

免疫细胞调控创面愈合的研究进展

何秀娟 张金超 刘青武 林 燕 李 萍

摘 要 本文就参与急性和慢性皮肤创面愈合的免疫细胞研究进展进行综述,包括传统的炎性细胞和创面修复细胞的新进展,例如中性粒细胞胞外诱捕网,巨噬细胞表型转化和胞葬功能异常等,增加了适应性免疫细胞(T 细胞、朗格汉斯细胞)的功能,揭示了各种免疫细胞在创面修复中的关键作用。在此基础上可指导临床靶向治疗来促进创面修复。

关键词 创面修复 免疫细胞 研究进展

中图分类号 R261

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.09.004

一、急性创面

创面愈合是个复杂而又有序的病理生理过程,通常分为凝血、炎症、增殖和重塑共 4 个阶段。血小板最先到达创面,启动凝血级联反应防止血液流失,并为后续的细胞浸润提供临时细胞外基质(extracellular matrix, ECM);此外,分泌转化生长因子 $\beta 1$ (fibroblast growth factor - 2, TGF - $\beta 1$) 和血小板衍生生长因子(platelet - derived growth factors, PDGFs)来活化成纤维细胞和间充质细胞以及募集和活化中性粒细胞和巨噬细胞。血小板缺陷与伤口愈合延迟相关,提供自体高浓度血小板血浆(platelet rich plasma, PRP)可促进伤口愈合^[1, 2]。

1. 中性粒细胞:创伤早期中性粒细胞是第一个被募集到受伤组织的免疫细胞,在发生凋亡之前存留约 24h,在杀死微生物和促进伤口愈合方面起着重要作用。中性粒细胞分泌多种抗菌物质:活性氧(reactive oxygen species, ROS),抗菌肽和抗菌蛋白酶,在中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)的帮助下吞噬入侵病原体^[3];中性粒细胞还分泌包括 IL - 17 和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的多种细胞因子和生长因子,这些因子趋化炎性细胞并促进成纤维细胞,角质形成细胞和内皮细胞的增殖^[4]。中性粒细胞完成清除功能后发生凋亡,随后被巨噬细胞清除。C - X - C 基序趋化因子受体 2(C - X - C motif chemokine re-

ceptor 2, CXCR2) 是中性粒细胞趋化性的重要介质,结合伤口部位的角质形成细胞释放的大量趋化因子配体发挥作用,包括 C - X - C 趋化因子配体(C - X - C chemokine ligand, CXCL) - 1、- 5 和 - 8。在伤口愈合的早期阶段, CXCR2 敲除小鼠可干扰中性粒细胞的募集导致伤口愈合延迟,然而也表现出单核细胞浸润时间改变, IL - 1 β 分泌减少,角质形成细胞迁移和增殖减少,因此伤口愈合延迟可能是许多因素复合的结果^[5]。另一项研究发现耗竭小鼠的中性粒细胞加速了伤口闭合和再上皮化,因此中性粒细胞在皮肤修复过程中的作用相对复杂^[6]。

2. 巨噬细胞:单核细胞来源的巨噬细胞已在伤口愈合领域得到广泛研究,被认为是该过程中最重要的免疫细胞。中性粒细胞凋亡过程中释放细胞因子可趋化单核细胞,其在损伤后 5 ~ 6h 开始出现并分化为巨噬细胞,可在伤口部位存留数周。此外大多数组织中定居的巨噬细胞在受伤后增殖,然而小鼠伤口模型证实这些巨噬细胞对伤口愈合时间或组织完整性几乎没有影响,在皮肤伤口愈合中的作用仍然难以捉摸^[7]。

巨噬细胞在整个愈合过程中经历表型变化,这有助于伤口微环境从促炎症转变为促修复状态,最常研究的表型是 M1 型(即经典活化的巨噬细胞)和 M2 型(即选择性活化的巨噬细胞)^[8]。这种 M1 和 M2 分类起源于细胞的体外表征,但最近提出了一种改进的分类系统,将巨噬细胞亚群与激活途径联系起来,例如 M(IFN - γ)、M(IL - 4)等^[9]。然而,目前很难知道哪种途径可以在体内激活巨噬细胞。

