

## 烧伤后创面皮肤色素沉着障碍机制的研究进展

郭晓雨 谢卫国

武汉大学同仁医院暨武汉市第三医院烧伤研究所 430060

通信作者:谢卫国, Email: wgxie@hotmail.com

**【摘要】** 烧伤创面愈合后常表现出一定程度的色素沉着障碍, 不仅引起患者的美观和心理问题, 影响其正常社交活动, 还增加了患处皮肤癌和光老化的风险。正常皮肤色素沉着机制已被广泛研究, 但烧伤后皮肤色素沉着障碍的机制有待进一步探索。因此本文在阐述正常皮肤色素沉着机制的基础上对烧伤后创面皮肤色素沉着障碍的最新研究成果进行综述。

**【关键词】** 烧伤; 黑素类; 机制

**基金项目:** 重大疾病防治科技行动计划(2018-ZX-01S-001); 武汉市卫生和计划生育委员会科研项目(WG18Q10)

### Research progress on the mechanism of wound skin dyspigmentation after burns

Guo Xiaoyu, Xie Weiguo

Institute of Burns, Tongren Hospital of Wuhan University & Wuhan Third Hospital, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Xie Weiguo, Email: wgxie@hotmail.com

**【Abstract】** Burn wound healing often shows a certain degree of pigmentation disorder. It may not only cause cosmetic and psychological issues affecting patient's normal social activities, but also increase risk of skin cancer or photoaging. Although normal skin pigmentation is fairly well studied, the mechanism that leads to dyspigmentation after burn injury needs to be further explored. Based on summarizing the mechanism of normal skin pigmentation, this paper reviews the latest research progress in postburn dyspigmentation in recent years.

**【Key words】** Burns; Melanins; Mechanism

**Fund program:** Action Plan for Science and Technology in Major Disease Prevention and Control (2018-ZX-01S-001); Medical Research Project of Wuhan (WG18Q10)

人类皮肤颜色主要由存在于皮肤内的黑色素、类胡萝卜素、血红蛋白含量等决定, 其中黑色素居主导地位<sup>[1]</sup>。烧伤创面愈合后常因色素沉着量异于周围正常皮肤而出现明显的外观差异。Spronk 等<sup>[2]</sup>在对烧伤患者的随访中观察到, 83.7% 的患者出现色素沉着障碍, 具体表现为色素沉着过

度, 烧伤处皮肤颜色深于其周围肤色或色素脱失即烧伤处皮肤颜色浅于其周围肤色。创面色素沉着过度, 大多可随时间流逝得到一定程度的改善; 而创面的色素脱失却难以得到有效改善, 给患者留下永久的美观缺陷<sup>[3]</sup>。本文在正常皮肤色素沉着机制的基础上, 对烧伤后皮肤色素沉着障碍机制进行综述, 以期临床治疗提供思路。

### 1 正常皮肤的色素沉着机制

皮肤中的色素沉着主要指黑色素的沉着, 黑色素大多位于表皮基底层。黑色素通过对紫外线的吸收作用保护细胞核免受辐射引起的 DNA 损伤<sup>[4]</sup>, 这种对皮肤的光保护作用也是黑色素最重要的生物学功能。白皮肤人群发生皮肤癌的概率是黑皮肤人群的近 70 倍, 表明更高的黑色素含量降低了紫外线辐射对皮肤的损伤<sup>[5]</sup>。皮肤的色素沉着是一个复杂的过程, 主要包括黑色素母细胞的迁移与分化、成熟与增殖, 黑色素的生成, 黑素小体转运等多个环节; 黑素皮质素受体 1(MC1R)、小眼畸形相关转录因子(MITF)、内皮素 3/内皮素受体 B(EDNRB) 信号通路等也参与其中, 并发挥着重要作用。

