

· 专家论坛 ·

本文亮点:

- (1) 对中性粒细胞如何清除组织损伤后产生的外源性或内源性危险因素进行了详尽的描述。
- (2) 总结分析了中性粒细胞炎症失衡的诱因、机制及在具体疾病中的表现。
- (3) 针对中性粒细胞炎症失衡,提出了未来实验研究方向和临床疾病治疗策略。

Highlights:

- (1) A detailed description was provided on how neutrophils eliminate exogenous or endogenous risk factors generated after tissue damage.
- (2) The causes, mechanisms, and manifestations of neutrophil inflammation imbalance in specific diseases were summarized and analyzed.
- (3) The future experimental research directions and clinical disease treatment strategies were proposed to target the imbalance of neutrophil inflammation.



协调组织修复:控制有害和修复性中性粒细胞功能的分子途径

贺伟峰 闫凌峰

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,创伤与化学中毒国家重点实验室,重庆市创面损伤修复与再生重点实验室,重庆 400038

通信作者:贺伟峰,Email:whe761211@hotmail.com

【摘要】 中性粒细胞是最丰富的循环白细胞,作为损伤组织和感染部位的第一反应者,在愈合早期炎症反应中起着不可或缺的作用。中性粒细胞通过吞噬和破坏病原体、释放细胞毒性酶和代谢物以及传播炎症网络来提供即时宿主防御。然而,如果不加以控制,这些防御机制会造成重大的附带损害。专注于有害中性粒细胞炎症的诱因和免疫调节缺陷,并把握有害炎症的特定驱动因素,对重新校准炎症以促进内源性组织修复具有重要意义。该文中性粒细胞炎症失衡的诱因出发,阐述中性粒细胞介导组织损伤的主要机制及相关病理表现,并强调了具有应用前景的治疗靶点。

【关键词】 伤口愈合; 免疫; 炎症; 中性粒细胞; 分子途径

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(20QNPY024);陆军军医大学科技创新能力提升专项(2019XQY12)

Coordinating tissue repair: molecular pathways controlling the function of harmful and repairing neutrophils

He Weifeng, Yan Lingfeng

Institute of Burn Research, State Key Laboratory of Trauma and Chemical Poisoning, the First Affiliated Hospital of Army Medical University (the Third Military Medical University), Chongqing Key Laboratory for Wound Damage Repair and Regeneration, Chongqing 400038, China

Corresponding author: He Weifeng, Email: whe761211@hotmail.com

【Abstract】 Neutrophils are the most abundant circulating white blood cells and play an indispensable role as first responders of damaged tissue and infected sites in the early inflammatory response of healing. Neutrophils provide immediate host defense by engulfing and destroying pathogens, releasing cytotoxic enzymes and metabolites, and spreading inflammatory networks. However, if left uncontrolled, these defense mechanisms

DOI:10.3760/cma.j.cn501225-20240306-00089

本文引用格式:贺伟峰,闫凌峰.协调组织修复:控制有害和修复性中性粒细胞功能的分子途径[J].中华烧伤与创面修复杂志,2024,40(5):407-414. DOI:10.3760/cma.j.cn501225-20240306-00089.

He WF, Yan LF. Coordinating tissue repair: molecular pathways controlling the function of harmful and repairing neutrophils[J]. Chin J Burns Wounds, 2024, 40(5): 407-414. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20240306-00089.



can cause significant collateral damage. Focusing on the triggers of harmful neutrophil inflammation and immunomodulatory deficits, as well as grasping the specific drivers of harmful inflammation, is of great significance for recalibrating inflammation to promote endogenous tissue repair. This article, starting from the causes of neutrophil inflammation imbalance, elaborated the main mechanism of neutrophil-mediated tissue injury and related pathological manifestations, and highlighted the therapeutic targets with promising applications.

【Key words】 Wound healing; Immunity; Inflammation; Neutrophils; Molecular pathways

Fund program: General Program of National Natural Science Foundation of China (31872742, 82172232); Military Medical Science and Technology Youth Training Program (20QNPY024); Special Project for Enhancing Science and Technology Innovation Ability of Army Medical University (2019XQY12)

中性粒细胞作为先天免疫和炎症的主要效应细胞,在修复组织损伤和应对微生物威胁的初始反应方面发挥着不可或缺的作用。中性粒细胞在创面愈合的早期阶段起着关键作用,在损伤发生的数分钟至数小时内,中性粒细胞顺着组织损伤和病原体入侵所产生的趋化因子梯度快速募集至创面部位。中性粒细胞感知这些危险信号(如损伤相关分子模式、病原体相关分子模式)后,其防御功能包括微生物吞噬和消化、颗粒酶和活性氧的释放、炎症细胞因子和趋化因子的过度聚集以及额外白细胞群的募集被快速激活^[1]。中性粒细胞通过即时的抗菌和促炎功能,迅速遏制和消除入侵病原体或损伤组织本身释放的内源性警报素所造成的危害。2~5 d后,当创面中危险因素被清除,中性粒细胞自发凋亡并被巨噬细胞吞噬或重回循环系统中,这一过程也促进了创面进入增殖修复期和炎症的消退^[2-3]。然而,虽然中性粒细胞是不可或缺的早期防御者,但其长期存在不但会延迟组织内源性修复进程,还会对宿主组织造成进一步损害^[4-5]。本文旨在阐明以组织损伤和再生为中心、调节中性粒细胞功能以平衡宿主保护和病理破坏的关键机制,并讨论调控中性粒细胞炎症的治疗靶点和有效途径。

