

树突状表皮 T 细胞在创面愈合中作用机制的研究进展

王珏 张小容 贺伟峰 梁光萍

陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院全军烧伤研究所,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室,重庆市疾病蛋白质组学重点实验室 400038

通信作者:梁光萍,Email:maggie.liang@burnstrauma.com

【摘要】 创面愈合是一个复杂而关键的过程,包括炎症、增殖和重塑 3 个阶段。表皮细胞在创面愈合中受到精密调控,一方面创缘周围的角质形成细胞通过迁移、增殖,形成新的基膜覆盖创面;另一方面表皮干细胞经过激活后,增殖分化被促进,终末分化、凋亡被抑制,角质形成细胞和表皮干细胞在各种因素调控下共同促进再上皮化进程。表皮组织中有一群对表皮组织功能维护有关键作用的 T 细胞亚群——树突状表皮 T 细胞(DETC)。DETC 识别未知抗原后被激活,活化的 DETC 分泌胰岛素样生长因子 I、角质细胞生长因子 1/2、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、 γ 干扰素、转化生长因子 β 等细胞因子,通过调节角质形成细胞迁移、增殖、凋亡之间的动态平衡以及创缘周围表皮干细胞的分化,促进表皮维持稳态和再上皮化。本文就 DETC 的生物特性、维持表皮稳态、在创面愈合中的作用几个方面展开讨论。

【关键词】 T 淋巴细胞; 伤口愈合; 树突状表皮 T 细胞; 表皮稳态; 再上皮化

基金项目:国家自然科学基金面上项目(31872742)

Research advances on the mechanism of dendritic epidermal T lymphocytes in wound healing

Wang Jue, Zhang Xiaorong, He Weifeng, Liang Guangping
State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Institute of Burn Research, the First Affiliated Hospital of Army Medical University (the Third Military Medical University), Chongqing Key Laboratory for Disease Proteomics, Chongqing 400038, China

Corresponding author: Liang Guangping, Email: maggie.liang@burnstrauma.com

【Abstract】 Wound healing is a complex and critical process, which includes three stages: inflammation, proliferation, and remodeling. The epidermal cells are precisely regulated in this process. On one hand, keratinocytes around the wound

edge migrate and proliferate to form a new basement membrane to cover the wound. On the other hand, the epidermal stem cells are activated with the proliferation and differentiation being enhanced, and the terminal differentiation and apoptosis being inhibited; and together with keratinocytes, epidermal stem cells promote the process of re-epithelialization under the regulation of various factors. In the epidermis, there is a group of resident T cell subsets, dendritic epidermal lymphocytes (DETCs) that play a key role in protecting the function of epidermal tissue. DETCs are activated after recognizing unknown antigens, the activated DETCs secrete cytokines such as insulin-like growth factor I, keratinocyte growth factor-1/2, granulocyte-macrophage colony stimulating factor, interferon- γ , and transforming growth factor- β , which promote epidermal homeostasis and re-epithelialization by regulating the dynamic balance among keratinocytes migration, proliferation, and apoptosis, and the differentiation of epidermal stem cells around the wound edge. This article discusses the biological characteristics of DETCs and their roles in the maintenance of epidermal homeostasis and wound healing.

【Key words】 T-lymphocytes; Wound healing; Dendritic epidermal T lymphocytes; Epidermal homeostasis; Re-epithelialization

Fund program: General Program of National Natural Science Foundation of China (31872742)

创面愈合是指由于致伤因子的作用造成组织缺失后,局部组织历经炎症、增殖和重塑 3 个阶段进行修补的一系列病理生理过程。其中增殖期的特征之一是再上皮化,再上皮化是影响创面愈合的重要环节。皮肤受损后,再上皮化过程中表皮细胞受到精密调控,一方面创缘周围的 KC 通过迁移、增殖,形成新的闭合基膜覆盖创面^[1];另一方面通过激活静止的表皮干细胞^[2],促进表皮干细胞增殖分化并抑制其终末分化、减少凋亡,促进再上皮化进程。再上皮化决定了创面的愈合程度,是创面愈合中关键的环节之一^[3]。

根据 T 细胞受体(TCR)不同,T 细胞可分为 $\alpha\beta$ T 细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞。根据 TCR γ 链的不同, $\gamma\delta$ T 细胞可分为 $V\gamma 1+\gamma\delta T$ 、 $V\gamma 2+\gamma\delta T$ 、 $V\gamma 3+\gamma\delta T$ 、 $V\gamma 4+\gamma\delta T$ 、 $V\gamma 5+\gamma\delta T$ 、 $V\gamma 6+\gamma\delta T$ 和 $V\gamma 7+\gamma\delta T$ 细胞 7 个亚群,其中 $V\gamma 5+\gamma\delta T$ 细胞又名树突状表皮 T 细胞(DETC)。表皮受损后小鼠 DETC 快速识别来自 KC 的未知抗原,被激活后分泌生长因子胰岛素样生长因子 I (IGF-I)、角质细胞生长因子 1/2(KGF-1/2)、TGF- β 、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、 γ 干扰素等,通过调节表

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200226-00092

本文引用格式:王珏,张小容,贺伟峰,等.树突状表皮 T 细胞在创面愈合中作用机制的研究进展[J].中华烧伤杂志,2021,37(3):296-300. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200226-00092.