#### 1.1 色素沉着过程

黑色素由黑素小体产生, 黑素小体是一种溶酶体相关细胞器, 只存在于黑素细胞和视网膜色素上皮细胞。黑素细胞起源于胚胎神经嵴细胞, 在神经管闭合后迁移至不同目的地, 包括表皮基底层和毛囊, 再增殖分化为黑素细胞。每一个黑素细胞通过它的树突与近 40 个 KC 相连, 构成表皮黑素单位。当黑素小体内合成足量黑色素时, 黑素小体就由黑素细胞向邻近的 KC 转运, 聚集在 KC 的细胞核上方提供保护。黑色素又分为 2 种类型, 分别是表现为棕/黑色的真黑色素和表现为红/黄色的褐黑色素, 2 种色素的生成比例依赖于多种酶的功能和底物水平。真黑色素在视觉上比褐黑色素颜色深, 在决定色素程度方面起主要作用, 具有更高的光保护作用, 并能清除活性氧<sup>[6]</sup>。褐黑色素具有光降解倾向, 遭受紫外线辐射后会产生活性氧、超氧化物、羟基自由基等可加

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200714-00344

本文引用格式: 郭晓雨, 谢卫国. 烧伤后创面皮肤色素沉着障碍机制的研究进展[J]. 中华烧伤杂志, 2021, 37(10):

1000-1004. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200714-00344.

Guo XY, Xie WG. Research progress on the mechanism of wound skin dyspigmentation after burns[J]. Chin J Burns, 2021,

37(10): 1000-1004. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200714-00344.



重 DNA 损伤,甚至可能导致黑素细胞突变。

褐黑色素和真黑色素生成过程的第一步是相同的,即酪氨酸氧化形成中间体多巴醌;然后从多巴醌开始,以 2 种不同的路径分别生成褐黑色素和真黑色素。褐黑色素的生成过程:多巴醌在半胱氨酸充足的情况下,生成 5-S-半胱氨酰多巴(5-S-CD)和微量异构体 2-S-CD,其进一步氧化为 1,4-苯并噻嗪,最后聚合形成褐黑色素。真黑色素的生成过程:多巴醌环化形成环多巴,再自身氧化还原生成多巴色素和多巴,多巴色素在中性环境下脱羧生成 5,6-二羟基吲哚和 5,6-二羟基吲哚-2-羧酸,最终氧化聚合形成真黑色素<sup>[7]</sup>。实际上,黑色素的生成被认为分为 3 个不同的阶段:(1)在半胱氨酸浓度高于 0.13  $\mu\text{mol/L}$  时,生成 CD;(2)在 CD 浓度高于 9  $\mu\text{mol/L}$  时,CD 氧化聚合为褐黑色素;(3)只有在大部分半胱氨酸、CD 被消耗掉时才开始合成真黑色素<sup>[8]</sup>。

黑色素的生成需要多种酶的参与:(1)苯丙氨酸羟化酶,位于 ECM,能将苯丙氨酸催化为酪氨酸;(2)酪氨酸酶,位于黑素小体膜上,是调控黑色素生成的限速酶,催化酪氨酸到多巴醌的反应;(3)酪氨酸羟化酶异构体 I,位于黑素小体膜上,参与催化酪氨酸到多巴醌的反应并能促进酪氨酸酶的活化;(4)酪氨酸酶相关蛋白 1 (TRP1)、TRP2,均位于黑素小体膜上,TRP1 可能在酪氨酸酶的活化和稳定,黑素小体的合成及增大真黑色素与褐黑色素的比例中发挥作用,且 TRP1 的过氧化物酶效应具有抗氧化应激作用,TRP2 作为多巴色素异构酶,介导真黑色素的生成<sup>[9]</sup>。

## 1.2 色素沉着的影响因素

### 1.2.1 MC1R

MC1R 基因编码一个具有 7 个跨膜结构域的 G 蛋白偶联受体,当 MC1R 的激动剂与之结合后,腺苷酸环化酶/环磷酸腺苷(cAMP)/蛋白激酶 A 信号通路被激活,促进 cAMP 反应元件结合蛋白(CREB)的磷酸化,进一步诱导包括 MITF 在内的多基因转录,最终促进真黑色素的生成。MC1R 的激动剂有阿黑皮素原(POMC)及其裂解产物  $\alpha$  促黑素细胞激素( $\alpha$ -MSH)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、 $\beta$ -MSH<sup>[10]</sup>,其中  $\alpha$ -MSH 的亲合力最高。另外, $\alpha$ -MSH 和  $\beta$ -MSH 可能不需要依赖 MC1R 的存在,通过直接作用于黑素小体来调节酪氨酸酶活性,参与调控黑色素生成<sup>[11]</sup>。

