

皮肤 $\gamma\delta$ T 细胞各亚群在创面再上皮化过程中的调控作用及其相关机制



贺伟峰

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,重庆市创面修复与组织再生重点实验室,重庆 400038

Email: whe761211@hotmail.com

【摘要】 再上皮化过程是决定皮肤创面愈合进程的核心环节之一。表皮干细胞增殖分化形成新生表皮组织是再上皮化的组织学基础,而表皮干细胞—前体细胞—终末细胞这一细胞分化过程顺利进行是新生表皮组织不断形成的细胞学基础。表皮干细胞增殖及分化为前体细胞是新生表皮组织增殖潜力的决定因素,而前体细胞扩增及分化为终末细胞是决定新生表皮组织形成速度的关键因素。组织微环境在创面再上皮化过程中发挥关键的调控作用,而细胞生长因子和炎症介质是构成创面组织微环境的 2 个重要组成成分,分别在表皮干细胞增殖分化的不同环节发挥调节作用,协同促进创面再上皮化顺利进行。 $\gamma\delta$ T 细胞是皮肤免疫系统中的重要组成部分,其不同亚群分别通过分泌生长因子和炎症因子在动态塑造早期创面微环境中起关键作用。本文从创面免疫微环境的角度出发,简要论述皮肤 $\gamma\delta$ T 细胞在维持表皮干细胞增殖分化平衡以及调控创面再上皮化中的作用,为难愈性创面的预防及治疗提供新方向。

【关键词】 皮肤; 伤口愈合; 再上皮化; 表皮干细胞; 免疫微环境; $\gamma\delta$ T 细胞

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(31872742、82172232);军队医学科技青年培育计划(20QNYP024);陆军军医大学科技创新能力提升专项(2019XQY12)

Regulatory role and related mechanism of skin gamma-delta T cell subsets in wound re-epithelialization

He Weifeng

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 Wound Repair and Regeneration, Chongqing 400038, China

Email: whe761211@hotmail.com

【Abstract】 Re-epithelialization is one of the core links that determines the healing process of skin wounds. The proliferation and differentiation of epidermal stem cells to form new epidermal tissue is the histological basis of re-epithelialization, and the smooth progress of the cell differentiation process of epidermal stem cells-precursor cells-terminal cells is the cytological basis for the continuous formation of new epidermal tissue. The proliferation of stem cells and their differentiation into precursor cells are the determinants of the proliferative potential of newly formed epidermal tissue, while the expansion and differentiation of precursor cells into terminal cells are key factors determining the rate of new epidermal tissue formation. The tissue microenvironment plays a key regulatory role in the process of wound re-epithelialization, and cell growth factor and inflammatory mediators are the two main components of tissue microenvironment, which play regulatory role in different aspects of proliferation and differentiation of epidermal stem cells, jointly promoting the smooth progress of wound re-epithelialization. As an important part of skin immune system, the subsets of gamma-delta ($\gamma\delta$) T cells play crucial role in dynamically shaping early wound microenvironment via secreting different cell growth factors and inflammatory factors. From the prospective of immune microenvironment of wound, this paper discusses the role of skin $\gamma\delta$ T cells in maintaining the balance of stem cell proliferation and differentiation and regulating wound re-epithelialization, providing a new direction for the prevention and treatment of refractory wound.

【Key words】 Skin; Wound healing; Re-epithelialization; Epidermal stem cells; Immune microenvironment; Gamma-delta T cells

Fund program: General Program of National Natural Science Foundation of China (31872742, 82172232); Military Medical Science and Technology Youth Training Program (20QNYP024); Science and Technology Innovation Capability

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20211210-00411

本文引用格式:贺伟峰. 皮肤 $\gamma\delta$ T 细胞各亚群在创面再上皮化过程中的调控作用及其相关机制[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2022, 38(2): 114-118. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20211210-00411.

He WF. Regulatory role and related mechanism of skin gamma-delta T cell subsets in wound re-epithelialization[J]. Chin J Burns Wounds, 2022, 38(2): 114-118. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20211210-00411.



