

· 专家论坛 ·

皮肤免疫在创面愈合中的作用

贺伟峰 罗高兴

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:罗高兴,Email:logxw@yahoo.com



【摘要】 皮肤免疫系统由分布于表皮和真皮组织的不同类型免疫细胞构成。在创面愈合过程中,这些免疫细胞通过改变创面微环境调节表皮细胞、血管内皮细胞和成纤维细胞的迁移、增殖、分化等功能,参与再上皮化和肉芽组织生成进程,从而在创面愈合过程中发挥重要作用。了解这些细胞的相互作用方式并找到调控皮肤免疫细胞相关功能的靶点将为加速创面愈合、改善创面愈合质量提供方向。

【关键词】 免疫系统; 皮肤; 免疫,细胞; 伤口愈合
基金项目:国家自然科学基金(31872742)

DOI:10.3760/cma.j.cn501120-20200823-00389

Role of skin immunity on wound healing

He Weifeng, Luo Gaoxing

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: Luo Gaoxing, Email: logxw@yahoo.com

【Abstract】 The immune system of skin is consisted of different types of immune cells which distribute in epidermis and dermis. By adjusting the microenvironment of wound, these immune cells regulate the migration, proliferation, differentiation and other functions of epidermal cells, endothelial cells, and fibroblasts, thus taking part in re-epithelialization and formation of granulation tissue and having great influences on wound healing in the end. Acknowledging the interaction of these cells and identifying the targets that regulate the functions of immune cells will provide direction for improving the speed and quality of wound healing.

【Key words】 Immune system; Skin; Immunity, cellular; Wound healing

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

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200823-00389

不论是切割伤、烧伤还是溃疡,皮肤的创面愈合都要经历炎症期、增殖期和重塑期这些具有一定时间顺序的过程。其中,增殖期的再上皮化和创面收缩是影响创面愈合过程的两大关键因素。表皮干细胞是再上皮化过程中最重要的效应细胞,其增殖、迁移、分化决定了再上皮化进程的顺利完成。在新生

表皮组织覆盖创面的过程中,肉芽组织通过其丰富的血管系统提供充足的营养,这对于再上皮化进程也是不可或缺的。在肉芽组织中,血管内皮细胞在创面组织中的募集、增殖和成管是构成血管网的细胞学基础。此外,肉芽组织在创面收缩中也发挥极其关键的作用,其中肌 Fb 是导致创面收缩的关键效应细胞。而皮肤免疫系统则通过调节表皮干细胞、血管内皮细胞和 Fb 影响着创面修复的整个过程。

1 皮肤免疫系统的组成

作为人体最大的免疫器官,皮肤免疫系统在皮肤损伤修复过程中起着重要的调节作用^[1]。树突状表皮 T 细胞(DETC)和朗格汉斯细胞是表皮免疫细胞的两大成分^[2-3]。其中,DETC 占表皮 T 淋巴细胞总数的 95% 以上,静息状态下通过分泌少量生长因子和炎症因子以维持皮肤稳态。皮肤损伤后,其被受损 KC 表达的抗原激活并通过上调各种生长因子表达促进再上皮化,进而加速创面愈合^[4]。与 DETC 同样具有树突状结构的朗格汉斯细胞呈网格状分布于表皮棘层,占表皮总细胞数的 3% ~ 5%^[5]。当皮肤受到损伤发生炎症反应时,朗格汉斯细胞会逐渐向皮肤引流淋巴结迁移,将外来抗原提呈并激活淋巴结中的 Th 以抵抗外来病原微生物的侵袭^[6]。中性粒细胞在正常皮肤组织中含量极少,但当皮肤受损时,其就会作为最早到达创面的炎症细胞通过吞噬作用、产生氧化应激和中性粒细胞外陷阱发挥抵抗病原菌的作用^[7]。随后,血液循环中的单个核细胞会被大量募集到创面组织,并分化为巨噬细胞,吞噬多余的中性粒细胞,防止过度炎症反应并发生表型转化,促进创面愈合^[8]。除上述细胞外,T 淋巴细胞、树突状细胞、肥大细胞等也影响着创面愈合的速度和质量^[7]。

