

DETC 在创面愈合过程中对炎症反应的调控作用及机制研究进展

陈成 胡晓红 梁光萍 贺伟峰

【摘要】 创面修复过程中的炎症反应对创面愈合既有促进作用也有抑制作用。适度的炎症反应有助于免疫防御的启动和各种生长因子的产生,过度的炎症反应则会导致瘢痕组织过度增生及机体的组织损伤。树突状表皮 T 淋巴细胞 (DETC) 起源于小鼠的胸腺后定植于表皮并特异性地表达 $V\gamma 3V\delta 1$ T 淋巴细胞受体 (TCR)。其在创面愈合过程中不仅可以通过释放各种趋化因子和促炎因子扩大炎症反应,还有可能通过抗炎介质缓解机体的过度炎症反应从而促进创面愈合。

【关键词】 树突状表皮 T 淋巴细胞; 创面愈合; 炎症反应; 细胞因子

Research advances in the regulatory impact of DETC on inflammatory stage in wound healing and mechanism thereof Chen Cheng, Hu Xiaohong, Liang Guangping, He Weifeng. State Key Laboratory of Trauma, Burns, and Combined Injury, Institute of Burn Research, the First Affiliated Hospital of Army Medical University (the Third Military Medical University), Chongqing Key Laboratory for Disease Proteomics, Chongqing 400038, China
Corresponding authors: He Weifeng, Email: hewEIFeng7412@aliyun.com

【Abstract】 Inflammatory response can not only promote but also inhibit wound healing. Moderate inflammatory response is beneficial to the initiation of an immune response and the production of various growth factors. However, excessive inflammatory response will lead to hyperplastic scars and tissue injury in the body. Dendritic epidermal T lymphocytes (DETCs), which specifically express the $V\gamma 3\delta 1$ TCR, are originated from the thymus of mice and then colonized on the epidermis. In the process of wound healing, DETCs can not only exacerbate the inflammatory response by releasing various chemokines and pro-inflammatory factors, but also alleviate the excessive inflammatory response of the body through anti-inflammatory mediators to promote wound healing.

【Key words】 DETC; Wound healing; Inflammatory reaction; Cytokine

上皮内淋巴细胞 (intraepithelial lymphocytes, IEL) 是构成皮肤黏膜免疫系统的重要组成部分,其中包含了大量的 $\gamma\delta T$ 细胞^[2]。树突状表皮 T 淋巴细胞 (dendritic epidermal T lymphocytes, DETC) 作为 $\gamma\delta T$ 细胞家族的一员,是小鼠表皮内最重要的 T 细胞 (占 CD3 阳性 T 细胞的 95% 以上)^[3],它们特异性地表达 $V\gamma 3V\delta 1$ (Garman 命名体系) (根据 Tonegawa 命名体系又称 $V\gamma 5V\delta 1$) T 淋巴细胞受体 (T lymphocyte receptor, TCR)^[4-5],并与角质形成细胞、朗格汉斯细胞共同构成抵御外界各种伤害的重要屏障^[6]。近年来,人们发现 DETC 可以通过分泌角质细胞生长因子 (keratinocyte

growth factor, KGF) 促进再上皮化从而在创面修复过程中发挥重要作用^[7-8]。然而创面愈合不止涉及再上皮化,还包括以炎症细胞浸润和迁移为特征的炎症阶段、以胶原沉积和血管生成为主的增殖阶段和涉及炎症消退和瘢痕成熟的重塑阶段^[9]。其中,炎症反应作为创面修复的始动环节,可以为创面招募包括中性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞在内的各种炎症细胞。这些炎症细胞分泌相应的炎症因子和细胞因子参与创面组织修复及重塑的全过程,并在其中发挥重要作用。尽管炎症是创面愈合过程中必不可少的关键环节,但过度的炎症反应会使创面发展为迁延不愈的慢性溃疡^[10]。DETC 在激活后可产生多种趋化因子和炎症因子抵御病原体并趋化各种炎症细胞扩大炎症反应。另外,在炎症反应后期,DETC 似乎也能抑制创面炎症细胞从而调节过度炎症反应带来的损伤。本文就 DETC 在创面修复过程中对炎症反应的调控作一介绍。