巨噬细胞对于正常的伤口愈合至关重要。在初始浸润时,促炎巨噬细胞(M1)去除细胞碎片、受损的基质、微生物和中性粒细胞;分泌 IL - 1、成纤维细胞

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81774312, 81774328, 81804093);北京市自然科学基金资助项目(7184216)

作者单位:100010 首都医科大学附属北京中医医院、北京市中医研究所

通讯作者:李萍,研究员,博士生导师,电子信箱:liping411@126.com.cn

生长因子-2 (fibroblast growth factor-2, FGF-2)、PDGF 和 VEGF 等促炎细胞因子和生长因子,动员更多的免疫细胞,并促进角质形成细胞、成纤维细胞和上皮细胞的增殖。在组织新生阶段,微环境触发巨噬细胞转变为抗炎表型(M2),M2 分泌 TGF- β 1 等抗炎细胞因子促进 ECM 合成和伤口收缩。在最后阶段,抗炎巨噬细胞帮助 ECM 重组和吞噬残留的碎片。Lucas 等^[10]使用组织修复各个阶段巨噬细胞耗竭的小鼠证明了其重要性。早期巨噬细胞耗竭显著减少肉芽组织形成,上皮化受损和减少瘢痕形成。中期阶段巨噬细胞耗竭导致严重出血,而晚期耗竭并未显著影响愈合的结局。此外,抗炎巨噬细胞通过降解 ECM 形成管腔来引导内皮细胞增殖和迁移,并释放 FGF 和胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)等血管生成因子,从而间接促进血管生成^[11]。

3. T 淋巴细胞:T 淋巴细胞(T 细胞)对炎症消退和组织重塑也至关重要。在炎症阶段,巨噬细胞分泌干扰素- γ (interferon gamma, IFN- γ)等趋化因子,吸引 T 细胞到达伤口。IFN- γ 还促进 CD4⁺ T 辅助细胞 1 型(TH1)极化,这有助于伤口最初的促炎微环境。组织定居的 $\gamma\delta$ T 细胞也调节皮肤伤口愈合,其通过分泌 FGF-7、FGF-10 和胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)等生长因子来调节角质形成细胞的增殖和分化。 $\gamma\delta$ T 细胞缺陷小鼠由于角质形成细胞增殖减少导致皮肤发育缺陷^[12]。调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)在维持皮肤稳态中也起着重要作用^[13]。Tregs 分泌精氨酸酶和抗炎细胞因子(IL-10 和 TGF- β 1),促进抗炎巨噬细胞极化并抑制炎症反应,Tregs 和 TH2 细胞也通过分泌 IL-4、IL-5、IL-13 和 IL-21 促进基质形成。研究表明 IL-4 刺激胶原蛋白合成的效力几乎是 TGF- β 的两倍。Treg 耗竭小鼠与野生型比较伤口愈合变慢^[14]。与此相反,自然杀伤 T 细胞(natural killer T cells, NKT)对伤口愈合具有抑制作用。小鼠 NKT 细胞耗竭会提高伤口愈合率^[15]。

4. 肥大细胞:肥大细胞在受伤后立即释放组胺和 VEGF 等分子,并增加血管通透性。组胺在血管中形成孔道,促进蛋白质和白细胞外渗到伤口部位。肥大细胞也释放抗菌肽(导管素)来辅助抗感染。此外,肥大细胞在增殖期刺激内皮细胞,角质形成细胞和成纤维细胞增殖并影响胶原的产生和重塑。

5. 成纤维细胞:增殖期主要进行血管和肉芽组织生成,表皮细胞再生以及 ECM 生成。不同来源的成

纤维细胞迁移形成肉芽组织,成纤维细胞重新填充伤口中的组织缺损并提供新的 ECM。生成的 ECM 用作支架,成纤维细胞和其他细胞在其上迁移到创面。一旦形成肉芽组织,成纤维细胞产生加量的胶原蛋白,用于增强伤口永久 ECM 的拉伸强度。成纤维细胞还能对炎症分子、病原体、机械性质和氧水平的变化等信号发生应答;可产生许多细胞因子,趋化因子和生长因子来应对不断变化的伤口环境。成纤维细胞积极参与新的组织发育和伤口愈合的调节。一些成纤维细胞在增殖期通过 TGF- β 分化为肌成纤维细胞。促进伤口收缩并最终发生凋亡的肌成纤维细胞随后被引发组织重塑的第二波成纤维细胞取代。

