

·综述·

皮肤触觉感受器默克尔细胞功能研究进展

袁绘普¹ 丁圆圆¹ 郑懿欣¹ 张雅君¹ 刘霞² 芮晨¹ 王超尘³ 肖瑛¹

¹浙江大学医学院附属邵逸夫医院生物医学研究中心,杭州 310020;²中国科学院上海药物研究所安全评价研究中心,上海 201203;³浙江大学爱丁堡大学联合学院,海宁 314400

通信作者:肖瑛,Email:xiaoying.srr@zju.edu.cn

【摘要】 在由烧伤等因素导致的皮肤损伤修复过程中,触觉功能的重建离不开触觉感受器默克尔细胞的功能再生。默克尔细胞主要存在于表皮基底层,与神经紧密相连形成默克尔细胞-神经复合体,在生物机体内发挥重要作用。大量研究表明默克尔细胞通过机械门控离子通道 PIEZO2 对机械力刺激进行精确传导,行使触觉感受器的功能。该文通过论述默克尔细胞的特征,分析该类细胞可能存在的不同亚群及其功能,同时调研了触觉相关疾病的动物模型研究和触觉相关的临床疾病,揭示了默克尔细胞功能研究的重要性。

【关键词】 皮肤; 默克尔细胞; 触觉; 感受器; PIEZO2

基金项目:国家自然科学基金面上项目(32070816);浙江省自然科学基金(LQ22C070002)

Research advances on the function of skin touch receptor Merkel cells

Yuan HuiPu¹, Ding Yuanyuan¹, Zheng Yixin¹, Zhang Yajun¹, Liu Xia², Rui Chen¹, Wang Chaochen³, Xiao Ying¹

¹Biomedical Research Center, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310020, China; ²Centre for Drug Safety Evaluation and Research, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Science, Shanghai 201203, China; ³Union College of Edinburgh University, Zhejiang University, Haining 314400, China

Corresponding author: Xiao Ying, Email: xiaoying.srr@zju.edu.cn

【Abstract】 The reconstruction of tactile function during the repair of skin damage caused by factors including burns is inseparable from the functional regeneration of tactile receptor Merkel cells. Merkel cells mainly exist in the basal layer of the epidermis and are closely connected with nerves to form Merkel cell-nerve complexes, which play an important role in biological organisms. A large number of studies have shown that Merkel cells conduct precise transmission of mechanical force stimuli through the mechanically gated ion channels

PIEZO2, and perform the function of tactile receptors. In this paper, we discussed the characteristics of Merkel cells and analyzed the different subgroups that may possibly exist in this type of cells and their functions, at the same time, we investigated the animal model research of touch-related diseases and the clinical diseases related to touch, revealing the importance of Merkel cell function research.

【Key words】 Skin; Merkel cells; Touch; Sensilla; PIEZO2

Fund program: General Program of National Natural Science Foundation of China (32070816); Natural Science Foundation of Zhejiang Province of China (LQ22C070002)

默克尔细胞位于皮肤及可感知机械力的表皮基底层,与感觉神经元紧密相连,二者组成轻触觉感受器默克尔盘,感知物体的外形和纹理,在机体的触觉感受功能中发挥重要作用^[1]。由于其形态特征和分子特征,默克尔细胞也被称为上皮源性的神经内分泌细胞。根据其与其神经的连接密疏和形态特征,可将默克尔细胞分为至少 2 个亚群,推测这些不同亚群细胞分别行使不同的功能^[2-3]。与神经连接密切的默克尔细胞主要行使触觉感受器的功能,通过感知机械力刺激并将刺激信号转化为电化学信号传与神经,最终将信号传导到脊髓并使之上行至大脑相应感受皮层;而与神经连接不紧密的默克尔细胞可能主要行使内分泌功能,合成分泌多种神经递质,在机体功能的行使中发挥重要作用。近年来研究者通过生物学手段检测出了默克尔细胞的分子特征谱,提示默克尔细胞可能有更多功能。

1 默克尔细胞的特征

百余年前,默克尔细胞被研究者观察到,该类细胞具有区别于其他皮肤细胞的位置分布与形态特征。1875 年,德国病理解剖学家 Friedrich Sigmund Merkel 在人手指腹、嘴唇等无毛区域或有毛皮肤区域等触觉敏感区域观察到了默克

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20211209-00409

本文引用格式:袁绘普,丁圆圆,郑懿欣,等.皮肤触觉感受器默克尔细胞功能研究进展[J].中华烧伤与创面修复杂志,2022,38(9):887-892. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20211209-00409.

Yuan HP, Ding YY, Zheng YX, et al. Research advances on the function of skin touch receptor Merkel cells[J]. Chin J Burns Wounds, 2022, 38(9): 887-892. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20211209-00409.