2 $\gamma\delta$ T 细胞对再上皮化的影响及其机制

$\gamma\delta$ T 细胞是皮肤黏膜免疫系统的重要组成部分

分。皮肤内的 $\gamma\delta$ T 细胞主要包括 2 种细胞亚群:分布在表皮组织内的 DETC 和真皮组织中的 V γ 4 T 细胞。它们作为 $\gamma\delta$ T 细胞的不同亚型,均来自于胸腺并分别表达 V γ 3 T 细胞受体、V γ 4 T 细胞受体^[9]。较为特殊的是,DETC 在胚胎时期就已经完成了胸腺发育和表皮定植,并在表皮组织内自我更新,而不依赖循环系统的补充^[10]。在此过程中,DETC 通过下调趋化因子受体 6 (CCR6) 并上调鞘氨醇 1 磷酸酯受体 1,得以迁出胸腺,随后 E 选择素受体和 P 选择素受体、CCR4 和 CCR10 诱导 DETC 向表皮定向迁移,最终使其通过树突上的 CD103 与表皮细胞接触,并定植于基底底层底部^[11-12]。

在皮肤受损后,创缘 KC 通过目前未知配体与 DETC 表面 T 细胞受体分子结合,使其处于半激活状态^[3],随后,在 NKG2D、连接黏附分子样蛋白和 CD100 等共刺激分子的辅助下,DETC 被完全激活^[13-14]。激活后的 DETC 大量表达角质细胞生长因子和胰岛素样生长因子^[15-16],并与 KC 表面胰岛素样生长因子 I 受体和 FGF 受体 2-III b 结合,进而对 KC 增殖、凋亡、分化以及迁移起着十分重要的调控作用。此外,位于真皮组织的 V γ 4 T 细胞能够迅速浸润到创缘表皮组织中,并通过分泌促炎性细胞因子 IL-17A 促进 KC 产生 IL-1 β 、IL-23,进而在创缘表皮组织中形成 IL-17A-IL-1 β /IL-23 正反馈环路^[16]。该环路的形成一方面放大了创缘表皮组织的局部炎症,另一方面通过抑制 DETC 产生胰岛素样生长因子 I 延迟了再上皮化进程^[16]。然而, $\gamma\delta$ T 细胞对表皮干细胞增殖、凋亡、分化以及迁移的具体作用及相关分子机制尚不明确。同时,DETC 直接或间接诱导产生的其他介质如外泌体、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子以及透明质酸是否也在再上皮化中起着重要作用仍然值得探讨。

3 巨噬细胞对肉芽组织的影响及其机制

巨噬细胞是肉芽组织的重要组成部分,其来源主要包括血液中的单核细胞的募集和创面常驻巨噬细胞的自我增殖^[17]。创面巨噬细胞数量在伤后 3 d 达到高峰,并在伤后前 4 d 以 M1 型巨噬细胞为主,伤后 5~10 d 以 M2 型巨噬细胞为主,伤后 10 d 后逐渐恢复至平稳状态^[7]。在炎症反应后期,M1 型巨噬细胞逐渐转变为 M2 型巨噬细胞,这种转变是创面愈合由炎症期转变为增殖期的重要标志^[18]。M2 型巨噬细胞又可分为 M2a、M2b、M2c、M2d 等亚型。其中,M2a 型巨噬细胞又被称为促纤维化巨噬

细胞,它们可以转化为纤维化细胞并参与胶原蛋白和其他 ECM 的沉积,从而促进细胞生长和组织修复。与之具有相反作用的 M2c 型巨噬细胞又称 Mreg 样细胞,这类巨噬细胞负责吞噬多余的细胞和 ECM 并可释放基质金属蛋白酶和弹性蛋白酶等溶解纤维参与组织重塑。M2b 型巨噬细胞主要抑制急性炎症反应,增强体液免疫,M2d 型巨噬细胞可释放 VEGF 和 TGF- β 等生长因子^[18-20]。