Wang J,Zhang XR,He WF,et al.Research advances on the mechanism of dendritic epidermal T lymphocytes in wound healing[J].Chin J Burns, 2021,37(3):296-300.DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200226-00092.

皮干细胞的分化及 KC 迁移、增殖、凋亡之间的动态平衡,促进表皮稳态及创面愈合再上皮化。虽然小鼠 DETC 形态及分布与人表皮 T 细胞不同,但功能相似,研究小鼠 DETC 有助于人皮肤 T 细胞的研究,本文对小鼠 DETC 的生物特性及其在维持表皮稳态、创面愈合中再上皮化等的作用进行综述。

1 表皮内 T 细胞是皮肤免疫系统中的重要组成部分

1.1 小鼠表皮 DETC

DETC 是在胚胎发生过程中首先发育的 Th1 阳性细胞,是迄今为止小鼠皮肤表皮中最丰富的 T 细胞亚群^[4]。在大鼠表皮中,T 细胞的另一个亚群 $\alpha\beta$ T 细胞仅占 CD3⁺T 细胞的 0.03%~0.24%,表明绝大多数 T 细胞是 $\gamma\delta$ T 细胞^[5]。在小鼠表皮中,除了 95% 的 KC,还有 5% 的免疫细胞,如朗格汉斯细胞和 T 细胞,DETC 占 T 细胞的大多数^[6],每个 DETC 通常固定于表皮基底层,通过树突与多个不同的 KC、朗格汉斯细胞接触^[7],在细胞间形成具有高度移动性的突触,这使得 DETC 可以同时观察几个周围的细胞。

1.2 人表皮 V δ 1T 细胞

人表皮既含有 $\alpha\beta$ T 细胞,也含有 $\gamma\delta$ T 细胞,比例大概为 5:1^[8],然而人皮肤中大多数 $\gamma\delta$ T 细胞在真皮,表皮 CD3⁺T 细胞中只有约 30% 是 $\gamma\delta$ T 细胞^[9]。在人体中,根据 TCR δ 的 2 个可变区在不同位置的表达不同,将其分为 2 个亚群:皮肤 $\gamma\delta$ T 细胞主要表达 V δ 1 链^[10-11],外周血 $\gamma\delta$ T 细胞主要表达 V δ 2 链。尽管人表皮 V δ 1T 细胞没有与小鼠 DETC 相似的树突状结构^[6],但人表皮 V δ 1T 细胞功能与小鼠 DETC 在一定程度上相同^[10],比如从人和小鼠表皮分离的 T 细胞亚群都产生表皮生长细胞因子 IGF- I、KGF-1/2。进一步研究表明人表皮内 $\alpha\beta$ T 细胞群可能在防御病原体入侵方面起作用,而 $\gamma\delta$ T 细胞则可能主要发挥调节 KC 生长和存活的作用^[12]。

1.3 Skint 基因家族与 DETC

目前对 DETC 的发育、迁移、定植研究较为全面^[13]。最新的研究表明,嗜乳脂蛋白家族 (butyrophilin family) 成员中的 Skint1、Skint3、Skint9 在 DETC 发育成熟活化方面发挥了重要的作用。其中 Skint1 基因由胸腺上皮细胞和皮肤 KC 特异性表达,主要与啮齿动物胸腺内 DETC 的 TCR 结合,介导 DETC 发育过程中的阳性选择^[14],促进 DETC 祖细胞的分化。而人 $\gamma\delta$ T 细胞发育过程中则不依赖 Skint1 基因^[15],这为研究人与啮齿动物 $\gamma\delta$ T 细胞的研究提供了线索。与 Skint1 基因类似,缺乏 Skint3、Skint9 基因的小鼠创面愈合延迟;不同的是,Skint3、Skint9 基因主要介导表皮中 DETC 活化^[16]。进一步研究表明,IL-6 刺激的信号转导及转录激活因子 3 信号在驱动 Skint 基因转录环节发挥了重要作用,这一信号通路或许可为与年龄有关的创面愈合不佳提供治疗靶点。