6. 内皮细胞:内皮细胞血管新生是创面修复生肌过程中的关键环节之一。伤口早期血管化包括内皮细胞增生和迁移之后形成毛细血管以出芽方式向创面基地床生长,这对支持再生组织至关重要。具有新生血管的基质形成和重塑过程很大程度上取决于巨噬细胞, Tregs 和 TH2 细胞。抗炎巨噬细胞分泌 TGF- β 、PDGF、FGF-2、IGF-1、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和 VEGF 促进基质沉积和血管生成。TGF- β 刺激间充质细胞分化肌成纤维细胞直接促进 ECM 合成。TGF- β 和 PDGF 触发成纤维细胞和肌成纤维细胞产生新 ECM。血小板、巨噬细胞、表皮细胞和活化的成纤维细胞分泌 VEGF 和 FGF2 招募内皮细胞进入伤口形成新血管来重建血液供应。

7. 角质形成细胞:表皮修复从伤口的边缘开始,需要角质形成细胞迁移和增殖来覆盖新生的肉芽组织,这个过程称为再上皮化。角质形成细胞在损伤后经历表型变化,而且表皮和基膜之间的接触丧失,伴随大量蛋白酶的分泌从而使表皮细胞横向移动进入伤口。一旦基膜和下面的真皮恢复,角质形成细胞就会恢复正常表型。巨噬细胞、肌成纤维细胞和新生血管通过释放生长因子来促进角质形成细胞增殖和重新上皮化。

重塑阶段的特点是 ECM 的活跃重组和毛细血管总数的减少。伤口愈合的早期由成纤维细胞产生的Ⅲ型胶原主要被 I 型胶原取代,其通过增加胶原纤维之间的交联数而成熟。随着生长因子的持续存在、肉芽组织的形成和基质的沉积,皮肤缺损可以通过大量的细胞性和纤维性瘢痕组织暂时修复,这种生理性纤维化为新形成的组织提供抗张强度。在重塑过程中伤口抗张强度增加,但完全愈合的伤口只能达到未损

伤组织的70%。胶原蛋白的收缩和随后的异常沉积导致形成缺乏真皮细胞的纤维性瘢痕。抗纤维化巨噬细胞释放基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)(MMP-2、-12和-19),产生对改善局部组织完整性至关重要的Ⅷ型胶原蛋白。结果细胞增殖和蛋白质合成减少,并且ECM被重塑成沿张力线的较大原纤维。最终大多数内皮细胞、巨噬细胞和肌成纤维细胞退出伤口或发生细胞凋亡,新生的毛细血管由于营养需求减少开始退化。根据初始伤口的大小,整个过程通常会形成小伤疤^[16]。

二、慢性创面

慢性创面是创面正常的愈合顺序被破坏,尽管进行了适当的治疗,但愈合过程延长。最常见的慢性创面包括静脉或动脉溃疡,压疮或糖尿病性溃疡。导致创面发展为慢性的主要因素包括持续存在的炎症阶段、高酶活性、修复细胞增殖障碍、细胞衰老、细菌感染、氧合作用减少和营养缺乏等。虽然伤口愈合级联在急性伤口中协调良好,但慢性伤口无法超越炎症阶段,阻止了细胞增殖和基质沉积,最终导致伤口迁延不愈。