Improvement Project of Army Military Medical University (2019XQY12)

皮肤是机体重要的屏障,来自环境不同强度、不同类型的刺激和压力,如化学刺激、微生物刺激、紫外线刺激等都会对皮肤的稳态造成影响^[1-2]。受损情况下,皮肤进行快速有效的修复是维持其完整性的重要过程。创面修复过程可分为凝血、炎症、增殖和重塑 4 个阶段^[3],而不同阶段又存在交叉和重叠。创面中包括 KC、表皮干细胞、免疫细胞等各种细胞之间的交互和影响是创面修复的保障,其中免疫细胞可通过构建免疫微环境调控表皮干细胞的增殖分化来影响皮肤再上皮化进程,进而在创面愈合中发挥重要作用。基于此,本文立足免疫微环境对创面愈合的重要调节作用,对皮肤内最主要的免疫细胞—— $\gamma\delta$ T 细胞调控表皮干细胞的作用进行系统归纳。

1 表皮干细胞的增殖分化平衡是创面愈合的关键

皮肤创面迅速再上皮化形成新生表皮组织的过程在创面愈合中起关键作用。新生表皮组织维持的旺盛增殖潜能和较高抗凋亡能力是其不断扩增并完成再上皮化的必要条件,而表皮干细胞及其前体细胞数量是其中的关键因素^[4-5],而这一关键因素又取决于表皮干细胞自身增殖及其向前体细胞和终末细胞分化之间的平衡。因此,表皮干细胞增殖—分化为前体细胞—分化为终末细胞各环节之间的平衡和有序进行是再上皮化顺利完成的细胞基础^[6]。此外,创缘表皮组织免疫微环境在创面再上皮化过程中也发挥关键的调节作用,而各种细胞因子的动态变化在塑造免疫微环境中起至关重要的作用^[7-8]。本研究把影响表皮干细胞增殖分化的细胞因子大致分为 2 类:EGF 和炎症因子^[9]。EGF 主要通过增强表皮干细胞增殖和分化为前体细胞进而使表皮干细胞在保证增殖潜能的基础上促进再上皮化^[10-11],炎症因子则通过强烈刺激表皮前体细胞扩增和分化为终末细胞促进再上皮化^[9]。EGF 不足或过度炎症导致的炎症介质过度累积,均会引起表皮干细胞增殖速度严重滞后于前体细胞增殖和分化为终末细胞的速度,最终导致新生表皮组织增殖潜能耗竭,再上皮化过程障碍^[12-13];而炎症介质不足则会引起表皮前体细胞扩增并分化为终末细胞的速度下降,进而导致新生表皮组织增生速度下降,最终导致再上皮化过程减缓^[13-14]。糖尿病患者

急性创面早期愈合速度慢的一个重要原因,是创面早期炎症反应低下引起炎症介质分泌减少,导致新生表皮组织生长缓慢^[14];而糖尿病难愈性创面后期往往伴随过度炎症,引起创面炎症介质过度积累导致新生表皮组织增殖潜能耗竭,创面迁延不愈^[15-17]。

2 皮肤内 $\gamma\delta$ T 细胞的基本特性和分布

$\gamma\delta$ T 细胞是构成皮肤黏膜免疫系统的重要免疫细胞之一,具有先天免疫细胞和获得性免疫细胞的双重特性,是连接先天免疫和后天免疫的桥梁,在皮肤损伤早期可通过提供生长因子和炎症介质在塑造皮肤创面免疫微环境中发挥关键作用。与 $\alpha\beta$ T 细胞不同, $\gamma\delta$ T 细胞不需要专职抗原呈递细胞辅助就能够通过其膜表面 T 细胞受体 $\gamma\delta$ 分子直接识别应激性抗原、磷酸化抗原以及热激蛋白同源分子等多种形式的抗原而被迅速激活,主要在创面免疫反应早期发挥作用^[2,18-19]。皮肤免疫系统中 $\gamma\delta$ T 细胞主要由 V γ 5T 细胞和 V γ 4T 细胞这 2 种 T 细胞亚群构成,其中 V γ 5T 细胞又被称为树突状表皮 T 细胞(dendritic epidermal T cell, DETC),特异性地分布于小鼠表皮组织中;而 V γ 4T 细胞则广泛分布于小鼠淋巴结、脾脏、外周循环系统以及皮肤真皮组织中。皮肤受损后,V γ 5T 细胞、V γ 4T 细胞迅速被激活并分别分泌大量胰岛素样生长因子(IGF)等 EGF 和 IL-17/ γ 干扰素等炎症因子,共同在创面愈合早期免疫微环境的调节中起关键作用^[10]。