2 DETC 调节表皮稳态

2.1 DETC 在维持表皮组织稳态中的作用

TCR 可以提供表皮中细胞增殖和存活所必需的刺激。尽管与 DETC 相关的 TCR 识别的配体仍是未知的,但

Jameson 等^[17]学者表示,KC 反应性 TCR 可能是 DETC 在表皮维持、损伤 KC 在创面修复过程中被激活的关键条件。尽管小鼠健康表皮似乎检测不到可以被 V γ 3V δ 1 DETC TCR 识别的 TCR 配体,但在健康表皮中能检测到 DETC 分泌的 IGF- I^[18]。所以,DETC 可以在健康表皮中结构性分泌 IGF- I,经刺激后分泌 KGF-1/2,使占表皮细胞中 95% 的 KC 保持稳态^[19],从而调节表皮稳态。

2.2 DETC 自身稳态维持

DETC 在胚胎时期迁入表皮定植后,终生通过自我增殖维持稳定成熟状态。持续的低强度的 TCR 信号对 DETC 自身稳态维持起重要作用。TCR δ 敲除小鼠中的 $\alpha\beta$ T 细胞并不能如同 DETC 一样通过自我更新而持久存活^[17]。DETC 每个树突末端都富含磷酸化酪氨酸的聚复合体,该聚复合体富含 TCR 和磷酸化 TCR 的中间产物。这种突触形成依赖 TCR、Lck 和 α E β 7 整合素,但不依赖 $\gamma\delta$ 谱系或 NKG2D。因此,成熟的 DETC 可能从驻留在表皮中的相邻细胞接收到持续的低级别的 TCR 信号,保持 TCR 呈低激活状态维持自身稳态。此外,由邻近 KC 产生的 IL-15 可保持 DETC 的稳定增殖;被配体激活的转录因子-芳香烃受体也被观察到是 DETC 在表皮中增殖成功的关键,该受体活性决定了 DETC 在表皮的稳态维持^[7]。如上所述,DETC 在健康皮肤中也能分泌低浓度的 IGF- I,DETC 表达同源受体 IGF- I 受体 (IGF- I R),IGF- I R 通过磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K) 和 MAPK 途径进行自我磷酸化和信号转导,表明 DETC 也可以通过此种方式维持自身稳态。

3 DETC 参与调节创面愈合

创伤后受损的 KC 会在几分钟内激活多个信号通路,如 PI3K/MAPK、应激活化的蛋白激酶/Jun 激酶和 p38 蛋白^[20]途径,导致一系列分子磷酸化,使细胞因子局部释放和细胞因子受体表达增加,严格调控创面愈合。再上皮化是通过调控损伤附近 KC 的迁移和增殖共同作用实现的。DETC 分泌的 IGF- I、KGF-1/2、GM-CSF、 γ 干扰素、TGF- β 和透明质酸参与调控再上皮化。

3.1 DETC 的激活

与 $\alpha\beta$ T 细胞不同,DETC 的激活不需要依赖主要组织相容性复合体的加工或呈递^[21],而是依赖直接快速识别未知抗原。创伤后不久,受损的 KC 在创缘附近迅速并短暂地上调未知抗原^[17,22-23],以 TCR 依赖与 TCR 非依赖的 2 种方式单独或协同迅速激活 DETC,它们的激活表现为树突的回缩和细胞变圆,这是他们被激活的信号^[17],同样的激活信号分子还有 CD25^[17]、CD44、CD62L、CD69、CD120、CD122、Toll 样受体 2^[24]。

DETC 的完全活化还需要除 TCR 之外的分子协同相互作用。迄今为止共观察到 3 个 DETC 细胞膜表面表达的分子受体:连接黏附样分子蛋白 (JAML)^[25]、CD100^[26]、NKG2D^[27],这些共刺激因子有助于 DETC 的完全激活。受切割刺激的 KC 表面表达萨奇-腺病毒受体,与 JAML 相互作用^[28],经

PI3K/MAPK 传递共刺激信号,提高 DETC 激活水平,起主要的共刺激因子作用^[25,29]。DETC 上的信号素 CD100^[26]与 KC 上的 Plexin B2 结合,通过激活胞外信号调节激酶和肌动蛋白结合蛋白使 DETC 形态变圆,促进激活。更令人感兴趣的是 NKG2D 受体。新近研究表明,人皮肤中 V δ 1T 细胞表达 NKG2D 受体并通过该受体被激活^[30]。在创面受损早期,激活 NKG2D 受体的配体有 RAE-1^[31]、Multi^[32]、H60c^[27]等。RAE-1 可促进 DETC 和表皮朗格汉斯细胞的形态快速重排,诱导 CD69 上调和 DETC 变圆^[33]。H60c 蛋白表达于创面边缘 KC 上^[34],Yoshida 等^[35]观察到 NKG2D 与配体 H60c 结合能促进创面愈合。Strid 等^[31]认为,NKG2D 是独立于 TCR 而可被激活的配体。目前已知 NKG2D 在无 TCR 结合时可以诱导 DETC 产生 γ 干扰素和细胞毒性反应。另外,NKG2D 还可以诱导 DETC 上调 IL-13 的表达,缺乏 IL-13 会导致表皮细胞应激反应,使皮肤屏障受损。Dalessandri 等^[36]学者认为,DETC 来源的 IL-13 是典型的 KC 应激反应的细胞因子。