1. 中性粒细胞:中性粒细胞活性过高、凋亡失调和NETs过量都可能导致难愈合性伤口。伤口部位过多的中性粒细胞导致ROS过量产生,导致ECM和细胞膜受损,引起细胞早衰。ROS还会激活蛋白酶(MMPs和丝氨酸蛋白酶)和灭活蛋白酶抑制剂,导致蛋白水解增加并进一步加剧ECM降解。中性粒细胞释放的蛋白酶能够降解PDGF和TGF- β 1等关键的生长因子。由于中性粒细胞被大量募集到伤口部位并通过有毒化合物加剧了促炎性微环境和细胞因子分泌,其凋亡对炎症消退至关重要。糖尿病小鼠的慢性伤口有更多的凋亡细胞,其中大部分是中性粒细胞,导致炎症阶段延长^[17]。糖尿病小鼠慢性伤口中分离的中性粒细胞在应对金黄色葡萄球菌感染时持续分泌TNF- α ,较少发生细胞凋亡^[18]。这种差异可能是由于前面研究中糖尿病伤口募集的中性粒细胞总体增多或缺乏细菌感染所致。然而,在这两种情况下,中性粒细胞凋亡失调促成慢性伤口状态。最新研究表明糖尿病激活了中性粒细胞发生NETosis,NETs过多或持续存在导致创面愈合迟缓^[19]。临床研究发现难愈合性糖尿病足患者NETs组分明显升高。伤口的高浓度弹性蛋白酶与感染密切相关并随后引起溃疡加重。高浓度的NE降解创面基质导致愈合迟缓,NETs和组蛋白可直接导致上皮细胞和内皮细胞

损伤。DFU患者血液中NETs组分(弹性蛋白酶、组蛋白、NGAL、蛋白酶3)明显升高,血液中弹性蛋白酶和蛋白酶3与感染有关,血清弹性蛋白酶水平可预测伤口愈合迟缓。研究发现:1型和2型糖尿病患者和小鼠的中性粒细胞都被激活并产生NETs、PAD4水平升高。糖尿病小鼠与正常小鼠比较,其创面瓜氨酸化的H3升高(H3Cit、NET标志之一),并且创面愈合延迟^[20, 21]。

2. 巨噬细胞:伤口局部巨噬细胞浸润增多、从促炎到抗炎的表型转化和胞葬功能异常会扰乱正常的伤口愈合过程,从而导致难愈合性伤口^[22]。慢性伤口中过多的中性粒细胞和巨噬细胞导致愈合过程的破坏,包括细胞反应的变化,ROS的过度产生和形成以异常生长因子谱、蛋白水解失衡和炎症状态的延长和增强为特征的难愈合的微环境。免疫细胞呼吸爆发尤其是NADPH-氧化酶(NOX)酶活性增加引起的过量ROS生成。ROS过量会干扰氧化剂/抗氧化剂的平衡;这不仅增强了调节促炎细胞因子/趋化因子(IL-1、IL-6和TNF- α)和MMPs分泌的信号通路,而且还造成成纤维细胞衰老。衰老的成纤维细胞产生高水平的蛋白酶(MMP-2、3和9)以及较少的蛋白酶抑制剂,进一步促使伤口慢性化。巨噬细胞的极化在急性伤口愈合中受到高度调节,其中断导致了伤口慢性化。例如使用铁来诱导不完全的巨噬细胞表型转化会损害人和小鼠的创面愈合。在这些研究中伤口边缘80%的巨噬细胞具有促炎表型,导致了创面持续存在。糖尿病小鼠模型也表明,当巨噬细胞没有经过适当的表型转换,会导致进展到增殖期必需的生长因子(TGF- β 1、VEGF和IGF-1)的减少^[23]。促炎性巨噬细胞还分泌炎性介质,如TNF- α 、IL-17和IL-1b,ROS和诱导型一氧化氮合酶(iNOS),它们高浓度时对伤口微环境有负作用。过量的TNF- α 导致MMP-1和MMP-3的分泌增加,TIMP-1分泌减少,从而过多ECM蛋白被水解直接导致伤口慢性化。巨噬细胞除在吞噬伤口床中的凋亡细胞和其他碎片中也起关键作用。由于中性粒细胞的浸润和凋亡增加,巨噬细胞的胞葬作用在慢性伤口尤为关键。然而在慢性伤口中,巨噬细胞表现出吞噬能力降低,加剧了凋亡细胞的负担。此外,胞葬功能异常导致促炎:抗炎细胞因子比例增高,进一步损害糖尿病伤口的愈合。

