

补体系统激活在烧伤后免疫中的作用研究进展

黄圣宇¹ 朱峰² 郭光华¹

¹南昌大学第一附属医院烧伤整形与创面修复医学中心,南昌 330006;²海军军医大学

第一附属医院烧伤科,上海 200433

通信作者:郭光华,Email:guogh2000@hotmail.com

【摘要】 免疫激活是烧伤后继发性损伤的重要因素之一,也是抗感染过程中主要的机体反应。补体系统作为先天性免疫反应中的重要部分,能够在烧伤后诱导免疫细胞激活,促进炎症与介导免疫屏障的破坏,甚至与凝血级联发生复杂交联。该文从先天性免疫、获得性免疫以及补体系统与凝血级联交联的角度,综述补体系统激活在烧伤后免疫中的作用及其在临床中转化的可能性。

【关键词】 烧伤; 补体激活; 免疫; 凝血级联

基金项目:国家重点研发计划(2019YFA0110601);国家自然科学基金地区科学基金项目(82160376、81760342、81960352);江西省科技厅重点研发计划重点项目(20171ACG70004);江西省青年科学基金项目(20192BAB215029)

Research advances on the role of complement system activation in post-burn immunity

Huang Shengyu¹, Zhu Feng², Guo Guanghua¹

¹Medical Center of Burn Plastic and Wound Repair, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China; ²Burn Department, the First Affiliated Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200433, China
Corresponding author: Guo Guanghua, Email: Guogh2000@hotmail.com

【Abstract】 Immune activation is one of the major factors of secondary injury post burn, and is the main organismal response in the anti-infection process. As an important part of the innate immune response, the complement system is able to induce the activation of immune cells after burns, promote inflammation and mediate the breakdown of the immune barrier, and even engage in complex cross-linking with the coagulation cascade. This article reviews the role of complement system activation in post-burn immunity and its possibility of clinical translation from the perspectives of

innate immunity, acquired immunity, and cross-linking of the complement system with the coagulation cascade.

【Key words】 Burns; Complement activation; Immunity; Coagulation cascade

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2019YFA0110601); Regional Science Foundation Program of National Natural Science Foundation of China (82160376, 81760342, 81960352); Key Program for Key Research and Development Program of Science and Technology Department of Jiangxi Province of China (20171ACG70004); Youth Science Fund Project of Jiangxi Province of China (20192BAB215029)

烧伤后免疫系统被各种损伤相关分子模式(damage associated molecular pattern, DAMP)和病原体相关分子模式(pathogen associated molecular pattern, PAMP)激活,导致免疫细胞浸润和细胞因子产生^[1]。免疫反应参与了烧伤后炎症反应、修复和凝血等过程,其中免疫诱导的促炎和抗炎平衡有利于机体应对外来剧烈刺激。但严重烧伤往往也容易导致免疫紊乱从而造成多器官损害,严重影响预后^[2]。因此,探明烧伤后的免疫机制,有助于对烧伤后病情的控制,指导临床治疗,改善预后。

补体系统是先天性免疫的一部分,由一个紧密衔接的丝氨酸蛋白质网络组成,该网络可由经典途径、甘露糖结合凝集素(mannose-binding lectin, MBL)途径或旁路途径被激活^[1]。在经典途径中,补体片段C1q识别并结合免疫复合物后被激活,与补体片段C1r和C1s形成复合物进而裂解补体C2和C4,裂解产物进一步被组装为C3转化酶。在MBL途径中,MBL通过结合病原体而被激活,MBL和MBL相关丝氨酸蛋白酶(MBL-associated serine protease, MASP)复合体激活后也通过裂解C4这一途径形成C3转化酶^[3]。旁路途径表现为补体C3的永久低水平交替激活,C3与B因子结合

DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220726-00313

本文引用格式:黄圣宇,朱峰,郭光华.补体系统激活在烧伤后免疫中的作用研究进展[J].中华烧伤与创面修复杂志,2023,39(4):396-400. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220726-00313.

Huang SY,Zhu F,Guo GH.Research advances on the role of complement system activation in post-burn immunity[J]. Chin J Burns Wounds, 2023, 39(4): 396-400. DOI: 10.3760/cma. j. cn501225-20220726-00313.