3.2 DETC 调节再上皮化

皮肤受损后,再上皮化过程中表皮细胞受到精密调控,一方面 KC 从皮肤创面的切缘和毛囊隆起处等皮肤附件迁移,与 ECM 紧密联系,增殖并覆盖创面^[1];另一方面通过激活静止的表皮干细胞^[2],促进表皮干细胞增殖分化并抑制其终末分化、减少凋亡,促进再上皮化进程。DETC 通过生长因子局部释放和受体的表达增加推进这一过程。在 DETC 分泌的生长因子中,促 KC 迁移活性最高的是 IGF- I,继而依次是 KGF-1/2 和 TGF- β ^[37],透明质酸以及其他细胞因子如趋化因子 GM-CSF、 γ 干扰素也参与调节再上皮化。

3.2.1 IGF- I 在 DETC 促进再上皮化中的作用

IGF- I 主要在肝脏中产生,而表皮中的 DETC 是 IGF- I 的基本来源。DETC 通过自分泌和旁分泌的方式分泌 IGF- I^[38],主要通过减少 KC 凋亡^[39]和抑制表皮干细胞终末分化促进创面愈合。小鼠 DETC 受到刺激后,分泌的 IGF- I 在 3 d 内达到高峰,IGF- I 通过与 KC 表达的 IGF- I R 结合发挥作用。有研究者观察到 DETC 能通过诱导 B 细胞淋巴瘤 2 家族蛋白成员 C98 的表达减少新生 KC 的凋亡,同时 IGF- I 保护 DETC 免受 Fas 诱导的凋亡,调节 DETC 凋亡的敏感性,使 DETC 减少凋亡^[19]。DETC 结构性分泌 IGF- I 可以调节表皮细胞增殖和凋亡的平衡,其对抗凋亡的作用多于促增殖作用^[19]。前期课题中,观察到 DETC 分泌的 IGF- I 能促进小鼠表达角蛋白 14 的表皮干细胞增殖并抑制其终末分化^[40],提示 DETC 通过分泌 IGF- I 调节表皮干细胞和表皮终末分化的数量,促进再上皮化进程。而在慢性/不愈创面中检测到 DETC 难以分泌 IGF- I^[12],证明 DETC 在创面愈合早期起到关键作用,也表明在慢性/不愈创面中正常的 TCR 通路受限。

3.2.2 KGF-1/2 在 DETC 促进再上皮化中的作用

DETC 组成性地产生 IGF- I,但只有在受到刺激^[41]时才会产生 KGF;在稳定条件下,DETC 不产生 KGF,KGF 可以促进 KC 增殖。从小鼠创缘分离的 DETC 培养 48 h 后可检测到表达 KGF-1(又称 FGF-7)和 KGF-2(又称 FGF-10)的 RNA^[42]。

KGF-1 被 KC 的 FGF 受体 2-III b(FGFR2-III b)所识别,含有显性负性 FGFR2-III b 突变的小鼠创面修复延迟,但 FGF-7 缺失的小鼠创面闭合未延迟^[43],由此观察到了另一种结合 FGFR2-III b 的因子,称其为 KGF-2。单独外用 FGF-7 或 FGF-10 可以加速小鼠创面愈合,这表明两者均可以闭合创面^[44]。进一步研究表明,DETC 在早期小鼠创面修复过程中,通过促进 KGF 分泌,在 KC 增殖中起关键作用。将外源性 KGF 应用于皮肤创面,对愈合表皮具有促有丝分裂和促运动作用,表明 KGF 可以促进表皮干细胞的增殖和迁移^[45]。KGF 还能刺激运动性 KC 高表达纤溶酶原激活剂和基质金属蛋白酶 10,这可能通过增强表皮边缘穿透血凝块的能力来加快创面愈合速度,因而,DETC 在受到刺激后产生 KGF-1/2 对促再上皮化发挥了有利作用。