一、DETC 的发育与激活

DETC 即分布于表皮内的树突状的 $\gamma\delta T$ 淋巴细胞,小

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2020.06.011

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (31872742); 军队医学科技青年培育计划 (20QNPY024)

作者单位: 400038 重庆,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 重庆市疾病蛋白质组学重点实验室

通信作者: 贺伟峰, Email: hewEIFeng7412@aliyun.com

鼠的 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞根据 TCR 的不同分为 $V\gamma 1$ 到 $V\gamma 7$ T 淋巴细胞 7 个亚群,而 DETC 是特异地表达 $V\gamma 3\delta 1$ TCR 的 $\gamma\delta$ T 细胞亚群^[1]。其来源于胸腺前体细胞并在胚胎期迁移至表皮并在此定殖。在 DETC 发育过程中,TCR 和白细胞介素(IL)-15 可为其长期存活提供必要的刺激^[11],在静息状态下,DETC 表现为部分激活,可持续低水平表达各种趋化因子、炎症细胞因子和包括 KGF、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor-1, IGF-1)在内的生长因子,使其在维持表皮组织稳态中发挥重要作用^[12]。当皮肤受到损伤后,受损角质细胞表达的未知抗原可与 DETC 上的 TCR 受体结合启动 DETC 进入半激活状态^[13]。而 JAML-CAR、NKG2D-H60c 等共刺激分子则进一步促使 DETC 完全激活^[14-15],使之由树突状变为圆形。与小鼠不同的是,在人体内, $\gamma\delta$ T 细胞习惯上根据 TCR δ 链划分,主要为 $V\delta^+ 1$ T 淋巴细胞和 $V\delta^+ 2$ T 淋巴细胞两大类,分别主要存在于人体的皮肤和外周血中。其中, $V\delta^+ 1$ T 淋巴细胞因其不具备树突状结构并且主要存在于真皮,因此不能称为树突状表皮内 T 淋巴细胞。但因为其与小鼠表皮内的 DETC 在功能上具有相似性,例如分泌 IGF-1 促进创面愈合、对肿瘤细胞产生细胞毒作用,常将其认为是人体内与小鼠 DETC 相对应的 $\gamma\delta$ T 细胞^[16-18]。

二、炎症反应对创面愈合的影响

创面愈合过程的炎症反应具有双重作用。在炎症反应初期,中性粒细胞和巨噬细胞迅速浸润到损伤组织部位并吞噬入侵病原微生物和坏死组织细胞碎片并释放大量抗菌活性物质抵御外来病原微生物的入侵以预防创伤后感染^[19-20]。随后, M1 型极化为 M2 型巨噬细胞并产生转化生长因子- β 、转化生长因子- α 、碱性成纤维细胞生长因子、血小板衍生生长因子等各种生长因子促进血管生成和细胞增殖以启动组织修复^[20-21]。然而,炎症反应却是组织病理性修复-瘢痕形成的必要前提。胎儿的伤口修复缺乏典型的炎症反应,几乎无疤痕再生^[22],但在胎儿伤口发炎时,疤痕的形成会加速^[23],也有研究表明炎症反应中的淋巴细胞对疤痕形成有一定影响^[24]。另外,各种炎症细胞释放的包括基质金属蛋白酶在内的蛋白酶可以水解促修复的介质来延缓创面愈合^[25],以中性粒细胞为主所产生的大量活性氧和蛋白酶可直接损伤宿主细胞造成进一步损伤^[10,26]。创面 $CD4^+ \alpha\beta$ T 细胞主要由 Treg 细胞组成(占 70%)并致力于创面的炎症消退和组织重塑^[27]。 $CD8^+$ T 细胞则因其细胞毒作用则延迟创面愈合^[28]。