1 导致中性粒细胞炎症失衡的致病因素

急性组织损伤后引发的中性粒细胞激活在诱发宿主防御和遏制持续感染中起着不可或缺的作用,如果不加以限制,其功效背后的机制也会造成实质性的附带损害。多种相互关联的因素,包括持续的炎症刺激、异常增强的中性粒细胞募集和激

活、中性粒细胞凋亡和清除受损以及免疫调节平衡机制失衡,可导致中性粒细胞炎症失衡。

1.1 持续的炎症刺激

持续的炎症刺激是导致持续、过度的中性粒细胞炎症的主要驱动因素。具有抗吞噬和抗杀伤特性的细菌、真菌和病毒持续存在,提供了明显的持续炎症刺激。细胞内病原体通过影响吞噬体生存的策略逃避中性粒细胞的吞噬杀伤,常见的细胞外病原体则利用生物膜介导策略来避免被清除^[6-8]。持续感染的组织会经历中性粒细胞反复浸润、活化和杀伤,此过程中产生的负面作用则会阻碍愈合进程。此外,滞留的内源性颗粒、未清除的凋亡细胞和其他损伤相关分子模式、聚集的错误折叠蛋白等因素也诱发持续的中性粒细胞炎症^[9-10]。

1.2 异常增强的中性粒细胞募集和激活

在以中性粒细胞炎症为主的各种慢性炎症状态下,刺激中性粒细胞生成的细胞因子水平出现升高。粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)可增强骨髓中成熟中性粒细胞的生成和释放^[11-12]。GM-CSF还可进一步增强中性粒细胞毒性功能,包括脱颗粒、吞噬作用和氧化爆发,同时抑制其内在凋亡程序。过度产生的趋化因子,主要包括 CXCL8、CXCL1、CXCL2 和 CXCL5 等^[13]导致中性粒细胞的过度募集。细菌肽、TNF- α 和 IL-1 β 等炎症细胞因子以及受损细胞释放的警报素都诱导内皮细胞表达选择素、整合素,进一步增强中性粒细胞的组织浸润^[14-15]。Toll 样受体和 Fc γ 受体等受体过表达和细胞内信号转导增强,则导致中性粒细胞对免疫原性刺激的反应性增强。

1.3 中性粒细胞的凋亡和清除受损

在炎症长期存在的情况下,中性粒细胞凋亡的关键环节常常受损。抗凋亡蛋白,特别是髓细胞白血病因子 1、B 细胞淋巴瘤蛋白-xL 和细胞内凋亡蛋白抑制因子 2,可抑制内源性胱天蛋白酶级联反应,从而拮抗中性粒细胞凋亡^[16]。表面受体刺激、持续的 G-CSF 和 GM-CSF 信号转导,可传导延缓细胞凋亡的促生存信号,从而延长中性粒细胞的寿命^[17]。这些因素导致细胞毒性中性粒细胞的持续存在和积累。与内在延迟机制同样重要的是,巨噬细胞清除中性粒细胞的功能缺陷也使中性粒细胞积累成为可能。例如:凋亡中性粒细胞的

“Find-me”信号,包括核苷酸 ATP 和尿苷三磷酸、脂质介质溶血磷脂酰胆碱和 1-磷酸鞘氨醇等表达降低,导致巨噬细胞募集障碍^[18];识别凋亡细胞的巨噬细胞受体,如 P2Y2 嘌呤能受体、G-蛋白偶联受体 G2A 和鞘氨醇-1-磷酸受体结合表达降低,导致中性粒细胞“Eat-me”信号不足,使得巨噬细胞吞噬功能异常^[19];抗吞噬细胞标志物的表达升高阻碍慢性炎症期间凋亡中性粒细胞的清除^[20]。最终,抗凋亡细胞不断积累,导致能够产生细胞毒性和损伤作用的活化中性粒细胞亚群不断扩大。同时,过度的凋亡信号也会导致免疫系统的清除功能受到抑制,从而导致病理性结果。程序性死亡受体 1 可以接收其配体的信号,通过诱导凋亡来负调控中性粒细胞产生的过度炎症,从而产生免疫抑制作用,而感染期间中性粒细胞高表达程序性死亡受体配体 1 也会导致抗菌反应的失败,从而导致感染的扩散^[21-22]。

1.4 免疫调节平衡机制失衡

在病理性中性粒细胞炎症的背景下,通常抑制中性粒细胞激活的免疫调节平衡机制会明显失衡。例如:对中性粒细胞产生负反馈的内源性抗炎信号,包括 IL-10、TGF- β 、消退素和其他专门的促溶解脂质介质减弱;抑制 Janus 激酶/信号转导及转录活化因子信号通路的细胞因子信号传递阻抑物减少,导致中性粒细胞对 G-CSF、GM-CSF 和干扰素等炎症细胞因子的高反应性;终止中性粒细胞活化的稳态过程的关键机制,如 Toll 样受体耐受缺陷;中性粒细胞还通过促进促炎表型的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白和缺氧诱导因子 1 α 激活,表现为向糖酵解转变的代谢改变^[23]。这些内源性调节通路的失调加剧了中性粒细胞炎症的失衡。

2 中性粒细胞介导的组织损伤机制

中性粒细胞用来破坏微生物的核心武器也会破坏血管内皮和实质细胞,甚至降解组织结构基质成分。本文重点关注中性粒细胞介导组织损伤的中心机制——细胞毒性颗粒内容物、活性氧和中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular trap, NET)对组织结构完整性、微血管系统以及实质细胞活力的影响。