3 DETC 对表皮干细胞增殖分化过程的调控作用以及对创面再上皮化的影响

生理情况下,树突状结构的 DETC 主要通过黏附分子定植于表皮组织基底层并形成密集网络^[20]。皮肤受损后,创面周围的 DETC 通过 T 细胞受体识别表皮细胞目前未知配体而迅速活化,SKINT、JAML、NKG2D、CD100 等共刺激信号受体也在 DETC 活化过程中起重要作用^[17]。值得注意的是 T 细胞生长因子 IL-15,而不是 IL-2,在 DETC 完全活化过程中是必不可少的^[21]。DETC 活化后,迅速失去树突状结构变成圆形并下调表面黏附分子 α E β 4 的表达,导致 DETC 与表皮细胞黏附性下降顺利完成脱黏附过程;同时活化的 DETC 可上调包括趋化因子受体 6(CCR6)等 CCR 的表达,在创面中的包括 CCL20 在内的高浓度炎症趋化因子诱导下,迅速迁移到创缘表皮组织中^[22-23]。激活后的 DETC 可产生

大量 IGF- I 等 EGF, 这些生长因子与作用于表皮干细胞上的包括 IGF- I 受体、ins 受体等生长因子受体结合后, 可迅速招募并直接激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 C2 (mTORC2) 信号通路; 同时, 激活后的 DETC 通过磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) 和 mTORC2 2 条途径直接磷酸化下游信号分子 Akt 激酶并进一步激活 mTORC1 信号通路, 从而形成 IGF- I -mTORC2-mTORC1 轴信号通路^[24-25]。mTORC1 信号活化后, 其下游分子 Grb10、S6K 可通过不同途径反过来抑制 mTORC2 信号, 形成生理性负反馈, 防止细胞内 mTOR 信号通路过度活化^[26-27]。以 mTORC2 活化为主导的 mTOR 信号通路极有可能是生长因子促进表皮干细胞增殖分化而同时抑制表皮前体细胞向终末细胞过度分化的关键机制。这保证了创面新生表皮组织在维持增殖潜能基础上实现再上皮化过程的可持续性。DETC 并非单向调控表皮细胞的增殖分化, 表皮细胞也可以反向调控 DETC。本研究团队观察到, 表皮细胞在 IGF- I 等生长因子作用下可激活以 mTORC2 为主导的 mTOR 信号通路并分泌大量 IL-15, IL-15 又反过来增强 DETC 的活化增殖功能, 最终形成 IGF- I -IL-15 正反馈环路, 放大 DETC 促再上皮化作用^[10]。综上, DETC 能够通过功能性分泌 IGF- I 等 EGF 与表皮细胞分泌的 IL-15 形成正反馈环路, 不断强化 DETC 对表皮干细胞增殖与分化之间平衡的调控作用, 促进皮肤创面愈合过程顺利进行。此外, 活化后的 DETC 能通过增加 CCL3、CCL4、CCL5、单核细胞趋化蛋白 1 和 XCL1 的表达^[28], 诱导包括中性粒细胞、巨噬细胞等炎症细胞的迁移, 从而使创面中形成足够强度的免疫反应。

4 V γ 4T 细胞对表皮干细胞增殖分化的调节作用及对创面再上皮化的影响

皮肤真皮组织中的 $\gamma\delta$ T 细胞包括 V γ 1T 细胞、V γ 5T 细胞、V γ 6T 细胞和 V γ 7T 细胞等^[29]亚群, 其中 V γ 4T 细胞占 50% 左右^[10]。在小鼠中 V γ 4T 细胞位于二级淋巴器官, 其从胸腺迁出后即获得干细胞的特性, 如长时间存活、自我更新和放射抵抗等。皮肤受损后, 表皮中将近一半的 IL-17A 阳性细胞是 V γ 4T 细胞, 位于真皮组织中的 V γ 4T 细胞被激活后可分泌 IL-17A、 γ 干扰素、IL-17F、IL-22 等细胞因子^[30], 同时 V γ 4T 细胞在表皮组织中高表达炎症趋化因子 CCL20 的作用下被招募到创缘表皮组织中, 与高表达 IL-1 β /IL-23 等促炎因子的受损表皮细胞