3.2.3 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路在 DETC 促再上皮化中的调控效应

DETC 参与创面修复还受 mTOR 调控,且具有双向作用。虽然有学者观察到经雷帕霉素(mTOR 抑制剂)处理的小鼠表现为创面愈合延迟^[12],但 IGF- I 与 IL-15 在一定程度上依赖 mTOR 通路促进表皮细胞增殖。Wang 等^[46]观察到该现象具有时间、剂量依赖性,他们通过检测小鼠表皮细胞中 KC 分泌的 IL-15 和 DETC 分泌的 IGF- I,观察到小剂量的雷帕霉素通过调控蛋白激酶 B/mTORC2 通路,对 DETC 分泌的 IGF- I 和 KC 分泌的 IL-15 增殖形成了互相促进的正反馈环路,而大剂量的雷帕霉素显著抑制 mTORC1 通路,延长作用时间后亦可抑制表皮中的 mTORC2 通路,明显延缓创面愈合过程。

3.2.4 真皮中的 $\gamma\delta$ T 细胞对表皮 DETC 的抑制作用

真皮中 50%~70% 的 T 细胞是 $\gamma\delta$ T 细胞^[47],其中 V γ 4T 细胞占这群 $\gamma\delta$ T 细胞的约 50%。V γ 4T 细胞已被确定为感染和自身免疫性疾病小鼠模型中主要的 IL-17A 初始产生者^[10]。IL-17A 通过诱导骨髓中性粒细胞成熟和募集来引发炎症反应。正常的炎症反应可以促进创面愈合,但异常的炎症反应将导致创面愈合不良。Li 等^[48]观察到 V γ 4T 细胞可通过分泌 IL-17A,抑制创面周围 DETC 产生的 IGF- I,延迟创面愈合,而这种作用是 IL-17A 通过促进 KC 分泌 IL-1 β /IL-23,IL-1 β /IL-23 继而抑制 DETC 产生 IGF- I,从而阻碍创面愈合的。这提示在慢性/不愈创面的异常炎症反应中,DETC 的促再上皮化作用因为 $\gamma\delta$ T 细胞分泌的 IL-17A 而受到抑制。精确调控 V γ 4T 细胞和 DETC 之间功能平衡或有益于未来对创面愈合的研究。

3.2.5 GM-CSF、 γ 干扰素、TGF- β 和透明质酸在 DETC 促再上皮化中的作用

有学者分离小鼠表皮 DETC 并用伴刀豆凝集素 A 刺激后,检测到 GM-CSF、 γ 干扰素和 TNF- α 的 mRNA 水平上调^[49]。GM-CSF 已被证明对 KC 有促有丝分裂作用,可能参与了 KC 的增殖;DETC 被激活后大量分泌 γ 干扰素^[50],上调邻近的 KC 分泌的 IL-7 水平^[51],IL-7 是表皮 DETC 发育中重要的生长因子之一,且可诱导 DETC 增殖。相对于如前所述的细胞因子在激活后大量分泌,TGF- β 并不因 DETC 被激活而上调,DETC 可持续结构性分泌表达

TGF- β_1 ^[52]。慢性/不愈创面通常显示出 TGF- β_1 信号转导的缺失, TGF- β_1 是创面愈合环节促纤维化的关键因素, 在健康皮肤中其作用可能确保了表皮细胞在健康皮肤中保持稳态。DETC 除了本身可以产生透明质酸^[53], 还可以通过合成 KGF-1/2、IGF- I 诱导 KC 合成透明质酸^[54]。透明质酸可以通过 CD44 介导促进 KC 迁移^[55], 并调节 KC 的增殖以响应细胞外刺激和抑制皮肤的凋亡^[56]。然而这些作用大多为理论推测, 仍需进行进一步深入实验验证及足够的支撑, 以阐明其对 DETC 再上皮化促进作用的确切机制。