2.1 细胞毒性颗粒内容物的作用

活化的中性粒细胞释放的最直接的细胞毒性元素是其细胞质颗粒中所含的丝氨酸蛋白酶,包括

弹性蛋白酶、组织蛋白酶 G、蛋白酶 3 和基质金属蛋白酶 8。中性粒细胞颗粒可以与吞噬体融合,将细胞中蛋白释放到囊泡中破坏摄入的病原体,或与质膜融合后使颗粒蛋白在细胞外分泌(即脱颗粒)。颗粒内容物的释放是受到严格调节的受体偶联过程,G 蛋白偶联受体、Fc γ 受体或 β 2 整合素 Mac-1 通过多种刺激因素,如细菌甲酰胺、趋化因子、细胞因子、补体片段或附分子,触发脱颗粒反应^[24]。弹性蛋白酶、组织蛋白酶 G 和胶原酶的蛋白水解作用能破坏弹性纤维、原纤维胶原蛋白、纤维连接蛋白和蛋白聚糖的结构支架,破坏组织机械强度和弹性。除了基质溶解外,中性粒细胞蛋白酶还通过破坏膜蛋白和磷脂、溶解细胞骨架和降解 DNA 直接损害实质细胞,或通过蛋白酶激活的受体引发实质细胞凋亡。弹性蛋白酶通过切割蛋白质破坏内皮屏障的完整性,引发出血和水肿。同时,这些血管扰动会加剧由于微循环中断引起的缺血性损伤。总之,中性粒细胞中蛋白酶一旦释放到正常组织中就会表现出显著细胞毒性。

2.2 活性氧的作用

与颗粒酶一样,中性粒细胞异常激活时释放的活性氧是高度炎性和强破坏性分子。中性粒细胞通过其线粒体合成活性氧,而在创面组织中,由于血供被破坏而产生了局部缺氧环境,由此引发的糖酵解过程更加速了活性氧的产生^[25]。借助还原型辅酶 II 氧化酶的酶活性,活化的中性粒细胞可产生有毒的超氧化物、过氧化氢、羟基自由基、次氯酸盐和氯胺^[26]。这些反应性中间体会严重破坏蛋白质、脂质膜、核酸和基质成分,致使实质细胞发生坏死或凋亡并阻碍其发挥正常功能^[27-28]。它们的反应性压倒了内源性抗氧化系统,导致病理性氧化应激状态。此外,活性氧可通过使膜脂质和致密的低密度脂蛋白颗粒过氧化,破坏血管壁完整性,从而促进动脉粥样硬化斑块的形成。可见,中性粒细胞可通过生成过多的活性氧从而介导组织损伤和修复受损。

2.3 NET 的作用

作为一种额外的细胞毒性方式,活化的中性粒细胞向细胞外释放一种网状结构(这些纤维网状结构上布满了组蛋白和杀菌颗粒蛋白),用于在细胞外固定和杀灭病原体^[29-30]。NET 主要通过溶解性或自杀性的细胞死亡程序产生,包括 4 个步骤:质膜的渗透、细胞骨架和核包膜的分解、染色质的解

聚及抗菌蛋白在染色质支架上的组装,活性氧在 NET 产生中起着核心作用^[30]。NET 可以通过电荷效应、局部高浓度的抗菌肽和蛋白酶来清除和控制微生物^[31]。然而,高度阳离子组蛋白以电荷依赖性方式破坏内皮细胞,并活化血小板和导致血栓形成^[32];纠缠的蛋白酶可以直接降解结构基质蛋白^[33-34]。可见,过量的 NET 形成会放大组织损伤并损害内源性修复过程。

3 中性粒细胞过度介导损伤的整体病理表现

前文介绍了中性粒细胞介导的附带损伤的核心概念途径,将这些过程整合到特定的病理实体中更具有形性和医学意义。以下病理过程强调了精准调节和一过性中性粒细胞反应如何促进组织恢复的一致性,而持续和过度的中性粒细胞炎症会对不同的器官系统造成不同程度的损害。

3.1 慢性难愈合创面

慢性难愈合创面包括静脉淤滞、糖尿病、压疮和持续性创伤性创面,保护性中性粒细胞反应转化为病理性炎症的过程,在这些病理性创面产生和发展中发挥了重要的作用。早期中性粒细胞快速大量募集,对于清除坏死组织碎片和消除开放性软组织缺损所致的细菌污染是必不可少的^[35]。在衰老、肥胖、压力、缺血再灌注和微生物负荷过重的情况下,炎症触发因素持续存在,中性粒细胞炎症通路失调的情况在慢性创面中持续存在。具有抗吞噬和抗杀伤特性的微生物导致杀菌工作失败,提供持续的促炎刺激,驱动中性粒细胞反复浸润。高血糖和其他代谢异常会引发过度的中性粒细胞募集和激活^[36]。在中性粒细胞炎症失衡的情况下,多种蛋白酶过度积累,抑制和降解对组织再生、重塑至关重要的生长因子、细胞因子和基质成分^[37]。在 ECM 状态异常的情况下,功能失调的纤维蛋白溶解会促进间质纤维蛋白沉积,从而阻挡修复细胞迁移至创面。在中性粒细胞过度活化的情况下,内源性抗氧化剂不足以调节活性氧水平,引发了慢性氧化应激。NET 的释放进一步形成了促血栓形成和富含蛋白酶的环境^[38],此外,最新研究还显示 NET 可通过 Hippo 通路来诱导内皮-间充质转化过程,最终阻碍血管生成并延迟创面愈合^[39]。由于从炎症到增殖愈合阶段的正常过渡未发生,因此创面无法完成正常的肉芽组织形成、血管生成、上皮化和重塑,形成慢性持续性创面,同时对坏死和感染的反

