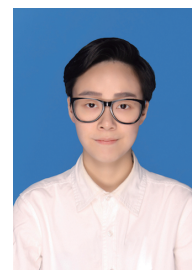


· 综述 ·

上皮-间充质相互作用在创面愈合和瘢痕形成中作用的研究进展

杨沁馨 王达利 徐广超 邓呈亮 魏在荣
遵义医科大学附属医院烧伤整形外科 563000
通信作者:王达利, Email: daliwangzy@sina.com



【摘要】 创面愈合是多种类型细胞、细胞因子及细胞外基质相互作用的动态过程,其中上皮细胞和间充质细胞是参与创面愈合和瘢痕形成的主要细胞。相关学者分别对创面愈合和瘢痕形成过程中上皮细胞和成纤维细胞(Fb)的作用进行了大量研究,结果显示上皮细胞在创面复杂的微环境刺激下会失去其上皮特征并获得间充质细胞典型特征及迁移能力,同时伴随细胞结构和细胞行为等的复杂改变,进而通过细胞迁移覆盖创面,参与组织创伤修复过程,包括正常或纤维化修复。而Fb是创面纤维化修复的关键细胞,在创面愈合包括创面过度愈合和延迟愈合中均发挥重要作用。近年来研究者们认识到上皮细胞与Fb在创面愈合过程中的信息交流,即上皮-间充质相互作用,明显影响着这2种细胞的生物学行为,决定着真皮重塑和创面再上皮化的质量。上皮-间充质相互作用在胚胎发育期皮肤的形态发生和维持成人皮肤的结构完整中发挥重要作用。在创面愈合再上皮化过程中,Fb能够促进角质形成细胞(KC)增殖和迁移,同时KC接受来自Fb的信号以重建功能性的上皮,相关研究已成为目前创面愈合领域的研究热点。本文就近年来国内外有关上皮-间充质相互作用在创面愈合和瘢痕形成中的相关文献进行综合分析,供相关学者参考。

【关键词】 伤口愈合; 上皮细胞; 间质干细胞; 细胞因子类; 上皮-间充质相互作用

基金项目:国家自然科学基金(81560313、81871570)

DOI:10.3760/cma.j.cn501120-20190827-00362

Advances in the research of effects of epithelial-mesenchymal interaction on wound healing and scar formation

Yang Qinxin, Wang Dali, Xu Guangchao, Deng Chengliang, Wei Zairong

Department of Burns and Plastic Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China

Corresponding author: Wang Dali, Email: daliwangzy@sina.com

【Abstract】 Wound healing is a dynamic process which involves interaction of various types of cells, cytokines, and extracellular matrix. Among them, epithelial cells and mesenchymal cells are the key components which involve in wound healing and scar formation. Related scholars had done a great number of studies about the functions of epithelial cells and fibroblasts (Fbs) in wound healing and scar formation. The results showed that under the stimulation of complex microenvironment, epithelial cells would lose their epithelial characteristics and acquire the typical characteristics and migration ability of mesenchymal

cells. At the same time, with the complex changes of cell structure and cell behavior, they would participate in the process of tissue wound repair, including normal or fibrotic repair, by covering the wound with migration. Fbs are the key cells for the wound fibrotic repair, and play important roles in the process of wound healing, including excessive wound healing or delayed wound healing. In the recent years, the researchers realized that the cross-talk between epithelial cells and Fbs in wound healing, which is referred to as epithelial-mesenchymal interaction, significantly changes the biological behaviors of these two cell types, which affects the dermal remodeling and re-epithelialization quality of wound. Epithelial-mesenchymal interaction plays an important role in skin morphogenesis during embryonic development and maintaining the structural integrity of adult skin. In the process of re-epithelialization, Fbs could promote the proliferation and migration of keratinocytes, meanwhile keratinocytes would receive the signals from Fbs to reconstruct functional epithelium, which has become a hot topic in the field of wound healing at present. In this paper, a comprehensive analysis of the literature on the role of epithelial-mesenchymal interaction in wound healing and scar formation at home and abroad in recent years is presented for the reference of relevant scholars.

【Key words】 Wound healing; Epithelial cells; Mesenchymal stem cells; Cytokines; Epithelial-mesenchymal interaction

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81560313, 81871570)

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20190827-00362

皮肤是人体最大器官,披覆在人体表层,具有重要的屏障功能,同时也是最易受到损伤的器官。烧创伤等多种形式的皮肤损伤需要机体对皮肤缺损进行修复,封闭缺损进而愈合。创面愈合是多种类型细胞、细胞因子及ECM相互作用的动态过程,由连续而又重叠的3个阶段构成,即炎症反应期、增殖期和重塑期^[1]。一般皮肤损伤后立即发生以凝血级联为特征的炎症,通过形成纤维蛋白凝块和向创面部位补充免疫细胞,以消除潜在感染来防止进一步的失血。来自KC、血小板和其他免疫细胞的信号触发真皮Fb增殖和ECM重塑等多个事件发生,导致肉芽组织取代纤维蛋白凝块^[2]。人皮肤深层创伤后主要通过纤维性修复的方式愈合^[3]。该过程中,创面基底肉芽组织增生,从而使创缘表皮细胞增殖并向创面中央迁移,最终覆盖创面,完成愈合^[4]。皮肤创面的纤维性修复虽然恢复了表皮的连续性,但这种通过肉芽组织增生填补皮肤缺损的愈合方式会不可避免地遗留瘢痕^[5]。