后能形成 C3 转化酶。3 种补体系统激活途径都聚焦于 C3 转化酶,该酶能将 C3 蛋白水解激活为过敏毒素 C3a 和调理素 C3b^[4]。补体系统也受到补体调节蛋白的调节以免过度活化,这些调节蛋白主要包括可以使经典途径的补体片段 C1r 和 C1s 失活的 C1-抑制剂,以及能够分解 C3 转化酶并作为辅助因子将补体片段 C3b 和 C4b 分解为其非活性降解产物的 C4-结合蛋白、衰变加速因子和 H 因子^[5]。以往已有研究表明,烧伤后补体系统被强烈激活并发挥一系列重要病理生理作用^[6-7]。但对于补体系统如何在烧伤后发挥作用,作用效果如何,目前仍缺乏系统和详细阐述。本文就此进行综述,旨在从先天性免疫、获得性免疫以及补体系统与凝血级联交联的角度,了解烧伤后补体系统激活在烧伤后免疫中的作用及其临床转化可能。

1 烧伤后补体系统的激活途径

烧伤后补体系统的始动激活主要依靠体内释放的各种 DAMP 和入侵病原体产生的 PAMP。烧伤后体内线粒体碎片、游离组蛋白、游离血红蛋白、C 反应蛋白等 DAMP 的产生增加^[8],刺激免疫细胞的同时能够被附着在各种细胞膜上的启动因子识别。激活的补体系统的进一步活化主要依靠经典途径和旁路途径,旁路途径的补体片段由于不依赖抗体特性而在热损伤中更早被活化^[9]。有研究者在 30%TBSA 烫伤小鼠模型中观察到经典途径启动成分 C1q 基因发生上调^[10],由此启动补体级联反应。经典途径除由免疫复合物触发外,还可以由烧伤过程中的细菌、C 反应蛋白、细胞骨架丝和 LPS 等触发^[11],如特定天然 IgM 能引导小鼠皮肤深 II 度烫伤创面的进一步加深^[12]。另外有研究者指出 MBL 途径也参与烧伤的病程进展,MBL 可能在烧伤后的缺血再灌注损伤中发挥抑制作用。如研究者观察到胃肠缺血再灌注损伤小鼠的补体系统激活并不依赖于 C1q 的经典途径,而是依赖于 MBL 的 MBL 途径^[13]。相较于野生型同型对照小鼠,补体系统激活途径缺乏功能性凝集素的 MBL 阴性表皮缺血再灌注损伤小鼠坏死皮瓣面积显著缩小^[3]。

2 补体系统与先天性免疫

2.1 补体系统介导的免疫屏障破坏

皮肤是先天免疫系统中最大且重要的器官,表皮中的 KC 构成机械屏障,真皮中的毛细血管和多种免疫细胞包括朗格汉斯细胞、树突状细胞和巨噬细胞充当免疫屏障^[14]。当皮肤因烧伤被损伤时,其机械屏障作用丧失,在这种情况下,补体系统激活的促炎反应构成了抵御入侵细菌的主要防御系统,但补体系统在发挥促炎作用的同时,也伴随着对先天性免疫屏障的损坏。

2.1.1 皮肤 补体系统激活损伤内皮细胞导致皮肤血管的通透性增加,同时影响皮肤损伤的修复,具体表现在以下几个方面:(1)补体片段在发挥抗菌作用的同时也会导致水肿和影响创面愈合^[15]。毛细血管的渗漏主要归因于补体片段对内皮细胞的影响,即 C5a 诱导巨噬细胞和中性粒细