复周期高度易感。中性粒细胞介导的病理性炎症在不同类型的顽固性创面中的一致性表现,突出了病理性创面愈合中存在共同的免疫调控途径。

3.2 缺血再灌注损伤

缺血再灌注现象引起明显的中性粒细胞活化,虽然最初可以阻止坏死细胞内容物分散,但由于缺乏有效的反调节途径,受监管的过程转变为病理性反应,最终会加重组织损伤^[40]。在缺血发生的几分钟内,活化的内皮细胞上调选择素、整合素、趋化因子和黏附受体水平,这些因子捕获边缘的中性粒细胞并使其外渗到最近的缺血组织中^[41]。然后,贴壁和运动中中性粒细胞释放其细胞毒性武器,将原始缺血性损伤传播到邻近的活组织中。由此产生的内皮活化、微血管凝血、血管通透性增加、出血和实质坏死,扩大了初始损伤^[42-43]。重复性缺血再灌注损伤进一步破坏了炎症期向再生期的过渡。因此,过多的“监管者”对微血管系统和正常存活的实质细胞的过度保护,导致了原发缺血灶的放大。这种现象在器官系统中的表现包括心肌梗死、肠缺血、脑血管意外和实体器官移植后并发症,在这些疾病发生发展过程中,促进康复的监管过程被不受控制的“监管者”所取代,反而使结果恶化。

3.3 血管炎

血管炎综合征是由中性粒细胞炎症失调所导致的血管破坏,临床表现为纤维蛋白样坏死、微血管血栓形成和小血管闭塞导致的终末器官缺血^[44]。在抗中性粒细胞胞质抗体相关血管炎中,自身抗体激活的中性粒细胞导致血管损伤,同时产生过量 NET 会进一步促进血管内血栓形成^[45]。虽然适当的瞬时中性粒细胞反应对于去除诱发性免疫复合物或抗中性粒细胞胞质抗体自身抗原是必不可少的,但中性粒细胞活化的无节制传播会在血管炎综合征中造成血管损伤。由潜在的中性粒细胞炎症引起的微血管缺血、梗死和出血最终导致终末器官衰竭^[46]。过度的中性粒细胞炎症在全身性风湿病中造成血管闭塞而导致终末器官功能障碍,这一风湿病中共同的免疫学途径的明确,为研究急性保护性反应如何转变为慢性不受控制的炎症提供了理论支持。

4 有害中性粒细胞炎症的治疗靶点

4.1 限制早期中性粒细胞募集

趋化因子受体抑制剂:关键中性粒细胞趋化因

子受体 CXCR1 和 CXCR2 的小分子拮抗剂能够局部阻断 CXCL8 等趋化信号,而不会耗尽循环中的中性粒细胞。如 CXCR1 和 CXCR2 抑制剂瑞帕利辛在牙周炎、急性肺损伤和缺血再灌注模型中显示出对炎症的有效抑制^[47-49]。

抗细胞因子生物制剂:抗 G-CSF 和抗 GM-CSF 策略可减少骨髓中的中性粒细胞动员。阻断 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-17 的生物制剂可有效抑制炎症,在类风湿性关节炎、炎症性肠病和其他慢性炎症的治疗中显示出临床疗效^[50]。

4.2 促进中性粒细胞及时凋亡

药理学凋亡诱导剂:直接的中性粒细胞凋亡促进剂,可以通过重组 Fas 配体和胱天蛋白酶激活剂等方式促进中性粒细胞凋亡,从而减少炎症反应。

促生存信号抑制剂:阻断促生存信号,允许中性粒细胞及时周转。磷脂酰肌醇 3 激酶 δ 抑制剂,包括艾代拉利司、度恩西布和帕萨利司,在自身免疫性和炎症性疾病方面显示出特殊的临床应用前景^[51-52]。这些药物通过抑制汇丝氨酸/苏氨酸激酶介导的生存信号,可减少循环中的中性粒细胞数量和组织中的中性粒细胞的积累,从而在治疗淋巴瘤、哮喘、类风湿性关节炎和慢性阻塞性肺疾病中发挥作用^[53]。

4.3 抑制细胞毒性效应器功能

脱颗粒抑制剂:P 物质通过神经激肽受体促进细胞因子的产生和中性粒细胞脱颗粒,从而引发病理性炎症。神经激肽受体拮抗剂抑制自身免疫性脑炎、类风湿性关节炎和迟发型超敏反应动物模型中的炎症^[54-55]。神经激肽 1 抑制剂奥维匹坦在针对特发性肺纤维化导致慢性咳嗽 I 期临床试验中显示出耐受性,但由于受体特异性有限,在哮喘试验中的疗效不明显。神经激肽 1/神经激肽 2 双重抑制剂(如奈帕坦特)可增强中性粒细胞抗菌效力。在拮抗有害脱颗粒的同时,保持基础抗菌中性粒细胞反应性仍然是可取的。

呼吸爆发抑制剂:选择性肽、小分子和植物化学还原型辅酶 II 氧化酶抑制剂(包括香草乙酮、孕酮、gp91ds-tat 和根皮素)可抑制中性粒细胞浸润后的氧化爆发效应。这些药物减少了胶原诱导的关节炎、肾缺血再灌注和心肌梗死动物模型中的炎症和损伤^[26,56]。

NET 形成抑制剂:在临床前研究中,肽酰基精氨酸脱亚胺酶 4 和 Gasdermin D 抑制剂可防止 NET

形成并减少肝移植和血栓形成模型中的损伤^[26,57-59]。此外,DNA 酶直接分解释放的 NET,在系统性红斑狼疮、痛风和胰腺坏死临床研究中显示出抗炎作用,但其免疫原性问题仍然存在。围绕 NET 生产的上游驱动因素开展研究,可能会为机体正常结构的免疫原性问题提供解决方案。

