

- [3] Steinhoff M, Stander S, Seeliger S, et al. Modern aspects of cutaneous neurogenic inflammation. *Arch Dermatol*, 2003, 139 (11):1479 - 1488.
- [4] Graham GJ, Stevens JM, Page NM, et al. Tachykinins regulate the function of platelets. *Blood*, 2004, 104(4):1058 - 1065.
- [5] Galkowska H, Olszewski WL, Wojewodzka U, et al. Neurogenic factors in the impaired healing of diabetic foot ulcers. *J Surg Res*, 2006, 134(2):252 - 258.
- [6] Gillitzer R, Goebeler M. Chemokines in cutaneous wound healing. *J Leukoc Biol*, 2001, 69(4):513 - 521.
- [7] Dianzani C, Collino M, Lombardi G, et al. Substance P increases neutrophil adhesion to human umbilical vein endothelial cells. *Br J Pharmacol*, 2003, 139(6):1103 - 1110.
- [8] Park SH, Hsiao GY, Huang GT. Role of substance P and calcitonin gene-related peptide in the regulation of interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 expression in human dental pulp. *Int Endod J*, 2004, 37(3):185 - 192.
- [9] Koon HW, Zhao D, Zhan Y, et al. Substance P-stimulated interleukin-8 expression in human colonic epithelial cells involves protein kinase c delta activation. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 314(3):1393 - 1400.
- [10] Costa SK, Yshii LM, Poston RN, et al. Pivotal role of endogenous tachykinins and the NK₁ receptor in mediating leukocyte accumulation, in the absence of oedema formation, in response to TNF α in the cutaneous microvasculature. *J Neuroimmunol*, 2006, 171(1/2):99 - 109.
- [11] Simeonidis S, Castagliuolo I, Pan A, et al. Regulation of the NK-1 receptor gene expression in human macrophage cells via an NF- κ B site on its promoter. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(5):2957 - 2962.
- [12] Rogers DP, Wyatt CR, Walz PH, et al. Bovine alveolar macrophage neurokinin-1 and response to substance P. *Vet Immunol Immunopathol*, 2006, 112(3/4):290 - 295.
- [13] Cuesta MC, Quintero L, Pons H, et al. Substance P and calcitonin gene-related peptide increase IL-1 β , IL-6 and TNF α secretion from human peripheral blood mononuclear cells. *Neurochem Int*, 2002, 40(4):301 - 306.
- [14] Guo CJ, Lai JP, Luo HM, et al. Substance P up-regulates macrophage inflammatory protein-1 β expression in human T lymphocytes. *J Neuroimmunol*, 2002, 131(1/2):160 - 167.
- [15] Theoharides TC, Donelan J, Kandere-Grzybowska K, et al. The role of mast cells in migraine pathophysiology. *Brain Res Rev*, 2005, 49(1):65 - 76.
- [16] Guhl S, Lee HH, Babina M, et al. Evidence for a restricted rather than generalized stimulatory response of skin-derived human mast cells to substance P. *J Neuroimmunol*, 2005, 163(1/2):92 - 101.
- [17] Raychaudhuri SK, Raychaudhuri SP, Weltman H, et al. Effect of nerve growth factor on endothelial cell biology: proliferation and adherence molecule expression on human dermal microvascular endothelial cells. *Arch Dermatol Res*, 2001, 293(6):291 - 295.
- [18] Muangman P, Muffley LA, Anthony JP, et al. Nerve growth factor accelerates wound healing in diabetic mice. *Wound Repair Regen*, 2004, 12(1):44 - 52.
- [19] Lai XU, Wang ZG, Wei L, et al. Effect of substance P released from peripheral nerve ending on endogenous expression of epidermal growth factor and its receptor in wound healing. *Chin J Traumatol*, 2002, 5(3):176 - 179.
- [20] Burbach GJ, Kim KH, Zivony AS, et al. The neurosensory tachykinins substance P and neurokinin a directly induce keratinocyte nerve growth factor. *J Invest Dermatol*, 2001, 117(5):1075 - 1082.
- [21] Gibran NS, Tamura R, Tsou R, et al. Human dermal microvascular endothelial cells produce nerve growth factor: implications for wound repair. *Shock*, 2003, 19(2):127 - 130.
- [22] Seegers HC, Hood VC, Kidd BL, et al. Enhancement of angiogenesis by endogenous substance P release and neurokinin-1 receptors during neurogenic inflammation. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 306(1):8 - 12.
- [23] Burssens P, Steyaert A, Forsyth R, et al. Exogenously administered substance P and neutral endopeptidase inhibitors stimulate fibroblast proliferation, angiogenesis and collagen organization during achilles tendon healing. *Foot Ankle Int*, 2005, 26(10):832 - 839.
- [24] 陈静, 王甲汉, 庄洪兴, 等. 神经肽 P 物质与烫伤创面愈合关系的实验研究. *中华烧伤杂志*, 2005, 21(2):119 - 121.
- [25] Bae SJ, Matsunaga Y, Takenaka M, et al. Substance P induced preprotachykinin-a mRNA, neutral endopeptidase mRNA and substance P in cultured normal fibroblasts. *Int Arch Allergy Immunol*, 2002, 127(4):316 - 321.
- [26] Lai XN, Wang ZG, Zhu JM, et al. Effect of substance P on gene expression of transforming growth factor beta-1 and its receptors in rat's fibroblasts. *Chin J Traumatol*, 2003, 6(6):350 - 354.