尔细胞。默克尔细胞在体内的绝对数量较少,以单个细胞或成簇形式出现,主要分布在表皮基底层、毛囊外根鞘、表皮嵴处。在无毛皮肤比如指腹和足底皮肤中,默克尔细胞多散在分布;而在有毛皮肤中,默克尔细胞聚集存在于被称为触觉穹隆的特化表皮区域;默克尔细胞在胡须毛囊外根鞘中的分布最为丰富,呈成簇聚集分布。电子显微镜下观察结果和组织学分析结果显示,具有感知功能的默克尔细胞形态特殊:细胞内含致密的核心颗粒,通常具有横向的多分叶核和小的胞质突起(图1)。这些突起如短指状,与柱状细胞的基底层相互交错,通过桥粒与周围KC相连接,与轴突末梢神经突触有密切联系,最终使得默克尔细胞与末梢神经形成默克尔细胞-神经复合体。

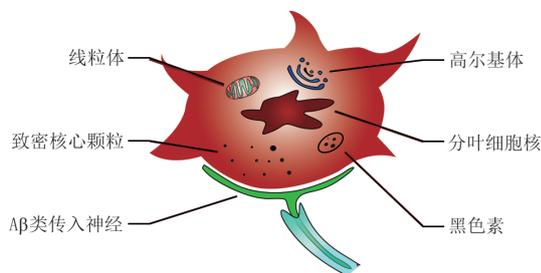


图1 默克尔细胞形态特征示意图

在对默克尔细胞的探索过程中,一些特异性表达的蛋白成为默克尔细胞的分子标记,如角蛋白8、角蛋白18和角蛋白20在表皮基底层成熟的默克尔细胞中特异性表达。作为神经内分泌细胞,默克尔细胞能够表达一些神经内分泌相关蛋白。突触素是突触前囊泡和神经内分泌颗粒的重要标志物,在大部分默克尔细胞中表达;而绒毛蛋白、神经细胞黏附分子、神经生长因子受体和神经丝在不同部位默克尔细胞中异质性表达^[2]。此外,角蛋白20阳性的默克尔细胞还表达神经相关蛋白如蛋白基因产物9.5。不仅如此,默克尔细胞作为传递触觉的感受器细胞,表达特定的机械门控离子通道蛋白PIEZO2^[4]。最近的研究显示,与神经接触密切的默克尔细胞中还特异性表达参与ATP及离子通透的非选择性通道蛋白Pannexin1^[5]。这些功能各异的蛋白也提示默克尔细胞具有感受机械力、参与内分泌调控、维持神经发育等其他功能。

随着技术的发展,对默克尔细胞的分子水平的分析也验证了解剖学和蛋白水平的研究结果,并且揭示了更多默克尔细胞区别于其他皮肤细胞的标志物。采用病理学方法检测到的默克尔细胞的蛋白标记在RNA测序和微阵列检测数据中也得到了验证,如默克尔细胞中的角蛋白8、角蛋白18、角蛋白20等基因同样呈现出比皮肤中其他类型细胞中更高的表达^[6]。通过将分离得到的小鼠的默克尔细胞基因谱和皮肤中不同细胞群体基因的比较,得出默克尔细胞还有以下一些其他可能的分子标记。相对于无毛部位表皮KC,小鼠背部默克尔细胞核心基因中有514个基因表达上调,除了已知在默克尔细胞中特异性表达的无调性BHLH转录因子1

Atoh1、胰岛素增强子结合蛋白1 *Isl1*、Y染色体性别决定区域相关促HGM盒2 *Sox2*、角蛋白20和 *Piezo2*^[6-7],上调的基因主要富集在神经再生(涉及唐氏综合征细胞黏附分子样1 *Dscam1*、Erb-B2受体酪氨酸激酶4 *ErbB4*、轴突导向因子3E *Sema3e*、崩解素反应介导蛋白1 *Crmp1*、 β -连环蛋白的散乱结合拮抗剂1 *Dact1*等基因)和突触传递(涉及谷氨酸受体离子型红藻氨酸3 *Grik3*、突触蛋白II *Syn2*、突触囊泡糖蛋白2C *Sv2c*、GSG1样 *Gsg1l*、嗜磷酰毒素 *Snph*、RIMS结合蛋白2 *Rimbp2*、调节突触膜胞吐2 *Rims2*等基因)等生物过程中^[6]。另外还有研究显示,默克尔细胞中富集的123个基因所编码的蛋白参与致密核、突触囊泡、离子通道、转运体和突触前膜等的功能行使以及神经递质合成等生物学过程^[8]。

综上,默克尔细胞是一类形态特异,既具有上皮细胞特征又具有神经细胞特征的细胞。结合新技术的发展,可以针对新发现的特征基因进一步在蛋白水平或者单细胞层面进行实验验证,从而拓展默克尔细胞的功能研究。