4.4 调节炎症介质

抗细胞因子生物制剂:靶向中性粒细胞释放的炎症因子的单克隆抗体为多种免疫介导的炎症性疾病提供了有效的疗法,然而,这种具有全身免疫抑制作用的制剂可增加严重感染风险,因此临床应用受限。在应用该类生物制剂时,通过联合策略、抗生素预防或生物标志物靶向引导的策略,可以潜在地降低感染风险。

促分解介质:由 ω -3 多不饱和脂肪酸合成的专门促分解介质(如消退素)可刺激炎症消退^[60]。消退素减少了结肠炎、脓毒症、急性肺损伤、中风和肾炎动物模型中的中性粒细胞炎症^[61]。一项使用消退素 D1 治疗严重社区获得性肺炎的 II 期临床试验提高了社区获得性肺炎的临床治愈率^[62];Matte 等^[63]科学家正在努力合成稳定的类似物,如 17R-消退素 1,并确定其应用于疾病治疗的最佳剂量。促分解介质具有精确重新校准中性粒细胞炎症的潜力,在降低其组织破坏能力的同时保留了宿主免疫力。

5 总结与展望

中性粒细胞在机体免疫中起着不可或缺的作用,其虽然是抵御感染的前线吞噬防御者,但也会导致意想不到的组织损害。在创面愈合过程中,生长因子、生物活性脂质、黏附受体、蛋白酶和核因子等的协同调节促使中性粒细胞发挥正常生理功能,而细胞外信号则激活中性粒细胞下游的细胞内信号转导网络、表观遗传密码和转录翻译通路,从而实现中性粒细胞数量、分布、功能状态和寿命的精准控制。机体中这一复杂通路平衡遭到破坏时,则会诱发以宿主防御受损、慢性炎症或自身免疫为特征的病理性免疫。

从分子层面调节中性粒细胞炎症,使其在发挥免疫保护作用的同时防止持续性炎症,是创面愈合领域一个经久不衰的话题。未来研究的关键在于确定特异性的信号分子及其主要靶点,从而对中性粒细胞生理功能进行校准。目前不断出现的新的

科研技术使得对中性粒细胞的研究有了更好的手段:利用活体成像和生物传感器,能够更好地追踪中性粒细胞生理或病理性的时空定位和功能状态;对稳态和激活的中性粒细胞的信号转导通路和基因组回路进行解码,有助于从更高维度认识中性粒细胞功能特征。