胞分泌溶酶体酶、肥大细胞分泌组胺,导致黄嘌呤氧化酶活性增强和氧自由基产生增加,从而损害内皮细胞^[16]。有学者观察到,向深 II 度烧伤大鼠静脉注射能抑制补体活化的重组人可溶性补体受体 1(CR1),能减少创面组织中中性粒细胞的募集和激活,降低皮肤血管通透性和含水量^[17]。另外用 C1 抑制剂治疗 II 度烧伤猪,可减轻创面的局部炎症和毛细血管渗漏^[18]。(2)皮肤修复功能的减退也与补体系统激活相关。C1 抑制剂的运用能改善猪深 II 度烧伤创面愈合和再上皮化,减缓伤后创面的进展^[11]。与野生型同型对照小鼠相比,敲除了 C4 基因的深 II 度烧伤小鼠在创面愈合时瘢痕形成减少^[19]。(3)补体系统可能通过调节补体 C5a 受体信号而部分影响皮肤微生物生态系统。皮肤上定植有多种微生物,包括共生菌和潜在病原体^[20]。抑制 C5a1 型受体能使微生物种类减少,使皮肤对病原微生物的抵抗力降低^[21]。

2.1.2 呼吸道黏膜 补体成分 C5a 参与烧伤后呼吸道黏膜的损伤过程。研究显示,小鼠深 II 度烧伤后肺组织和支气管肺泡灌洗液中 C5a 水平升高,同时还伴有中性粒细胞趋化活性升高^[22]。用可溶性 CR1 或抗 C5a 抗体抑制补体系统激活后,可以观察到深 II 度烧伤介导的大鼠肺损伤减轻^[11]。由此可以认为补体系统激活参与了肺损伤的进展,但补体成分的来源仍需要进一步明确,C5a 可能从血浆中泄漏而来,也可能在肺的远端气道室中被激活。

2.1.3 胃肠道黏膜 补体系统激活促进烧伤后肠黏膜的损伤。与烧伤后促炎反应有关的胃肠道血管收缩常常导致肠黏膜受损、细菌移位,增加烧伤后脓毒症的发生概率^[23]。用 C1 抑制剂治疗深 II 度烧伤小鼠,能明显减少肠黏膜中的白细胞活化和血管黏附,从而改善微循环并减少黏膜损伤^[11]。激活的补体片段是导致胃肠道黏膜损伤的一大因素,过度的补体系统激活甚至有可能直接导致免疫的缺陷,同样会增加病原体入侵胃肠道的风险。

2.2 补体系统介导先天性免疫细胞激活

全身广泛存在的先天性免疫细胞参与了烧伤后炎症反应、组织修复和凝血。激活的补体片段主要通过与其免疫细胞的作用来实现对炎症反应和损伤修复的调节,其中与之联系密切的细胞主要是中性粒细胞和巨噬细胞。

2.2.1 中性粒细胞 补体系统诱导中性粒细胞的活化。在烧伤免疫反应中,补体系统和中性粒细胞之间发生了以下复杂的相互作用:(1)补体可以趋化中性粒细胞的聚集。与野生型同型对照相比,敲除 C4 基因的深 II 度烧伤小鼠伤后 3 d 创面组织中的中性粒细胞浸润显著减少^[19]。在 III 度烧伤小鼠模型中运用 C1 抑制剂后,创面组织中也只有少量中性粒细胞浸润^[15]。(2)烧伤产生的 C5a 可上调中性粒细胞中 CR1 和 CR3 的表达,从而调节中性粒细胞对补体片段的反应^[24]。这种现象在水疱液中更为明显,烧伤患者水疱液诱导的 CR3 表达量几乎是健康人群血浆中 CR3 表达量的 3 倍^[25]。(3)补体系统促进中性粒细胞转变为中性粒细胞外陷阱(NETs)。C5a 通过上调中性粒细胞中各种补体受体的表达从而活化中性粒细胞形成 NETs^[26]。使用 C5a 刺激中

性粒细胞可增强中性粒细胞生成 NETs 的能力; NETs 还能反向为补体片段在全身发挥作用提供有利条件, 补体片段可以沉积在血液中的 NETs 上以到达全身发挥作用^[27]。此外, C1q 可以通过与 NETs 结合防止自身被 DNA 酶 I 降解^[28]。与 C3b 和 C3b 裂解后的片段 iC3b 结合的病原体, 可能会通过中性粒细胞上的 CR1 和 CR3 参与触发 NETs^[29]。

补体系统与中性粒细胞构成双向联系。中性粒细胞能够表达并存储 B 因子、C3 和丙酮蛋白, 从而在中性粒细胞表面产生并稳定 C3 转化酶, 反向促进补体系统激活^[27]。另有研究已证明, 中性粒细胞弹性蛋白酶可协助补体蛋白发挥病原体杀伤作用^[27]。而且 NETs 的组分组蛋白和正五聚蛋白 3 可以发挥类似 DAMP 的作用, 刺激补体系统激活^[30-31]。