(收稿日期:2006-11-16)

(本文编辑:王旭)

趋化因子在创面愈合中作用的研究进展

顾钊 方勇 俞为荣

目前炎性细胞在创面愈合中的作用已得到公认。烧(创)伤发生后,趋化因子将各种炎性细胞招引到创面局部,发挥清创(吞噬变性坏死组织或衰

老组织及微生物)和调节上皮再生、新生血管形成、细胞外基质生成的作用,并参与组织重塑等。笔者就趋化因子在创面愈合中作用的研究进展作一综述。

作者单位:201900 上海交通大学医学院附属第三人民医院烧伤整形科

通讯作者:方勇, Email: fang624@ yahoo. com. cn, 电话:021 - 56691101 - 6182

1 趋化因子的结构与分类

趋化因子是发现于哺乳动物、鸟类及鱼类等动物体内的一组结构相似,相对分子质量为(8~14) ×

10^3 , 以趋化多种白细胞迁移为主要功能的细胞因子^[1]。绝大多数趋化因子蛋白序列中都含有 4 个保守的半胱氨酸残基(Cys)。根据 N 末端前 2 个 Cys 所处位置关系, 将趋化因子分为 C、CC、CXC、CX3C 共 4 类, 其中以 CC 和 CXC 为主。其后冠以 L(ligand, 配体)再标以数目, 以示趋化因子的排序。命名如 CCL2[单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)]、CXCL8[白细胞介素 8(IL-8)]等。

2 趋化因子受体及其分类

趋化因子的受体是 G 蛋白耦联受体, 有 7 个跨膜区, 又称七跨膜区受体超家族。它们存在于许多免疫细胞和非免疫细胞的表面, 如白细胞、内皮细胞、成纤维细胞等。根据趋化因子受体与配体结合的特点, 通常将其分为 4 类, 即: 特异性受体、共享性受体、杂合性受体、病毒性受体。趋化因子必须与相应的受体结合才能发挥生物学效应。在趋化因子命名的基础上, 趋化因子受体的命名在其后冠以 R(receptor, 受体)。依此, 趋化因子受体也分为 CR、CCR、CXCR 及 CX3CR 共 4 类。