小鼠信号蛋白可竞争性抑制  $\alpha$ -MSH 与 MC1R 的结合,从而下调 MITF 的表达,还能通过与半胱氨酸和苯基硫脲的结合促进褐黑色素的生成,使褐黑色素与真黑色素的比值增大至 200 以上<sup>[12]</sup>。人  $\beta$  防御素 3 是一类中性拮抗剂,在黑素细胞中能有效阻碍  $\alpha$ -MSH 引起的 cAMP 生成和酪氨酸酶的激活<sup>[13]</sup>。

### 1.2.2 MITF 转录因子

MITF 转录因子不仅在神经嵴细胞分化为黑素细胞的过程中起重要调节作用,还参与调控黑素细胞成熟与增殖及黑素小体的转运。MITF 的靶基因包括酪氨酸酶基因、TRP1、TRP2 等<sup>[3]</sup>。MITF 的表达受到多种转录因子和介质的调节,如性别决定区 Y 框蛋白 10(SOX10)、SOX9、配对盒基因 3 能作用于 MITF 启动子并上调其表达<sup>[14]</sup>,SOX5 可抑制 SOX10 对 MITF 启动子的激活作用从而

下调 MITF 的表达<sup>[15]</sup>;Wnt/ $\beta$  连环蛋白信号通路被激活时, $\beta$  连环蛋白累积到一定量就会转移进细胞核并与 T 细胞因子/淋巴增强因子结合,从而激活 MITF 启动子<sup>[16]</sup>;位于真皮层的 Fb 分泌的 Dickkopf 相关蛋白 1(DKK1)是 Wnt 信号通路的拮抗剂,在 Fb 和 KC 上表达的 Wnt 抑制因子 1 也阻碍了 Wnt 通路,因此间接下调 MITF 的表达<sup>[17]</sup>;干细胞因子(SCF)/c-Kit 信号通路的激活,加强了 MITF 蛋白上的丝氨酸(Ser)73 和 Ser409 位点的磷酸化,促进了 MITF 的转录<sup>[18]</sup>;一氧化氮通过鸟苷酸环化酶/环磷酸鸟苷途径上调 MITF<sup>[19]</sup>;甚至胆固醇也可能通过上调 CREB 蛋白来增加黑素细胞中 MITF 的表达<sup>[20]</sup>。

### 1.2.3 内皮素 3/EDNRB 信号通路

内皮素 3/EDNRB 信号通路参与黑素母细胞的迁移与增殖,还促进表皮毛囊和黑素细胞的再生,与 Wnt 信号通路一起协调皮肤色素沉着。内皮素 3 可协调 Wnt1、Wnt3a 促进 SOX10 阳性表达、MITF 阴性表达的神经嵴细胞扩增,并向着 SOX10、MITF 均阳性表达的黑素母细胞分化;Wnt3a、内皮素 3 可维持 MITF 在黑素母细胞上的表达并促使黑素母细胞向着黑素细胞分化;Wnt3a 还阻止了黑素母细胞向着其他类型细胞分化<sup>[21]</sup>。

### 1.2.4 紫外线辐射

皮肤在受到紫外线辐射后,p53 也通过 2 种机制参与到黑色素生成中:(1)刺激表皮 KC 中 POMC 的表达,从而分泌  $\alpha$ -MSH、ACTH 等,且  $\alpha$ -MSH、ACTH 能够以旁分泌形式作用于黑素细胞并通过对 MC1R 结合上调黑色素生成;(2)直接刺激酪氨酸酶、TRP1 基因的表达,p53 结合位点被证实位于 TRP1 的启动子上<sup>[22]</sup>,且 p53 可调节肝细胞核因子 1 $\alpha$  的转录,而肝细胞核因子 1 $\alpha$  被证实参与调控酪氨酸酶的转录<sup>[23]</sup>。

受紫外线辐射刺激时,CREB-蛋白激酶 A 信号可介导黑素细胞内 ACTH 释放激素的表达,随后通过 ACTH 释放激素受体 1 刺激 POMC 的表达来促进黑色素生成<sup>[24]</sup>。另外,紫外线辐射还促进黑素细胞的增殖,增加黑素细胞树突的数量,促进黑素小体向 KC 的转运<sup>[25]</sup>。