在未来的工作中,可通过改进动物模型以及在人类中微调中性粒细胞的创新技术,研发维持炎症稳态的干预措施。进一步深入了解稳态中性粒细胞反应转化为慢性炎症的过程,有可能研究出通过重新校准炎症以促进内源性组织修复的方法。阐明控制有害中性粒细胞活化的细微的、特定于环境的免疫生理过程,有望提供新的免疫调节靶点,在保留足够的宿主抗菌防御能力的同时优化自然组织修复过程。与非特异性免疫抑制相比,针对有害中性粒细胞炎症的靶向策略可能会提高临床治疗效率。不断深入研究抗炎抑制与防御增强相结合的方法,有望为临床中的炎症相关性疾病提供更多的治疗策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 孙炳伟,黄佳敏.中性粒细胞生理与病理生理作用再认识[J].中华烧伤与创面修复杂志,2022,38(2):109-113. DOI:10.3760/cma.j.cn501120-20211122-00391.
- [2] Liu Y, Xiang C, Que Z, et al. Neutrophil heterogeneity and aging: implications for COVID-19 and wound healing[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1201651. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1201651.
- [3] de Oliveira S, Rosowski EE, Huttenlocher A. Neutrophil migration in infection and wound repair: going forward in reverse[J]. Nat Rev Immunol, 2016, 16(6): 378-391. DOI: 10.1038/nri.2016.49.
- [4] Phillipson M, Kubes P. The healing power of neutrophils[J]. Trends Immunol, 2019, 40(7): 635-647. DOI: 10.1016/j.it.2019.05.001.
- [5] Sreejit G, Abdel-Latif A, Athmanathan B, et al. Neutrophil-derived S100A8/A9 amplify granulopoiesis after myocardial infarction[J]. Circulation, 2020, 141(13): 1080-1094. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043833.
- [6] Ravesloot-Chávez MM, Van Dis E, Stanley SA. The innate immune response to mycobacterium tuberculosis infection [J]. Annu Rev Immunol, 2021, 39: 611-637. DOI: 10.1146/annurev-immunol-093019-010426.
- [7] Borges L, Pithon-Curi TC, Curi R, et al. COVID-19 and neutrophils: the relationship between hyperinflammation and neutrophil extracellular traps[J]. Mediators Inflamm, 2020, 2020:8829674. DOI:10.1155/2020/8829674.
- [8] Tomlinson KL, Riquelme SA, Baskota SU, et al. Staphylococcus aureus stimulates neutrophil itaconate production that suppresses the oxidative burst[J]. Cell Rep, 2023, 42(2): 112064. DOI:10.1016/j.celrep.2023.112064.
- [9] Tumburu L, Ghosh-Choudhary S, Seifuddin FT, et al. Circulating mitochondrial DNA is a proinflammatory DAMP in sickle cell disease[J]. Blood, 2021, 137(22): 3116-3126. DOI:10.1182/blood.202009063.
- [10] Denning NL, Aziz M, Gurien SD, et al. DAMPs and NETs in sepsis[J]. Front Immunol, 2019, 10: 2536. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02536.
- [11] Martin KR, Wong HL, Witko-Sarsat V, et al. G-CSF - A double edge sword in neutrophil mediated immunity[J]. Semin Immunol, 2021, 54: 101516. DOI: 10.1016/j.smim.2021.101516.
- [12] Lin Y, Chen Y, Feng W, et al. STAT5 promotes chronic pancreatitis by enhancing GM-CSF-dependent neutrophil augmentation[J]. J Leukoc Biol, 2021, 110(2): 293-300. DOI: 10.1002/JLB.3MA1020-647R.
- [13] Capucetti A, Albano F, Bonocchi R. Multiple roles for chemokines in neutrophil biology[J]. Front Immunol, 2020, 11:1259. DOI:10.3389/fimmu.2020.01259.
- [14] Friedrich M, Pohin M, Jackson MA, et al. IL-1-driven stromal-neutrophil interactions define a subset of patients with inflammatory bowel disease that does not respond to therapies[J]. Nat Med, 2021, 27(11): 1970-1981. DOI: 10.1038/s41591-021-01520-5.
- [15] Lv Y, Kim K, Sheng Y, et al. YAP controls endothelial activation and vascular inflammation through TRAF6[J]. Circ Res, 2018, 123(1):43-56. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.118.313143.
- [16] Zhu CL, Wang Y, Liu Q, et al. Dysregulation of neutrophil death in sepsis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 963955. DOI: 10.3389/fimmu.2022.963955.
- [17] Surmiak M, Hubalewska-Mazgaj M, Wawrzycka-Adamczyk K, et al. Delayed neutrophil apoptosis in granulomatosis with polyangiitis: dysregulation of neutrophil gene signature and circulating apoptosis-related proteins[J]. Scand J Rheumatol, 2020, 49(1): 57-67. DOI: 10.1080/03009742.2019.1634219.
- [18] Westman J, Grinstein S, Marques PE. Phagocytosis of necrotic debris at sites of injury and inflammation[J]. Front Immunol, 2020, 10:3030. DOI:10.3389/fimmu.2019.03030.
- [19] 贺伟峰,闫凌峰.巨噬细胞在创面愈合中的调节作用及其相关机制[J].中华烧伤与创面修复杂志,2023,39(2):106-113. DOI:10.3760/cma.j.cn501225-20230110-00010.
- [20] Chen K, Zhang Z, Fang Z, et al. Aged-signal-eliciting nanoparticles stimulated macrophage-mediated programmed removal of inflammatory neutrophils[J]. ACS Nano, 2023, 17(14):13903-13916. DOI:10.1021/acsnano.3c03815.
- [21] Wang JF, Wang YP, Xie J, et al. Upregulated PD-L1 delays human neutrophil apoptosis and promotes lung injury in an experimental mouse model of sepsis[J]. Blood, 2021, 138(9):806-810. DOI:10.1182/blood.2020009417.
- [22] Chen R, Zhou L. PD-1 signaling pathway in sepsis: does it have a future? [J]. Clin Immunol, 2021, 229: 108742. DOI: 10.1016/j.clim.2021.108742.
- [23] Pan T, Sun S, Chen Y, et al. Immune effects of PI3K/Akt/HIF-1 α -regulated glycolysis in polymorphonuclear neutrophils during sepsis[J]. Crit Care, 2022, 26(1): 29. DOI: 10.1186/s13054-022-03893-6.
- [24] Othman A, Sekheri M, Filep JG. Roles of neutrophil granule proteins in orchestrating inflammation and immunity[J]. FEBS J, 2022, 289(14):3932-3953. DOI:10.1111/febs.15803.
- [25] Willson JA, Arienti S, Sadiku P, et al. Neutrophil HIF-1 α stabilization is augmented by mitochondrial ROS produced via the glycerol 3-phosphate shuttle[J]. Blood, 2022, 139(2):