2.2.2 巨噬细胞 补体系统可通过趋化巨噬细胞聚集, 发挥调节组织修复、吞噬坏死细胞和促炎的作用。研究显示, 小鼠 III 度烧伤创面中巨噬细胞的浸润在伤后 14 d 显著增加, 经 C1 抑制剂治疗后显著减少^[15]。小鼠创面中浸润的巨噬细胞不仅吞噬细胞碎片, 还刺激 Fb 和 KC 迁移, 从而启动肉芽组织的形成和组织修复^[4]。根据巨噬细胞功能不同, 表现出 Th1 样表型的巨噬细胞被称为 M1 型或典型激活的巨噬细胞 (促炎型), 而表现出 Th2 样表型的巨噬细胞被称为 M2 型或交替激活的巨噬细胞 (抗炎型)。M1 型巨噬细胞中 CR1 和 CR2 表达较高, 与 C3b 和 iC3b 结合后增强细胞自身的吞噬功能^[32]。在发挥炎症作用方面, 补体系统能够促进促炎型巨噬细胞的形成。在 C1 抑制剂治疗的 III 度烧伤小鼠创面组织中, 抗炎 M2 亚型的浸润性巨噬细胞的比例显著增加, 有助于防止创面损伤的进一步加重^[15]。

3 补体系统与获得性免疫

3.1 T 细胞

补体系统调节 T 细胞对损伤的反应。根据 T 细胞受体的组成成分不同, 可将 T 细胞分为 $\alpha\beta$ T 细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞^[33]。以往的研究证明, $\gamma\delta$ T 细胞能够对多种损伤做出反应^[34]。在小鼠 III 度烧伤后 3 d, $\gamma\delta$ T 细胞可上调细胞因子 γ 干扰素、IL-17 和 IL-10 的表达^[35]。研究显示, 小鼠 $\gamma\delta$ T 细胞能通过产生 FGF-7、FGF-10、胰岛素样生长因子 I 和 IL-17a 促进全层皮肤缺损小鼠创面愈合; 还可刺激 KC 产生透明质酸, 从而帮助巨噬细胞募集到创面参与损伤修复^[36]。补体片段 C5a 能直接作用于 $\gamma\delta$ T 细胞上表达的 C5a 受体 (CD88) 导致细胞活化, 增强其产生细胞因子的能力。脓毒症小鼠 $\gamma\delta$ T 细胞中的 CD88 在蛋白质和 mRNA 水平上的表达均较野生型小鼠上调^[37], 体外将纯化的脓毒症小鼠 $\gamma\delta$ T 细胞与重组 C5a 共同孵育后, 上调了 $\gamma\delta$ T 细胞中 CD88 的表达^[37]。此外, $\gamma\delta$ T 细胞可促进创面愈合、介导 $\alpha\beta$ T 细胞在创面的浸润、监测皮肤免疫状况并在发生感染后增加中性粒细胞的募集, 这些功能在补体系统与 $\gamma\delta$ T 细胞的交联中是否会增强, 还有待进一步研究^[33]。

3.2 B 细胞

目前缺乏有关补体系统与 B 细胞相互作用的研究, 但 B

细胞已被证实能在创面愈合中发挥作用^[38]。有研究报告了人类和啮齿动物皮肤创面中 B 细胞较正常皮肤增加^[36]。C3 能介导 B 细胞抗原受体与 CR2/CD19/CD81 复合物交联, 促进 B 细胞活化^[39]。有研究显示, 与野生型同型对照小鼠相比, CD19 缺陷小鼠的全层皮肤缺损创面愈合更慢, 而 CD19 过度表达小鼠全层皮肤缺损创面愈合更快^[40]。另有研究表明, 将成熟 B 细胞应用于野生型或糖尿病小鼠可加快其全层皮肤缺损创面愈合^[41]。