4 展望

表皮充当了抵御持续不断的病原体和环境危害的物理屏障, DETC 是皮肤屏障保护机体的第 1 道防线。DETC 通过分泌细胞因子对 KC 及表皮干细胞的迁移、增殖、分化、凋亡进行精密调控, 在维持表皮稳态、促进再上皮化过程中发挥了关键作用。然而, DETC 对于表皮干细胞的调控机制目前仍待阐明, 人与鼠的表皮 $\gamma\delta$ T 细胞的异同也尚待区分。或许在不久的将来, 可通过对 DETC 功能靶点的调节, 使慢性/不愈创面得到更好的修复, 减少瘢痕形成。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Lindley LE, Stojadinovic O, Pastar I, et al. Biology and biomarkers for wound healing[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2016, 138(3 Suppl): S18-28. DOI: 10.1097/PRS.0000000000002682.
- [2] Lee P, Gund R, Dutta A, et al. Stimulation of hair follicle stem cell proliferation through an IL-1 dependent activation of $\gamma\delta$ T-cells[J]. *Elife*, 2017, 6: e28875. DOI: 10.7554/eLife.28875.
- [3] Francis E, Kearney L, Clover J. The effects of stem cells on burn wounds: a review[J]. *Int J Burns Trauma*, 2019, 9(1): 1-12.
- [4] Chien YH, Meyer C, Bonneville M. $\gamma\delta$ T cells: first line of defense and beyond[J]. *Annu Rev Immunol*, 2014, 32: 121-155. DOI:10.1146/annurev-immunol-032713-120216.
- [5] Elbe A, Kilgus O, Hünig T, et al. T-cell receptor diversity in dendritic epidermal T cells in the rat[J]. *J Invest Dermatol*, 1994, 102(1): 74-79. DOI:10.1111/1523-1747.ep12371735.
- [6] Sutoh Y, Mohamed RH, Kasahara M. Origin and evolution of dendritic epidermal T cells[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1059. DOI:10.3389/fimmu.2018.01059.
- [7] Nielsen MM, Witherden DA, Havran WL. $\gamma\delta$ T cells in homeostasis and host defence of epithelial barrier tissues[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(12): 733-745. DOI: 10.1038/nri.2017.101.
- [8] Toulon A, Breton L, Taylor KR, et al. A role for human skin-resident T cells in wound healing[J]. *J Exp Med*, 2009, 206(4): 743-750. DOI:10.1084/jem.20081787.
- [9] Elbe A, Foster CA, Stingl G. T-Cell receptor $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T cells in rat and human skin--are they equivalent?[J]. *Semin Immunol*, 1996, 8(6): 341-349. DOI:10.1006/smim.1996.0045.
- [10] Suwanpradid J, Holcomb ZE, MacLeod AS. Emerging skin T-cell functions in response to environmental insults[J]. *J Invest Dermatol*, 2017, 137(2): 288-294. DOI:10.1016/j.jid.2016.08.013.
- [11] Davey MS, Willcox CR, Joyce SP, et al. Clonal selection in the human V δ 1 T cell repertoire indicates $\gamma\delta$ TCR-dependent adaptive immune surveillance[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14760. DOI:10.1038/ncomms14760.
- [12] Havran WL, Jameson JM. Epidermal T cells and wound healing[J]. *J Immunol*, 2010, 184(10): 5423-5428. DOI: 10.4049/jimmunol.0902733.
- [13] 李雅舒, 贺伟峰, 吴军. 树突状表皮 T 淋巴细胞生物学特征及病理生理效应研究进展[J]. *中华烧伤杂志*, 2016, 32(1): 58-61. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.01.018.
- [14] Salim M, Knowles TJ, Hart R, et al. Characterization of a putative receptor binding surface on Skint-1, a critical determinant of dendritic epidermal T cell selection[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(17): 9310-9321. DOI:10.1074/jbc.M116.722066.