2 默克尔细胞的功能

已有研究表明默克尔细胞主要行使轻触觉感受器的功能^[9],与精细和有辨别性的触摸功能有关^[10]。皮肤触觉穹隆和胡须毛囊中的默克尔细胞是较典型的与神经关系密切的默克尔细胞群,这类默克尔细胞与神经组成的默克尔细胞-神经复合体是一种缓慢适应感受器^[11],可转导机械力刺激,并将刺激信号传导给神经。在表皮-真皮交界处的默克尔细胞与A β 感觉神经元形成紧密接触,这种接触方式在解剖学上与神经元突触接触相似^[12]。研究者通过对猫多毛皮肤上的触觉敏感神经元的记录,证明了一种特殊类型的缓慢适应放电是由触觉穹隆处的机械力刺激引起的,在这种放电类型中施加于触觉穹隆的压力会产生持久的动作电位,其特征是不规则的放电模式,放电间隔有很大的变化,这种放电模式被称为缓慢适应1型。基于这些研究结果,默克尔细胞-神经复合体被认为是触发A β 类传入神经缓慢适应1型反应的触觉感受器,用于形状和纹理的触觉识别^[11,13]。然而,默克尔细胞和A β 缓慢适应1型感觉传入通路在接触传导中的精确功能机制一直存在争议。2015年的研究显示,PIEZO1和PIEZO2离子通道是哺乳动物细胞中非选择性阳离子机械力敏感通道^[14]。默克尔细胞表达机械力激活的阳离子通道PIEZO2。Woo等^[4]研究者将小鼠皮肤中的 *Piezo2* 敲除,只保留神经元的 *Piezo2*,后续观察到在这些小鼠中由默克尔细胞-神经复合体介导的缓慢适应静态放电减少,并且小鼠表现出对温和触摸的反应减弱。该研究结果表明PIEZO2是默克尔细胞的机械力转导通道蛋白,并且默克尔细胞和神经作为机械力传感器共同作用。这种双受体系统为机械力受体复合体提供了一种调节机制,以实现机械力刺激的精确转导。此外,表达PIEZO2的默克尔细胞也参与对痒觉的抑制,敲除了表皮细胞中 *Piezo2* 的小鼠表现出在轻机械力刺激下的异位反应(皮肤瘙痒)增强^[15]。这些研究表明,默克尔细胞在感觉信息尤其是机械力刺激的检测和传

导中发挥重要作用。

除了作为机械力感受器,部分默克尔细胞,特别是与神经联系不紧密的默克尔细胞,可能发挥内分泌或旁分泌的作用^[3]。在 24 周胎儿皮肤中,基底层和真皮位置有明显的默克尔细胞聚集^[3],这些细胞可能参与皮肤附件结构的发育。在成年小鼠毛囊中,膨大区域有默克尔细胞富集,其中含有毛发再生的干细胞,提示在毛发再生过程中默克尔细胞可能起营养作用^[16],但该推论尚缺乏实验验证。在人体组织中,拥有触觉感知功能的默克尔细胞是树突状的,而内分泌型的默克尔细胞是椭圆形的^[2]。内分泌型的默克尔细胞中包含各种神经分泌物质,特别是储存在致密核心颗粒中的神经肽,包括血管活性肠多肽、降钙素基因相关肽、P 物质、谷氨酸以及近些年发现的血清素^[17],提示默克尔细胞有其他多种潜在功能。除了特异的由突触前膜释放的神经递质外,默克尔细胞也表达一般的神经内分泌标志物,如嗜铬粒素 A 和突触素等^[2,10]。

默克尔细胞的分布位置与形态特征以及分子特征揭示了它同时具有上皮细胞功能特性和神经细胞功能特性。综上可以推测,在发育和内环境稳定过程中,至少有某些默克尔细胞群可能发挥旁分泌营养功能或者调控功能。虽然默克尔细胞的形态和基因异质性也说明了不同的细胞亚群的存在,然而,目前仍然缺乏默克尔细胞亚群的特征及其功能的直接实验证据。

3 触觉相关疾病

目前针对与默克尔细胞直接相关的临床疾病的研究报道较少,而与触觉敏感性改变有关的疾病等的研究较多。在生物体中,触觉、动态机械性异位痛和本体感觉反应均需要正常的离子通道活动。携带 *PIEZO2* 突变基因的患者有严重的机械感觉和本体感觉缺陷^[18]。研究者观察到患者的 *PIEZO2* 基因突变导致 *PIEZO2* 蛋白水平显著下降,患者表现出对轻触摸、振动和无毛皮肤两点触摸分辨力的敏感性降低,而急性机械性疼痛感觉没有改变。

在孤独症患者当中,也普遍存在感觉异常的情况。感觉过敏症是包括脆性 X 综合征 (FXS) 在内的孤独症谱系障碍 (ASD) 的常见症状,该类疾病患者对触觉刺激无法妥善处理,导致触觉异常。脆性 X 信使核糖核蛋白 1 *Fmr1* 敲除小鼠表现出与人类 FXS 症状类似的一些行为缺陷,包括对触觉刺激的超敏反应^[19-20]。目前的证据显示 ASD 小鼠模型大脑中存在神经元和神经回路的过度兴奋,推测这可能是导致其感觉过敏的原因^[21],然而感觉刺激是否或如何触发异常的感觉加工或异常的行为反应尚不清楚,且触觉感受器默克尔细胞是否也表现异常不得而知。此外,与其他 ASD 综合征相关的几种啮齿动物遗传模型,对刺激比如辣椒素引发的疼痛刺激、热刺激等也表现出异常的敏感性。例如,SH3 和多个炔烯酸重复结构域 3 (*Shank3*) 特异性缺失的小鼠表现出类似于 SHANK3 相关 ASD 小鼠的行为表型,包括疼痛敏感性^[22-23],并且在临床上 SHANK3 基因与 ASD 相关^[24]。Han 等^[22]观察