B 细胞产生的 IgM 抗体有助于激活 C3b, 使之进一步与细菌结合^[42]。对大鼠深 II 度烧伤模型的研究表明, 烧伤后循环 IgM 水平立即下降, 下降的程度与烧伤的严重程度相关^[12]。IgM 浓度降低表明产生 IgM 的 B 细胞和补体活性降低, 这种补体能力的下降将增强烧伤患者的细菌易感性。

4 补体系统与凝血级联

烧伤后的凝血功能紊乱也逐渐受到关注。严重凝血功能障碍影响患者局部和全身炎症-免疫平衡、组织修复和创面愈合、血栓性并发症的发生甚至预后^[43]。补体系统和凝血级联相互关联, 二者具有结构和功能上的相似性。经过长期的进化发展, 免疫反应中补体系统和凝血级联之间已建立起良好的串扰^[28]。

4.1 补体系统协同凝血级联参与止血

在严重的组织损伤后, 补体系统和凝血级联能够同时被激活^[9]。红细胞破坏产生的游离血红蛋白和血红素具有多种促炎作用, 可以起到 DAMP 的作用^[28]。烧伤导致的毛细血管内皮的损伤也会触发凝血级联。补体系统主要通过以下 2 个方面影响凝血级联: (1) 补体系统成分能直接参与机体的凝血过程。例如 C3、C5 和 C5b-9 复合物不仅可以诱导组织因子促进凝血因子 V 分泌和活化的凝血因子 X (FXa)/V 复合物的组装, 还可以诱导血小板表面的磷脂酰丝氨酸合成, 为凝血酶原形成提供位点^[31]。补体系统激活 MBL 途径的 MASP-2 可将凝血酶原激活为凝血酶, 而 MASP-1 则具有凝血酶样特性, 可分解凝血因子 XIII、高分子量激肽原和纤维蛋白原并活化凝血酶激活的纤溶抑制物^[9,31]。(2) 补体系统通过促进中性粒细胞形成 NETs, 间接影响凝血级联。NETs 组分组蛋白可以诱导血小板聚集, 激活凝血级联反应^[30]。除此之外, NETs 中的中性粒细胞弹性蛋白酶、组织蛋白酶 G 和髓过氧化物酶不仅可以促进血管内血栓生长, 还可以分解内源性抗凝剂和组织因子途径抑制剂^[31]。

4.2 凝血成分可外源性激活补体系统

凝血酶和纤溶酶的外源性途径能够不依赖 C3 转化酶而直接激活 C3 和 C5^[31]。除此之外, 一些研究还观察到 FXIa、FXa 和 FIXa 可有效地裂解 C3 和 C5, 起着补体转化酶的作用^[44], 其中 FXa 对 C3 和 C5 的裂解作用最强, 抑制 FXa 的抗凝剂依诺肝素和磺达肝癸钠能够高度抑制补体系统激活^[45]。补体和凝血纤维蛋白溶解成分这种功能上的相似性可能与二者都是丝氨酸蛋白酶有关。

4.3 补体参与形成的血栓作为先天性免疫的一部分参与防御作用

补体片段和 NETs 在烧伤后血管内皮损伤的条件下均能促进血栓的形成。补体和 NETs 构成血栓的一部分并发挥抵御病原体的作用,这一过程被称为“免疫血栓形成”^[28]。严重烧伤时,内皮细胞广泛受损,体液循环中补体和凝血成分大量消耗,导致微血管中凝血级联紊乱、补体系统激活、血小板活化和白细胞募集失调。在这种情况下,NETs 不仅抑制病原体的能力会发生改变,甚至会成为微血栓形成的重要巢穴,其进一步导致的红细胞聚集、微血栓和微血管阻塞是烧伤继发性组织损伤至关重要的因素^[7]。