- [15] Mohamed RH, Sutoh Y, Itoh Y, et al. The SKINT1-like gene is inactivated in hominoids but not in all primate species: implications for the origin of dendritic epidermal T cells[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0123258. DOI:10.1371/journal.pone.0123258.
- [16] Keyes BE, Liu S, Asare A, et al. Impaired epidermal to dendritic T cell signaling slows wound repair in aged skin[J]. *Cell*, 2016, 167(5): 1323-1338. e14. DOI: 10.1016/j.cell.2016.10.052.
- [17] Jameson JM, Cauvi G, Witherden DA, et al. A keratinocyte-responsive $\gamma\delta$ TCR is necessary for dendritic epidermal T cell activation by damaged keratinocytes and maintenance in the epidermis[J]. *J Immunol*, 2004, 172(6): 3573-3579. DOI: 10.4049/jimmunol.172.6.3573.
- [18] Khairallah C, Chu TH, Sheridan BS. Tissue adaptations of memory and tissue-resident gamma delta T cells[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2636. DOI:10.3389/fimmu.2018.02636.
- [19] Sharp LL, Jameson JM, Cauvi G, et al. Dendritic epidermal T cells regulate skin homeostasis through local production of insulin-like growth factor 1[J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(1): 73-79. DOI:10.1038/ni1152.
- [20] Kobayashi H, Aiba S, Yoshino Y, et al. Acute cutaneous barrier disruption activates epidermal p44/42 and p38 mitogen-activated protein kinases in human and hairless guinea pig skin[J]. *Exp Dermatol*, 2003, 12(6): 734-746. DOI:10.1111/j.0906-6705.2003.00045.x.
- [21] Cruz MS, Diamond A, Russell A, et al. Human $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T cells in skin immunity and disease[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1304. DOI:10.3389/fimmu.2018.01304.
- [22] Komori HK, Witherden DA, Kelly R, et al. Cutting edge: dendritic epidermal $\gamma\delta$ T cell ligands are rapidly and locally expressed by keratinocytes following cutaneous wounding[J]. *J Immunol*, 2012, 188(7): 2972-2976. DOI:10.4049/jimmunol.1100887.
- [23] Havran WL, Chien YH, Allison JP. Recognition of self antigens by skin-derived T cells with invariant gamma delta antigen receptors[J]. *Science*, 1991, 252(5011): 1430-1432. DOI: 10.1126/science.1828619.
- [24] Rani M, Zhang Q, Scherer MR, et al. Activated skin $\gamma\delta$ T-cells regulate T-cell infiltration of the wound site after burn[J]. *Innate Immun*, 2015, 21(2): 140-150. DOI:10.1177/1753425913519350.
- [25] Witherden DA, Verdino P, Rieder SE, et al. The junctional adhesion molecule JAML is a costimulatory receptor for epithelial $\gamma\delta$ T cell activation[J]. *Science*, 2010, 329(5996): 1205-1210. DOI:10.1126/science.1192698.
- [26] Witherden DA, Watanabe M, Garijo O, et al. The CD100 receptor interacts with its plexin B2 ligand to regulate epidermal $\gamma\delta$ T cell function[J]. *Immunity*, 2012, 37(2): 314-325. DOI: 10.1016/j.immuni.2012.05.026.
- [27] Whang MI, Guerra N, Raulet DH. Costimulation of dendritic epidermal $\gamma\delta$ T cells by a new NKG2D ligand expressed specifically in the skin[J]. *J Immunol*, 2009, 182(8): 4557-4564. DOI:10.4049/jimmunol.0802439.
- [28] Verdino P, Witherden DA, Havran WL, et al. The molecular interaction of CAR and JAML recruits the central cell signal