三、DETC 调节普通创面炎症

不同于上述免疫细胞,DETC 常驻于表皮组织,主要通过局部增殖进行自我更新,并不依赖于骨髓来源的前体细胞补充^[1]。它们在损伤后的第一时间即可直接识别相关抗原,从而充当炎症反应发生的引发者。而通过对巨噬细胞和 $\alpha\beta$ T 细胞的趋化,DETC 可间接诱导创面愈合的炎症期向增殖期转变,最终达到促进创面愈合的目的。虽然目前关于 DETC 对创面愈合作用的研究多集中于再上皮化,对炎症阶段调控的研究尚不全面,但多项研究表明 DETC 具有强大的免疫调节功能,其可以抵抗皮肤感染但它也是导致炎症性皮肤病、

病、皮肤移植排斥反应等不可或缺的原因^[29-31]。目前已证实 DETC 对创面愈合炎症阶段调节方式包括趋化因子、炎症因子、透明质酸和 NO,而这些调节方式所涉及的信号通路以及其他潜在的调节方式还有待探讨。

(一) 趋化因子

DETC 在激活后能大量表达包括巨噬细胞炎症蛋白-1 α 、巨噬细胞炎症蛋白-1 β 、T 细胞激活性低分泌因子和淋巴细胞趋化因子等趋化因子,参与诱导炎症细胞的迁移。其中,CCL3、CCL4 和 CCL5 属于 CC 类趋化因子,主要参与巨噬细胞的趋化,也可参与 T 细胞和其他免疫细胞的诱导。XCL1 则属于 XC 趋化因子类,是 DETC 产生的促迁移能力最强也是最多的趋化因子,可与 $CD8^+ \alpha\beta$ T 细胞上的 XCR1 受体结合,诱导 $CD8^+ \alpha\beta$ T 细胞向创面迁移,但对中性粒细胞和巨噬细胞无趋化活性^[32]。

(二) 炎症因子

除趋化其他炎症细胞外,DETC 也可直接产生促炎症细胞因子扩大炎症。早在 1993 年, Mastue 等^[33]就检测到 DETC 能产生 IL-1 β 、IL-2、IL-3、IL-6、IL-13、GM-CSF、TNF- α 、IFN- γ 在内的多种促炎症细胞因子,以及 IL-4、IL-10、TGF- β 等抑炎症细胞因子。在促炎症细胞因子中,IL-6 可通过 IL-6-STAT3-Skint 通路提高角质细胞的增殖和迁移能力^[4]。另外,IL-17A 与角质细胞和朗格汉斯细胞来源的 IL-1 β 、IL-23 组成的 IL-1 β /IL-23-IL-17A 轴在扩大炎症反应方面的作用广受关注^[34]。DETC 作为损伤早期表皮 IL-17A 的重要来源,可在 IL-1 β 、IL-23 刺激下进一步增加 IL-17 的表达^[35-36]。同时 $V\gamma 4$ 产生的 IL-17A 又能刺激 IL-1 β 、IL-23 表达从而形成正反馈环路,间接促进 DETC 产生 IL-17A^[37]。然而,有研究者发现低剂量的 IL-17A 促进伤口愈合,而高剂量的 IL-17A 作用却相反^[36-37]。这可能是因为 DETC 产生的 IL-17A 不仅能诱导角质细胞产生 β 防御素 3、S100A8 以及 Reg III γ 等抗菌肽抵御病原体的入侵^[38],还能适度地促进炎症反应促进伤口愈合。而高剂量的 IL-17A 造成过度炎症反应阻碍伤口愈合。

(三) 透明质酸

炎症细胞向损伤部位的迁移离不开细胞外基质的协助,而细胞外基质中的透明质酸因其本身的化学性质以及与其相应炎症细胞表面受体(CD44、ICAM-1、RHAMM)结合的能力,成为促进炎症细胞迁移的重要成分^[39]。Jameson 等^[40]用打孔伤小鼠模型证明 DETC 具有促进巨噬细胞迁移作用,这主要与 DETC 介导分泌的透明质酸有关。DETC 分泌的 KGF-1/FGF-7 和 KGF-2/FGF-10 可与角质细胞表面的 FGFR2 III b 受体结合,增加透明质酸合成酶 2 和透明质酸合成酶 3 的表达从而促进透明质酸的产生^[8,40]。另一方面,DETC 本身也有产生透明质酸的能力,但这些透明质酸对中性粒细胞迁移的影响不大,可能其他中性粒细胞趋化因子掩盖了它们的作用。另外,透明质酸还能促进 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-8 的产生,并诱导内皮细胞和树突状细胞产生趋化因子^[41]。然而,透明质酸也可通过与 TSG-6/ $\alpha 1$ 复合体结合,