到 *Shank3* 单倍体缺失导致小鼠背根神经节 (DRG) 神经元上瞬时受体电位香草酸亚型 1 (TRPV1) 功能缺陷,该现象也存在于人类中。此外,在小鼠 *Shank3* 单倍不足后,辣椒素诱导的自发疼痛、DRG 神经元的内向电流和脊髓神经元的突触电流均减少。而且,在培养的人 DRG 神经元中部分敲低 SHANK3 的表达会破坏 TRPV1 的功能。这些结果表明 SHANK3 突变可改变外周神经元的功能,提示 ASD 躯体感觉缺陷可能与外周机制有关。同时也有研究显示 *Shank3* 突变小鼠存在触觉辨别能力的改变和对温柔触摸的超敏反应^[22],其他 ASD 小鼠模型 (*Mecp2*、*Gabrb3*、*Fmr1* 突变小鼠) 也存在类似现象^[25]。然而,ASD 小鼠模型的触觉异常不仅仅涉及到中枢和周围神经以及中间的感觉加工,也有可能涉及感觉上皮细胞包括触觉感受器默克尔细胞。

触觉冲动通过外周神经传递到脊髓,并最终通过一系列维持躯体结构的神经元回路传递到躯体感觉皮层。虽然某些形式的触摸会让人感到愉快,但受伤后再进行这些形式的触摸也可能会引发疼痛。触觉转化为疼痛的原因是周围神经或组织损伤,并涉及到关键的背角回路的变化。急性伤害性刺激或痛感触觉通常由高阈值无髓鞘 C 纤维和薄髓鞘 A δ 纤维引起。触发触觉的感觉神经元被称为低阈值机械感受器 (LTMR)。LTMR 终止于皮肤,根据其髓鞘化程度和动作电位传导速度分为 A β 、A δ 或 C 型纤维。C 型纤维通常对机械力刺激不敏感 (“沉默”),但损伤后会对机械力刺激做出反应^[26]。触觉向疼痛的转变也与背角的非神经元细胞如小胶质细胞、星形胶质细胞和少突胶质细胞的活动密切相关,这些细胞也有助于维持疼痛状态^[27]。并且,有研究者观察到缺乏默克尔细胞-神经复合体的雄性小鼠在神经损伤后机械性异位痛减少的现象^[28],这意味着默克尔细胞或其相关的感觉神经元可能在周围神经损伤引起的机械过敏中发挥作用,但是相关的机制目前尚不清楚。一些糖尿病远端感觉运动神经病变患者的病变会发展为渐进式疼痛,在这类疾病中默克尔细胞数量在未出现疼痛表现时已经严重减少,在出现疼痛症状时几乎完全消失^[29]。这些研究结果说明虽然皮肤机械感受器与疼痛的关系目前尚不清楚,但是默克尔细胞在其中的作用是不可忽视的。

非神经元细胞 (如 KC、默克尔细胞) 所在位置通常是病理损伤的原发部位,因此在疾病状态下是感知神经元信号的理想位置,但目前对这些非神经元细胞在感觉异常发生过程中的作用知之甚少。机械性疼痛患者的 KC 显示出离子通道基因表达谱的变化,这种变化与疼痛有关。例如,复杂区域疼痛综合征和疱疹后神经痛患者的 KC 中各种电压门控钠通道 (*Nav1.1*、*Nav1.2*、*Nav1.6*、*Nav1.7* 和 *Nav1.1*) 表达增加^[30]。KC 是多功能的,其是发挥促进疼痛的作用还是镇痛的作用取决于环境条件。如在适度光照的情况下,KC 通过释放内源性阿片肽 β -内啡肽参与镇痛和奖赏,使机体产生愉快的体验^[31]。若光照过度后,当炎症和损伤发生时,KC 通过激活 TRPV4 和随后释放内皮素到皮肤痛觉感受器来诱发疼痛^[32]。因此,KC 的病理改变促进皮肤疼痛和瘙痒的发生发

展,而处于皮肤基底层的默克尔细胞也可能在异常疼痛和瘙痒等疾病发展中发挥作用。有研究表明,默克尔细胞-神经复合体与结节性痒疹这个高度瘙痒、伴角化性丘疹的结节性疾病的发病机制相关^[33]。随着非神经元细胞通信机制研究的快速进展,默克尔细胞作为感知机械力刺激的感受器,在机械性疼痛中的作用也将能得到更多认识,从而开启新的基于默克尔细胞-神经复合体的外周药物靶点探索。