形成 IL-1 β /IL-23-IL-17A 正反馈环路, 从而不断放大表皮组织炎症反应^[24]。IL-17A 作为一种重要的促炎因子在炎症反应的启动和放大中发挥重要作用, 也是皮肤创面有效愈合所必需的^[1]。IL-17A 敲除小鼠的创面愈合延迟, 但可通过外源性给予重组 IL-17A 或 IL-17A 阳性的 V γ 4T 细胞得到恢复。此外, 将 IL-17A 阳性的 V γ 4T 细胞转移到创基也可以改善创面愈合效果。然而, IL-17A 等炎症因子在皮肤创面修复中的作用一直存在争议, 有研究者观察到抑制 IL-17A 等炎症因子的表达也可显著促进创面愈合^[31]。为理解 IL-17A 在皮肤创面愈合中矛盾的客观现象, 本研究系统性观察了 IL-17A 对表皮干细胞增殖分化的影响。与 EGF 类似, 许多炎症因子如 IL-17A/TNF- α 等都具有强烈的刺激表皮细胞增殖的作用, 其中核因子 κ B 信号通路的活化更是起了十分重要的作用^[32]; 但与 EGF 主要刺激表皮细胞自我增殖和向前体细胞分化不同, 炎症因子主要通过刺激表皮前体干细胞迅速增殖并分化为终末细胞实现表皮细胞的扩增^[9], 最终导致炎症因子在实现刺激表皮前体干细胞快速增殖的同时使表皮干细胞迅速耗竭以及终末细胞比例急性增加。对于小面积创面, 机体不必动员表皮干细胞增殖潜能, 而表皮组织只需在炎症因子的刺激下进行快速增殖分化即可完成创面封闭^[33]; 对于大面积创面, 机体则不得不动员表皮干细胞的增殖潜能, 通过表皮干细胞增殖—分化为前体细胞—分化为终末细胞各环节之间的平衡来完成创面封闭; 当创面长期处于过度炎症环境时, 上述增殖分化平衡会被打破, 导致新生表皮组织增殖潜能耗竭, 创面再上皮化障碍^[17]。这就比较好地解释了糖尿病患者皮肤损伤早期缺乏炎症以及后期过度炎症都导致创面愈合延迟及障碍^[13-14, 16]。此外, 创面中活化的 V γ 4T 细胞可通过淋巴引流的方式向淋巴结迁移, 然后在淋巴结内大量增殖并通过上调 CCR2 和 S1PA 的表达又迁移进入创面^[34-35], 进一步增强创面局部的炎症反应。在咪喹莫特诱导的小鼠模型中观察到, V γ 4T 细胞具有类似记忆细胞的特性, 在二次接触后能快速启动相关反应^[34]。

5 小结与展望

$\gamma\delta$ T 细胞是表皮及真皮内主要的 T 淋巴细胞, 它参与了抗菌屏障的维持、自身免疫性皮肤病的发生发展、皮肤移植后排斥及肿瘤的干预^[10, 36], 在皮

肤受损后可通过模式识别的方式快速识别相关抗原、及时发出信号、募集炎症细胞并使之迁移至创面,协同产生足够强度的炎症反应,因此被认为是创伤早期重要的参与细胞。近期的研究显示, $\gamma\delta T$ 细胞在创面愈合中的作用是持续的,是贯穿炎症期和增殖修复期的,DETC与表皮细胞相互作用形成IGF-I-IL-15正反馈环路,通过产生大量EGF,调控表皮干细胞增殖—分化为前体细胞这一环节;而V γ 4T细胞与表皮细胞相互作用形成的IL-1 β /IL-23-IL-17A正反馈环路,通过产生大量炎症因子调控表皮前体细胞—分化为终末细胞环节,EGF和炎症因子相互协同达成表皮干细胞增殖—分化为前体细胞—分化为终末细胞各环节之间的平衡来顺利完成创面再上皮化过程^[10]。进一步研究表明,持续的炎症介质积累能够诱导DETC从分泌生长因子为主转变成分泌炎症因子为主,这会导致创面免疫微环境中生长因子与炎症介质之间的动态平衡被进一步打破,创面再上皮化障碍。而创面过度炎症导致创面炎症介质过度积累是烧伤创面不同于普通皮肤创面的一个重要特点,这也可能是烧伤后创面过度炎症引起创面迁延不愈乃至形成难愈性创面的一个重要原因。