## 2 烧伤后皮肤的色素沉着

正常情况下,表皮基底层的黑素细胞寿命长,十分稳定,几乎不发生增殖<sup>[26]</sup>,但在受到损伤刺激或紫外线辐射后可增殖。对于烧伤后色素沉着障碍的原因,最初的假说认为创面处黑素细胞含量异于正常皮肤所致。而越来越多的研究表明,同一个体正常皮肤、色素沉着过度与色素脱失组织中黑素细胞含量并无明显差异<sup>[27]</sup>。而导致色素沉着差异的原因主要是创面微环境的变化改变了黑素细胞活性,影响了黑色素的生成及黑素小体的转运。

### 2.1 烧伤后黑素细胞的来源

创面的肤色恢复情况主要由创缘未受损的黑素细胞在多因素调控下增殖、迁移,并产生黑色素来决定<sup>[3]</sup>。受烧伤刺激后,位于毛囊隆突内具有干细胞特性的黑素母细胞,由 MC1R 信号介导向上迁移至表皮,分化成熟为功能性黑素细胞,从而参与到烧伤后创面肤色恢复的进程中来<sup>[28]</sup>。因

而,烧伤后创面色素沉着的差异被认为与烧伤深度密切相关,Ⅰ度烧伤仅累及表皮浅层,愈合后皮肤颜色不发生改变;Ⅱ、Ⅲ度烧伤创面的表皮层内的黑素细胞与黑素小体数遭到破坏,愈合后颜色发生改变。Ⅱ度烧伤创面的黑素细胞有 3 个来源,即创缘黑素细胞的增殖与迁移、创缘皮肤内及创面处残留的毛囊黑色素母细胞的迁移与分化。Ⅲ度烧伤因破坏了真皮层毛囊等附件,故黑素细胞仅源于创缘黑素细胞的增殖与迁移和创缘皮肤毛囊隆突内黑色素母细胞的迁移分化。Ⅱ度烧伤创面愈合后常导致色素沉着过度,Ⅲ度烧伤创面愈合后瘢痕中央区域常出现色素脱失,或许正是因为黑素细胞的来源存在差异。此外,有研究证实毛囊源性的黑素细胞与正常表皮的黑素细胞相比,增殖能力和产生黑色素的能力更强<sup>[29]</sup>。

## 2.2 烧伤后创面 pH 值的变化对色素沉着的影响

人体皮肤正常的 pH 值在 4.0~7.0 之间。Sharpe 等<sup>[30]</sup>观察到烧伤创面愈合过程中,创面 pH 值先是逐渐上升至碱性水平,随着创面的愈合又降至偏中性水平,且深度烧伤创面的 pH 值比表浅烧伤创面更高。有研究证实,当培养液的 pH 值由 7.5 降至 6.0 的时候,体外培养的小鼠黑素小体内酪氨酸酶活性下降超过 90%<sup>[31]</sup>。不同人种黑素小体的 pH 值也存在差异,白种人黑素小体 pH 值偏酸性且酪氨酸酶活性较低,深色人种黑素小体 pH 值偏中性且具有更高的酪氨酸酶活性<sup>[32]</sup>,这也能很好地解释不同人种肤色上的差异。pH 值的变化极大地影响了细胞内部离子平衡,已经在黑素细胞中检测到的 *SLC24A5* 基因编码的钾依赖钠钙交换蛋白 5,也被证实参与调控黑色素的生成<sup>[33]</sup>。*TPCN2* 基因编码的双孔通道 2 蛋白,是一种阳离子通道,大部分定位于黑素小体膜上,通过介导细胞器中钙离子的释放来调节黑素小体的 pH 值,黑素小体的 pH 值与 *TPCN2* 基因编码的双孔通道 2 蛋白的表达水平呈负相关<sup>[34]</sup>。