4 触觉损伤修复和再生

在人类皮肤中,触觉敏锐度和稳定性随着年龄的增长而降低,而对外界机械力刺激敏感度降低将导致受伤风险的增加。有研究者在小鼠中观察到默克尔细胞随着年龄的增长而减少的现象^[34]。由于默克尔细胞对于触觉感受的重要性,提示人类衰老导致的触觉敏感度降低很可能和默克尔细胞相关。还有研究表明,皮肤老化和干燥导致的异位性机械性瘙痒与默克尔细胞的缺失有关,在小鼠中激活默克尔细胞可防止干燥皮肤中的异常反应^[15]。另外,部分烧伤(包括晒伤引起的浅表烧伤和电烧伤)患者也存在感觉缺陷,且这种感觉缺陷在患者受伤后数月甚至数年依然存在^[35]。故烧伤后的护理和感觉缺陷的预防对于烧伤患者而言非常重要,压力治疗手套以及术后的康复治疗如按摩等被证明有助于触觉的恢复。一些药物也可能引起触觉损伤,如临床上部分患者在接受长春新碱等药物化学治疗后,会产生麻木和疼痛相关的不良反应且这些不良反应可能持续数月甚至数年,推测这种异常可能与皮肤中的机械感受器介导的触觉反应受损有关^[36],其中与默克尔细胞的直接相关性和损伤机制尚不清楚。体内研究显示,对小鼠胡须毛囊行长春新碱处理后仅使得缓慢适应 1 型信号减弱,缓慢适应 2 型和快适应传入信号(非默克尔细胞相关信号)不受影响,而默克尔细胞的信号传导主要通过缓慢适应 1 型,表明长春新碱导致的触觉异常可能与默克尔细胞相关,并可能作用于激动蛋白微丝来影响机械门控离子通道 PIEZO2 的功能^[37],但目前还缺乏更进一步直接作用于默克尔细胞的证据和分子生物学机制研究。临床上针对感觉迟钝多采用基于触觉刺激的方法治疗,如脱敏法和体感康复法等,患者治疗后症状会有所减轻^[38],但大多数患者感觉功能还不能完全恢复。神经内营养因子 3(NT3)对支配皮肤的感觉神经的发育而言至关重要,其过表达可提高默克尔细胞-神经复合体的数量,并可以促进 NT3 突变小鼠皮肤发育过程中缺失的神经恢复数量^[39],该研究提示可通过 NT3 或其相关通路促进触觉的修复。Hahn 等^[40]的研究显示,由体外培养的人源细胞构建的工程化皮肤替代物被移植到小鼠受损皮肤后陆续表达角蛋白 20、角蛋白 18 等默克尔细胞分子标记,并与人皮肤中默克尔细胞的分布位置类似,并且角蛋白 20 阳性细胞中也存在突触和神经相关的蛋白标志物的共定位表达,表明默克尔细胞-神经复合体移植后再生的可能,展现了体外培养工程化皮肤移植治疗在触觉恢复上的潜能。同时,也有研究表明施万细胞分泌的层粘连蛋白有促进工程化皮肤移植后神经迁移的作用,利于触觉相关的

神经元恢复^[41]。默克尔细胞不仅仅是一种触觉感受器细胞,也具有神经内分泌的作用,如果工程化皮肤移植植物中包含有触觉感受器默克尔细胞或其前体,可能会更有利于功能的重建。此外,皮肤中角蛋白 17 阳性的 KC 前体和 Gli1 家族锌指蛋白 1 阳性的默克尔细胞前体在维持成熟的默克尔细胞稳态过程中发挥重要作用^[42],这些干细胞对触觉的修复和再生也具有潜在价值。

烧伤患者皮肤损伤修复过程中,由于神经支配恢复困难,很难准确再生皮肤上的众多感受器,一些部位如手部和脸部创伤的修复目前常涉及到皮瓣移植,针对该类治疗方式,触觉以及其他感觉的恢复往往是术后恢复的难点。临床研究显示,手部或脸部创面行皮瓣移植后,有轻触觉恢复的现象^[43]。同时有研究表明,携带神经的皮瓣移植对于触觉恢复可能有益^[44],且生物支架的存在也有助于烧伤皮肤触觉功能恢复。这些现象和研究说明了移植植物构架的完善可能有助于创面的功能恢复^[45],很可能通过支持和引导神经迁移而促进神经末梢和触觉感受器的功能性复合体重建。

5 讨论和展望

默克尔细胞作为一类稀有细胞,在生物体中发挥着重要的生理功能,这种功能不是单一的。这些具有不同形态和功能的默克尔细胞是否都来源于同一个谱系不得而知,或许在不同的器官组织中存在不同来源的默克尔细胞,从而行使不同功能。然而,目前默克尔细胞的体外培养仍限于原代分离短时程阶段,其体外长时程高质量的培养体系建立将利于该细胞及其相关研究的开展。此外,默克尔细胞在触觉传导过程中因损伤或其他原因导致的向痒觉和痛觉的转变机制以及异位痛的产生机制中的作用也值得深究。另外,ASD 相关基因突变的小鼠也出现触觉异常,其触觉辨别能力的改变和对温柔触摸的超敏反应提示,触觉异常可能是导致和孤独症相关的社交缺陷行为的重要原因,而其中是否牵涉到了触觉感受器包括默克尔细胞等的发育目前暂不知晓。