再上皮化是创面愈合的一个关键组成部分,主要依赖 KC 的增殖和迁移来完成。增殖的 KC 确保了充足的细胞迁移并且是覆盖创面的重要来源^[6]。

上皮-间充质相互作用是指上皮细胞和邻近的间充质细胞相互诱导,促进组织器官的发育。越来越多研究显示,在皮肤创面修复的增殖和重塑阶段,上皮-间充质相互作用发挥了重要作用,是创面纤维化愈合的关键步骤,其中涉及复杂的分子调控机制以及相关的细胞、细胞因子、转录因子等。本文就上皮细胞和间充质细胞在创面愈合和瘢痕形成中的作用以及上皮细胞与间充质细胞在创面愈合和瘢痕形成中的相互作用进行综述。

1 KC 在创面愈合和瘢痕形成中的作用

KC 是表皮的主要构成细胞,在正常皮肤组织中 KC 的增殖、分化维持动态平衡;当皮肤损伤后这种动态平衡遭到破坏。在创面愈合过程中,KC 受纤溶酶、纤溶酶原激活物、基质金属蛋白酶(MMP)、组织蛋白酶等蛋白水解酶的作用,细胞连接桥粒及半桥粒中断,使 KC 在创面周围进行迁移成为可能,随后在各种细胞因子和转录因子的协同调节作用下,KC 向创面中心迁移,从而达到创面上皮化,促进创面愈合,修复表皮屏障。在创面愈合过程中,KC 在创面微环境影响下发生上皮间质转化(EMT),细胞增殖和迁移能力增强,创面中存在的纤维蛋白和成熟胶原刺激 KC 增殖和向邻近的细胞迁移^[7]。研究显示 KC 在瘢痕疙瘩形成过程中发挥重要作用。KC 分泌的多种细胞因子和邻近的 Fb 表面受体结合后,扰乱了 Fb 正常的增殖、凋亡及胶原合成平衡,最终导致瘢痕疙瘩形成^[8]。

2 Fb 在创面愈合和瘢痕形成中的作用

Fb 是真皮组织中的主要间质细胞,组织损伤后 Fb 被募集到创面局部,合成前胶原及氨基多糖,同时可分化为肌 Fb,并分泌细胞因子、募集炎性细胞至创面,分泌 I 型和 III 型胶原、波形蛋白等 ECM 参与创面修复。除了产生基质成分外,肌 Fb 还可产生收缩力,使开放性创面的边缘聚集在一起,从而促进创面闭合^[9]。肌 Fb 是具有 Fb 和平滑肌细胞双重特性的 Fb,其分化与创面愈合的质量和速度密切相关。肌 Fb 高表达 α 平滑肌肌动蛋白,从而导致创面收缩。有研究显示真皮 Fb 并非同一群细胞,具有广泛的异质性,Hox 基因表达的差异导致来自不同组织的 Fb 具有特定的位置分子标识和记忆^[10]。同一部位的真皮 Fb 又可被分为 2 个亚群:乳头层 Fb、网状层 Fb。乳头层 Fb 通过与 KC 相互“交流”,促进了表皮的分层和终末分化^[11]。

研究表明 Fb 是病理性瘢痕形成的主要效应细胞,激活的 Fb 失控性增殖,是 ECM 的过度产生和沉积导致瘢痕形成的病理学基础^[12]。其中过度的肌 Fb 活动,包括过度收缩和 ECM 的过度产生,也是组织纤维化和瘢痕形成的主要原因。事实上,在正常的愈合条件下,一旦创面开始完全上皮化,肌 Fb 就开始凋亡,肌 Fb 在肉芽组织中的持续存在可能导致瘢痕组织的形成,包括增生性瘢痕和瘢痕疙瘩^[9]。因此,Fb 在创面愈合中起促进作用,但 Fb 的过度增殖则会导致病理性瘢痕形成。

3 KC 与 Fb 的相互作用

当正常皮肤组织受到外界因素刺激,邻近细胞间通过细胞信号转导及受体结合,以细胞因子、生长因子相互调节,维持皮肤内环境稳定。在创面愈合过程中 KC 与 Fb 之间通过自分泌或旁分泌途径,分泌多种生长因子及细胞因子,KC 和 Fb 相互协调、促进组织细胞增殖和迁移,为创面愈合提供条件^[13]。1975 年 Rheinwald 和 Green^[14] 研究表明上皮细胞表型依赖于与间质细胞的相互作用,KC 和 Fb 联合培养后显示,Fb 可促进 KC 增殖和分化。而后研究者通过建立猪糖尿病全层皮肤缺损模型进一步在活体证实 Fb 加快创面上皮化的作用^[15]。研究表明 Fb 可通过分泌 KC 生长因子(KGF)与 KC 中 KGF 受体结合,不但促进 KC 迁移,还可增加创面新生血管形成,促进表皮与真皮再生,加快创面上皮化,最终促进创面愈合^[16]。KC 同样影响着 Fb 的生物学行为,KC 分泌的 IL-1 能够促进 Fb 增殖;分泌的 IL-1 α 可促进 Fb 分泌 IL-6,引起 Fb 的大量细胞因子基因表达发生变化,影响多种生物活性因子的合成与分泌。其中,基因表达上调的主要细胞因子有 TGF- β_1 、EGF、VEGF、前列腺素 E、FGF 等,大部分细胞因子的变化由 KC 源性的 IL-1 α 介导,小部分细胞因子的变化由 Fb 源性的 IL-1 α 介导。故 IL-1 α 可通过使这些因子高表达从而促进 Fb 增殖。KC 通过释放 IL-1 β 调整 Fb 的 KGF 表达,IL-1 β 是最有效的 KGF 诱导物,通过 c-Jun 氨基端激酶途径发挥作用^[17]。KC 和 Fb 分别是 IL-1 α 和 IL-6 的细胞来源,Fb 和 KC 分别释放的骨膜蛋白和 IL-1 α 对 Fb 中稳定的 IL-6 产生至关重要。骨膜素与 IL-1 α 相互作用,通过增强核因子 κ B 信号通路的激活来诱导 Fb 中 IL-6 的产生。Fb 释放的 IL-6 在 KC 的增殖和分化中起着关键作用^[18]。KC 还能抑制 Fb 合成胶原^[19]。体外研究显示,KC 和 Fb 协同可诱导凝胶收缩,KC 还能调节 Fb 的表型,使其更适合真皮重塑而不是 ECM 沉积,减少瘢痕产生^[13]。临床现象也支持正常 KC 有明显抑制 Fb 合成 ECM 的作用,典型的例证是刃厚皮片移植覆盖中厚皮片供区,无论移植的皮片有多薄,均能有效预防供区瘢痕增生。有研究显示,Fb 和 KC 联合培养后 Fb 迁移受到抑制^[20]。