总之,补体系统能依靠自身或通过 NETs 放大凝血级联,减缓纤维蛋白溶解,协助机体对烧伤做出迅速反应,但补体系统过度激活会更容易导致凝血功能障碍。

5 补体干预的临床转化

一方面,烧伤后血液循环中大量的补体片段能调节先天性免疫和凝血级联,导致过度的炎症反应和血栓形成;另一方面,烧伤后体内补体系统过度激活容易导致补体的耗竭,引发免疫麻痹。针对补体系统的调节剂的使用可有效调节免疫状态,减轻炎症和改善凝血。研究表明,长时间的 C1 抑制剂治疗能增加 III 度烧伤小鼠创面新表皮的形成,加快创面愈合^[15]。目前,已开展部分创伤相关治疗的临床试验,如针对创伤性脑损伤患者的随机、多中心对照研究证明,相对于安慰剂,C1 抑制剂在减轻颅脑继发性损伤方面更加有效^[46]。然而,目前针对烧伤后补体干预/调理的研究多限于动物实验,临床转化研究尚未大规模开展,这可能与烧伤后补体系统激活对免疫影响的基础研究未得到充分的重视、烧伤后规范不一的诊疗对免疫影响的差异等有关。

6 总结

补体系统的激活在烧伤后免疫中能够有效地调控免疫细胞发挥促炎作用;而局部和全身过度活化的补体片段可能导致补体的耗竭和免疫屏障的破坏,从而抑制免疫反应。同时,免疫与凝血的广泛交联通过补体系统的激活衔接,平衡烧伤后体内出凝血。但在补体系统过度激活的情况下,凝血功能障碍和血栓形成的风险也会增加。因此,补体系统可能是改善烧伤后炎症和凝血功能紊乱进而影响临床结局的重要靶点。补体系统在体内可能不止与凝血级联交联,补体系统是否还与其他丝氨酸蛋白酶家族产生交联仍有待研究,探明体内补体系统、免疫系统和凝血级联的相互作用网络对临床运用补体有益。然而,这需要大量动物实验和临床实践来进一步揭示和佐证,这也可能是未来烧伤后免疫-炎症领域研究方向之一。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Mannes M, Schmidt CQ, Nilsson B, et al. Complement as

- driver of systemic inflammation and organ failure in trauma, burn, and sepsis[J]. *Semin Immunopathol*, 2021, 43(6):773-788. DOI:10.1007/s00281-021-00872-x.
- [2] Sierawska O, Małkowska P, Taskin C, et al. Innate immune system response to burn damage-focus on cytokine alteration[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 716. DOI: 10.3390/ijms23020716.
- [3] Peck CT, Strauß S, Stahl GL, et al. Mannose-binding lectin (MBL) and the lectin complement pathway play a role in cutaneous ischemia and reperfusion injury[J]. *Innov Surg Sci*, 2020, 5(1/2):43-51. DOI:10.1515/iss-2020-0017.
- [4] Korkmaz HI, Ulrich MM, van Wieringen WN, et al. The local and systemic inflammatory response in a pig burn wound model with a pivotal role for complement[J]. *J Burn Care Res*, 2017, 38(5):e796-e806. DOI:10.1097/BCR.0000000000000486.
- [5] Afshar-Kharghan V. The role of the complement system in cancer[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(3):780-789. DOI:10.1172/JCI90962.
- [6] Morgan M, Deuis JR, Woodruff TM, et al. Role of complement anaphylatoxin receptors in a mouse model of acute burn-induced pain[J]. *Mol Immunol*, 2018, 94: 68-74. DOI: 10.1016/j.molimm.2017.12.016.
- [7] Laggner M, Lingitz MT, Copic D, et al. Severity of thermal burn injury is associated with systemic neutrophil activation[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 1654. DOI: 10.1038/s41598-022-05768-w.
- [8] Comish PB, Carlson D, Kang R, et al. Damage-associated molecular patterns and the systemic immune consequences of severe thermal injury[J]. *J Immunol*, 2020, 205(5):1189-1197. DOI:10.4049/jimmunol.2000439.
- [9] Satyam A, Graef ER, Lapchak PH, et al. Complement and coagulation cascades in trauma[J]. *Acute Med Surg*, 2019, 6(4):329-335. DOI:10.1002/ams2.426.
- [10] Padfield KE, Zhang Q, Gopalan S, et al. Local and distant burn injury alter immuno-inflammatory gene expression in skeletal muscle[J]. *J Trauma*, 2006, 61(2): 280-292. DOI: 10.1097/01.ta.0000230567.56797.6c.
- [11] Radke A, Mottaghy K, Goldmann C, et al. C1 inhibitor prevents capillary leakage after thermal trauma[J]. *Crit Care Med*, 2000, 28(9):3224-3232. DOI:10.1097/00003246-200009000-00018.
- [12] Sadeghipour H, Torabi R, Gottschall J, et al. Blockade of IgM-mediated inflammation alters wound progression in a swine model of partial-thickness burn[J]. *J Burn Care Res*, 2017, 38(3): 148-160. DOI: 10.1097/BCR. 0000000000000459.
- [13] Wu M, Rowe JM, Fleming SD. Complement initiation varies by sex in intestinal ischemia reperfusion injury[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 649882. DOI: 10.3389/fimmu. 2021. 649882.
- [14] 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.
- [15] Begieneman MP, Kubat B, Ulrich MM, et al. Prolonged C1 inhibitor administration improves local healing of burn wounds and reduces myocardial inflammation in a rat burn wound model[J]. *J Burn Care Res*, 2012, 33(4):544-551. DOI:10.1097/BCR.0b013e31823bc2fc.
- [16] Khorram-Sefat R, Goldmann C, Radke A, et al. The therapeutic effect of C1-inhibitor on gut-derived bacterial