作为触觉感受器,默克尔细胞表达机械力激活的阳离子通道 PIEZO2,而承载 PIEZO2 的机械感受器是炎症条件下感受触摸的重要介质,提示该离子通道可以作为治疗触觉异常所致痛觉的靶点^[46]。默克尔细胞与表皮 KC 在发育位置关系上比较接近,并且 KC 在触觉的产生和传递过程中也发挥着一定的作用。因表皮 KC 和默克尔细胞都位于比较表浅的位置,针对其相关疾病的治疗手段较针对中枢神经及可能涉及的外周神经的治疗手段更容易实施,在充分了解致病机制的情况下,对于表皮细胞及默克尔细胞相关的感觉疾病的治疗将颇具转化价值。

目前,干细胞的应用、工程化皮肤的制作、基质材料的生物相容性等方面的优化和运用等极大推进了创伤皮肤的治疗。如前所述,施万细胞在工程化皮肤移植中起促进神经迁移的作用,对于功能性创伤修复意义巨大。而默克尔细胞作为轻触觉感受器细胞,与神经形成复合体,对于神经纤维的延伸可能有支持和促进作用,且默克尔细胞也被认为是神经

内分泌细胞,表达多种神经相关蛋白,有助于神经的迁移和移植皮瓣的存活,因此有望促进创伤后皮肤的触觉功能恢复,故可在移植前准备时加入默克尔细胞或其前体,更精准地模拟复杂的功能性皮肤结构,便于后期皮肤触觉功能的修复。综上所述,鉴于默克尔细胞在机体内重要的生物功能,对默克尔细胞的研究将有助于了解触觉异常相关疾病的发生机制及为触觉疾病的治疗和皮肤损伤修复策略提供理论基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Xiao Y, Williams JS, Brownell I. Merkel cells and touch domes: more than mechanosensory functions? [J]. *Exp Dermatol*, 2014, 23(10):692-695. DOI:10.1111/exd.12456.
- [2] Eispert AC, Fuchs F, Brandner JM, et al. Evidence for distinct populations of human Merkel cells[J]. *Histochem Cell Biol*, 2009, 132(1):83-93. DOI:10.1007/s00418-009-0578-0.
- [3] Lucarz A, Brand G. Current considerations about Merkel cells[J]. *Eur J Cell Biol*, 2007, 86(5):243-251. DOI:10.1016/j.ejcb.2007.02.001.
- [4] Woo SH, Ranade S, Weyer AD, et al. Piezo2 is required for Merkel-cell mechanotransduction[J]. *Nature*, 2014, 509(7502):622-626. DOI:10.1038/nature13251.
- [5] Cúrcaba L, García-Piqueras J, García-Mesa Y, et al. Human digital merkel cells display pannexin1 immunoreactivity[J]. *Ann Anat*, 2022, 239:151813. DOI:10.1016/j.aanat.2021.151813.
- [6] Nguyen MB, Valdes VJ, Cohen I, et al. Dissection of Merkel cell formation in hairy and glabrous skin reveals a common requirement for FGFR2-mediated signalling[J]. *Exp Dermatol*, 2019, 28(4):374-382. DOI:10.1111/exd.13901.
- [7] Haeberle H, Fujiwara M, Chuang J, et al. Molecular profiling reveals synaptic release machinery in Merkel cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(40):14503-14508. DOI:10.1073/pnas.0406308101.
- [8] Hoffman BU, Baba Y, Griffith TN, et al. Merkel cells activate sensory neural pathways through adrenergic synapses[J]. *Neuron*, 2018, 100(6):1401-1413. DOI:10.1016/j.neuron.2018.10.034.
- [9] 游兴,魏在荣.默克尔细胞在皮肤触觉形成中的作用研究进展[J]. *中华烧伤杂志*, 2018, 34(1):51-54. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2018.01.010.
- [10] García-Mesa Y, García-Piqueras J, García B, et al. Merkel cells and Meissner's corpuscles in human digital skin display Piezo2 immunoreactivity[J]. *J Anat*, 2017, 231(6):978-989. DOI:10.1111/joa.12688.
- [11] Zimmerman A, Bai L, Ginty DD. The gentle touch receptors of mammalian skin[J]. *Science*, 2014, 346(6212):950-954. DOI:10.1126/science.1254229.
- [12] Ikeda R, Cha M, Ling J, et al. Merkel cells transduce and encode tactile stimuli to drive Aβ-afferent impulses[J]. *Cell*, 2014, 157(3):664-675. DOI:10.1016/j.cell.2014.02.026.
- [13] Chang W, Gu JG. Effects on tactile transmission by serotonin transporter inhibitors at Merkel discs of mouse whisker hair follicles[J]. *Mol Pain*, 2020, 16:1744806920938237. DOI:10.1177/1744806920938237.
- [14] Honoré E, Martins JR, Penton D, et al. The Piezo mechanosensitive ion channels: may the force be with you! [J]. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 2015, 169:25-41. DOI:10.1007/112_2015_26.
- [15] Feng J, Luo J, Yang P, et al. Piezo2 channel-Merkel cell signaling modulates the conversion of touch to itch[J]. *Science*, 2018, 360(6388):530-533. DOI:10.1126/science.aar5703.