上述研究结果潜在的科学意义包括:(1)表皮干细胞增殖—分化为前体细胞—分化为终末细胞的平衡是再上皮化的关键,维持各环节的平衡能促进创面的高效修复,各环节的失衡是慢性创面、难愈性创面形成的基础;(2)免疫微环境的失衡是导致上述各环节失衡的关键因素,及时恢复免疫微环境的平衡,是恢复干细胞增殖分化平衡的保障,因此临床上常观察到单独补充表皮干细胞无法获得良好的创面修复效果^[37],如果能合并改善免疫微环境,创面修复的效果可能会得到明显改善;(3) $\gamma\delta T$ 细胞是表皮干细胞功能失衡的重要参与细胞,通过调控 $\gamma\delta T$ 细胞的功能,可以控制创面愈合的效率,但具体作用的靶点和方式仍需进一步研究。可以肯定的是, $\gamma\delta T$ 细胞不是唯一导致表皮干细胞功能失衡的因素,进一步开展研究发掘导致表皮干细胞增殖分化失衡的原因,包括细胞和细胞因子等,将对后期促进创面愈合提供更多新的方法。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参考文献

[1] MacLeod AS, Hemmers S, Garijo O, et al. Dendritic epidermal T cells regulate skin antimicrobial barrier function[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(10):4364-4374. DOI:10.1172/JCI170064.

[2] Munoz LD, Sweeney MJ, Jameson JM. Skin resident $\gamma\delta$ T Cell function and regulation in wound repair[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23):9286 DOI:10.3390/ijms21239286.

[3] Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration[J]. *Eur Surg Res*, 2012, 49(1):35-43. DOI: 10.1159/000339613.

[4] Kucharzewski M, Rojczyk E, Wilemska-Kucharzewska K, et al. Novel trends in application of stem cells in skin wound healing [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 843:307-315. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.12.012.

[5] Yang R, Liu F, Wang J, et al. Epidermal stem cells in wound healing and their clinical applications[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1):229. DOI:10.1186/s13287-019-1312-z.

[6] Dekoninck S, Blanpain C. Stem cell dynamics, migration and plasticity during wound healing[J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(1): 18-24. DOI:10.1038/s41556-018-0237-6.

[7] Kanji S, Das H. Advances of stem cell therapeutics in cutaneous wound healing and regeneration[J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017:5217967. DOI:10.1155/2017/5217967.

[8] Yang R, Wang J, Chen X, et al. Epidermal stem cells in wound healing and regeneration[J]. *Stem Cells Int*, 2020, 2020:9148310. DOI:10.1155/2020/9148310.

[9] Xiao T, Yan Z, Xiao S, et al. Proinflammatory cytokines regulate epidermal stem cells in wound epithelialization[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1):232. DOI:10.1186/s13287-020-01755-y.

[10] Li Y, Wu J, Luo G, 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.

[11] 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.

[12] Chen WY, Rogers AA. Recent insights into the causes of chronic leg ulceration in venous diseases and implications on other types of chronic wounds[J]. *Wound Repair Regen*, 2007, 15(4):434-449. DOI:10.1111/j.1524-475X.2007.00250.x.

[13] Frykberg RG, Banks J. Challenges in the treatment of chronic wounds[J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2015, 4(9):560-582. DOI:10.1089/wound.2015.0635.

[14] Khanna S, Biswas S, Shang Y, et al. Macrophage dysfunction impairs resolution of inflammation in the wounds of diabetic mice [J]. *PLoS One*, 2010, 5(3): e9539. DOI: 10.1371/journal.pone.0009539.

[15] Janusz M, Sorkin M, Glotzbach JP, et al. Diabetes irreversibly depletes bone marrow-derived mesenchymal progenitor cell subpopulations[J]. *Diabetes*, 2014, 63(9):3047-3056. DOI:10.2337/db13-1366.