4 创面愈合与瘢痕形成中参与上皮-间充质相互作用的细胞因子

在上皮-间充质相互作用中存在复杂的环路途径,近年来有研究者认为在创面上皮-间充质相互作用中,发挥核心作用是 TGF- β 、IL-1、KGF、血小板衍生生长因子(PDGF)、EGF,它们是上皮-间充质相互作用的重要组成部分,有着不同的功能。TGF- β 主要通过介导细胞迁移、增殖、分化与凋亡促进创面愈合,通过调节胶原、ECM 的合成与降解调节细胞与组织对损伤的反应等,是创面修复过程中的关键因子^[21]。在创面愈合过程中,TGF- β_1 作用最为广泛,Fb 和 KC 均可分泌 TGF- β_1 ,与创面愈合及病理性瘢痕的发生发展关系非常密切^[22]。TGF- β_1 可通过自分泌或旁分泌途径单独或协同其他细胞因子,诱导炎症反应发生、促进新生血管形成,趋化 Fb 增殖、迁移、合成 ECM,参与创面愈合和瘢痕形成的全过程^[23]。有研究显示经 TGF- β_1 诱导后,KC 的形态向 Fb 形态转化,并表达 Fb 或肌 Fb 表面标志物,细胞迁移能

力增加,因此 TGF- β_1 可促进 KC EMT 发生^[24]。有研究表明 TGF- β_1 /Smad2/3 信号通路是上皮-间充质相互作用的重要信号通路^[25],它们参与炎症的调控以及纤维化的发生和发展过程。研究显示 TGF- β_1 还可以调节 Fb 表达 KGF 和 KC 表达 MMP-1^[13]。MMP-1 被证实是降解 I、III 型胶原的关键酶,在瘢痕重塑过程中发挥重要作用,而组织金属蛋白酶抑制剂(TIMP)几乎可以与所有类型的 MMP 活化位点结合而抑制其活性^[26],MMP 与 TIMP 间的动态平衡在组织再生、ECM 的降解和创面无瘢痕愈合中发挥关键作用^[27]。有研究表明 TGF- β_2 与 TGF- β_1 有相似作用,对 TGF- β_1 的表达有促进作用;而 TGF- β_3 则可提高 III 型胶原表达、抑制 I 型胶原表达,同时在创面愈合后期可抑制 Fb 向肌 Fb 分化及肉芽组织重塑,还可抑制增生性瘢痕的形成并促进创面愈合^[28]。总之,在上皮-间充质相互作用的过程中,TGF- β 家族成员通过自分泌或旁分泌释放信号,一方面引导上皮成分的生长抑制和分化过程,另一方面刺激间质细胞的有丝分裂和 ECM 的沉积。

IL-1 在内皮细胞的血管形成、Fb 增殖和胶原合成中有重要作用,是创面愈合细胞因子网络中的关键因子之一。它不仅能促进多种趋化因子的表达,还可激活巨噬细胞和淋巴细胞产生更多的细胞因子和生长因子,促进创面愈合或引起组织纤维化。此外,IL-1 还能促进 ECM 积聚,刺激 Fb 增殖。研究表明,在创面愈合中核因子 κ B 是推动皮肤炎症和愈合所必需的,且在创面异常愈合及瘢痕形成中也发挥一定作用。IL-1 可通过激活蛋白酶体,促进核因子 κ B 释放,发挥核因子 κ B 转录调控功能。而核因子 κ B 又可以调节 IL-1 产生而促进细胞增殖。IL-1 α 是一种重要的 KC 源生物活性因子,在创面炎症期主要由巨噬细胞分泌,在创面愈合后期主要由 KC 和 Fb 分泌,被认为是上皮-间充质相互作用的重要介质。IL-1 α 可促进 Fb 分泌 IL-6、KGF,同时也可以通过自分泌途径作用于 KC,促进其增殖分化^[29]。KC 分泌的 IL-1 α 能够有效抑制 Fb 合成胶原,并有抑制 Fb 分泌与瘢痕形成密切相关的结缔组织生长因子的作用^[30]。