虽然 M2 型巨噬细胞的种类众多且部分作用相互拮抗,但它们之间的相互协调最终可维持创面的抗炎、促血管生成和调控组织重塑等的作用。首先,其可释放 IL-10、IL-1 受体拮抗剂、几丁质酶-3 样蛋白 3、精氨酸酶和炎症区发现的分子 1 等抗炎成分及时终止炎症反应^[21]。其次,M2 型巨噬细胞分泌 VEGF、血小板衍生生长因子、碱性 FGF 等血管生长因子可趋化血管内皮细胞到达创面并促进其增殖、分化以形成管样结构^[22]。另外,巨噬细胞还能释放基质金属蛋白酶等酶类降解 ECM,这将有助于血管内皮细胞和血管平滑肌细胞向血管生成部位的迁移以及血管壁细胞的重塑^[19]。

巨噬细胞释放的 TGF- β 是 Fb 分化成熟的主要因素,可与巨噬细胞趋化蛋白共同趋化并促进 Fb 增殖,随后诱导 Fb 分化为肌 Fb,表达具有收缩功能的 α 平滑肌肌动蛋白。 α 平滑肌肌动蛋白表达越多,ECM 的产生和创面的收缩能力越强^[23]。另外,巨噬细胞释放的血小板衍生生长因子也可通过诱导 Fb 产生骨桥蛋白来促进瘢痕形成^[24]。影响创面愈合速度的因素除再上皮化外还有肌 Fb 的收缩。总之,在创面愈合过程中巨噬细胞扮演着多重不同作用的角色并且表现出多种不同的表型。M1 型巨噬细胞增加似乎能减少瘢痕形成却延缓创面愈合,M2 型巨噬细胞加速创面愈合却能导致瘢痕生成增加。这些不同表型细胞之间转换的平衡点以及它们之间的转换机制可能是调节巨噬细胞在创面愈合中作用的重要突破点。

4 其他免疫细胞

除 $\gamma\delta$ T 细胞和巨噬细胞外,真皮中的树突状细胞和 T 淋巴细胞中的调节性 T 细胞在创面愈合中的作用近年来逐渐受到关注。长期以来,真皮树突状细胞一直作为抗原呈递细胞被人们所熟知,其将抗原摄取并呈递 T 淋巴细胞从而启动特异性免疫反应^[25]。近年来,有研究者观察到真皮树突状细胞在创面愈合早期可促进创面细胞增殖,但其对 Fb 增

殖并无影响,提示其可在促进创面愈合的同时不影响瘢痕生成^[26]。调节性 T 细胞主要分布于毛囊周围,参与毛囊生长周期循环,其在皮肤中数量减少会延缓创面愈合的速度^[27]。这一方面是因为其通过释放大量 TGF- β 和 IL-10 等抑炎性细胞因子减少促炎性巨噬细胞^[28];另一方面则是通过释放一种与 EGF 具有相似功能的双调蛋白促进干细胞分化增殖,从而促进创面愈合^[29]。

5 免疫细胞间的相互作用

创面的免疫细胞除了调节其他细胞外也会产生相互影响。例如,表皮的 DETC 释放的巨噬细胞炎症蛋白 1 α 、巨噬细胞炎症蛋白 1 β 、T 细胞激活性低分泌因子和 IL-16 等趋化因子趋化巨噬细胞^[30]。此外,DETC 通过释放角质细胞生长因子诱导 KC 产生的透明质酸也有助于巨噬细胞的迁移^[31];同为表皮免疫细胞的朗格汉斯细胞则负责将抗原提呈给皮肤引流淋巴结内的 T 淋巴细胞^[32];T 淋巴细胞释放的炎症因子又可影响巨噬细胞的极化。极化后的巨噬细胞吞噬耗竭的中性粒细胞的作用增强以阻止创面的二次损伤^[33]。这些免疫细胞相互协同但又相互拮抗,任何一个环节的失调都会影响创面愈合。