3 趋化因子与创面愈合

3.1 趋化因子与中性粒细胞

组织损伤后, 血管壁受损。首先血小板在损伤部位的血管内聚集, 释放出血小板源性生长因子、结缔组织激活肽 III 等, 后者又被转化成中性粒细胞激活肽 2(NAP-2)。起初, 低浓度 NAP-2 是主要的白细胞趋化因子, 招引白细胞至创伤处, 由血管内渗透到血管外, 与外渗的其他血液成分一起形成血凝块(亦称临时间质), 在创面处形成致密的屏障, 抵御外界病原体的入侵。另外, 由血管相关细胞(内皮细胞、周皮细胞)释放的肿瘤生长相关基因 α (GRO- α)及由临时间质中单核细胞表达的 78 氨基酸上皮细胞来源的中性粒细胞活化剂, 进一步促进了白细胞外渗。以上 3 种趋化因子主要通过广泛分布的 CXCR2 结合而发挥对中性粒细胞的趋化吸引作用。CXCR2(-/-)小鼠皮肤损伤后, 中性粒细胞和单核细胞的聚集明显少于对照组, 但 CXCR2(-/-)小鼠的机体可能对 CXCR2 的缺失产生适应性变化; 将 CXCR2 的拮抗剂作用于 CXCR2(+/-)小鼠, 同样可以引起创面延迟愈合^[2,3]。

创伤后第 1 天, IL-8、GRO- α 在浅层伤口的基底表达水平达到高峰, 并与中性粒细胞的浸润在时间和空间上密切相关^[4], 因此, IL-8、GRO- α 也能

趋化中性粒细胞浸润。IL-8 对中性粒细胞转移的作用具有双向性, 创伤后逐渐升高的 IL-8 可以抑制中性粒细胞趋化肽——甲酰甲硫氨酸亮氨酸苯丙氨酸诱导的中性粒细胞转移, 从而限制了炎症反应的无限扩大^[5]。

中性粒细胞可清除创面异物、入侵病原体、坏死组织等, 但同时创面也有损伤, 其损伤作用集中发生在伤后 24 h^[6]。Dovi 等^[4]和 Lang 等^[7]用兔抗鼠白细胞血清使小鼠去白细胞, 2 d 后去白细胞组小鼠表皮创面愈合率为 $(77.7 \pm 14.2)\%$, 明显高于对照组 $(41.2 \pm 0.9)\%$ ($P < 0.05$); 而 2 组间真皮创面愈合率、胶原沉积情况及创面抗张力差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。缺失白细胞的糖尿病小鼠, 其创面愈合速度比野生型小鼠加快了约 50%^[4]。因此, 早期通过阻断或拮抗趋化因子对中性粒细胞的趋化作用, 以减少中性粒细胞在创面的浸润, 从而促进创面愈合, 可作为临床治疗难愈创面的一种新思路。

3.2 趋化因子与巨噬细胞及肥大细胞

巨噬细胞在正常创面愈合过程中具有非常重要的作用, 不仅有抗原呈递和吞噬功能, 还是生长因子的重要来源。创伤后巨噬细胞的浸润与创缘增殖表皮基底层 MCP-1 mRNA 的表达呈线性关系^[5]。提示 MCP-1 具有招募巨噬细胞的作用, 但这种作用可能受肿瘤坏死因子 α (TNF- α)^[8]等全身或局部条件的影响^[9]。

Shallo 等^[10]通过对创伤后年老和年幼小鼠 MCP-1 水平进行比较观察到, 创伤后第 1 天, 两者 MCP-1 水平均开始升高, 但年老小鼠 MCP-1 水平只有年幼小鼠的一半; 第 4 天后 2 组水平相当, 而巨噬细胞在创面的积聚没有明显差别。同样, Quentin 等^[11]对 MCP-1(-/-)、巨噬细胞炎性蛋白 1 α [MIP-1 α (-/-)]小鼠的研究也表明, MCP-1(-/-)小鼠的上皮再生、血管形成以及胶原的合成较野生型小鼠均有所减少和延迟, 巨噬细胞在创区积聚的数量两者接近 ($P > 0.05$)。而 MIP-1 α (-/-)小鼠的以上指标与野生型小鼠差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。由此可以推测: MCP-1 除了趋化招引巨噬细胞外, 还可能直接参与了创面愈合过程。