促进 $\text{I}\alpha\text{I}$ 对基质金属蛋白酶和其他蛋白酶的激活来降解细胞外基质中的炎症介质,从而阻止炎症细胞产生的自由基对组织的损害^[42]。

(四) 一氧化氮(NO)

NO 在创面愈合的各个方面都很重要,不仅能促进再上皮形成、伤口闭合和胶原蛋白沉积,也有助于炎症细胞如中性粒细胞和巨噬细胞的募集^[43]。巨噬细胞作为 NO 产生的重要来源,主要通过合成诱导型一氧化氮合酶来催化 L-精氨酸产生 NO。DETC 则可增强巨噬细胞 NO 的产生,这使得创面 IL-1 β 、巨噬细胞炎症蛋白-1 α 和粒细胞集落刺激因子等炎症因子的水平增加,但单核细胞趋化蛋白的水平降低^[44]。

(五) 其他潜在调节方式

除促进创面愈合的作用外,DETC 也可在其他疾病中发挥免疫调节作用,此外,作为 $\gamma\delta$ 家族的一员,DETC 与其他 $\gamma\delta\text{T}$ 细胞的功能有许多相似之处,这其中涉及到的相关分子机制也许能为探讨 DETC 对创面愈合过程中炎症反应的调节方式提供方向。

1. 胸腺肽 $\beta 4$: 类似于 NO,胸腺肽 $\beta 4$ 创面愈合多个过程中均能发挥相应作用,如促进血管生成、胶原沉积、再上皮化以及抵抗炎症反应等,目前已被广泛应用于皮肤创面的临床治疗^[45]。T $\beta 4$ 的抗炎作用主要体现在可抑制中性粒细胞的聚集,以及通过促进自噬和抑制多种促炎因子如 TNF- α 的表达来减轻炎症反应^[46],此外,其也能通过抗凋亡作用和抑制活性氧的产生来减轻组织损伤^[45]。既往研究表明 T $\beta 4$ 主要存在于创面聚集的血小板中,但有研究者在皮肤炎症模型中了解到 DETC 在静止期和激活期也能表达 T $\beta 4$, T $\beta 4$ 由局限于淋巴组织的剪接异构体 (splice-variant limited to lymphoid tissue, LT $\beta 4$) 和广泛存在的肌动蛋白结合蛋白 (ubiquitous actin-binding protein, UT $\beta 4$) 两种成分组成,其中,LT $\beta 4$ 在 DETC 激活后水平和抑制炎症的作用高于 UT $\beta 4$,提示 LT $\beta 4$ 在缓解炎症反应中占主导地位^[47]。因此,DETC 是否会在创面愈合过程中释放 T $\beta 4$ 从而促进炎症期向增殖期的转变值得探讨。

2. 细胞毒作用:在感染李斯特菌的小鼠模型中,终末分化的巨噬细胞会激活外周 $\gamma\delta\text{T}$ 细胞,使之对巨噬细胞产生细胞毒作用促进其凋亡从而调节免疫反应,减轻组织损伤^[48]。DETC 也能通过穿孔素和颗粒酶等细胞毒作用直接杀死肿瘤细胞^[29],也能够通过该途径清除创面终末分化的巨噬细胞来抑制炎症反应。

四、DETC 调节烧伤创面炎症

烧伤因其独特的热损伤和体液大量丢失与其他皮肤损伤有所不同。热损伤导致的创面损伤加重和烧伤毒素的产生可进一步加重创面愈合的局部和全身免疫反应,烧伤小鼠创面的炎症细胞和炎性细胞因子的浸润高于非烧伤创面^[44,49-50],DETC 对烧伤创面的调节作用也与普通创面略有区别。