[16] Lerman OZ, Galiano RD, Armour M, et al. Cellular dysfunction in the diabetic fibroblast: impairment in migration, vascular endothelial growth factor production, and response to hypoxia[J]. *Am J Pathol*, 2003, 162(1):303-312. DOI:10.1016/S0002-9440(10)63821-7.

[17] 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.

[18] Xiang J, Qiu M, Zhang H. Role of dendritic epidermal T cells in cutaneous carcinoma[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1266. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01266.

[19] 谈思怡, 向征, 徐艳, 等. 人 $\gamma\delta$ T 细胞的抗肿瘤临床免疫治疗新进展[J]. *生命科学*, 2017, 29(9):855-863. DOI: 10.13376/j.cbls/2017115.

[20] Chodaczek G, Papanna V, Zal MA, et al. Body-barrier surveillance

- by epidermal $\gamma\delta$ TCRs[J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(3):272-282. DOI: 10.1038/ni.2240.
- [21] Edelbaum D, Mohamadzadeh M, Bergstresser PR, et al. Interleukin (IL)-15 promotes the growth of murine epidermal gamma delta T cells by a mechanism involving the beta- and gamma c-chains of the IL-2 receptor[J]. *J Invest Dermatol*, 1995, 105(6):837-843. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12326630.
- [22] Xu Y, Dimitrion P, Cvetkovski S, et al. Epidermal resident $\gamma\delta$ T cell development and function in skin[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(2):573-580. DOI:10.1007/s00018-020-03613-9.
- [23] 陈成, 胡晓红, 梁光萍, 等. DETC 在创面愈合过程中对炎症反应的调控作用及机制研究进展[J/CD]. *中华细胞与干细胞杂志: 电子版*, 2020, 10(6): 378-382. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2020.06.011.
- [24] Li Y, Wang Y, Zhou L, et al. $V\gamma 4$ 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.
- [25] Liu Z, Liang G, Gui L, et al. Weakened IL-15 production and impaired mTOR activation alter dendritic epidermal T cell homeostasis in diabetic mice[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 6028. DOI: 10.1038/s41598-017-05950-5.
- [26] Bodur C, Kazyken D, Huang K, et al. The IKK-related kinase TBK1 activates mTORC1 directly in response to growth factors and innate immune agonists[J]. *EMBO J*, 2018, 37(1): 19-38. DOI: 10.15252/embj.201696164.
- [27] Cho ML, Kang JW, Moon YM, et al. STAT3 and NF- κ B signal pathway is required for IL-23-mediated IL-17 production in spontaneous arthritis animal model IL-1 receptor antagonist-deficient mice[J]. *J Immunol*, 2006, 176(9): 5652-5661. DOI: 10.4049/jimmunol.176.9.5652.
- [28] Chen Y, Zhang X, Liu Z, et al. Obstruction of the formation of granulation tissue leads to delayed wound healing after scald burn injury in mice[J/OL]. *Burns Trauma*, 2021, 9: tkab004 [2022-01-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34212057>. DOI: 10.1093/burnst/tkab004.
- [29] Muñoz-Ruiz M, Sumaria N, Pennington DJ, et al. Thymic determinants of $\gamma\delta$ T cell differentiation[J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(5):336-344. DOI:10.1016/j.it.2017.01.007.
- [30] Giri S, Lal G. Differentiation and functional plasticity of gamma-delta ($\gamma\delta$) T cells under homeostatic and disease conditions[J]. *Mol Immunol*, 2021, 136: 138-149. DOI: 10.1016/j.molimm.2021.06.006.
- [31] Rodero MP, Hodgson SS, Hollier B, et al. Reduced I17a expression distinguishes a $Ly6c^{hi}$ MHCII^{hi} macrophage population promoting wound healing[J]. *J Invest Dermatol*, 2013, 133(3): 783-792. DOI:10.1038/jid.2012.368.
- [32] Mills RE, Taylor KR, Podshivalova K, et al. Defects in skin gamma delta T cell function contribute to delayed wound repair in rapamycin-treated mice[J]. *J Immunol*, 2008, 181(6): 3974-3983. DOI:10.4049/jimmunol.181.6.3974.
- [33] Martin P, Nunan R. Cellular and molecular mechanisms of repair in acute and chronic wound healing[J]. *Br J Dermatol*, 2015, 173(2):370-378. DOI:10.1111/bjd.13954.
- [34] Ramírez-Valle F, Gray EE, Cyster JG. Inflammation induces dermal $V\gamma 4^+$ $\gamma\delta$ T17 memory-like cells that travel to distant skin and accelerate secondary IL-17-driven responses[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(26): 8046-8051. DOI: 10.1073/pnas.1508990112.
- [35] Maeda Y, Seki N, Kataoka H, et al. IL-17-producing $V\gamma 4^+$ $\gamma\delta$ T cells require sphingosine 1-phosphate receptor 1 for their egress from the lymph nodes under homeostatic and inflammatory conditions[J]. *J Immunol*, 2015, 195(4): 1408-1416. DOI: 10.4049/jimmunol.1500599.
- [36] Raverdeau M, Cunningham SP, Harmon C, et al. $\gamma\delta$ T cells in cancer: a small population of lymphocytes with big implications [J]. *Clin Transl Immunology*, 2019, 8(10): e01080. DOI: 10.1002/cti2.1080.
- [37] Teng M, Huang Y, Zhang H. Application of stems cells in wound healing--an update[J]. *Wound Repair Regen*, 2014, 22(2):151-160. DOI:10.1111/wrr.12152.