- 281-286.DOI:10.1182/blood.2021011010.
- [26] Paclet MH, Laurans S, Dupré-Crochet S. Regulation of neutrophil NADPH oxidase, NOX2: a crucial effector in neutrophil phenotype and function[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022,10:945749.DOI:10.3389/fcell.2022.945749.
- [27] Zeng MY, Miralda I, Armstrong CL, et al. The roles of NADPH oxidase in modulating neutrophil effector responses[J]. *Mol Oral Microbiol*, 2019,34(2):27-38.DOI:10.1111/omi.12252.
- [28] Liu L, Shao Y, Zhang Y, et al. Neutrophil-derived heparin binding protein triggers vascular leakage and synergizes with myeloperoxidase at the early stage of severe burns (with video) [J/OL]. *Burns Trauma*, 2021, 9: tkab030[2024-03-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34646891/>. DOI:10.1093/burnst/tkab030.
- [29] Zhu S, Yu Y, Ren Y, et al. The emerging roles of neutrophil extracellular traps in wound healing[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(11):984.DOI:10.1038/s41419-021-04294-3.
- [30] Hidalgo A, Libby P, Soehnlein O, et al. Neutrophil extracellular traps: from physiology to pathology[J]. *Cardiovasc Res*, 2022,118(13):2737-2753.DOI:10.1093/cvr/cvab329.
- [31] Ou Q, Tan L, Shao Y, et al. Electrostatic charge-mediated apoptotic vesicle biodistribution attenuates sepsis by switching neutrophil NETosis to apoptosis[J]. *Small*, 2022, 18(20):e2200306.DOI:10.1002/sml.202200306.
- [32] Jin J, Wang F, Tian J, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to coagulopathy after traumatic brain injury[J]. *JCI Insight*, 2023, 8(6): e141110. DOI: 10.1172/jci.insight.141110.
- [33] Shao Y, Guo Z, Yang Y, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to myofibroblast differentiation and scar hyperplasia through the Toll-like receptor 9/nuclear factor Kappa-B/interleukin-6 pathway[J/OL]. *Burns Trauma*, 2022, 10: tkac044[2024-03-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36406661/>. DOI:10.1093/burnst/tkac044.
- [34] Dolma S, Kumar H. Neutrophil, extracellular matrix components, and their interlinked action in promoting secondary pathogenesis after spinal cord injury[J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(9): 4652-4665. DOI: 10.1007/s12035-021-02443-5.
- [35] Soliman AM, Barreda DR. Acute inflammation in tissue healing[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 641. DOI: 10.3390/ijms24010641.
- [36] Herrero-Cervera A, Soehnlein O, Kenne E. Neutrophils in chronic inflammatory diseases[J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(2):177-191.DOI:10.1038/s41423-021-00832-3.
- [37] Westby MJ, Dumville JC, Stubbs N, et al. Protease activity as a prognostic factor for wound healing in venous leg ulcers[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 9(9): CD012841. DOI: 10.1002/14651858.CD012841.pub2.
- [38] Zhu Y, Xia X, He Q, et al. Diabetes-associated neutrophil NETosis: pathogenesis and interventional target of diabetic complications[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1202463.DOI:10.3389/fendo.2023.1202463.
- [39] Yang S, Wang S, Chen L, et al. Neutrophil extracellular traps delay diabetic wound healing by inducing endothelial-to-mesenchymal transition via the Hippo pathway[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(1):347-361.DOI:10.7150/ijbs.78046.
- [40] Lodge KM, Vassallo A, Liu B, et al. Hypoxia increases the potential for neutrophil-mediated endothelial damage in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205(8):903-916.DOI:10.1164/rccm.202006-24670C.
- [41] Cha MJ, Ha J, Lee H, et al. Neutrophil recruitment in arterial thrombus and characteristics of stroke patients with neutrophil-rich thrombus[J]. *Yonsei Med J*, 2022, 63(11): 1016-1026.DOI:10.3349/ymj.2022.0328.
- [42] Daseke MJ 2nd, Chalise U, Becirovic-Agic M, et al. Neutrophil signaling during myocardial infarction wound repair[J]. *Cell Signal*, 2021, 77:109816.DOI:10.1016/j.cellsig.2020.109816.
- [43] Hirao H, Nakamura K, Kupiec-Weglinski JW. Liver ischaemia-reperfusion injury: a new understanding of the role of innate immunity[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(4):239-256.DOI:10.1038/s41575-021-00549-8.
- [44] Kitching AR, Anders HJ, Basu N, et al. ANCA-associated vasculitis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 71. DOI: 10.1038/s41572-020-0204-y.
- [45] Shiratori-Aso S, Nakazawa D. The involvement of NETs in ANCA-associated vasculitis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1261151.DOI:10.3389/fimmu.2023.1261151.
- [46] Aymonnier K, Amsler J, Lamprecht P, et al. The neutrophil: a key resourceful agent in immune-mediated vasculitis[J]. *Immunol Rev*, 2023, 314(1):326-356.DOI:10.1111/imr.13170.
- [47] Thitiwuthikiat P, Ta-Uea T, Ponghan T, et al. The protective effects of reparixin against endothelial ischemia-reperfusion injury[J]. *Int J Health Sci (Qassim)*, 2022, 16(3):20-24.
- [48] Zarbock A, Allegretti M, Ley K. Therapeutic inhibition of CXCR2 by Reparixin attenuates acute lung injury in mice[J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 155(3): 357-364. DOI: 10.1038/bjp.2008.270.
- [49] Huang Y, Yang J, Zhang Y, et al. Blocking CXCR1/2 attenuates experimental periodontitis by suppressing neutrophils recruitment[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 128: 111465. DOI:10.1016/j.intimp.2023.111465.
- [50] Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update[J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(1):3-18.DOI:10.1136/ard-2022-223356.
- [51] Ghigo A, Damilano F, Braccini L, et al. PI3K inhibition in inflammation: toward tailored therapies for specific diseases[J]. *Bioessays*, 2010, 32(3): 185-196. DOI: 10.1002/bies.200900150.
- [52] Nguyen T, Deenick EK, Tangye SG. Phosphatidylinositol 3-kinase signaling and immune regulation: insights into disease pathogenesis and clinical implications[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2021, 17(8): 905-914. DOI: 10.1080/1744666X.2021.1945443.
- [53] Fresneda Alarcon M, McLaren Z, Wright HL. Neutrophils in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: same foe different M. O[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:649693.DOI:10.3389/fimmu.2021.649693.
- [54] Chmielinska JJ, Kramer JH, Mak IT, et al. Substance P receptor blocker, aprepitant, inhibited cutaneous and other neurogenic inflammation side effects of the EGFR1-TKI, erlotinib[J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 465(1/2):175-185.DOI: 10.1007/s11010-019-03677-7.
- [55] Kim DJ, Moon JY, Kim SM, et al. Substance P improves renal ischemia reperfusion injury through modulating immune response[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 600. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00600.
- [56] Mohammad A, Babiker F, Al-Bader M. Effects of apocynin, a