(一) T 淋巴细胞

如前所述,DETC 是诱导 $\alpha\beta\text{T}$ 细胞至创面的重要因素^[32],

但不同类型创面 T 细胞的浸润情况仍有所不同。普通创面浸润的 T 细胞以 $\gamma\delta\text{T}$ 细胞为主,而烧伤创面则以 $\alpha\beta\text{T}$ 细胞为主^[51]。在烧伤创面中,DETC 表达的 CD69、TLR2、TLR4 和 TLR9 增加,提示烧伤创面可通过线粒体损伤相关分子模式(DAMPs) 激活 DETC^[51-52]。与之相反的是, $\alpha\beta\text{T}$ 细胞 TLR 和 CD69 等激活相关分子表达下降,这可能与烧伤相较其他损伤产生更多的 NO^[53],而 NO 与抑制 T 细胞增殖和其他功能有关^[54]。DETC 又有助于创面 NO 的产生,这进一步加强了对 T 细胞的抑制^[44]。

(二) 巨噬细胞

与上述得到的 DETC 可诱导巨噬细胞在创面浸润的实验结果相反,Rani 等^[50] 观察到烧伤的野生型小鼠创面的巨噬细胞和髓样抑制细胞低于 $\delta\text{TCR-/-}$ 小鼠,其中,髓样抑制细胞可由烧伤早期的巨噬细胞转化而来,主要发挥免疫抑制功能。二者结果的差异部分原因可能是二者的损伤模型不同,烧伤创面可能促使 DETC 抑制巨噬细胞的募集或使其诱导巨噬细胞向髓样抑制细胞转化。同为烧伤模型,Daniel 等^[49] 实验结果也与 Rani 相反,这可能是二者取样方式的差异导致的。Rani 从皮肤全层获取的细胞包括来自外周血的浸润细胞和皮肤中固有的常驻细胞,而 Daniel 从创面皮肤下海绵获取的细胞只涉及浸润细胞,这提示 DETC 可能对烧伤后皮肤中的浸润炎症细胞和常驻炎症细胞存在差异性调节,虽然可以趋化浸润细胞,但也可以抑制创面中的常驻细胞发挥及时终止炎症反应的作用。(图 1)

五、展望

创面的修复一直以来都是困扰医学界的难题。在创面愈合过程中炎症反应的不足会导致创面发生感染、转变为迁延不愈的慢性炎症。而过度的炎症反应则会导致瘢痕组织过度增生从而影响愈合后组织的形态与功能。甚至一些严重烧伤和创伤患者的死亡原因一定程度上也可以归因于免疫系统的调节紊乱。DETC 在创面愈合的炎症阶段发挥启动和扩大炎症反应的作用,然而,在发生某些感染和炎症性皮肤病的情况下,DETC 也可以抑制炎症反应。这提示其对炎症反应可能存在差异性的调控,也许 DETC 在创面愈合过程中可及时终止炎症反应。尽管具体机制还有待研究,但 DETC 对再上皮化的影响以及对炎症反应的调控表明了其在创面愈合和重度烧伤和创伤患者的救治方面具有广阔的应用前景。

参 考 文 献

- 1 Gentek R, Ghigo C, Hoeffel G, et al. Epidermal $\gamma\delta$ T cells originate from yolk sac hematopoiesis and clonally self-renew in the adult[J]. J Exp Med, 2018, 215(12):2994-3005.
- 2 Hoytema van Konijnenburg DP, Mucida D. Intraepithelial lymphocytes[J]. Curr Biol, 2017, 27(15):R737-R739.
- 3 Ramirez K, Witherden DA, Havran WL. All hands on DE(T)C: Epithelial-resident $\gamma\delta$ T cells respond to tissue injury[J]. Cell Immunol, 2015, 296(1):57-61.
- 4 Keyes BE, Liu S, Asare A, et al. Impaired epidermal to dendritic T cell