- transducer PI3K[J]. *Science*, 2010, 329(5996): 1210-1214. DOI: 10.1126/science.1187996.
- [29] Zen K, Liu Y, McCall IC, et al. Neutrophil migration across tight junctions is mediated by adhesive interactions between epithelial coxsackie and adenovirus receptor and a junctional adhesion molecule-like protein on neutrophils[J]. *Mol Biol Cell*, 2005, 16(6): 2694-2703. DOI:10.1091/mbc.e05-01-0036.
- [30] Bonneville M, Chen ZW, Déchanet-Merville J, et al. Chicago 2014--30 years of $\gamma\delta$ T cells[J]. *Cell Immunol*, 2015, 296(1): 3-9. DOI:10.1016/j.cellimm.2014.11.001.
- [31] Strid J, Sobolev O, Zafirova B, et al. The intraepithelial T cell response to NKG2D-ligands links lymphoid stress surveillance to atopy[J]. *Science*, 2011, 334(6060): 1293-1297. DOI:10.1126/science.1211250.
- [32] Cerwenka A, Bakker AB, McClanahan T, et al. Retinoic acid early inducible genes define a ligand family for the activating NKG2D receptor in mice[J]. *Immunity*, 2000, 12(6): 721-727. DOI:10.1016/s1074-7613(00)80222-8.
- [33] Strid J, Roberts SJ, Filler RB, et al. Acute upregulation of an NKG2D ligand promotes rapid reorganization of a local immune compartment with pleiotropic effects on carcinogenesis[J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(2): 146-154. DOI: 10.1038/ni1556.
- [34] Sulcova J, Maddaluno L, Meyer M, et al. Accumulation and activation of epidermal $\gamma\delta$ T cells in a mouse model of chronic dermatitis is not required for the inflammatory phenotype[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(9): 2517-2528. DOI:10.1002/eji.201545675.
- [35] Yoshida S, Mohamed RH, Kajikawa M, et al. Involvement of an NKG2D ligand H60c in epidermal dendritic T cell-mediated wound repair[J]. *J Immunol*, 2012, 188(8): 3972-3979. DOI: 10.4049/jimmunol.1102886.
- [36] Dalessandri T, Crawford G, Hayes M, et al. IL-13 from intraepithelial lymphocytes regulates tissue homeostasis and protects against carcinogenesis in the skin[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12080. DOI: 10.1038/ncomms12080.
- [37] Li Y, Fan JH, Chen M, et al. Transforming growth factor- α : a major human serum factor that promotes human keratinocyte migration[J]. *J Invest Dermatol*, 2006, 126(9): 2096-2105. DOI: 10.1038/sj.jid.5700350.
- [38] Tsepikolenko A, Tsepikolenko V, Dash S, et al. The regenerative potential of skin and the immune system[J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2019, 12: 519. DOI:10.2147/CCID.S196364.
- [39] Lee P, Lee DJ, Chan C, et al. Dynamic expression of epidermal caspase 8 simulates a wound healing response[J]. *Nature*, 2009, 458(7237): 519-523. DOI: 10.1038/nature07687.
- [40] 朱海杰, 李雅舒, 王杨平, 等. 皮肤 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞调节小鼠表皮细胞增殖分化对创面愈合的影响 [J]. *中华烧伤杂志*, 2019, 35(4): 298-307. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.04.010.
- [41] Jameson J, Ugarte K, Chen N, et al. A role for skin gammadelta T cells in wound repair[J]. *Science*, 2002, 296(5568): 747-749. DOI: 10.1126/science.1069639.
- [42] Basilico C, Moscatelli D. The FGF family of growth factors and oncogenes[J]. *Adv Cancer Res*, 1992, 59: 115-165. DOI:10.1016/s0065-230x(08)60305-x.
- [43] Guo L, Degenstein L, Fuchs E. Keratinocyte growth factor is required for hair development but not for wound healing[J]. *Genes Dev*, 1996, 10(2): 165-175. DOI:10.1101/gad.10.2.165.
- [44] Tagashira S, Harada H, Katsumata T, et al. Cloning of mouse FGF10 and up-regulation of its gene expression during wound healing[J]. *Gene*, 1997, 197(1/2): 399-404. DOI: 10.1016/s0378-1119(97)00187-x.
- [45] Ramirez K, Witherden DA, Havran WL. All hands on DE(T)C: epithelial-resident $\gamma\delta$ T cells respond to tissue injury[J]. *Cell Immunol*, 2015, 296(1):57-61. DOI:10.1016/j.cellimm.2015.04.003.
- [46] Wang YP, Bai Y, Li YS, et al. IL-15 enhances activation and IGF-1 production of dendritic epidermal T cells to promote wound healing in diabetic mice[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1557. DOI:10.3389/fimmu.2017.01557.
- [47] Chien Y, Meyer C, Bonneville M. $\gamma\delta$ T cells: first line of defense and beyond[J]. *Annu Rev Immunol*, 2014, 32: 121-155. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032713-120216.
- [48] Li YS, Wang YP, Zhou LN, et al. V γ 4 T cells inhibit the pro-healing functions of dendritic epidermal T cells to delay skin wound closure through IL-17A[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 240. DOI:10.3389/fimmu.2018.00240.
- [49] Boismenu R, Hobbs MV, Boullier S, et al. Molecular and cellular biology of dendritic epidermal T cells[J]. *Semin Immunol*, 1996, 8(6): 323-331. DOI:10.1006/smim.1996.0043.
- [50] Havran WL, Poenie M, Tigelaar RE, et al. Phenotypic and functional analysis of gamma delta T cell receptor-positive murine dendritic epidermal clones[J]. *J Immunol*, 1989, 142(5): 1422-1428.
- [51] Sieling PA, Sakimura L, Uyemura K, et al. IL-7 in the cell-mediated immune response to a human pathogen[J]. *J Immunol*, 1995, 154(6): 2775-2783.
- [52] Boismenu R, Feng L, Xia YY, et al. Chemokine expression by intraepithelial gamma delta T cells. Implications for the recruitment of inflammatory cells to damaged epithelia[J]. *J Immunol*, 1996, 157(3): 985-992.
- [53] Edmondson SR, Thumiger SP, Werther GA, et al. Epidermal homeostasis: the role of the growth hormone and insulin-like growth factor systems[J]. *Endocr Rev*, 2003, 24(6): 737-764. DOI:10.1210/er.2002-0021.
- [54] Jameson J, Havran WL. Skin $\gamma\delta$ T-cell functions in homeostasis and wound healing[J]. *Immunol Rev*, 2007, 215(1): 114-122. DOI:10.1111/j.1600-065X.2006.00483.x.
- [55] Tuhkanen AL, Tammi M, Peltari A, et al. Ultrastructural analysis of human epidermal CD44 reveals preferential distribution on plasma membrane domains facing the hyaluronan-rich matrix pouches[J]. *J Histochem Cytochem*, 1998, 46(2): 241-248. DOI: 10.1177/002215549804600213.
- [56] Kaya G, Rodriguez I, Jorcano JL, et al. Selective suppression of CD44 in keratinocytes of mice bearing an antisense CD44 transgene driven by a tissue-specific promoter disrupts hyaluronate metabolism in the skin and impairs keratinocyte proliferation[J]. *Genes Dev*, 1997, 11(8): 996-1007. DOI: 10.1101/gad.11.8.996.

(收稿日期: 2020-02-26)