KGF 通过旁分泌机制与 KC 上的特异性受体相结合,在损伤修复过程中大量表达,促进 KC 增殖和迁移,是创面愈合至关重要的因子^[31]。研究表明,激活蛋白 1 介导的上皮-间充质相互作用受 Fb 分泌的 KGF 调控,KGF 又由 IL-1 诱导产生^[32]。在创面愈合早期阶段,IL-1、TNF- α 及 PDGF 均可诱导 KGF 大量表达,KGF 能上调胰岛素样生长因子 1、血管生长因子和 FGF 从而促进细胞的增殖和迁移、胶原的合成和血管的形成,还能下调 TGF- β 表达从而抑制炎症发生,最终促进创面愈合。KGF 可促进 KC 合成 MMP-1 进行组织重塑。研究显示瘢痕疙瘩及硬皮病 Fb 中 KGF 表达高于正常组织,KGF 还可上调刺激 KC 分泌 OSM,激活信号转导及转录激活蛋白 3 (STAT3) 信号通路,促进胶原沉积,导致瘢痕形成^[33]。KGF 仅由间质细胞产生,而其受体则在上皮细胞中表达,可见它的生物学活性是作用于上皮细胞,承担间质细胞和上皮细胞间的信号传递功能。

创面早期的 PDGF 主要来自纤维蛋白凝块,是开放性创面愈合的启动因子之一^[13]。PDGF 在创面炎症期具有趋化作用,促进炎性细胞及 Fb 等向受损部位移动^[34],在纤维化

形成期 PDGF 主要由巨噬细胞和 Fb 产生^[35]。角肌细胞是 KC 的前体细胞,也是 PDGF 的一个重要产出细胞,而其受体存在于 Fb 当中,此受体也是真皮修复的重要介质^[36]。早期研究者们将含 PDGF 基因的真核表达载体转染至小鼠 Fb,结果显示转染阳性细胞中有 PDGF 蛋白表达,并可促进小鼠 Fb 增殖和胶原合成,这进一步证实 PDGF 参与了创面愈合过程^[37]。研究表明,PDGF 能刺激细胞如 Fb 进行有丝分裂、增殖,趋化单核细胞、中性粒细胞、Fb 及平滑肌细胞迁移至受伤部位,进而调控 ECM 的沉积,以促进新生肉芽组织的形成,说明 PDGF 有较好的促进创面愈合的作用^[38]。有研究表明,PDGF 受体 α (PDGFR α) 和 PDGFR β 与皮肤的增生性瘢痕形成关系密切,拮抗 PDGFR α 和 PDGFR β 可以在体外减少 Fb 迁移^[20]。在创面愈合过程中,PDGF-BB 表达升高可促进 Fb 活化,并诱导 KGF 表达升高,在此过程中不但有上皮-间充质旁途径参与,PDGF-BB 也通过自分泌途径调节肉芽组织形成。研究者在糖尿病鼠模型中局部应用 PDGF,提高了胞外信号调节激酶(ERK)磷酸化和 c-fos 蛋白的分泌,局部细胞增殖明显增加,促进了创面愈合^[39]。有学者观察重组人 PDGF-BB 和传统换药对糖尿病足溃疡的疗效差别,证实局部外用重组人 PDGF-BB 治疗糖尿病足溃疡的效果要优于传统方法,其可以明显促进创面愈合^[40]。

VEGF 是创面修复中重要的血管生长因子,其需多种细胞因子相互协调发挥作用,如 PDGF、碱性 FGF、TNF、TGF 等可促进 VEGF 表达。有学者前期研究表明上皮-间充质相互作用在瘢痕形成机制中发挥重要作用,后建立正常及瘢痕组织 KC 与 Fb 双层分离培养体系并允许细胞因子通过,结果显示细胞裂解物促进 VEGF 表达,同时在培养体系中观察到血管内皮细胞,说明 KC 和 Fb 在上皮-间充质相互作用中调节着 VEGF 表达及血管形成^[41]。

EGF 可通过旁分泌的形式刺激 Fb、KC、血管内皮细胞和上皮细胞等,促进创面愈合。体外实验表明,EGF 在创面形成早期分泌迅速增加,并增加创面胶原纤维的生成量,从而提高创面的修复强度^[42]。且 EGF 还可以刺激上皮细胞在创面上皮化,提高早期创面修复速度和慢性创面修复能力^[43]。粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)也可以刺激和编码炎性细胞因子表达及蛋白合成,作用于 Fb 及 KC,促进创面愈合。有研究者在表皮中过度表达 GM-CSF 拮抗剂的转基因小鼠中观察到 GM-CSF 可促进创面上皮化,同时短暂上调细胞因子如 TGF- β 、IL-6 的表达^[44]。现已有研究证实, β_2 肾上腺素受体是皮肤上皮间质化的关键分子,其介导的 EMT 过程是创面愈合的生物学基础^[45]。FGF 家族中,FGF-7 和 FGF-10 通过刺激 KC 的增殖和迁移在再上皮化中起着重要作用^[46]。有研究显示发育信号通路,如 Wnt、Hedgehog 和 Notch 信号通路与创面愈合有关^[47]。Wnt 信号通路参与了大面积创面中的毛囊再生^[48],而在活体内对创面再上皮化的具体影响尚不清楚。缺口信号的药理学干扰影响创面闭合,但其作用似乎是多效性的,并不局限于角蛋白作用于细胞迁移^[49]。总之在上皮-间充质相互作用中,多细胞因子构成两者沟通的桥梁,在创面愈合中,不但可促进 KC 迁移加快创面上皮化进程,也可通过 Fb 收缩创面,而整个进程是多因素相互协调、互补完成的。