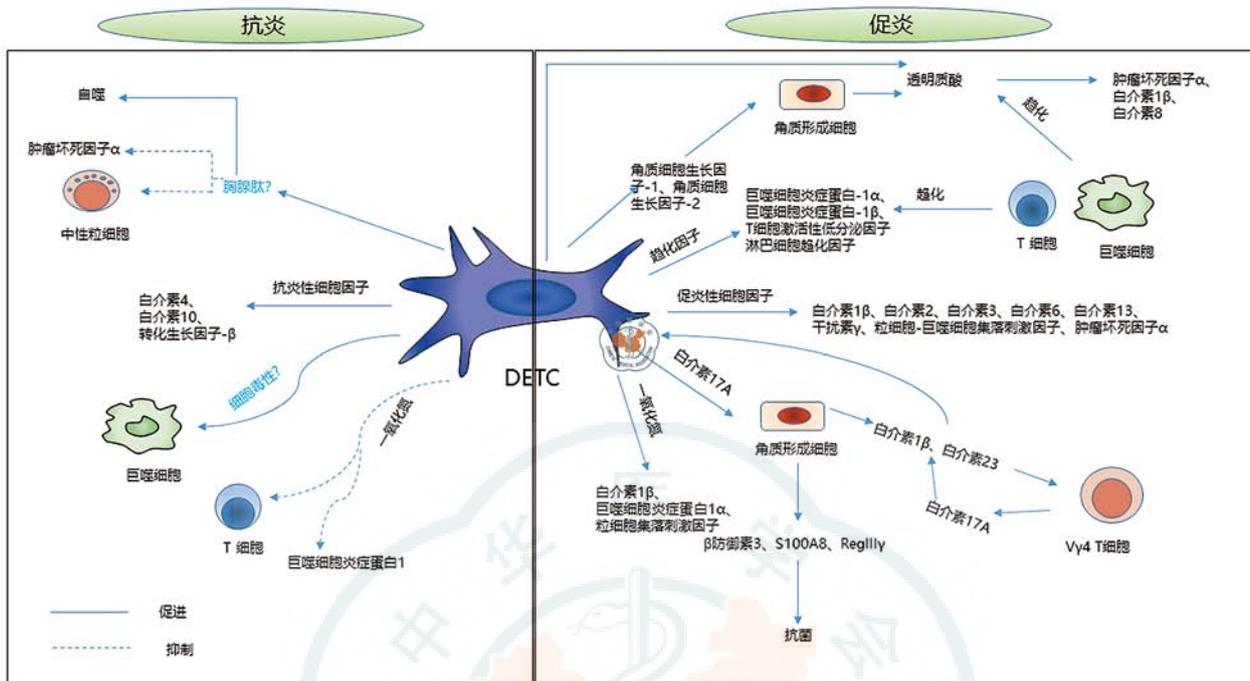


图 1 DETC 对创面愈合炎症反应的调控机制

signaling slows wound repair in aged skin[J]. Cell, 2016, 167(5):1323-1338.e14.

5 Chodaczek G, Toporkiewicz M, Zal MA, et al. Epidermal T cell dendrites serve as conduits for bidirectional trafficking of granular cargo[J]. 2018, 9:1430.

6 Takashima A, Bergstresser PR. Cytokine-mediated communication by keratinocytes and Langerhans cells with dendritic epidermal T cells[J]. Semin Immunol, 1996, 8(6):333-339.

7 Havran WL, Jameson JM. Epidermal T cells and wound healing[J]. J Immunol, 2010, 184(10):5423-5428.

8 Jameson J, Ugarte K, Chen N, et al. A role for skin gammadelta T cells in wound repair[J]. Science, 2002, 296(5568):747-749.

9 Sorg H, Tilkorn DJ, Hager S, et al. Skin wound healing: an update on the current knowledge and concepts[J]. Eur Surg Res, 2017, 58(1-2):81-94.

10 Martin P, Nunan R. Cellular and molecular mechanisms of repair in acute and chronic wound healing[J]. Br J Dermatol, 2015, 173(2):370-378.

11 Xiong N, Raulet DH. Development and selection of gammadelta T cells[J]. Immunol Rev, 2007, 215:15-31.

12 Boismenu R, Havran WL. Intraepithelial gamma delta T cells exposed by functional genomics[J]. Genome Biol, 2001, 2(11): REVIEWS1031.