## 2.3 烧伤后炎症反应对色素沉着的影响

炎症反应是烧伤后创面色素沉着过度的潜在机制,在烧伤后 24 h 内出现,根据烧伤严重程度的不同,持续数周至数月不等。中性粒细胞和巨噬细胞释放生长因子、趋化因子,如 IL-1、IL-8、TNF、TGF- $\beta$ 、VEGF、胰岛素样生长因子等,烧伤还激活核转录因子,进一步增加炎症介质,如 IL-1、IL-6、IL-8、IL-18、TNF 等的释放<sup>[35]</sup>。同时 KC、Fb、内皮细胞、肥大细胞和黑素细胞等受到刺激可分泌碱性 FGF、SCF、前列腺素、单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1)、血栓烷、组胺、一氧化碳、DKK1、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)、白三烯等。Hur 等<sup>[36]</sup>观察到烧伤患者 GM-CSF、IL-1 受体拮抗剂、IL-6、IL-8、IL-10、IL-15、MCP-1 和 VEGF 的血清浓度高于健康人。Schwacha 等<sup>[37]</sup>在烧伤后的小鼠创面组织中观察到 TNF- $\alpha$ 、IL-6、MCP-1 水平明显提升,还观察到亚硝酸盐/硝酸盐和诱导型 NOS 的水平也显著提升<sup>[38]</sup>,表明烧伤引起一氧化碳生成增多。前列腺素中的前列腺素 E<sub>2</sub>、F<sub>2 $\alpha$</sub> ,白三烯中的白三烯 C<sub>4</sub>、D<sub>4</sub> 及血栓素 B<sub>2</sub> 能刺激黑素细胞树突的形成,提高酪氨酸酶活性,促进黑色素生成及黑素小体的转运<sup>[39]</sup>。

组胺也能与黑素细胞上的组胺受体,特别是组胺受体 2 结合促进黑色素生成<sup>[17]</sup>。一氧化碳、GM-CSF、SCF 能促进黑色素生成,碱性 FGF 促进黑素细胞增殖,而 DKK1、TGF- $\beta$ 、IL-1、IL-6 和 TNF- $\alpha$  抑制黑色素生成<sup>[40]</sup>。Adini 等<sup>[41]</sup>认为 MCP-1 的含量与黑色素生成呈负相关。

## 2.4 色素沉着障碍研究中的新进展

Travis 等<sup>[27]</sup>报道黑色素含量在色素沉着过度、正常皮肤、色素脱失组织中依次递减,色素沉着过度组织中的  $\alpha$ -MSH 含量明显高于色素脱失组织,且表明黑素细胞处于激活状态的 HMB45 阳性表达黑素细胞也只在色素沉着过度的瘢痕组织中检测到。Carney 等<sup>[42]</sup>报道色素沉着过度与色素脱失的瘢痕组织中 p53 水平并无差异,表明瘢痕色素沉着最初的诱因与 DNA 损伤无关,色素沉着机制也与紫外线诱导的色素沉着机制截然不同;色素沉着过度的瘢痕组织内 POMC、 $\alpha$ -MSH、ACTH、MC1R、SCF、c-Kit、酪氨酸酶、TRP1 和多巴胺异构酶的水平明显高于色素脱失的瘢痕组织;而色素沉着过度组织的 MITF 水平 (12.88 $\pm$ 4.15) 与色素脱失组织的 (8.97 $\pm$ 4.63) 差异并没有想象中的显著 ( $P=0.55$ )。Alkhalil 等<sup>[43]</sup>在杜洛克猪色素沉着过度 and 色素脱失的瘢痕组织内共观察到 840 个基因,其中 20.95% 的基因是色素脱失组织专有的,14.76% 的基因只存在于色素沉着过度的组织中。与色素沉着过度的组织相比,色素脱失组织中含有更多的经典途径,包括代谢途径,主要是氨基酸,如精氨酸、丙氨酸、半胱氨酸、苯丙氨酸等的降解;影响黑色素生成的途径,如  $\alpha$ -肾上腺素能信号、糖皮质激素受体信号、cAMP 信号通路中多巴胺-DARPP32 的反馈等;氧化还原途径,如氧化磷酸化和脂肪酸  $\beta$  氧化等;炎症反应途径,如高迁移率族蛋白 B1 信号等。色素沉着过度组织中的经典途径主要涉及细胞发育和分化,葡萄糖氨基聚糖生物合成,真黑色素的生成,尼古丁和苯丙氨酸的降解,葡萄糖氨基聚糖具有抗炎作用。导致经典途径存在差异的原因仍需进一步探索。