5 间充质干细胞在创面上皮-间充质相互作用中的作用

间充质干细胞在组织损伤修复中可通过直接分化或分泌营养因子参与组织修复,从而促进创面愈合^[50],而间充质干细胞的旁分泌效应是目前研究的热点,其中外泌体被认为是细胞旁分泌的主要参与者。间充质干细胞在体内外均被证实能在上皮-间充质相互作用中发挥作用,促进 KC 增殖分化并再生正常上皮构筑以及上调瘢痕中抗纤维化因子等作用。有体外研究证实间充质干细胞在体外胶原基质培养体系中能够诱导 KC 高表达 IL-1 α ,并促进 KC 增殖、分化和抑制其凋亡。更重要的是间充质干细胞能够诱导 KC 形成上皮复层结构,其中骨髓间充质干细胞、皮下脂肪前体细胞分别诱导 KC 形成表皮突和上皮样上皮构筑,而且只有紧靠 KC 复层结构的骨髓间充质干细胞和皮下脂肪前体细胞才表达 KGF,同时该研究未显示有间充质干细胞向上皮细胞转分化的表现^[51]。也有研究将间充质干细胞分别与 Fb 和表皮细胞联合培养,结果显示通过细胞间的相互作用,间充质干细胞可分化为 Fb 和表皮细胞等相应的细胞,并且表达这些细胞的特异蛋白^[52]。在体内,有研究者在兔耳瘢痕模型上皮化完成后局部移植脂肪间充质干细胞,结果显示脂肪间充质干细胞可以干预体内上皮-间充质相互作用,促进 KC 的增殖和分化,诱导上皮分层结构,改善 Fb 功能,促进创面再生和愈合^[53]。近年来有研究者建立了去表皮化真皮人皮肤模型,通过 KC 与 Fb 和间充质干细胞的相互作用,分别检测了模型结构中细胞角蛋白(CK)1、CK5、CK6、CK18、CK10、CK6、增殖细胞核抗原、IV 型胶原和波形蛋白的表达,提示间充质干细胞和 Fb 都能促进 KC 的增殖和分化^[54]。以上研究均表明间充质干细胞能够干预上皮-间充质相互作用,促进 KC 重建再生上皮构筑,促进创面再生愈合。

外泌体早期由多泡体通过膜内陷包裹内容物形成,并在多泡体与细胞膜融合的过程中被释放到胞外,是一类粒径为 30~120 nm,内含来源细胞中部分蛋白质、核酸、脂质等成分的蝶形膜性囊泡。间充质干细胞来源外泌体具有来源细胞特性,已有研究显示间充质干细胞来源外泌体通过调控炎症反应、促进细胞增殖及血管再生、调控 ECM 重塑及抑制瘢痕形成等多种途径全面参与创面修复^[55]。有学者将基于人脐带间充质干细胞来源外泌体的胶原凝胶与人 HaCaT 细胞共培养,培养 14 d 后 FGF-2、MMP-1、MMP-2、MMP-7 表达水平和 IV 型胶原蛋白合成水平均上调,这表明人脐带间充质干细胞对表皮成熟和 ECM 产生了积极作用^[56]。亦有研究显示间充质干细胞来源外泌体可以增强正常和慢性创面 Fb 的生长和迁移,且间充质干细胞来源外泌体能够激活蛋白激酶 B、ERK1/2 和 STAT3 信号通路并诱导 IL-6 等因子的表达以促进 KC 的增殖和分化并加速创面愈合^[57]。最近有研究者收集间充质干细胞和诱导多能干细胞的培养上清液中的外泌体,并研究外泌体是否促进人皮肤 HaCaT 细胞和人皮肤 Fb 的增殖。尽管 2 种外泌体均增加了人皮肤 HaCaT 细胞和人皮肤 Fb 的活力且加快了细胞周期进程,但诱导多能干细胞来源外泌体促进人 HaCaT 细胞增殖更明显。2 种外泌体均增强了人皮肤 HaCaT 细胞和人皮肤 Fb 中胶原蛋白的分泌。然而,仅在人皮肤 HaCaT 细胞中观察到了纤维连接蛋白水平的增加,且诱导多能干细胞来源外泌体治疗效果更

好。只有诱导多能干细胞来源外泌体增加了 ERK1/2 的磷酸化。以上结果表明诱导多能干细胞来源外泌体通过刺激 ERK1/2 促进皮肤细胞的增殖和迁移,促进创面愈合,并突出了外泌体的治疗潜力^[58]。

6 总结与展望

综上所述,越来越多的研究显示上皮-间充质相互作用在创面愈合和瘢痕形成中有着重要的作用。细胞以及细胞因子甚至现在的研究热点间充质干细胞来源外泌体等构建了上皮细胞与间充质细胞通讯的媒介。创面愈合和瘢痕形成的病理过程错综复杂,信号通路纵横交错相互影响,一些重要的调控因子甚至起到双向调控作用。亦有研究表明不同来源外泌体以及不同微环境下的外泌体会发生不同的生物学效应,这也是目前外泌体研究所存在的一系列问题,还需要进一步探索。基于以上所述,笔者认为越来越多的因素在上皮-间充质相互作用中发挥调控与作用,并且作用的浓度、时间点、所处的微环境等都成了关键点。所以需更加深入地研究上皮-间充质相互作用在创伤及其他疾病中的应用,为其诊疗提供新的思路和治疗方向。此外,更好地了解创面愈合过程中上皮可塑性的调节也具有重要的临床意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, et al. Wound repair and regeneration[J]. Nature, 2008, 453(7193): 314-321. DOI: 10.1038/nature07039.
- [2] Haensel D, Dai X. Epithelial-to-mesenchymal transition in cutaneous wound healing: where we are and where we are heading[J]. Dev Dyn, 2018, 247(3): 473-480. DOI: 10.1002/dvdy.24561.
- [3] Takeo M, Lee W, Ito M. Wound healing and skin regeneration[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2015, 5(1): a023267. DOI: 10.1101/cshperspect.a023267.
- [4] Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration[J]. Eur Surg Res, 2012, 49(1): 35-43. DOI: 10.1159/000339613.
- [5] Zielins ER, Atashroo DA, Maan ZN, et al. Wound healing: an update[J]. Regen Med, 2014, 9(6): 817-830. DOI: 10.2217/rme.14.54.
- [6] Chen X, Shi Y, Shu B, et al. The effect of porcine ADM to improve the burn wound healing[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2013, 6(11): 2280-2291.
- [7] Yamamoto M, Yanaga H, Nishina H, et al. Fibrin stimulates the proliferation of human keratinocytes through the autocrine mechanism of transforming growth factor- α and epidermal growth factor receptor[J]. Tohoku J Exp Med, 2005, 207(1): 33-40. DOI: 10.1620/tjem.207.33.
- [8] 周念, 汤葐. 角质形成细胞旁分泌作用在瘢痕疙瘩形成中的研究进展[J]. 皮肤病与性病, 2016, 38(1): 23-26. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1310.2016.01.009.
- [9] Li B, Wang JH. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing: force generation and measurement[J]. J Tissue Viability, 2011, 20(4): 108-120. DOI: 10.1016/j.jtv.2009.11.004.
- [10] Rinn JL, Wang JK, Allen N, et al. A dermal HOX transcriptional program regulates site-specific epidermal fate[J]. Genes Dev, 2008, 22(3): 303-307. DOI: 10.1101/gad.1610508.
- [11] Pagon H, Zucchi H, Asselineau D. Distinct and complementary roles of papillary and reticular fibroblasts in skin morphogenesis and homeostasis[J]. Eur J Dermatol, 2012, 22(3): 324-332.