3. 成纤维细胞:慢性伤口的大多数成纤维细胞过早衰老,形态异常以及迁移和由p38-MAPK通路上

调引起增殖能力下降。此外,慢性伤口间隙连接蛋白 43 (connexin 43, Cx43) 含量升高,破坏了成纤维细胞迁移,导致伤口闭合延迟和更大的瘢痕。此外,在慢性而非急性伤口中观察到更多的脂肪组织,也限制了成纤维细胞的迁移。慢性创面中成纤维细胞对生长因子无反应;信号级联中的生长因子及其受体和下游组分的数量减少。慢性伤口 MMPs 活性增强进行肽片段化是生长因子信号转导和成纤维细胞反应性降低的原因之一。因此,尽管生长因子通常在慢性伤口生成增多,但可用性较低。此外金属蛋白酶组织抑制剂 (tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs) 水平降低也导致创面慢性化。衰老成纤维细胞分泌蛋白质谱和正常成纤维细胞不同,例如促炎细胞因子和Ⅲ型胶原水平升高,Ⅰ型胶原和纤维连接蛋白水平降低,导致创面不易愈合^[24]。

4. 血管内皮细胞:大量实验已证明慢性皮肤溃疡的核心问题之一是局部血运不良,创面愈合血管化延迟,病理特点是创面细胞增殖分化水平低,不形成或很少形成肉芽组织。研究表明,糖尿病慢性创面血管再生受到抑制,肉芽组织生成减少,创面愈合缓慢。microRNA (miRNA) 是调控血管再生功能的主开关。miR-200b 是血管新生的开关,损伤可降低其表达。糖尿病小鼠创面炎性反应持续存在,长期大量表达 TNF- α 。体外实验证实大剂量 TNF- α 刺激 HDEMC 可导致 miRNA200b 升高,GATA2 和 VEGFR2 下调,管腔形成受到抑制^[25,26]。VEGF 是目前所知最重要的生理和病理状态下血管新生的调节因素,可刺激血管内皮细胞分裂增殖从而增加微血管新生,又可提高血管通透性从而促进创面的生长愈合。VEGF 主要由角质细胞、巨噬细胞分泌,通过与内皮细胞表面的特异性膜受体结合,激活受体内的酪氨酸激酶,引起一系列的信号转导,导致内皮细胞增生。VEGFR-2 是血管系统形成最早的标志。在皮肤创伤愈合过程中,尤其在肉芽组织形成期,VEGF/VEGFR-2 所介导的信号通路可以调控血管内皮细胞增生、迁移、存活和通透性,从而促进血管新生。正常组织中 VEGFR 一般呈低表达,但创伤过程中 VEGFR 表达可上调。

5. 适应性免疫细胞:目前对适应性免疫系统在慢性伤口中的作用知之甚少。目前已知糖尿病足溃疡患者表皮中朗格汉斯细胞 (LC) 数量的增加可促进伤口愈合。在人类离体模型中,与非愈合糖尿病足溃疡 (DFU) 比较,可愈合 DFU 已经发现更多数量的朗格

汉斯细胞 (早期伤口愈合中的树突状细胞亚型)。组织损伤后 LC 的主要作用之一是激活和募集 T 细胞。有趣的是,慢性伤口中的 T 淋巴细胞也较少,而那些存在的 T 淋巴细胞表现出无反应,功能受损的状态。实际上,即使用佛波酯 (PMA) 和离子霉素刺激后,人类慢性伤口分离的 $\gamma\delta$ T 和 $\alpha\beta$ T 细胞也不能分泌 IGF-1 和 IL-2。与急性伤口比较,慢性伤口的 CD4 T 和 CD8 T 细胞浸润延长和比例不同,但耗尽 CD4 和 CD8 T 细胞似乎不会影响小鼠伤口愈合率^[27]。