13 Komori HK, Witherden DA, Kelly R, et al. Cutting edge: dendritic epidermal $\gamma\delta$ T cell ligands are rapidly and locally expressed by keratinocytes following cutaneous wounding[J]. J Immunol, 2012, 188(7):2972-2976.

14 Witherden DA, Verdino P, Rieder SE, et al. The junctional adhesion molecule JAML is a costimulatory receptor for epithelial gammadelta T cell activation[J]. Science, 2010, 329(5996):1205-1210.

15 Yoshida S, Mohamed RH, Kajikawa M, et al. Involvement of an NKG2D ligand H60c in epidermal dendritic T cell-mediated wound repair[J]. J Immunol, 2012, 188(8):3972-3979.

16 Sutoh Y, Mohamed RH, Kasahara M. Origin and evolution of dendritic epidermal T cells[J]. Front Immunol, 2018, 9:1059.

17 Toulon A, Breton L, Taylor KR, et al. A role for human skin-resident T cells in wound healing[J]. J Exp Med, 2009, 206(4):743-750.

18 Marshall AS, Silva JR, Bannerman CA, et al. Skin-Resident $\gamma\delta$ T cells exhibit site-specific morphology and activation states[J]. J Immunol Res, 2019, 2019:9020234.

19 Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria[J]. Science, 2004, 303(5663):1532-1535.

20 Wynn TA, Vannella KM. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis[J]. Immunity, 2016, 44(3):450-462.

21 Vannella KM, Wynn TA. Mechanisms of organ injury and repair by macrophages[J]. Annu Rev Physiol, 2017, 79:593-617.

22 Redd MJ, Cooper L, Wood W, et al. Wound healing and inflammation: embryos reveal the way to perfect repair[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2004, 359(1445):777-784.

23 Moore AL, Marshall CD, Barnes LA, et al. Scarless wound healing: transitioning from fetal research to regenerative healing[J]. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol, 2018, 7(2):10.1002/wdev.309.

24 Gawronska-Kozak B, Bogacki M, Rim JS, et al. Scarless skin repair in immunodeficient mice[J]. Wound Repair Regen, 2006, 14(3):265-276.

25 Parnham A, Bousfield C. The influence of matrix metalloproteases and biofilm on chronic wound healing: a discussion[J]. Br J Community Nurs, 2018, 23 (Sup3):S22-S29.

26 Wilgus TA, Roy S, McDaniel JC. Neutrophils and wound repair: positive actions and negative reactions[J]. Adv Wound Care(New Rochelle), 2013, 2(7):379-388.

27 Nosbaum A, Prevel N, Truong HA, et al. Cutting edge: regulatory T cells facilitate cutaneous wound healing[J]. J Immunol, 2016, 196(5):2010-2014.

28 Davis PA, Corless DJ, Aspinal R, et al. Effect of CD4(+) and CD8(+) cell depletion on wound healing[J]. Br J Surg, 2001, 88(2):298-304.

29 Macleod AS, Havran WL. Functions of skin-resident $\gamma\delta$ T cells[J]. Cell Mol Life Sci, 2011, 68(14):2399-2408.

30 黄华. DETC在皮肤移植免疫排斥反应中作用及机制的初步研究[D]. 重庆:第三军医大学, 2015.