## 3 结语

烧伤后皮肤色素沉着是一个极其复杂的过程,与正常皮肤的色素沉着不同,烧伤可导致皮肤结构、层次遭到不同程度的破坏,在创面的愈合修复过程中伴随着黑素细胞的增殖、迁移并产生黑色素对创面进行复色。由于烧伤深度的不同,黑素细胞的来源也存在差异。而烧伤导致的创面微环境变化也改变了黑素细胞活性,影响了黑色素的生成及黑素小体的转运过程。烧伤导致色素沉着障碍的个体差异性大,治疗艰难,给临床医师带来巨大挑战。目前已针对色素沉着机制积极开展治疗措施,如利用强脉冲光或激光的选择性光热作用使黑素小体崩解,利用氢醌制剂、曲酸等抑制酪氨酸酶活性,利用化学剥脱加速表皮更替等治疗色素沉着过度;采用磨削联合自体皮或黑素细胞移植治疗色素脱失。但现有的治疗效果有限且存在一定程度的不良反应。因此未来应该加大关于烧伤后皮肤色素沉着障碍的研究,进一步明确其发生机制,探寻治疗新方案,改善患者生活质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Lin JY, Fisher DE. Melanocyte biology and skin pigmentation[J]. *Nature*, 2007, 445(7130): 843-850. DOI: 10.1038/nature05660.
- [2] Spronk I, Polinder S, Haagsma JA, et al. Patient-reported scar quality of adults after burn injuries: a five-year multicenter follow-up study[J]. *Wound Repair Regen*, 2019, 27(4): 406-414. DOI: 10.1111/wrr.12709.
- [3] Dai NT, Chang HI, Wang YW, et al. Restoration of skin pigmentation after deep partial or full-thickness burn injury[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 123: 155-164. DOI: 10.1016/j.addr.2017.10.010.
- [4] Shain AH, Bastian BC. From melanocytes to melanomas[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(6): 345-358. DOI: 10.1038/nrc.2016.37.
- [5] Abbas K, Qadir MI, Anwar S. The role of melanin in skin cancer[J]. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2019, 29(1): 17-24. DOI: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2018024980.
- [6] Del Bino S, Duval C, Bernerd F. Clinical and biological characterization of skin pigmentation diversity and its consequences on UV impact[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9): 2668. DOI: 10.3390/ijms19092668.
- [7] d'Ischia M, Wakamatsu K, et al. Melanins and melanogenesis: from pigment cells to human health and technological applications[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2015, 28(5): 520-544. DOI: 10.1111/pcmr.12393.
- [8] Ito S, Wakamatsu K. Chemistry of mixed melanogenesis—pivotal roles of dopaquinone[J]. *Photochem Photobiol*, 2008, 84(3): 582-592. DOI: 10.1111/j.1751-1097.2007.00238.x.
- [9] D'Mello SA, Finlay GJ, et al. Signaling pathways in melanogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(7): 1144. DOI: 10.3390/ijms17071144.
- [10] Pavan WJ, Sturm RA. The genetics of human skin and hair pigmentation[J]. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2019, 20: 41-72. DOI: 10.1146/annurev-genom-083118-015230.
- [11] Schallreuter KU, Kothari S, Chavan B, et al. Regulation of melanogenesis—controversies and new concepts[J]. *Exp Dermatol*, 2008, 17(5): 395-404. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2007.00675.x.
- [12] Hida T, Wakamatsu K, Sviderskaya EV, et al. Agouti protein, mahogunin, and attractin in pheomelanogenesis and melanoblast-like alteration of melanocytes: a cAMP-independent pathway[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2009, 22(5): 623-634. DOI: 10.1111/j.1755-148X.2009.00582.x.
- [13] Wolf Horrell EM, Boulanger MC, D'Orazio JA. Melanocortin 1 receptor: structure, function, and regulation[J]. *Front Genet*, 2016, 7: 95. DOI: 10.3389/fgene.2016.00095.
- [14] Seberg HE, Van Otterloo E, Cornell RA. Beyond MITF: multiple transcription factors directly regulate the cellular phenotype in melanocytes and melanoma[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2017, 30(5): 454-466. DOI: 10.1111/pcmr.12611.
- [15] Kordaß T, Weber CE, Oswald M, et al. SOX5 is involved in balanced MITF regulation in human melanoma cells[J]. *BMC Med Genomics*, 2016, 9: 10. DOI: 10.1186/s12920-016-0170-0.
- [16] Guo H, Xing Y, Liu Y, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway activates melanocyte stem cells in vitro and in vivo[J]. *J Dermatol Sci*, 2016, 83(1): 45-51. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2016.04.005.
- [17] Lee AY. Recent progress in melasma pathogenesis[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2015, 28(6): 648-660. DOI: 10.1111/pcmr.12404.
- [18] Kumari S, Tien Guan Thng S, Kumar Verma N, et al. Melanogenesis inhibitors[J]. *Acta Derm Venereol*, 2018, 98(10): 924-931. DOI: 10.2340/00015555-3002.