- translocation after thermal injury[J]. *Shock*, 1998, 9(2): 101-108. DOI:10.1097/00024382-199802000-00005.
- [17] Mulligan MS, Yeh CG, Rudolph AR, et al. Protective effects of soluble CR1 in complement- and neutrophil-mediated tissue injury[J]. *J Immunol*, 1992, 148(5): 1479-1485.
- [18] Korkmaz HI, Ulrich MMW, Wieringen WNV, et al. C1 inhibitor administration reduces local inflammation and capillary leakage, without affecting long-term wound healing parameters, in a pig burn wound model[J]. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*, 2021, 20(2): 150-160. DOI: 10.2174/1871523019666200702101513.
- [19] Suber F, Carroll MC, Moore FD Jr. Innate response to self-antigen significantly exacerbates burn wound depth[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(10): 3973-3977. DOI: 10.1073/pnas.0609026104.
- [20] Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease[J]. *Cell Res*, 2020, 30(6): 492-506. DOI: 10.1038/s41422-020-0332-7.
- [21] Zheng QY, Xu F, Yang Y, et al. C5a/C5aR1 mediates IMQ-induced psoriasiform skin inflammation by promoting IL-17A production from $\gamma\delta$ -T cells[J]. *FASEB J*, 2020, 34(8): 10590-10604. DOI: 10.1096/fj.202000384R.
- [22] Schmid E, Piccolo MT, Friedl HP, et al. Requirement for C5a in lung vascular injury following thermal trauma to rat skin [J]. *Shock*, 1997, 8(2): 119-124. DOI: 10.1097/00024382-199708000-00010.
- [23] Luck ME, Herrnreiter CJ, Choudhry MA. Gut microbial changes and their contribution to post-burn pathology[J]. *Shock*, 2021, 56(3): 329-344. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001736.
- [24] Vindenes H, Bjerknes R. Activation of polymorphonuclear neutrophilic granulocytes following burn injury: alteration of Fc-receptor and complement-receptor expression and of opsonophagocytosis[J]. *J Trauma*, 1994, 36(2): 161-167. DOI: 10.1097/00005373-199402000-00001.
- [25] Deitch EA, Lu Q, Xu DZ, et al. Effect of local and systemic burn microenvironment on neutrophil activation as assessed by complement receptor expression and morphology[J]. *J Trauma*, 1990, 30(3): 259-268. DOI: 10.1097/00005373-199003000-00003.
- [26] Zuo Y, Kanthi Y, Knight JS, et al. The interplay between neutrophils, complement, and microthrombi in COVID-19[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2021, 35(1): 101661. DOI: 10.1016/j.berh.2021.101661.
- [27] Chen Z, Zhang H, Qu M, et al. Review: the emerging role of neutrophil extracellular traps in sepsis and sepsis-associated thrombosis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 653228. DOI: 10.3389/fcimb.2021.653228.
- [28] Delvasto-Nuñez L, Jongerijs I, Zeerleder S. It takes two to thrombosis: hemolysis and complement[J]. *Blood Rev*, 2021, 50: 100834. DOI: 10.1016/j.blre.2021.100834.
- [29] Vandendriessche S, Cambier S, Proost P, et al. Complement receptors and their role in leukocyte recruitment and phagocytosis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 624025. DOI: 10.3389/fcell.2021.624025.
- [30] Silk E, Zhao H, Weng H, et al. The role of extracellular histone in organ injury[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(5): e2812. DOI: 10.1038/cddis.2017.52.
- [31] Keragala CB, Draxler DF, McQuilten ZK, et al. Haemostasis and innate immunity - a complementary relationship: a review of the intricate relationship between coagulation and complement pathways[J]. *Br J Haematol*, 2018, 180(6): 782-798. DOI: 10.1111/bjh.15062.