- 31 燕荣帅, 黄华, 刘美希, 等. 小鼠DETCs表型及功能的初步研究[J]. 免疫学杂志, 2015, 31(3):214-217.
- 32 Boismenu R, Feng L, Xia YY, et al. Chemokine expression by intraepithelial gamma delta T cells. Implications for the recruitment of inflammatory cells to damaged epithelia[J]. *J Immunol*, 1996, 157(3):985-992.
- 33 Matsue H, Cruz PD Jr, Bergstresser PR, et al. Profiles of cytokine mRNA expressed by dendritic epidermal T cells in mice[J]. *J Invest Dermatol*, 1993, 101(4):537-542.
- 34 van der Fits L, Mourits S, Voerman JSA, et al. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis[J]. *J Immunol*, 2009, 182(9):5836-5845.
- 35 Sutton CE, Lalor SJ, Sweeney CM, et al. Interleukin-1 and IL-23 induce innate IL-17 production from gammadelta T cells, amplifying Th17 responses and autoimmunity[J]. *Immunity*, 2009, 31(2):331-341.
- 36 Li Y, Wang Y, Zhou L, et al. V γ 4 T cells inhibit the pro-healing functions of dendritic epidermal T cells to delay skin wound closure through IL-17A[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:240.
- 37 Li Y, Wu J, Luo G, et al. Functions of V γ 4 T cells and dendritic epidermal T cells on skin wound healing[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:1099.
- 38 MacLeod AS, Hemmers S, Garijo O, et al. Dendritic epidermal T cells regulate skin antimicrobial barrier function[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(10):4364-4374.
- 39 Neuman MG, Nanau RM, Oruña-Sánchez L, et al. Hyaluronic acid and wound healing[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2015, 18(1):53-60.
- 40 Jameson JM, Cauvi G, Sharp LL, et al. Gammadelta T cell-induced hyaluronan production by epithelial cells regulates inflammation[J]. *J Exp Med*, 2005, 201(8):1269-1279.
- 41 Noble PW. Hyaluronan and its catabolic products in tissue injury and repair[J]. *Matrix Biol*, 2002, 21(1):25-29.
- 42 Litwiniuk M, Krejner A, Speyrer MS, et al. Hyaluronic acid in inflammation and tissue regeneration[J]. *Wounds*, 2016, 28(3):78-88.
- 43 Zhu H, Ka B, Murad F. Nitric oxide accelerates the recovery from burn wounds[J]. *World J Surg*, 2007, 31(4):624-631.
- 44 Oppeltz RF, Rani M, Zhang Q, et al. Gamma delta ($\gamma\delta$) T-cells are critical in the up-regulation of inducible nitric oxide synthase at the burn wound site[J]. *Cytokine*, 2012, 60(2):528-534.
- 45 Kleinman HK, Sosne G. Thymosin β 4 promotes dermal healing[J]. *Vitam Horm*, 2016, 102:251-275.
- 46 Renga G, Oikonomou V, Stincardini C, et al. Thymosin β 4 limits inflammation through autophagy[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2018, 18 (sup1):171-175.
- 47 Girardi M, Sherling MA, Filler RB, et al. Anti-inflammatory effects in the skin of thymosin-beta4 splice-variants[J]. *Immunology*, 2003, 109(1):1-7.
- 48 Egan PJ, Carding SR. Downmodulation of the inflammatory response to bacterial infection by gammadelta T cells cytotoxic for activated macrophages[J]. *J Exp Med*, 2000, 191(12):2145-2158.
- 49 Daniel T, Thobe BM, Chaudry IH, et al. Regulation of the postburn wound inflammatory response by gammadelta T-cells[J]. *Shock*, 2007, 28(3):278-283.
- 50 Rani M, Zhang Q, Schwacha MG. Gamma delta T cells regulate wound myeloid cell activity after burn[J]. *Shock*, 2014, 42(2):133-141.
- 51 Rani M, Zhang Q, Scherer MR, et al. Activated skin $\gamma\delta$ T-cells regulate T-cell infiltration of the wound site after burn[J]. *Innate Immun*, 2015, 21(2):140-150.
- 52 Schwacha MG, Rani M, Zhang Q, et al. Mitochondrial damage-associated molecular patterns activate $\gamma\delta$ T-cells[J]. *Innate Immun*, 2014, 20(3):261-268.
- 53 Rawlingson A, Shendi K, Greenacre SA, et al. Functional significance of inducible nitric oxide synthase induction and protein nitration in the thermally injured cutaneous microvasculature[J]. *Am J Pathol*, 2003, 162(4):1373-1380.
- 54 Siegert S, Huang HY, Yang CY, et al. Fibroblastic reticular cells from lymph nodes attenuate T cell expansion by producing nitric oxide[J]. *PLoS One*, 2011, 6(11):e27618.

(收稿日期:2020-02-29)

(本文编辑:陈媛媛)

陈成, 胡晓红, 梁光萍, 等. DETC 在创面愈合过程中对炎症反应的调控作用及机制研究进展 [J/CD]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2020, 10 (6) :378-382.

中华医学会