

- [30] Davison SP, Mess S, Kauffman LC, et al. Ineffective treatment of keloids with interferon alpha-2b. *Plast Reconstr Surg*, 2006, 117(1):247-252.
- [31] Robson MC. Prolifertivescar. *Surg Clin NAM*, 2003, 83(3):557-569.
- [32] 鲁开化, 李荟元. 烧伤后病理性瘢痕防治研究的思考. *中华烧伤杂志*, 2004, 20(2):65-66.
- [33] Wu J, Ma B, Yi S, et al. Gene expression of early hypertrophic scar tissue screened by means of cDNA microarrays. *J Trauma*, 2004, 57(6):1276-1286.
- [34] Kim CW, Suh SI, Sung SH, et al. A transcriptional factor decoy against AP-1 suppresses TGF-beta1-induced type I collagen gene expression in cultured keloid fibroblasts. *J Dermatol Sci*, 2005, 37(1):49-51.

(收稿日期:2006-11-21)

(本文编辑:莫愚)

P 物质在创面愈合中作用的研究进展

倪涛 方勇

创面愈合是多种因素相互作用的细胞生物学过程,根据其时相特征,可分为炎症反应、细胞增殖、组织重建 3 个交叉阶段,许多肽类物质包括细胞因子和生长因子参与其调控。研究表明,感觉神经肽 P 物质参与了对创面愈合中炎症细胞的调控,具有影响角质形成细胞、成纤维细胞、内皮细胞增殖和转移的作用,同时影响外周神经的发育和修复^[1]。

1 P 物质和受体

P 物质是 1931 年由 Voneuler 和 Gaddum 首先在狗的胃肠及脑部提取液中发现的 11 肽,广泛分布于外周和中枢神经系统。它是速激肽家族中重要的神经肽类物质之一,由脊髓背根神经节合成。在外周神经系统,P 物质广泛存在于 Aδ 类痛觉纤维和无髓鞘的 C 纤维。当受到各种刺激(物理、化学、生物)时,可逆向释放进入局部组织中^[2]。研究证实,皮肤中的角质形成细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞及炎症细胞亦可分泌 P 物质,通过自分泌或旁分泌方式作用于修复细胞^[3]。

P 物质通过神经激肽受体(neurokinin receptor, NKR)介导其生物学活性。NKR 是鸟嘌呤核苷酸结合蛋白耦联受体超家族成员之一,含有 7 个跨膜区,通过 G 蛋白与细胞效应系统相互作用。已知 NKR 分为 3 类:NKR-1、NKR-2 和 NKR-3, P 物质和 NKR-1 的亲合力明显高于其他 2 种受体,皮肤内成纤维细胞、血管内皮细胞、角质形成细胞中均可表达^[2]。NKR-1 广泛分布于炎症细胞表面,P 物质通过旁分泌或自分泌的方式结合炎症细胞 NKR-1 参

与免疫功能的调节^[4]。

有报道,糖尿病慢性创面的延迟愈合与局部 P 物质分泌缺乏有关,也是缺神经支配创面延迟愈合的重要因素之一^[5]。

2 P 物质和创面炎症细胞

2.1 P 物质和中性粒细胞

组织损伤当天,在创区聚集的炎症细胞中约 50% 为中性粒细胞,同时也快速聚集于创区血管内的血栓周围,迁移到创区组织中发挥抗感染作用,并通过分泌细胞因子参与对修复细胞的调控^[6]。P 物质对中性粒细胞可能有如下作用。

2.1.1 P 物质 C 端具有促进中性粒细胞和内皮细胞黏附的能力 Dianzani 等^[7]观察到在炎症组织中,中性粒细胞与血管内皮细胞黏附是粒细胞聚集和浸润的重要步骤。感觉神经释放的 P 物质可在极低的剂量下($10^{-17} \sim 10^{-13}$ mol/L),通过 NKR-1 诱导人内皮细胞和中性粒细胞黏附。

2.1.2 诱导中性粒细胞的趋化和迁移作用 白细胞介素 8(IL-8)和单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)具有趋化中性粒细胞等炎症细胞向创区浸润的作用,P 物质可刺激 IL-8 和 MCP-1 的分泌,其中 IL-8 更易为 P 物质诱导生成^[8]。P 物质还可通过蛋白激酶 C 信号转导途径诱导核因子 κ B(NF- κ B)介导的 IL-8 分泌^[9]。内源性 P 物质和 NKR-1 也可通过肿瘤坏死因子 α (TNF- α)机制,促进粒细胞聚集和白细胞向组织内浸润^[10]。

2.2 P 物质和单核巨噬细胞

单核巨噬细胞是创面修复初期炎症反应中的重要参与细胞,在其中发挥清创作用并分泌细胞因子或生长因子调控修复细胞的增殖。单核巨噬细胞

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

表达 P 物质及其受体,通过自分泌的形式调节生物功能,通过 NF- κ B 转录因子表达 NKR-1,并在 IL-1 β 作用下,增加 NKR-1 在基因和蛋白水平的表达^[11]。P 物质与炎性细胞因子在创面炎性反应期可以相互调节。巨噬细胞在创面愈合的过程中发挥了抗原呈递和吞噬功能。在 P 物质作用下,肺泡巨噬细胞可明显增加吞噬作用和 TNF 含量,提高在组织中的抗感染能力^[12]。P 物质还能在浓度依赖模式下(0.3 ~ 1.0 μ mol/L),刺激单核细胞和巨噬细胞分泌 IL-1、IL-6、TNF- α ^[13]。