6 小结与展望

免疫细胞作为皮肤免疫系统的细胞基础,是影响创面免疫微环境的主要因素。它们通过调控表皮干细胞、血管内皮细胞、Fb 等重要的创面修复直接效应细胞从而间接地影响创面愈合。免疫细胞调控这些细胞的机制以及免疫细胞的相互影响机制将有助于更好地了解创面愈合过程,并为寻找难愈性创面愈合的靶点提供方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Pasparakis M, Haase I, Nestle FO. Mechanisms regulating skin immunity and inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14 (5):289-301. DOI:10.1038/nri3646.
- [2] Merad M, Ginhoux F, Collin M. Origin, homeostasis and function of Langerhans cells and other langerin-expressing dendritic cells [J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8 (12):935-947. DOI:10.1038/nri2455.
- [3] Havran WL, Jameson JM. Epidermal T cells and wound healing [J]. *J Immunol*, 2010, 184 (10):5423-5428. DOI:10.4049/jimmunol.0902733.
- [4] Macleod AS, Havran WL. Functions of skin-resident $\gamma\delta$ T cells [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2011, 68 (14):2399-2408. DOI:10.1007/s00018-011-0702-x.
- [5] Kaplan DH. Ontogeny and function of murine epidermal Langerhans cells [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18 (10):1068-1075. DOI:10.1038/ni.3815.
- [6] Doebel T, Voisin B, Nagao K. Langerhans cells-the macrophage in dendritic cell clothing [J]. *Trends Immunol*, 2017, 38 (11):817-828. DOI:10.1016/j.it.2017.06.008.
- [7] Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, et al. Wound healing: a cellular perspective [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99 (1):665-706. DOI:10.1152/physrev.00067.2017.
- [8] Kim SY, Nair MG. Macrophages in wound healing: activation and plasticity [J]. *Immunol Cell Biol*, 2019, 97 (3):258-267. DOI:10.1111/imcb.12236.
- [9] Li YS, Wu J, Luo GX, et al. Functions of V γ 4 T cells and dendritic epidermal T cells on skin wound healing [J]. *Front Immunol*, 2018, 9:1099. DOI:10.3389/fimmu.2018.01099.
- [10] 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.
- [11] Jiang XD, Campbell JJ, Kupper TS. Embryonic trafficking of gammadelta T cells to skin is dependent on E/P selectin ligands and CCR4 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107 (16):7443-7448. DOI:10.1073/pnas.0912943107.
- [12] Laidlaw BJ, Gray EE, Zhang Y, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor 2 restrains egress of $\gamma\delta$ T cells from the skin [J]. *J Exp Med*, 2019, 216 (7):1487-1496. DOI:10.1084/jem.20190114.
- [13] Whang MI, Guerra N, Raulet DH. Costimulation of dendritic epidermal gammadelta 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.
- [14] Witherden DA, Verdino P, Rieder SE, et al. The junctional adhesion molecule JAML is a costimulatory receptor for epithelial gammadelta T cell activation [J]. *Science*, 2010, 329 (5996):1205-1210. DOI:10.1126/science.1192698.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Hoeffel G, Ginhoux F. Fetal monocytes and the origins of tissue-resident macrophages [J]. *Cell Immunol*, 2018, 330:5-15. DOI:10.1016/j.cellimm.2018.01.001.
- [18] Kotwal GJ, Chien S. Macrophage differentiation in normal and accelerated wound healing [J]. *Results Probl Cell Differ*, 2017, 62:353-364. DOI:10.1007/978-3-319-54090-0_14.
- [19] Hesketh M, Sahin KB, West ZE, et al. Macrophage phenotypes regulate scar formation and chronic wound healing [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18 (7):1545. DOI:10.3390/ijms18071545.
- [20] Boniakowski AE, Kimball AS, Jacobs BN, et al. Macrophage-mediated inflammation in normal and diabetic wound healing [J]. *J Immunol*, 2017, 199 (1):17-24. DOI:10.4049/jimmunol.1700223.
- [21] Koh TJ, DiPietro LA. Inflammation and wound healing: the role of the macrophage [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2011, 13:e23. DOI:10.1017/S1462399411001943.
- [22] Wynn TA, Vannella KM. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis [J]. *Immunity*, 2016, 44 (3):450-462. DOI:10.1016/j.immuni.2016.02.015.
- [23] Willenborg S, Eming SA. Cellular networks in wound healing [J]. *Science*, 2018, 362 (6417):891-892. DOI:10.1126/science.aav5542.
- [24] Mori R, Shaw TJ, Martin P. Molecular mechanisms linking wound inflammation and fibrosis: knockdown of osteopontin leads to rapid repair and reduced scarring [J]. *J Exp Med*, 2008, 205

(1): 43-51. DOI:10.1084/jem.20071412.

