

烧伤创面愈合的信号转导机制

罗向东

Signal transduction mechanism in burn wound healing LUO Xiang-dong. Institute of Burn Research, Southwest Hospital, State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, the Third Military Medical University, Chongqing 400038, P. R. China

【Abstract】 After 50 years of development in science of burns care in China, we have basically solved coverage of deep wounds of burn trauma, as well as role of multiple growth factors and stem cell in wound healing, making great contribution to improving the treatment of patients with large area of deep burns. Surgeons are paying close attention to problems of wound healing, especially in the fields of scarless healing and rehabilitation. To solve these problems, we need to do further investigation on multiple growth factors as well as proliferation/differentiation of stem cells in regulation of cell growth and differentiation in wound healing. Therefore, we are facing a even more serious challenge.

【Key words】 Burns; Adaptor proteins, signal transducing; Wound healing

【关键词】 烧伤; 衔接蛋白质类, 信号转导; 伤口愈合

生物体内的各种组织细胞数量是保持相对稳定的,稳定的维持有赖于各类细胞受控制地分裂、分化和死亡。创伤后受损伤组织细胞的大量死亡以及释放出的信号导致细胞间平衡破坏,这种平衡关系将通过细胞的分裂、分化和程序性死亡作重新调整,直到组织完全愈合后,重新建立新的平衡关系。细胞间的信号交换、跨膜传导和细胞内信号转导,是实现组织创伤愈合全过程的物质基础和自动控制体系。细胞分裂增殖有赖于细胞周期的循环,细胞周期的控制又是在细胞外部信号的影响下,通过细胞内部的细胞周期依存性激酶抑制因子和细胞周期蛋白的合成与降解,调节细胞周期蛋白依存性激酶的活性来实现的。细胞的分化则是细胞在外部信号的影响下,通过内部信号转导,调节相应基因的活性,是细胞向特定的形态和功能逐渐演化的过程。

在创伤愈合过程中,应关注受控制的死亡方式即细胞凋亡。细胞凋亡是在外部信号的作用下,激活细胞内部的凋亡相关级联信号通路,启动由基因控

制的细胞自主性程序死亡,是创伤愈合过程中的重要途径。

创面愈合指包括皮肤或黏

膜、皮下组织及其深层组织被外来因素(含烧伤等物理化学因素)损伤后的愈合过程。该过程及机制的研究一直是创伤及烧伤研究的重点领域之一。经典的创面愈合理论将其病理生理过程简单概括为炎症反应期、增殖期和重塑期^[1]。创面的存在除了容易诱发局部乃至全身性细菌感染外,较大面积的创面即使没有细菌感染,也可以激活炎症-免疫反应系统,诱发局部甚至全身性的过度炎症反应,导致多内脏功能的障碍,成为最终导致患者死亡的原因。创伤后创面愈合的启动及后续机制,是机体内多种生理和病理过程的综合与叠加,构成了生物体最复杂的过程之一,至今也未被人们完整和客观地认识。

创面愈合过程中涉及诸多基本病理生理过程,如炎症反应、干细胞-组织细胞增殖-迁移与分化、多种组织细胞的重新排列(组织重构)等。这些过程本身未被完全认识以前,对创面愈合机制的了解非常有限。最近 20 年,则有了一些重要的发现。

1 生长因子

20 世纪 90 年代中期,随着分子生物学技术的进步,各种重组的生长因子被广泛克隆和表达,多种生长因子被用于促进创面愈合,在临床和研究领域形成了一个生长因子的热潮^[2-3]。

生长因子来源于细胞的自分泌或旁分泌,它们与激素、化学信号、细胞骨架体系及细胞外基质等因素协同作用,影响着细胞的增殖、分化或凋亡。多种生长因子介导的信号在细胞内转导形成了功能重叠、协同或是相互拮抗的网状体系。许多因子参与了细胞增殖分化的调节,包括表皮生长因子、血小板源性生长因子、碱性成纤维细胞生长因子、血管内皮生长因子、转化生长因子 β_1 、肝细胞生长因子、神经生长因子等^[4]。绝大多数的生长因子,是通过与酶耦联受体结合进行跨膜信号传递的。酶耦联受体是一类主要的细胞表面受体,通过受体和生长因子激活细胞外信号蛋白的反应,来调节动物组织内细胞的生长、增殖、分化和存活。大部分生长因子作为局



基金项目:国家自然科学基金(30730093)

作者单位:400038 重庆,第三军医大学西南医院全军烧伤研究所,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室

部的媒介分子,只需非常低的浓度(大约 $10^{-11} \sim 10^{-9}$ mmol/L)便可启动。受体对于生长因子的反应特别慢(大约几小时),需要许多细胞内信号转导步骤,最终导致基因表达的变化。

2 组织干细胞

干细胞被认为是组织修复的重要细胞成分。到目前为止,多种组织干细胞被用于促进创面愈合相关理论研究,如表皮干细胞、骨髓间充质干细胞和脂肪干细胞等。任何组织来源的干细胞用于创面愈合,主要问题均是如何控制其增殖与分化。这个问题是细胞生物学的基本问题,也是最难的科学问题,至今还无法解决。因此,相关研究还处于理论探索阶段,离实际应用还有很长的距离。