(收稿日期: 2021-12-10)

·《Burns & Trauma》好文推荐·

金属螯合剂可减轻大鼠皮肤上皮细胞炎症并使上皮细胞免于热损伤所致的毒性损害

引用格式: El Ayadi A, Wang CZ, Zhang M, et al. Metal chelation reduces skin epithelial inflammation and rescues epithelial cells from toxicity due to thermal injury in a rat model[J/OL]. *Burns Trauma*, 2020, 8: tkaa024 [2021-11-21]. <https://academic.oup.com/burnstrauma/article/doi/10.1093/burnst/tkaa024/5917173?searchresult=1>. DOI: 10.1093/burnst/tkaa024.

烧伤最普遍的并发症之一就是创面恶化,其特征是未经治疗的创面组织持续被破坏,导致创面感染、炎症、氧化应激和瘢痕过度形成。美国得克萨斯州州立大学 David N. Herndon 教授联合医学部外科系、生物化学与分子生物系和麻醉系科研人员近期在《Burns & Trauma》发文《Metal chelation reduces skin epithelial inflammation and rescues epithelial cells from toxicity due to thermal injury in a rat model》,该文选用 SD 大鼠建立 2%TBSA 烧伤模型进行创面研究,造模后每 8 小时局部涂抹 Livionex 配方(LF)洗剂(含乙二胺四乙酸和甲基磺酰甲烷),持续 3 d,观察假手术对照组(单纯备皮,既未烧伤也未使用 LF 洗剂)、单纯烧伤组和烧伤后 LF 洗剂处理组大鼠炎症细胞因子水平、细胞凋亡和创面愈合情况。3 d 后并未在单纯烧伤组大鼠和烧伤后 LF 洗剂处理组大鼠血清中检测到炎症因子产生,表明小面积烧伤创面仅诱发了一过性的、局部的炎症反应。显微镜下观察显示,与单纯烧伤组相比,烧伤后 LF 洗剂处理组大鼠烧伤部位的病理状况明显改善。原位末端转移酶标记染色实验结果显示,与单纯烧伤组相比,烧伤后 LF 洗剂处理组大鼠创面组织中细胞凋亡减少,邻近表皮和毛囊中 Ki-67 阳性核的数量增加,表明 LF 洗剂防止了组织损伤的扩散。在烧伤后 LF 洗剂处理组大鼠皮肤切片中, TNF- α 、IL-6 和诱导型 NOS 的水平与假手术对照组大鼠相当,证明 LF 洗剂可减少烧伤部位及其周围的炎症。此项研究结果表明,烧伤后立即使用 LF 洗剂可减轻炎症应激、细胞凋亡和组织破坏。LF 洗剂是否能作为一种改善预后和瘢痕产生的治疗方法,还需进一步在大面积烧伤模型中进行研究。

杨云稀,编译自《Burns & Trauma》,2020, 8: tkaa024;孙炳伟,审校