- DOI: 10.1684/ejd.2012.1693.
- [12] 付小兵,程颢. 进一步重视病理性瘢痕发生机制的研究[J]. 中国修复重建外科杂志,2005,19(1):1-5.
- [13] Menon SN, Flegg JA, McCue SW, et al. Modelling the interaction of keratinocytes and fibroblasts during normal and abnormal wound healing processes[J]. Proc Biol Sci, 2012, 279(1741): 3329-3338. DOI: 10.1098/rspb.2012.0319.
- [14] Rheinwald JG, Green H. Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells[J]. Cell, 1975, 6(3): 331-343. DOI: 10.1016/S0092-8674(75)80001-8.
- [15] Velander P, Theopold C, Bleiziffer O, et al. Cell suspensions of autologous keratinocytes or autologous fibroblasts accelerate the healing of full thickness skin wounds in a diabetic porcine wound healing model[J]. J Surg Res, 2009, 157(1):14-20. DOI:10.1016/j.jss.2008.10.001.
- [16] Pereira CT, Herndon DN, Rocker R, et al. Liposomal gene transfer of keratinocyte growth factor improves wound healing by altering growth factor and collagen expression[J]. J Surg Res, 2007, 139(2): 222-228. DOI:10.1016/j.jss.2006.09.005.
- [17] Marchand-Adam S, Plantier L, Bernuau D, et al. Keratinocyte growth factor expression by fibroblasts in pulmonary fibrosis: poor response to interleukin-1beta[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2005, 32(5):470-477. DOI: 10.1165/ajrmb.2004-0205OC.
- [18] Taniguchi K, Arima K, Masuoka M, et al. Periostin controls keratinocyte proliferation and differentiation by interacting with the paracrine IL-1 α /IL-6 loop[J]. J Invest Dermatol, 2014, 134(5): 1295-1304. DOI:10.1038/jid.2013.500.
- [19] Gallant-Behm CL, Du P, Lin SM, et al. Epithelial regulation of mesenchymal tissue behavior[J]. J Invest Dermatol, 2011, 131(4): 892-899. DOI:10.1038/jid.2010.420.
- [20] Sese N, Cole M, Tawil B. Proliferation of human keratinocytes and cocultured human keratinocytes and fibroblasts in three-dimensional fibrin constructs[J]. Tissue Eng Part A, 2011, 17(3/4):429-437. DOI:10.1089/ten.tea.2010.0113.
- [21] Heldin CH, Landström M, Moustakas A. Mechanism of TGF-beta signaling to growth arrest, apoptosis, and epithelial-mesenchymal transition[J]. Curr Opin Cell Biol, 2009, 21(2):166-176. DOI: 10.1016/j.cob.2009.01.021.
- [22] Blumbach K, Zweers MC, Brunner G, et al. Defective granulation tissue formation in mice with specific ablation of integrin-linked kinase in fibroblasts-role of TGF β ₁ levels and RhoA activity[J]. J Cell Sci, 2010, 123(Pt 22):3872-3883. DOI: 10.1242/jcs.063024.
- [23] Mauviel A. Transforming growth factor- β signaling in skin: stromal to epithelial cross-talk[J]. J Invest Dermatol, 2009, 129(1):7-9. DOI: 10.1038/jid.2008.385.
- [24] Brinckmann J, Hunzelmann N, Kahle B, et al. Enhanced fibrillin-2 expression is a general feature of wound healing and sclerosis: potential alteration of cell attachment and storage of TGF-beta[J]. Lab Invest, 2010, 90(5): 739-752. DOI: 10.1038/labinvest.2010.49.
- [25] 王洪涛, 韩军涛, 张战凤, 等. TGF- β 促进角质形成细胞上皮间质转化参与创面修复及瘢痕形成[G]//第六届全国烧伤救治专题研讨会论文集汇编, 西安, 2009.
- [26] Zhang H, Zhang Y, Jiang YP, et al. Curative effects of oleanolic acid on formed hypertrophic scars in the rabbit ear model[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012, 2012: 837581. DOI:10.1155/2012/837581.
- [27] Mu X, Bellayr I, Pan H, et al. Regeneration of soft tissues is promoted by MMP1 treatment after digit amputation in mice[J]. PLoS One, 2013, 8(3): e59105. DOI:10.1371/journal.pone.0059105.
- [28] Waddington SN, Crossley R, Sheard V, et al. Gene delivery of a mutant TGF β ₃ reduces markers of scar tissue formation after cutaneous wounding[J]. Mol Ther, 2010, 18(12): 2104-2111. DOI:10.1038/mt.2010.174.
- [29] Nowinski D, Lysheden AS, Gardner H, et al. Analysis of gene expression in fibroblasts in response to keratinocyte-derived factors in vitro: potential implications for the wound healing process[J]. J Invest Dermatol, 2004, 122(1): 216-221. DOI: 10.1046/j.0022-202X.2003.22112.x.
- [30] Nowinski D, Höijer P, Engstrand T, et al. Keratinocytes inhibit expression of connective tissue growth factor in fibroblasts in vitro by an interleukin-1alpha-dependent mechanism[J]. J Invest Dermatol, 2002, 119(2): 449-455. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2002.01841.x.
- [31] Bader RA, Kao WJ. Modulation of the keratinocyte-fibroblast paracrine relationship with gelatin-based semi-interpenetrating networks containing bioactive factors for wound repair[J]. J Biomater Sci Polym Ed, 2009, 20(7/8):1005-1030. DOI: 10.1163/156856209X444402.
- [32] Yoshikawa M, Kojima H, Yaguchi Y, et al. Cholesteatoma fibroblasts promote epithelial cell proliferation through overexpression of epi-regulin[J]. PLoS One, 2013, 8(6): e66725. DOI: 10.1371/journal.pone.0066725.
- [33] Canady J, Arndt S, Karrer S, et al. Increased KGF expression promotes fibroblast activation in a double paracrine manner resulting in cutaneous fibrosis[J]. J Invest Dermatol, 2013, 133(3): 647-657. DOI: 10.1038/jid.2012.389.
- [34] Judith R, Nithya M, Rose C, et al. Application of a PDGF-containing novel gel for cutaneous wound healing[J]. Life Sci, 2010, 87(1/2):1-8. DOI: 10.1016/j.lfs.2010.05.003.
- [35] Harrison CA, Gossiel F, Bullock AJ, et al. Investigation of keratinocyte regulation of collagen I synthesis by dermal fibroblasts in a simple in vitro model[J]. Br J Dermatol, 2006, 154(3):401-410. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.07022.x.
- [36] Ansel JC, Tiesman JP, Olerud JE, et al. Human keratinocytes are a major source of cutaneous platelet-derived growth factor [J]. J Clin Invest, 1993, 92(2): 671-678. DOI: 10.1172/JCI116636.
- [37] Piazeulo E, Jimenez P, Lanás A, et al. Platelet-derived growth factor and epidermal growth factor play a major role in human colonic fibroblast repair activities[J]. Eur Surg Res, 2000, 32(3): 191-196. DOI: 10.1159/000008762.
- [38] 谢爱国, 梁红伟, 谭谦. 血小板衍生生长因子在细胞增殖和组织修复中的作用及机制[J]. 中国组织工程研究与临床修复, 2011, 15(2):351-355. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8225.2011.02.040.
- [39] Cheng B, Liu HW, Fu XB, et al. Recombinant human platelet-derived growth factor enhanced dermal wound healing by a pathway involving ERK and c-fos in diabetic rats[J]. J Dermatol Sci, 2007, 45(3):193-201. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2006.11.014.
- [40] 张琳. rhPDGF-BB 治疗糖尿病足溃疡的临床研究[D]. 太原:山西医科大学, 2010.
- [41] Ong CT, Khoo YT, Tan EK, et al. Epithelial-mesenchymal interactions in keloid pathogenesis modulate vascular endothelial growth factor expression and secretion[J]. J Pathol, 2007, 211(1):95-108. DOI: 10.1002/path.2081.
- [42] Aktaş Ş, Bakturoğlu S, Demir L, et al. Intralesional application of epidermal growth factor in limb-threatening ischemic diabetic foot ulcers[J]. Acta Orthop Traumatol Turc, 2016, 50(3):277-283. DOI: 10.3944/AOTT.2015.14.0434.
- [43] Garcia Herrera AL. Intralesional administration of human recombinant epidermal growth factor improves healing and reduces am-