影响干细胞增殖与分化的胞外/胞内分子有很多种类,由于篇幅所限,只能介绍表皮干细胞上介导增殖与分化信号的重要桥梁分子——整合素超家族。表皮细胞持续表达多种细胞外基质受体即整合素,包括 $\alpha 2\beta 1$ 整合素(胶原蛋白受体)、 $\alpha 3\beta 1$ 和 $\alpha 6\beta 4$ 整合素(层黏连蛋白受体)、 $\alpha v\beta 5$ 整合素(玻璃黏附蛋白受体)等。整合素与表皮干细胞的黏附、增殖、分化密切相关。在创伤发生时,胞外信息通过 $\alpha 5\beta 1$ 、 $\alpha v\beta 5$ 和 $\alpha v\beta 6$ 整合素传递给表皮干细胞,触发跨膜信号传导,调控基因表达。这一过程不仅可以改变表皮干细胞分裂方式,也可以激活多潜能性,使其分裂产生一种或者多种定向祖细胞,适应组织修复的需要。因此 $\alpha 5\beta 1$ 、 $\alpha v\beta 5$ 和 $\alpha v\beta 6$ 也被称为创伤愈合过程中的应急受体。 $\beta 1$ 整合素同其配体相互作用后,激活丝裂原活化蛋白激酶信号通路,调节干细胞分化方式^[5]。

在未来一段时间内,干细胞研究还将是创面愈合研究的重要内容,但是要使干细胞在临床使用还有很长的路要走,这主要取决于我们对干细胞分化及增殖机制的认识程度。创面愈合过程中,表皮细胞-成纤维细胞-血管内皮细胞之间的相互作用及其增殖-迁移-分化动力学,是需要我们去深入认识的关键问题之一^[6-7]。我们追求的目标是,让成纤维细胞随时间而变化的增殖动力学与表皮干细胞的增殖-迁移-分化能力相匹配,实现创面高效率的无增生瘢痕愈合。同时,我们也希望在创面愈合的过程中恢复皮肤的生理功能即毛囊与汗腺的再生。

3 Wnt/ β 连环蛋白信号

Wnt 蛋白通过自分泌或旁分泌作用,与位于细

胞膜上的受体相结合,激活细胞内信号通路,调节靶基因的表达,对细胞的增殖、分化、迁移、极性和凋亡均起到重要的作用。 β 连环蛋白是 Wnt 信号的主要下游效应分子之一,是连接钙黏蛋白和肌动蛋白的一种细胞骨架蛋白。 β 连环蛋白在表皮干细胞中呈低水平,当表皮干细胞进入分化状态时,胞内 β 连环蛋白在核内积聚,浓度上调。高度激活 β 连环蛋白可导致表皮干细胞向毛发分化,而不激活或者低度激活 β 连环蛋白,则促进其分化成为皮脂腺或角质形成细胞。

4 Notch-Delta 信号

近年来的研究显示,Notch-Delta 信号在表皮细胞生长和分化中具有直接作用。表皮干细胞胞膜表面的跨膜受体 Delta 与周围细胞表面的 Notch 受体结合后,可以调节干细胞,维持已分化干细胞和未分化干细胞之间的平衡。实验证明,表皮干细胞高表达 Delta1 有 3 种作用:(1)抑制 Notch 信号通路,维持干细胞的自我增殖能力,抑制分化;(2)可增加簇内干细胞的内聚性(黏附性),减少邻近细胞的混合;(3)簇边缘的干细胞表达 Delta1 减少,对 Notch 信号通路的抑制减弱,与 Notch 结合后,促进干细胞分化为短暂扩充细胞。

综上所述,创面愈合相关细胞间的信号协调机制,将是我们在未来很长时间内极为关注的问题,这些机制也影响着干细胞在创面愈合过程中其生物学作用的发挥。

参考文献

- [1] Kirsner RS, Eaglstein WH. The wound healing process. *Dermatol Clin*, 1993, 11(4):629-640.
- [2] 戴方平,葛绳德. 生长因子对猪深 II 度烧伤创面愈合的协同作用. *基础医学与临床*, 1994, 14(4):265-269.
- [3] 郑景熙,王素华,郭琳琅,等. bFGF 促进火器伤创面愈合及其影响因素. *中华创伤杂志*, 1995, 11(2):101-103.
- [4] 李静,赵树铭. 血小板释放的生长因子与组织皮肤创伤愈合的关系. *重庆医学*, 2007, 36(21):2157-2159.
- [5] Zhu AJ, Hasse I, Watt FM. Signaling via beta1 integrins and mitogen-activated protein kinase determines human epidermal stem cell fate in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(12): 6728-6733.
- [6] Garner WL. Epidermal regulation of dermal fibroblast activity. *Plast Reconstr Surg*, 1998, 102(1):135-139.
- [7] Lim IJ, Phan TT, Bay BH. et al. Fibroblasts cocultured with keloid keratinocytes: normal fibroblasts secrete collagen in a keloidlike manner. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2002, 283(1): 212-222.

(收稿日期:2008-06-17)

(本文编辑:王旭)