- [16] Cotsarelis G, Sun TT, Lavker RM. Label-retaining cells reside in the bulge area of pilosebaceous unit: implications for follicular stem cells, hair cycle, and skin carcinogenesis[J]. *Cell*, 1990, 61(7):1329-1337. DOI:10.1016/0092-8674(90)90696-c.
- [17] Fantini F, Johansson O. Neurochemical markers in human cutaneous Merkel cells. An immunohistochemical investigation [J]. *Exp Dermatol*, 1995, 4(6):365-371. DOI:10.1111/j.1600-0625.1995.tb00061.x.
- [18] Mahmud AA, Nahid NA, Nassif C, et al. Loss of the proprioception and touch sensation channel PIEZO2 in siblings with a progressive form of contractures[J]. *Clin Genet*, 2017, 91(3):470-475. DOI:10.1111/cge.12850.
- [19] He CX, Cantu DA, Mantri SS, et al. Tactile defensiveness and impaired adaptation of neuronal activity in the *fmr1* knock-out mouse model of autism[J]. *J Neurosci*, 2017, 37(27):6475-6487. DOI:10.1523/JNEUROSCI.0651-17.2017.
- [20] Zhang Y, Bonnan A, Bony G, et al. Dendritic channelopathies contribute to neocortical and sensory hyperexcitability in *Fmr1* (-/-) mice[J]. *Nat Neurosci*, 2014, 17(12):1701-1709. DOI:10.1038/nn.3864.
- [21] Schaffler MD, Middleton LJ, Abdus-Saboor I. Mechanisms of tactile sensory phenotypes in autism: current understanding and future directions for research[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2019, 21(12):134. DOI:10.1007/s11920-019-1122-0.
- [22] Han Q, Kim YH, Wang X, et al. SHANK3 deficiency impairs heat hyperalgesia and TRPV1 signaling in primary sensory neurons[J]. *Neuron*, 2016, 92(6):1279-1293. DOI:10.1016/j.neuron.2016.11.007.
- [23] Wang X, Bey AL, Katz BM, et al. Altered mGluR5-Homer scaffolds and corticostriatal connectivity in a Shank3 complete knockout model of autism[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:11459. DOI:10.1038/ncomms11459.
- [24] Mashayekhi F, Mizban N, Bidabadi E, et al. The association of SHANK3 gene polymorphism and autism[J]. *Minerva Pediatr (Torino)*, 2021, 73(3):251-255. DOI:10.23736/S2724-5276.16.04539-4.
- [25] Orefice LL, Zimmerman AL, Chirila AM, et al. Peripheral mechanosensory neuron dysfunction underlies tactile and behavioral deficits in mouse models of ASDs[J]. *Cell*, 2016, 166(2):299-313. DOI:10.1016/j.cell.2016.05.033.
- [26] Prato V, Taberner FJ, Hockley JRF, et al. Functional and molecular characterization of mechanosensitive "silent" nociceptors[J]. *Cell Rep*, 2017, 21(11):3102-3115. DOI:10.1016/j.celrep.2017.11.066.
- [27] Moehring F, Halder P, Seal RP, et al. Uncovering the cells and circuits of touch in normal and pathological settings[J]. *Neuron*, 2018, 100(2):349-360. DOI:10.1016/j.neuron.2018.10.019.
- [28] Jeon SM, Chang D, Geske A, et al. Sex-dependent reduction in mechanical allodynia in the sural-sparing nerve injury model in mice lacking Merkel cells[J]. *J Neurosci*, 2021, 41(26):5595-5619. DOI:10.1523/JNEUROSCI.1668-20.2021.
- [29] García-Mesa Y, Feito J, González-Gay M, et al. Involvement of cutaneous sensory corpuscles in non-painful and painful diabetic neuropathy[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(19):4609. DOI:10.3390/jcm10194609.
- [30] Zhao P, Barr TP, Hou Q, et al. Voltage-gated sodium channel expression in rat and human epidermal keratinocytes: evidence for a role in pain[J]. *Pain*, 2008, 139(1):90-105. DOI:10.1016/j.