- [19] Yuan XH, Jin ZH. Paracrine regulation of melanogenesis[J]. *Br J Dermatol*, 2018, 178(3): 632-639. DOI: 10.1111/bjd.15651.
- [20] Kinslechner K, Schütz B, Pistek M, et al. Loss of SR-BI down-regulates MITF and suppresses extracellular vesicle release in human melanoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5): 1063. DOI: 10.3390/ijms20051063.
- [21] Dunn KJ, Brady M, Ochsenbauer-Jambor C, et al. WNT1 and WNT3a promote expansion of melanocytes through distinct modes of action[J]. *Pigment Cell Res*, 2005, 18(3): 167-180. DOI: 10.1111/j.1600-0749.2005.00226.x.
- [22] Nguyen NT, Fisher DE. MITF and UV responses in skin: from pigmentation to addiction[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2019, 32(2): 224-236. DOI: 10.1111/pcmr.12726.
- [23] Schallreuter KU, Kothari S, Hasse S, et al. In situ and in vitro evidence for DCoH/HNF-1 alpha transcription of tyrosinase in human skin melanocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 301(2): 610-616. DOI: 10.1016/s0006-291x(02)03076-0.
- [24] Li PH, Liu LH, Chang CC, et al. Silencing stem cell factor gene in fibroblasts to regulate paracrine factor productions and enhance c-Kit expression in melanocytes on melanogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5): 1475. DOI: 10.3390/ijms19051475.
- [25] Garmyn M, Young AR, Miller SA. Mechanisms of and variables affecting UVR photoadaptation in human skin[J]. *Photochem Photobiol Sci*, 2018, 17(12): 1932-1940. DOI: 10.1039/c7pp00430c.
- [26] Cichorek M, Wachulska M, Stasiewicz A, et al. Skin melanocytes: biology and development[J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2013, 30(1): 30-41. DOI: 10.5114/pdia.2013.33376.
- [27] Travis TE, Ghassemi P, Ramella-Roman JC, et al. A multimodal assessment of melanin and melanocyte activity in abnormally pigmented hypertrophic scar[J]. *J Burn Care Res*, 2015, 36(1): 77-86. DOI: 10.1097/BCR.0000000000000154.
- [28] Chou WC, Takeo M, Rabbani P, et al. Direct migration of follicular melanocyte stem cells to the epidermis after wounding or UVB irradiation is dependent on Mc1r signaling[J]. *Nat Med*, 2013, 19(7): 924-929. DOI: 10.1038/nm.3194.
- [29] 樊蕊蕊, 刘菲琳, 郝德顺, 等. 毛囊源性黑色素细胞的生物学特性及其体外培养技术研究进展[J/CD]. *中华细胞与干细胞杂志: 电子版*, 2017, 7(2): 117-123. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2017.02.010.
- [30] Sharpe JR, Booth S, Jubin K, et al. Progression of wound pH during the course of healing in burns[J]. *J Burn Care Res*, 2013, 34(3): e201-e208. DOI: 10.1097/BCR.0b013e31825d5569.
- [31] Saeki H, Oikawa A. Stimulation by ionophores of tyrosinase activity of mouse melanoma cells in culture[J]. *J Invest Dermatol*, 1985, 85(5): 423-425. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12277091.
- [32] Jothishankar B, Stein SL. Impact of skin color and ethnicity[J]. *Clin Dermatol*, 2019, 37(5): 418-429. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2019.07.009.
- [33] Rogasevskaia TP, Szerencsei RT, Jalloul AH, et al. Cellular localization of the K<sup>+</sup>-dependent Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger NCKX5 and the role of the cytoplasmic loop in its distribution in pigmented cells[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2019, 32(1): 55-67. DOI: 10.1111/pcmr.12723.
- [34] Ambrosio AL, Boyle JA, Aradi AE, et al. TPC2 controls pigmentation by regulating melanosome pH and size[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(20): 5622-5627. DOI: 10.1073/pnas.1600108113.
- [35] Jeschke MG, van Baar ME, Choudhry MA, et al. Burn injury[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 11. DOI: 10.1038/s41572-020-0145-5.
- [36] Hur J, Yang HT, Chun W, et al. Inflammatory cytokines and their prognostic ability in cases of major burn injury[J]. *Ann Lab Med*, 2015, 35(1): 105-110. DOI: 10.3343/alm.2015.35.1.105.
- [37] Schwacha MG, Thobe BM, Daniel T, et al. Impact of thermal injury on wound infiltration and the dermal inflammatory response[J]. *J*