肥大细胞是参与速发型超敏反应的重要细胞, 近年研究表明, 肥大细胞可能参与了创面修复过程。Trautmann 等^[12]的研究证实, 肥大细胞可通过分泌 IL-4, 调节创面愈合中的细胞因子网络、刺激成纤维细胞的增殖、下调 MCP-1 及 IL-8 的表达水平。

3.3 趋化因子与上皮化

趋化因子 IL-8、GRO- α 除了趋化中性粒细胞外,还可引起角质形成细胞、内皮细胞的应答。角质形成细胞的迁移在时间、空间上与 IL-8、GRO- α 在创区的表达水平密切相关。伤后第 4 天,创面愈合,IL-8、GRO- α 的表达也开始下降^[5]。Rennekampff 等^[13]的研究表明,在体外用重组人 IL-8 作用于角质形成细胞,其增殖速度明显加快,处于 S 期(DNA 合成期)的细胞数目也相应增多;对用人皮肤作为移植物的嵌合体小鼠局部运用 IL-8,其表皮再生明显加快,处于有丝分裂期的细胞数较对照组明显增多,创口收缩时间变短。

上皮化后, γ 干扰素诱导表皮细胞分泌的干扰素丙种诱导蛋白质 9 (IP-9, CXCL11, 干扰素诱导 T 淋巴细胞 α 化学引诱物)在促使表皮细胞进一步分裂增殖使表皮增厚的同时,可抑制成纤维细胞分裂增殖,避免瘢痕过度增生,提示 CXCL11 对新生皮肤的成熟也起调节作用^[14]。

基质细胞衍生因子 1 (SDF-1, CXCL12) 与其受体 CXCR4 的相互作用,在上皮化过程中发挥着非常重要的作用。Avniel 等^[15]观察到:阻断 CXCL12/CXCR4 轴,可使嗜酸性粒细胞在真皮层的积聚明显减少,并加快上皮化进程。

3.4 趋化因子与血管再生

内皮细胞在创面愈合过程中发挥了很大的作用,在接受一定的刺激后,可表达多种趋化因子,包括 CC 类中的 MCP-1、受激素调节的正常 T 淋巴细胞表达和分泌因子及 CXC 类的 IL-8、GRO- α 、IP-10、 γ 干扰素诱导的单核因子(Mig)等。尤其是 CXC 类趋化因子,在调节血管形成的过程中极为重要^[16,17]。这类趋化因子在 NH₂ 末端邻近第 1 个 Cys 区域存在一个谷氨酸-亮氨酸-精氨酸(ELR)序列,有促进血管形成的作用。对 ELR⁺趋化因子 IL-8、GRO- α 的研究表明,在创伤后第 1~4 天,两者高度表达,新生血管数目也相应增加;4 d 后,两者表达明显下降,血管形成也相应停止^[5]。ELR-CXC 趋化因子 IP-10、Mig 具有抗血管形成和抑制成纤维细胞释放表皮生长因子的作用,且 IP-10 与 Mig 在伤后第 4 天表达开始增加,限制了成纤维细胞过度增殖和瘢痕过度增生。

SDF-1 是 CXC 类的一个亚系,也是惟一的 ELR⁻促血管形成趋化因子,可以在许多组织的间质细胞中表达。Fedyk 等^[18]的研究证实,SDF-1 在正常皮肤的成纤维细胞和血管中都有表达,创伤后

SDF-1 表达量减少;激活的巨噬细胞可以通过释放 IL-1 和 TNF- α 抑制 SDF-1 的表达。因此,SDF-1 可能是维持正常皮肤结构和功能、保持自身稳态的一种趋化因子。SDF-1 与内皮细胞上的 CXCR4 结合,诱导血管形成,其作用在胃肠道的血管形成中尤为重要,然而 SDF-1-CXCR4 在血管形成过程中的作用机制还未阐明^[19]。