- putations in patients with severe diabetic foot ulcers [J]. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2017, 85: 29-30. DOI: 10.1016/j.cutheres.2017.03.004.
- [44] Mann A, Niekiseh K, Schirmaeher P, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is essential for normal wound healing [J]. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 2006, 11(1): 87-92. DOI: 10.1038/sj.jidsymp.5650013.
- [45] 霍嘉慧, 孙苏静, 耿志军, 等. 皮肤创面愈合过程中上皮间质化机制的研究 [J]. *感染、炎症、修复*, 2016, 17(3): 136-139. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8521.2016.03.003.
- [46] 杨彪, 刘克, 李世超, 等. 富血小板血浆在慢性难愈性创面中的研究进展 [J]. *实用骨科杂志*, 2019, 25(4): 338-343.
- [47] Bielefeld KA, Amini-Nik S, Alman BA. Cutaneous wound healing: recruiting developmental pathways for regeneration [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(12): 2059-2081. DOI: 10.1007/s00018-012-1152-9.
- [48] Ito M, Yang Z, Andl T, et al. Wnt-dependent de novo hair follicle regeneration in adult mouse skin after wounding [J]. *Nature*, 2007, 447(7142): 316-320. DOI: 10.1038/nature05766.
- [49] Chigurupati S, Arumugam TV, Son TG, et al. Involvement of notch signaling in wound healing [J]. *PLoS One*, 2007, 2(11): e1167. DOI: 10.1371/journal.pone.0001167.
- [50] Hong HS, Kim YH, Son Y. Perspectives on mesenchymal stem cells: tissue repair, immune modulation, and tumor homing [J]. *Arch Pharm Res*, 2012, 35(2): 201-211. DOI: 10.1007/s12272-012-0201-0.
- [51] Aoki S, Toda S, Ando T, et al. Bone marrow stromal cells, preadipocytes, and dermal fibroblasts promote epidermal regeneration in their distinctive fashions [J]. *Mol Biol Cell*, 2004, 15(10): 4647-4657. DOI: 10.1091/mbc.e04-01-0038.
- [52] Han YF, Tao R, Sun TJ, et al. Advances and opportunities for stem cell research in skin tissue engineering [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2012, 16(13): 1873-1877. DOI: 10.1016/j.fct.2007.02.025.
- [53] Tang XJ, Li F, Wang DL, et al. The influences of adipose-derived stem cells (ASCs) on epithelial-mesenchymal cross-talk factors in the early stage of scar formation [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2017, 10(1): 266-275. DOI: 10.1016/j.fct.2007.02.025.
- [54] Ojeh NO, Navsaria HA. An in vitro skin model to study the effect of mesenchymal stem cells in wound healing and epidermal regeneration [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2014, 102(8): 2785-2792. DOI: 10.1002/jbm.a.34950.
- [55] 刘青武, 陈佳, 蒙玉娇, 等. 间充质干细胞源性外泌体及其在创面修复中的研究进展 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2019, 24(7): 826-832. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2019.07.017.
- [56] Schneider RK, Anraths J, Kramann R, et al. The role of biomaterials in the direction of mesenchymal stem cell properties and extracellular matrix remodelling in dermal tissue engineering [J]. *Biomaterials*, 2010, 31(31): 7948-7959. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2010.07.003.
- [57] Shabbir A, Cox A, Rodriguez-Menocal L, et al. Mesenchymal stem cell exosomes induce proliferation and migration of normal and chronic wound fibroblasts, and enhance angiogenesis in vitro [J]. *Stem Cells Dev*, 2015, 24(14): 1635-1647. DOI: 10.1089/scd.2014.0316.
- [58] Kim S, Lee SK, Kim H, et al. Exosomes secreted from induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells accelerate skin cell proliferation [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): E3119. DOI: 10.3390/ijms19103119.

