatology*, 2020, 236: 571-592.
- [2] Liu B, Chen HH, Liu ZH, *et al.* The clinical efficacy of treatment using the autologous non-cultured epidermal cell suspension technique for stable vitiligo in 41 patients[J].

Dermatolog Treat, 2021, 32: 90-94.

- [3] Zhu MC, Ma HY, Zhan Z, *et al.* Detection of auto antibodies and transplantation of cultured autologous melanocytes for the treatment of vitiligo[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13: 23-28.

- [4] Zhang D, Wei X, Hong W, *et al.* A retrospective study of long term follow-up of 2283 vitiligo patients treated by autologous, non-cultured melanocyte-keratinocyte transplantation[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13: 5415-5425.
- [5] Shi HX, Zhang RZ, Xu B, *et al.* Experimental study and clinical observations of autologous hair follicle cell transplants to treat stable vitiligo[J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2020, 86: 124-133.
- [6] Thakur V, Kumar S, Kumaran MS, *et al.* Efficacy of transplantation of combination of noncultured dermal and epidermal cell suspension vs epidermal cell suspension alone in vitiligo: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Dermatol*, 2019, 155: 204-210.
- [7] Razmi M, Kumar R, Rani S, *et al.* Combination of follicular and epidermal cell suspension as a novel surgical approach in difficult-to-treat vitiligo: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Dermatol*, 2018, 154: 301-308.
- [8] Verma R, Grewal RS, Chatterjee M, *et al.* A comparative study of efficacy of cultured versus non cultured melanocyte transfer in the management of stable vitiligo [J]. *Med J Armed Forces India*, 2014, 70: 26-31.
- [9] Shi HX, Zhang RZ, Xiao L, *et al.* Effects of keratinocyte-derived and fibroblast-derived exosomes on human epidermal melanocytes[J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2022, 88: 322-331.
- [10] Takano K, Hachiya A, Murase D, *et al.* Quantitative changes in the secretion of exosomes from keratinocytes homeostatically regulate skin pigmentation in a paracrine manner[J]. *J Dermatol*, 2020, 47: 265-276.
- [11] Zhang C, Zhou L, Huang J, *et al.* A preliminary study of growth characteristics of melanocytes co-cultured with keratinocytes *in vitro* [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119: 6173-6180.
- [12] Zhu L, Lin X, Zhi L, *et al.* Mesenchymal stem cells promote human melanocytes proliferation and resistance to apoptosis through PTEN pathway in vitiligo[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11: 1-14.
- [13] Kim H, Yi N, Do BR, *et al.* Adipose-derived stem cell coculturing stimulates integrin-mediated extracellular matrix adhesion of melanocytes by upregulating growth factors[J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2019, 27: 185-192.
- [14] Lommerts JE, Uitentuis SE, Bekkenk MW, *et al.* The role of phototherapy in the surgical treatment of vitiligo: a systematic review [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018, 32: 1427-1435.
- [15] Zhang D, Hong W, Fu L, *et al.* A randomized controlled study of the effects of different modalities of narrow-band ultraviolet B therapy on the outcome of cultured autologous melanocytes transplantation in treating vitiligo [J]. *Dermatol Surg*, 2014, 40: 420-426.
- [16] Tawfik YM, Abd Elazim NE, Abdel-Motaleb AA, *et al.* The effect of NB-UVB on noncultured melanocyte and keratinocyte transplantation in treatment of generalized vitiligo using two different donor-to-recipient ratios[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2019, 18: 638-646.
- [17] Zhang B, Li T, Tang Y, *et al.* The effects of 308-nm excimer laser on the infiltration of CD4⁺, CD8⁺ T-cells, and regulatory T cells in the lesional skin of patients at active and stable stages of nonsegmental vitiligo[J]. *J Dermatolog Treat*, 2021, 32: 580-584.
- [18] Chang HC, Sung CW. Efficacy of combination therapy of narrowband-ultraviolet B phototherapy or excimer laser with topical tacrolimus for vitiligo: an updated systematic review and Meta-analysis[J]. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2021, 37: 74-77.
- [19] Ebadi A, Rad MM, Nazari S, *et al.* The additive effect of excimer laser on non-cultured melanocyte-keratinocyte transplantation for the treatment of vitiligo: a clinical trial in an Iranian population[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015, 29: 745-751.
- [20] Zahra FT, Adil M, Amin SS, *et al.* Efficacy of topical 5% 5-fluorouracil with needling versus 5% 5-fluorouracil alone in stable vitiligo: a randomized controlled study[J]. *J Cutan Aesthet Surg*, 2020, 13: 197. doi:10.4103/JCAS. JCAS-12_20.
- [21] Attwa EM, Khashaba SA, Ezzat NA. Evaluation of the additional effect of topical 5-fluorouracil to needling in the treatment of localized vitiligo [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2020, 19: 1473-1478.
- [22] Albalat W, Elsayed M, Salem A, *et al.* Microneedling and 5-fluorouracil can enhance the efficacy of non-cultured epidermal cell suspension transplantation for resistant acral vitiligo[J]. *Dermatol Ther*, 2022, 35: e15768. doi: 10.1111/dth.15768.
- [23] Mutalik S, Shah S, Sidwadkar V, *et al.* Efficacy of cyclosporine after autologous noncultured melanocyte transplantation in localized stable vitiligo-a pilot, open label, comparative study[J]. *Dermatol Surg*, 2017, 43: 1339-1347.
- [24] Rekik M, Mseddi M, Kammoun N, *et al.* Efficacy of autologous platelet-rich plasma in the treatment of vitiligo: a 10-patient prospective study [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2022, 21: 4225-4233.
- [25] Albalat W, Elsayed M, Salem A, *et al.* Non-cultured epidermal cells suspended in either platelet-rich plasma or ringer lactate for stable vitiligo: a prospective comparative study[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2022, 21: 3102-3109.