另外,角质形成细胞起源趋化因子(KC)在创面愈合过程中也起到了一定作用。Liehn 等^[20]观察到,动脉损伤后运用 KC 单克隆抗体中和,内皮修复明显延迟;相反,运用外源性 KC 激动剂可以加速创面愈合。因此,趋化因子 KC 可以促进损伤血管内皮的修复,从而加快创面愈合。

3.5 趋化因子和成纤维细胞

成纤维细胞不仅可产生趋化因子,也是趋化因子的靶细胞。受到一定刺激后,成纤维细胞可以释放多种趋化因子如 IL-8、GRO- α 。Purkerson 等^[21]的研究表明,成纤维细胞是通过细胞膜上 CD40 胞质尾区的 TNF 受体相关因子 6,与相应的细胞因子或趋化因子结合,介导调节 IL-8、IL-6 的合成及诱导核因子 κ B 激活,从而参与炎症反应。将 MCP-1 作用于鼠成纤维细胞,可使转化生长因子 β 的表达及胶原合成增加。

4 展望

趋化因子的主要作用是趋化吸引各白细胞亚群向创面转移聚集,但在上皮再生和血管形成及组织重塑等过程中也起到了非常重要的作用。研究特定时期趋化因子的作用,有助于探求新的促进创面愈合的方法,并可通过干预组织重塑而减少瘢痕的形成,提高预后质量,甚至可以为一些慢性炎症反应性疾病和肿瘤性疾病提供新的治疗方法。

参考文献

- [1] Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity. *Immunity*, 2000,12(2):121-127.
- [2] Li A, Varney ML, Valasek J, et al. Autocrine role of interleukin-8 in induction of endothelial cell proliferation, survival, migration and MMP-2 production and angiogenesis. *Angiogenesis*, 2005,8(1):63-71.
- [3] Milatovic S, Nanney LB, Yu Y, et al. Impaired healing of nitrogen mustard wounds in CXCR2 null mice. *Wound Repair Regen*, 2003,11(3):213-219.
- [4] Dovi JV, He LK, DiPietro LA. Accelerated wound closure in neutrophil-depleted mice. *J Leukoc Biol*, 2003,73(4):448-455.
- [5] Engelhardt E, Toksoy A, Goebeler M, et al. Chemokines IL-8, GRO α , MCP-1, IP-10, and Mig are sequentially and

differentially expressed during phase-specific infiltration of leukocyte subsets in human wound healing. *Am J Pathol*, 1998, 153(6):1849-1860.

[6] 王世筠,方培耀,许伟石,等. 中性粒细胞在大鼠深 II 度烧伤创面早期进行性损伤中的作用. *中华烧伤杂志*, 2000, 16(1): 46-49.

[7] Lang K, Hatt H, Niggemann B, et al. A novel function for chemokines: downregulation of neutrophil migration. *Scand J Immunol*, 2003, 57(4):350-361.

[8] Heinrich SA, Messingham KA, Gregory MS, et al. Elevated monocyte chemoattractant protein-1 levels following thermal injury precede monocyte recruitment to the wound site and are controlled, in part, by tumor necrosis factor-alpha. *Wound Repair Regen*, 2003, 11(2):110-119.

[9] Jackman SH, Yoak MB, Keerthy S, et al. Differential expression of chemokines in a mouse model of wound healing. *Ann Clin Lab Sci*, 2000, 30(2):201-207.

[10] Shallo H, Plackett TP, Heinrich SA, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and macrophage infiltration into the skin after burn injury in aged mice. *Burns*, 2003, 29(7):641-647.

[11] Quentin EHL, Iulia AD, Lisa AD, et al. Wound healing in MIP-1 -/- and MCP-1 -/- mice. *Am J Pathol*, 2001, 159(2): 457-463.

[12] Trautmann A, Toksoy A, Engelhardt E, et al. Mast cell involvement in normal human skin wound healing: expression of monocyte chemoattractant protein-1 is correlated with recruitment of mast cells which synthesize interleukin-4 in vivo. *J Pathol*, 2000, 190(1):100-106.