- NADPH oxidase inhibitor, in the protection of the heart from ischemia/reperfusion injury[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*,2023,16(4):492.DOI:10.3390/ph16040492.
- [57] Denorme F,Portier I,Rustad JL,et al.Neutrophil extracellular traps regulate ischemic stroke brain injury[J].*J Clin Invest*,2022,132(10):e154225.DOI:10.1172/JCI154225.
- [58] Liu X, Arfman T, Wichapong K, et al. PAD4 takes charge during neutrophil activation: impact of PAD4 mediated NET formation on immune-mediated disease[J].*J Thromb Haemost*,2021,19(7):1607-1617.DOI:10.1111/jth.15313.
- [59] Silva CMS, Wanderley CWS, Veras FP, et al. Gasdermin D inhibition prevents multiple organ dysfunction during sepsis by blocking NET formation[J].*Blood*,2021,138(25):2702-2713.DOI:10.1182/blood.2021011525.
- [60] Balić A, Vlašić D, Žužul K, et al. Omega-3 versus omega-6 polyunsaturated fatty acids in the prevention and treatment of inflammatory skin diseases[J].*Int J Mol Sci*,2020,21(3):741.DOI:10.3390/ijms21030741.
- [61] Li C, Wu X, Liu S, et al. Role of resolvins in the inflammatory resolution of neurological diseases[J].*Front Pharmacol*,2020,11:612.DOI:10.3389/fphar.2020.00612.
- [62] Shinohara M, Kibi M, Riley IR, et al. Cell-cell interactions and bronchoconstrictor eicosanoid reduction with inhaled carbon monoxide and resolvin D1[J].*Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*,2014,307(10):L746-757.DOI:10.1152/ajplung.00166.2014.
- [63] Matte A, Recchiuti A, Federti E, et al. Resolution of sickle cell disease-associated inflammation and tissue damage with 17R-resolvin D1[J].*Blood*,2019,133(3):252-265. DOI:10.1182/blood-2018-07-865378.

(收稿日期:2024-03-06)

·《Burns & Trauma》好文推荐·

皮肤 11 β -羟基类固醇脱氢酶 1 表达调节烧伤创面愈合并可靶向改变瘢痕特征

引用格式: Tsai KH, Shi H, Parungao RJ, et al. Skin 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 enzyme expression regulates burn wound healing and can be targeted to modify scar characteristics[J/OL]. *Burns Trauma*, 2023,11:tkac052[2024-02-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36694861/>. DOI: 10.1093/burnst/tkac052.

过度瘢痕化和纤维化是烧伤最严重和最常见的并发症。长时间暴露于高水平的糖皮质激素会对皮肤产生不良影响,导致皮肤变薄和创面愈合受阻。悉尼大学康科德医院 ANZAC 研究所的 Kevin H-Y Tsai 教授团队在《Burns & Trauma》杂志上发表了题为《Skin 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 enzyme expression regulates burn wound healing and can be targeted to modify scar characteristics》的文章,该研究检测了烧伤患者和小鼠皮肤中 11 β -羟基类固醇脱氢酶 1(11 β -HSD1)的表达,并使用小鼠 *11 β -HSD1* 基因敲除模型来验证 11 β -HSD1 介导糖皮质激素代谢对烧伤创面愈合、瘢痕形成以及瘢痕弹性和质量的影响,同时开发了含有治疗剂(包括活性和非活性糖皮质激素)的缓释支架,并在烧伤小鼠中进行了临床前测试。结果表明,烧伤后患者和小鼠皮肤中的 11 β -HSD1 表达水平均显著升高。*11 β -HSD1* 基因敲除小鼠的创面愈合速度比野生型小鼠快,但愈合创面明显表现出更多的胶原沉积,以及更高的韧度和硬度,即过度瘢痕化的特征。应用缓释泼尼松(一种无活性的糖皮质激素)会减缓烧伤小鼠创面初始愈合速度,但通过改善炎症,减少肌 Fb 生成、胶原蛋白生成和降低瘢痕硬度,可显著减少烧伤后瘢痕形成。该研究证明了皮肤 11 β -HSD1 是烧伤后创面愈合和瘢痕形成的关键调节因子。应用一种能够被皮肤局部 11 β -HSD1 激活的非活性糖皮质激素,虽然减缓了创面初期愈合速度,但显著改善了烧伤后的瘢痕特征。

曹睿,编译自《Burns Trauma》,2023,11:tkac052;王达利,审校

Wnt4 通过激活经典 Wnt 信号通路和减少表皮细胞之间的细胞连接来增加烧伤创面的表皮厚度

引用格式: Xiang F, Wang P, Gong H, et al. Wnt4 increases the thickness of the epidermis in burn wounds by activating canonical Wnt signalling and decreasing the cell junctions between epidermal cells[J/OL]. *Burns Trauma*, 2023, 11:tkac053[2024-02-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37408701/>. DOI: 10.1093/burnst/tkac053.

烧伤创面愈合是一个复杂的过程,Wnt 配体在此过程中的作用各不相同。Wnt4 是否以及如何烧伤创面愈合中起作用仍不清楚。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向飞教授团队在《Burns & Trauma》杂志上发表了题为《Wnt4 increases the thickness of the epidermis in burn wounds by activating canonical Wnt signalling and decreasing the cell junctions between epidermal cells》的文章,揭示了 Wnt4 在烧伤创面愈合中的作用及其可能机制。该研究描述了 Wnt4 可促进小鼠表皮细胞的迁移,Wnt4 过表达会增加烧伤创面的厚度,这种效应的一个潜在机制是 Wnt4 与卷曲蛋白 2 结合并增加 β 联蛋白的核转位,从而激活经典 Wnt 信号通路并减少表皮细胞之间的连接。该研究证明,过表达 Wnt4 可增加 β 联蛋白的表达和核转位,激活经典 Wnt 信号通路,降低细胞连接蛋白 1、E 钙黏合素、整合素 $\alpha 6$ 和整合素 $\beta 1$ 的表达,从而促进表皮细胞的增殖和迁移。较厚的表皮可导致瘢痕形成减少,从而提高烧伤创面的愈合质量。

曹睿,编译自《Burns Trauma》,2023,11:tkac053;王达利,审校