- pain.2008.03.016.
- [31] Fell GL, Robinson KC, Mao J, et al. Skin β -endorphin mediates addiction to UV light[J]. *Cell*, 2014, 157(7): 1527-1534. DOI: 10.1016/j.cell.2014.04.032.
- [32] Moore C, Cevikbas F, Pasolli HA, et al. UVB radiation generates sunburn pain and affects skin by activating epidermal TRPV4 ion channels and triggering endothelin-1 signaling[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(34):E3225-3234. DOI:10.1073/pnas.1312933110.
- [33] Byun HJ, Jang D, Lee DY, et al. Immunohistochemical analysis of prurigo nodularis in 209 patients: clinicopathological analysis between atopic and non-atopic patients and between treatment response groups[J]. *Ann Dermatol*, 2021, 33(4): 333-338. DOI: 10.5021/ad.2021.33.4.333.
- [34] García-Piqueras J, García-Mesa Y, Cúrcaba L, et al. Ageing of the somatosensory system at the periphery: age-related changes in cutaneous mechanoreceptors[J]. *J Anat*, 2019, 234(6): 839-852. DOI:10.1111/joa.12983.
- [35] Meirte J, Moortgat P, Truijien S, et al. Interrater and intrarater reliability of the Semmes Weinstein aesthesiometer to assess touch pressure threshold in burn scars[J]. *Burns*, 2015, 41(6): 1261-1267. DOI:10.1016/j.burns.2015.01.003.
- [36] Banach M, Juranek JK, Zygulska AL. Chemotherapy-induced neuropathies—a growing problem for patients and health care providers[J]. *Brain Behav*, 2016, 7(1): e00558. DOI: 10.1002/brb.3.558.
- [37] Chang W, Gu JG. Impairment of tactile responses and Piezo2 channel mechanotransduction in mice following chronic vincristine treatment[J]. *Neurosci Lett*, 2019, 705: 14-19. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.03.045.
- [38] Quintal I, Carrier A, Packham T, et al. Tactile stimulation programs in patients with hand dysesthesia after a peripheral nerve injury: a systematic review[J]. *J Hand Ther*, 2021, 34(1): 3-17. DOI: 10.1016/j.jht.2020.05.003.
- [39] Krimm RF, Davis BM, Albers KM. Cutaneous overexpression of neurotrophin-3 (NT3) selectively restores sensory innervation in NT3 gene knockout mice[J]. *J Neurobiol*, 2000, 43(1): 40-49. DOI: 10.1002/(sici)1097-4695(200004)43:1<40::aid-neu4>3.0.co;2-r.
- [40] Hahn JM, Combs KA, Lloyd CM, et al. Identification of Merkel cells associated with neurons in engineered skin substitutes after grafting to full thickness wounds[J]. *PLoS One*, 2019, 14(3): e0213325. DOI:10.1371/journal.pone.0213325.
- [41] Blais M, Grenier M, Berthod F. Improvement of nerve regeneration in tissue-engineered skin enriched with schwann cells[J]. *J Invest Dermatol*, 2009, 129(12): 2895-2900. DOI:10.1038/jid.2009.159.
- [42] Doucet YS, Woo SH, Ruiz ME, et al. The touch dome defines an epidermal niche specialized for mechanosensory signaling[J]. *Cell Rep*, 2013, 3(6): 1759-1765. DOI: 10.1016/j.celrep.2013.04.026.
- [43] 杨涛, 陈佳, 成贝贝, 等. 穿支皮瓣联合足趾移植术修复拇指毁损伴手部软组织缺损的临床疗效[J]. *中华烧伤杂志*, 2021, 37(9): 875-879. DOI:10.3760/cma.j.cn501120-20200727-00360.
- [44] Netscher D, Armenta AH, Meade RA, et al. Sensory recovery of innervated and non-innervated radial forearm free flaps: functional implications[J]. *J Reconstr Microsurg*, 2000, 16(3): 179-185. DOI:10.1055/s-2000-7549.
- [45] Murray RZ, West ZE, Cowin AJ, et al. Development and use of biomaterials as wound healing therapies[J/OL]. *Burns Trauma*, 2019, 7: 2[2021-12-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30701184/>. DOI:10.1186/s41038-018-0139-7.
- [46] Szczot M, Liljencrantz J, Ghitani N, et al. PIEZO2 mediates injury-induced tactile pain in mice and humans[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(462): eaat9892. DOI:10.1126/scitranslmed.aat9892.

(收稿日期:2021-12-09)

血红蛋白喷剂在慢性创面中的作用研究进展

贺婷 袁丽 杨小玲

四川大学华西护理学院 四川大学华西医院内分泌代谢科, 成都 610041

通信作者: 袁丽, Email: 1409933235@qq.com

【摘要】 氧气在创面愈合过程中起着至关重要的作用。研究表明, 超过 97% 的慢性创面处于缺氧状态, 这是导致创面迁延不愈的关键因素之一。局部氧疗是一种不依赖受损的脉管系统直接向创面供氧的治疗方式, 即通过特定的装置或制剂将充足的氧气传输到创面, 有效促进慢性创面愈合。血红蛋白喷剂是局部氧疗的一种新形式, 具有效果良好、操

作简单及成本低等优势。该文就血红蛋白喷剂的发展、组成成分、安全性、供氧原理、使用方法以及在慢性创面治疗中的作用进行综述, 为慢性创面治疗提供新方向。

【关键词】 血红蛋白类; 喷剂; 慢性创面; 局部氧疗

基金项目: 四川省医学重点学科(实验室)及重点专科项

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210727-00261

本文引用格式: 贺婷, 袁丽, 杨小玲. 血红蛋白喷剂在慢性创面中的作用研究进展[J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2022, 38(9): 892-896. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210727-00261.

He T, Yuan L, Yang XL. Research advances on the role of hemoglobin spray in chronic wounds[J]. *Chin J Burns Wounds*, 2022, 38(9): 892-896. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210727-00261.