[13] Rennekampff HO, Hansbrough JF, Kiessig V, et al. Bioactive interleukin-8 is expressed in wounds and enhances wound healing. *J Surg Res*, 2000, 93(1):41-54.

[14] Satish L, Yager D, Wells A. Glu - Leu - Arg - negative CXC chemokine interferon gamma inducible protein-9 as a mediator of epidermal-dermal communication during wound repair. *J Invest Dermatol*, 2003, 120(6):1110-1117.

[15] Avniel S, Arik Z, Maly A, et al. Involvement of the CXCL12/CXCR4 pathway in the recovery of skin following burns. *J Invest Dermatol*, 2006, 126(2):468-476.

[16] Rosenkilde MM, Schwartz TW. The chemokine system: a major regulator of angiogenesis in health and disease. *APMIS*, 2004, 112(7/8):481-495.

[17] Bernardini G, Ribatti D, Spinetti G, et al. Analysis of the role of chemokines in angiogenesis. *J Immunol Methods*, 2003, 273(1/2):83-101.

[18] Fedyk ER, Jones D, Critchley HO, et al. Expression of stromal-derived factor-1 is decreased by IL-1 and TNF and in dermal wound healing. *J Immunol*, 2001, 166(9):5749-5754.

[19] Romagnani P, Lasagni L, Annunziato F, et al. CXC chemokines: the regulatory link between inflammation and angiogenesis. *Trends Immunol*, 2004, 25(4):201-209.

[20] Liehn EA, Schober A, Weber C. Blockade of keratinocyte-derived chemokine inhibits endothelial recovery and enhances plaque formation after arterial injury in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(10):1891-1896.

[21] Purkerson JM, Smith RS, Pollock SJ, et al. The TRAF6, but not the TRAF2/3, binding domain of CD40 is required for cytokine production in human lung fibroblasts. *Eur J Immunol*, 2005, 35(10):2920-2928.

(收稿日期:2006-10-28)
(本文编辑:罗勤)

· 消息 ·

讣告

我国烧伤外科学的奠基人,烧伤事业的一代宗师,闻名海内外的医学专家,中华医学会烧伤外科分会首届主任委员,《中华烧伤杂志》顾问,原瑞金医院烧伤科主任及上海烧伤研究所所长史济湘教授,因病医治无效,于2007年9月13日于上海逝世,享年86岁。

史济湘教授的遗体告别仪式已于2007年9月20日举行。
特此哀悼!

中华烧伤杂志编辑部

2008 年第六届全国烧伤救治专题研讨会征文通知

由中华烧伤杂志编辑委员会及中华医学会烧伤外科学分会主办、第四军医大学西京医院承办的“第六届全国烧伤救治专题研讨会”(专题学术组稿会),定于2008年6月中旬在西安市召开。该会是《中华烧伤杂志》组织优秀稿件、保持期刊学术水平处于领先地位的有效途径,也是促进学术交流和学科发展的重要手段。

本研讨为国家级继续医学教育项目,将授予国家级继续医学教育项目学分10分;文稿被收入会议论文集汇编后,可在当年“中国重要会议论文全文数据库”中检索并阅读。

征文内容:(1)烧伤创面修复的基础研究及临床应用。(2)其他创面修复的新理论、新经验、新方法、新技术。(3)与烧伤救治相关的其他研究进展。

征文要求:未曾公开发表或近1年来发表但未在本系列研讨会上交流过的论文,要求提供500字论文摘要2份;撰写顺序:文题、作者姓名、邮政编码、作者单位、目的、方法、结果、结论;稿件用A4纸打印并加盖单位公章,同时附寄Word格式软盘,欢迎用电子邮件形式投稿。截稿日期:2008年3月31日。来稿请寄:400038,重庆市沙坪坝区西南医院中华烧伤杂志编辑部。Email:cmashz@mail.tmmu.com.cn(请在“主题”栏中注明“研讨会征文”),电话:023-65460398(可传真)。联系人:付佑梅。

中华烧伤杂志编辑部