- [32] Ghatge A, Sharma S, Agrawal P, et al. Differential expression of complement receptors CR1/2 and CR4 by murine M1 and M2 macrophages[J]. *Mol Immunol*, 2021, 137: 75-83. DOI: 10.1016/j.molimm.2021.06.003.
- [33] 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.
- [34] Lee WY, Hu YM, Ko TL, et al. Glutamine modulates sepsis-induced changes to intestinal intraepithelial $\gamma\delta$ T lymphocyte expression in mice[J]. *Shock*, 2012, 38(3): 288-293. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3182655932.
- [35] Nguyen AV, Soulika AM. The dynamics of the skin's immune system[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(8): 1811. DOI: 10.3390/ijms20081811.
- [36] Chesko DM, Wilgus TA. Immune cells in cutaneous wound healing: a review of functional data from animal models[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(5): 2444. DOI: 10.3390/ijms23052444.
- [37] Han G, Geng S, Li Y, et al. $\gamma\delta$ T-cell function in sepsis is modulated by C5a receptor signalling[J]. *Immunology*, 2011, 133(3): 340-349. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2011.03445.x.
- [38] Sirbulescu RF, Chung JY, Edmiston WJ, III, et al. Intraparenchymal application of mature B lymphocytes improves structural and functional outcome after contusion traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36(17): 2579-2589. DOI: 10.1089/neu.2018.6368.
- [39] Mathern DR, Heeger PS. Molecules great and small: the complement system[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(9): 1636-1650. DOI: 10.2215/CJN.06230614.
- [40] Iwata Y, Yoshizaki A, Komura K, et al. CD19, a response regulator of B lymphocytes, regulates wound healing through hyaluronan-induced TLR4 signaling[J]. *Am J Pathol*, 2009, 175(2): 649-660. DOI: 10.2353/ajpath.2009.080355.
- [41] Sirbulescu RF, Boehm CK, Soon E, et al. Mature B cells accelerate wound healing after acute and chronic diabetic skin lesions[J]. *Wound Repair Regen*, 2017, 25(5): 774-791. DOI: 10.1111/wrr.12584.
- [42] Kiang JG, Ledney GD. Skin injuries reduce survival and modulate corticosterone, C-reactive protein, complement component 3, IgM, and prostaglandin E 2 after whole-body reactor-produced mixed field ($n + \gamma$ -photons) irradiation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, 2013: 821541. DOI: 10.1155/2013/821541.
- [43] Ball RL, Keyloun JW, Brummel-Ziedins K, et al. Burn-induced coagulopathies: a comprehensive review[J]. *Shock*, 2020, 54(2): 154-167. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001484.
- [44] Amara U, Flierl MA, Rittirsch D, et al. Molecular intercommunication between the complement and coagulation systems[J]. *J Immunol*, 2010, 185(9): 5628-5636. DOI: 10.4049/jimmunol.0903678.
- [45] Gikakis N, Khan MM, Hiramatsu Y, et al. Effect of factor Xa inhibitors on thrombin formation and complement and neutrophil activation during in vitro extracorporeal circulation[J]. *Circulation*, 1996, 94(9 Suppl): S II 341-346.
- [46] van Erp IAM, van Essen TA, Fluiter K, et al. Safety and efficacy of C1-inhibitor in traumatic brain injury (CIAO@TBI): study protocol for a randomized, placebo-controlled, multi-center trial[J]. *Trials*, 2021, 22(1): 874. DOI: 10.1186/s13063-021-05833-1.