2.3 P 物质和淋巴细胞、肥大细胞

组织损伤后 14 d 左右, T 淋巴细胞明显聚集在损伤区,对组织重建发挥重要作用。T 淋巴细胞不仅有免疫功能,还可生成趋化因子,调节其他炎性细胞^[6]。P 物质是人淋巴细胞的趋化因子,能促进外周淋巴结中淋巴细胞游走和淋巴液流动,提高巨噬细胞炎性蛋白 1b(MIP-1b)的表达^[11]。人 T 淋巴细胞表达 P 物质的特异性 NKR-1。在含有受体基因的人 T 淋巴细胞株中, P 物质可增强 T 淋巴细胞在基因和蛋白水平上表达 MIP-1b,促进巨噬细胞向损伤区域迁移^[14]。

在人类皮肤中,肥大细胞与含有 P 物质的神经末梢紧密联系。P 物质可诱导肥大细胞脱颗粒释放组胺,使创面局部出现水肿、增加血管通透性^[1,15]。有学者利用反转录-聚合酶链反应,在人皮肤来源的肥大细胞上量化检测到 NKR-1 和 NKR-2 受体^[16]。P 物质可通过作用于肥大细胞膜 NKR 促进组胺释放。

2.4 P 物质和血小板

血小板参与了创面损伤血管内血栓的形成,以抵御细菌及异物侵入、减少早期出血。血小板释放的血小板源性生长因子是创面愈合启动的重要因素。研究证实, P 物质可通过调节血小板内钙的代谢改变钙离子浓度,刺激血小板聚集活化和形态改变,进而形成血栓,启动创面早期愈合机制^[4]。

3 P 物质和创面修复细胞

在创面愈合过程中, P 物质不仅参与了对角质形成细胞、内皮细胞、成纤维细胞的调控,还能促进修复细胞分泌神经生长因子(NGF)。有报道, NGF 可促进创面血管新生^[17]、加快上皮生成速度、促进损伤神经末梢再生^[18]。

3.1 P 物质和角质形成细胞

在创面愈合过程中,周围神经末梢释放的 P 物

质可以通过增加局部表皮生长因子及其受体的基因表达,加快创面愈合速度^[19]。同时直接诱导人或鼠角质形成细胞表达 NGF mRNA,增强其分泌,从而促进创面愈合中表浅神经的稳定和再生,并间接促进创面愈合^[20]。

3.2 P 物质和内皮细胞

感觉神经末梢所释放的 P 物质可诱导毛细血管内皮细胞环绕,减少毛细血管渗漏,同时促进内皮细胞分泌的细胞介质表达^[21]。给予外源性 P 物质(10 nmol/L)能促进内皮细胞增生,增加血管在组织中分布的密度^[22]。

组织损伤后由新生感觉神经末梢支配的组织释放 P 物质,可刺激人类皮肤毛细血管内皮细胞分泌 NGF。离体研究证实,毛细血管内皮细胞在 P 物质的作用下, NGF mRNA 的表达增高^[21]。提示 P 物质可通过 NGF 途径与创面修复细胞之间相互作用,共同促进创面中损伤组织修复和神经再生。

3.3 P 物质和成纤维细胞

成纤维细胞作为真皮层中的主要细胞,在创面修复过程中参与肉芽生成。在跟腱修复过程中,外源性 P 物质可刺激成纤维细胞增生以及血管发生和胶原合成,抑制成纤维细胞凋亡,明显加快损伤组织愈合过程^[23,24]。研究表明,在非刺激条件下,人真皮内成纤维细胞表达一定量的 P 物质前体:前速激肽原 A^[25]。运用外源性 P 物质后 1 ~ 3 h,可观测到成纤维细胞内 P 物质肽段和其明显的基因表达。

目前认为转化生长因子 β (TGF- β)在上皮再生和维持神经系统的稳定中发挥重要作用。P 物质可促进体外培养的成纤维细胞中 TGF- β 及其 TGF 受体-1、2 的基因表达,伴随不同浓度的 P 物质刺激,基因表达量亦不相同^[26]。

P 物质作为一种神经肽类递质,在创伤愈合的炎性反应、组织细胞增殖和修复重建等各个阶段均发挥重要的调控作用。它与创伤修复和炎性细胞及细胞因子之间,存在着错综复杂的关系。了解 P 物质参与创面愈合的微观机制,将使通过改善神经功能促进创面愈合成为可能,为临床治疗提供新的途径。

参考文献

- [1] O'Connor TM, O'Connell J, O'Brien DI, et al. The role of substance P in inflammatory disease. *J Cell Physiol*, 2004, 201(2):167-180.
- [2] Kawana S, Liang Z, Nagano M, et al. Role of substance P in stress-derived degranulation of dermal mast cells in mice. *J Dermatol Sci*, 2006, 42(1):47-54.

- [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)×