Surg Res,2010,158(1):112-120.DOI:10.1016/j.jss.2008.07.034.

[38] Schwacha MG,Nickel E,Daniel T.Burn injury-induced alterations in wound inflammation and healing are associated with suppressed hypoxia inducible factor-1alpha expression[J]. Mol Med, 2008, 14(9/10):628-633.DOI:10.2119/2008-00069.Schwacha.

[39] Costin GE,Hearing VJ.Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress[J].FASEB J,2007,21(4): 976-994.DOI:10.1096/fj.06-6649rev.

[40] Pillaiyar T,Manickam M,Jung SH.Recent development of signaling pathways inhibitors of melanogenesis[J]. Cell Signal, 2017, 40: 99-115.DOI:10.1016/j.cellsig.2017.09.004.

[41] Adini I,Adini A,Bazinet L,et al.Melanocyte pigmentation inversely correlates with MCP-1 production and angiogenesis-inducing potential[J].FASEB J,2015,29(2):662-670.DOI:10.1096/fj.14-255398.

[42] Carney BC,Chen JH,Luker JN, et al. Pigmentation diathesis of hypertrophic scar: an examination of known signaling pathways to elucidate the molecular pathophysiology of injury-related dyschromia[J].J Burn Care Res,2019,40(1):58-71.DOI:10.1093/jbcr/iry045.

[43] Alkhalil A, Carney BC, Travis TE, et al. Dyspigmented hypertrophic scars:beyond skin color[J].Pigment Cell Melanoma Res,2019,32(5):643-656.DOI:10.1111/pcmr.12780.

(收稿日期:2020-07-14)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

### 本刊 2022 年重点号专栏征稿启事

敬请大家浏览并关注本刊 2022 年各期重点选题,欢迎您针对有意向的选题内容积极投稿。若稿件通过编委会专家组评审,将有机会被纳入当期重点号专栏刊发。欢迎大家积极参与,感谢您的支持!

征稿要求:原创性论著,字数 5 000 字左右(需附中英文摘要及关键词),至少于当期专栏出刊前 4 个月投稿。

投稿途径:登录本刊官网 www.zhsszz.org→点击左侧“在线投稿”注册投稿即可,投稿时请务必在题目中注明投第几期重点选题。

2022 年 1 期	烧伤缺血缺氧性损害与休克的防治	组稿专家:申传安
2022 年 2 期	烧伤后炎症与免疫	组稿专家:孙炳伟、贺伟峰
2022 年 3 期	烧伤感染、脓毒症	组稿专家:姚咏明、袁志强
2022 年 4 期	扩张术与瘢痕修复	组稿专家:马显杰
2022 年 5 期	烧伤后脏器功能损害	组稿专家:郇京宁
2022 年 6 期	特殊原因创面(冻伤、自身免疫病创面等)	组稿专家:于家傲
2022 年 7 期	生长因子调控创面修复	组稿专家:肖健
2022 年 8 期	烧伤营养	组稿专家:韩春茂
2022 年 9 期	瘢痕的光电治疗	组稿专家:章一新
2022 年 10 期	生物材料在创面修复中的应用	组稿专家:罗高兴
2022 年 11 期	创面修复中的细胞与干细胞治疗	组稿专家:史春梦
2022 年 12 期	烧伤康复	组稿专家:谢卫国

本刊编辑委员会