[25] Rattanapak T, Birchall JC, Young K, et al. Dynamic visualization of dendritic cell-antigen interactions in the skin following transcutaneous immunization [J]. PLoS One, 2014, 9 (2): e89503. DOI:10.1371/journal.pone.0089503.

[26] Vinish M, Cui WH, Stafford E, et al. Dendritic cells modulate burn wound healing by enhancing early proliferation[J]. Wound Repair Regen, 2016, 24(1): 6-13. DOI:10.1111/wrr.12388.

[27] Ali N, Rosenblum MD. Regulatory T cells in skin[J]. Immunology, 2017, 152(3):372-381. DOI:10.1111/imm.12791.

[28] Zaiss DM, Minutti CM, Knipper JA. Immune- and non-immune-mediated roles of regulatory T-cells during wound healing [J]. Immunology, 2019, 157 (3): 190-197. DOI: 10.1111/imm.13057.

[29] Zhang CQ, Li LF, Feng KX, et al. 'Repair' treg cells in tissue injury [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 43 (6): 2155-2169. DOI:10.1159/000484295.

[30] 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.

[31] Jameson JM, Cauvi G, Sharp LL, et al. Gammadelta T cell-induced hyaluronan production by epithelial cells regulates inflammation[J]. J Exp Med, 2005, 201 (8): 1269-1279. DOI: 10.1084/jem.20042057.

[32] Flacher V, Tripp CH, Mairhofer DG, et al. Murine Langerin⁺ dermal dendritic cells prime CD8⁺ T cells while Langerhans cells induce cross-tolerance[J]. EMBO Mol Med, 2014, 6(9): 1191-1204. DOI:10.15252/emmm.201303283.

[33] Murray PJ. Macrophage polarization [J]. Annu Rev Physiol, 2017, 79:541-566. DOI:10.1146/annurev-physiol-022516-034-339.

(收稿日期:2020-08-23)

本文引用格式

贺伟峰, 罗高兴. 皮肤免疫在创面愈合中的作用[J]. 中华烧伤杂志, 2020, 36 (10): 901-904. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200823-00389.

He WF, Luo GX. Role of skin immunity on wound healing[J]. Chin J Burns, 2020, 36 (10): 901-904. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200823-00389.

· 科技快讯 ·

巨噬细胞在增生性瘢痕和瘢痕疙瘩形成中的作用

诸多研究表明,从创面愈合早期一直到瘢痕形成后期,巨噬细胞都起着重要的微环境调节作用。然而,对于巨噬细胞在病理性瘢痕形成中的作用则研究较少。本篇综述旨在概述巨噬细胞的极化在病理性瘢痕形成早期和晚期的作用,主要描述 M1 和 M2 型巨噬细胞转变的时空多样性。首先,如果正常皮肤中的 M2 型巨噬细胞数量增加,那么在皮肤损伤后其产生异常瘢痕的可能性就越大。其次,不论是创面愈合早期的 M1 型巨噬细胞的表达减少,还是创面愈合晚期的 M2 型巨噬细胞表达延迟,都有可能导导致病理性瘢痕形成。最后,M2 型巨噬细胞在瘢痕疙瘩的边缘和浅表区域均高表达,这与瘢痕疙瘩的侵袭特性相对应。该综述为防治病理性瘢痕形成提供了参考依据。

陈成, 编译自《Burns Trauma》, 2020, 8: tkaa006; 贺伟峰, 审校

广告目次

苏州汇涵医用科技发展有限公司 插页 1

上海铠唏尔医疗器械贸易有限公司 插页 2

南海朗肽制药有限公司 对中文目次 1

四川德峰药业有限公司 对中文目次 2

苏州爱得科技发展股份有限公司 对正文

珠海亿胜生物制药有限公司 封三

武汉维斯第医用科技股份有限公司 封底