(收稿日期: 2019-08-27)

本文引用格式

杨沁馨, 王达利, 徐广超, 等. 上皮-间充质相互作用在创面愈合和瘢痕形成中作用的研究进展 [J]. *中华烧伤杂志*, 2020, 36(5): 405-410. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20190827-00362.

Yang QX, Wang DL, Xu GC, et al. Advances in the research of effects of epithelial-mesenchymal interaction on wound healing and scar formation [J]. *Chin J Burns*, 2020, 36(5): 405-410. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20190827-00362.

· 消息 ·**首届“亿帆杯”瘢痕药物防治有奖征文通知**

瘢痕防治是一项国际难题, 增生性瘢痕或瘢痕疙瘩可以出现瘙痒、疼痛等不适症状, 影响容貌, 甚至导致严重的功能障碍。为倡导广大医师关注我国瘢痕领域防治工作, 促进药物在瘢痕防治中的合理应用, 为今后进一步制订规范打下基础, 中华医学会烧伤外科学分会瘢痕学组联合亿帆医药股份有限公司举办首届“亿帆杯”瘢痕药物防治有奖征文活动。欢迎从事烧伤、整形、医学美容、皮肤及瘢痕防治相关专业的临床医务工作人员、科研人员及研究生踊跃参与! 现将有关事宜通知如下。

1 征文范围: 有关瘢痕防治的研究进展、药物干预瘢痕的基础研究、临床观察、临床应用等的学术论文。

2 征文要求: (1) 尚未在国内外杂志上公开发表的论著文章, 格式参考《中华烧伤杂志》网站 www.zhsszz.org “优先出版”板块中的论著文章。(2) 符合创新、真实、科学、实用性, 具理论和实践意义。(3) 请在论文中注明姓名、单位、通信地址、联系方式。个人通信信息将予以保密, 文责自负。(4) 截稿时间为 2020 年 6 月 30 日。

3 投稿及联系方式: 本次征文不接受纸质投稿, 文稿请以电子文件形式发送至邮箱 zhengwen@yifany.com, 邮件主题请注明: “亿帆杯瘢痕药物防治”征文 + 作者名 + 医院 + 科室名; 联系人: 杨清媛, 电话: 18628239592。

4 征文评审: (1) 由国内著名专家组成专家评审团, 根据征文质量择优评定, 以选题创新性、内容科学性、结果实用性为主要权重指标。(2) 评选结果将于 2020 年 9 月 1 日前公布, 并于 2020 年南昌中华医学会烧伤外科学分会年会瘢痕学组会议上对获奖论文进行颁奖。

5 奖项设置: (1) 一等奖 1 名, 奖金 10 000 元。(2) 二等奖 2 名, 奖金各 5 000 元。(3) 三等奖 5 名, 奖金各 1 000 元。(4) 优胜奖 10 名, 将为获奖者订阅 2021 年全年 12 期的《中华烧伤杂志》。

6 其他事宜: 所有获奖征文, 将由中华医学会烧伤外科学分会瘢痕学组集中向《中华烧伤杂志》荐稿, 中华医学会烧伤外科学分会瘢痕学组拥有对本次活动的最终解释权。

中华医学会烧伤外科学分会瘢痕学组
亿帆医药股份有限公司