伤口愈合是个复杂的过程,多种重要的免疫细胞和免疫分子参与其中,通过对其机制的深入研究可指导临床靶向治疗来促进创面修复。

参考文献

- Deppermann C, Cherpokova D, Nurden P, *et al.* Gray platelet syndrome and defective thrombo-inflammation in Nbeal2-deficient mice[J]. J Clin Invest, 2013, 1:69210
- Suthar M, Gupta S, Bukhari S, *et al.* Treatment of chronic non-healing ulcers using autologous platelet rich plasma: a case series[J]. J Biomed Sci, 2017, 24(1): 16
- Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, *et al.* Neutrophil extracellular traps kill bacteria[J]. Science, 2004, 303(5663): 1532-1535
- Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation[J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13(3): 159-175
- Devalaraja RM, Nanney LB, Du J, *et al.* Delayed wound healing in CXCR2 knockout mice[J]. J Invest Dermatol, 2000, 115(2): 234-244
- Dovi JV, He LK, Dipietro LA. Accelerated wound closure in neutrophil-depleted mice[J]. J Leukoc Biol, 2003, 73(4): 448-455
- Macdonald KP, Palmer JS, Cronau S, *et al.* An antibody against the colony-stimulating factor 1 receptor depletes the resident subset of monocytes and tissue- and tumor-associated macrophages but does not inhibit inflammation[J]. Blood, 2010, 116(19): 3955-3963
- Krzyszczek P, Schloss R, Palmer A, *et al.* The role of macrophages in acute and chronic wound healing and interventions to promote pro-wound healing phenotypes[J]. Front Physiol, 2018, 9: 419
- Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, *et al.* Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines[J]. Immunity, 2014, 41(1): 14-20
- Lucas T, Waisman A, Ranjan R, *et al.* Differential roles of macrophages in diverse phases of skin repair[J]. J Immunol, 2010, 184(7): 3964-3977
- Jetten N, Verbruggen S, Gijbels MJ, *et al.* Anti-inflammatory M2, but not pro-inflammatory M1 macrophages promote angiogenesis in vivo[J]. Angiogenesis, 2014, 17(1): 109-118
- Xu P, Fu X, Xiao N, *et al.* Involvements of gammadeltaT lymphocytes in acute and chronic skin wound repair[J]. Inflammation, 2017, 40(4): 1416-1427

(下转第 20 页)

(10):E3139

- 11 Mraz M, Chen L, Rassenti LZ, *et al.* miR - 150 influences B - cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia by regulating expression of GAB1 and FOXP1[J]. *Blood*, 2014, 124(1):84 - 95
- 12 Palacios F, Abreu C, Prieto D, *et al.* Activation of the PI3K/AKT pathway by microRNA - 22 results in CLL B - cell proliferation[J]. *Leukemia*, 2015, 29(1):115 - 125
- 13 Husakova M. MicroRNA in the key events of systemic lupus erythematosus pathogenesis[J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2016, 160(3):327 - 342
- 14 Chen C, Zhou Y, Wang J, *et al.* Dysregulated microRNA involvement in multiple sclerosis by induction of T helper 17 cell differentiation[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1256
- 15 Liu C, Yang H, Shi W, *et al.* MicroRNA - mediated regulation of T helper type 17/regulatory T - cell balance in autoimmune disease[J]. *Immunology*, 2018, 155(4): 427 - 434
- 16 Zhao M, Sun D, Guan Y, *et al.* Disufiram and diphenhydramine hydrochloride upregulate miR - 30a to suppress IL - 17 - associated autoimmune inflammation[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(35):9253 - 9266
- 17 Liu Y, Dong Y, Zhu X, *et al.* Mir - 155 inhibition ameliorates 2, 4, 6 - trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS) - induced experimental colitis in rat via influencing the differentiation of Th17 cells by Jarid2[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 64:401 - 410
- 18 Huang Q, Chen SS, Li J, *et al.* miR - 210 expression in PBMCs from patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis

[J]. *Ir J Med Sci*, 2018, 187(1): 243 - 249

- 19 Liu SQ, Jiang S, Li C, *et al.* miR - 17 - 92 cluster targets phosphatase and tensin homology and Ikaros Family Zinc Finger 4 to promote TH17 - mediated inflammation[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(18): 12446 - 12456
- 20 Zhu E, Wang X, Zheng B, *et al.* miR - 20b suppresses Th17 differentiation and the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis by targeting ROR γ t and STAT3[J]. *J Immunol*, 2014, 192(12):5599 - 5609
- 21 Baumjohann D, Heissmeyer V. Posttranscriptional gene regulation of T follicular helper cells by RNA - binding proteins and microRNAs[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:1794
- 22 de Kouchkovsky D, Esensten JH, Rosenthal WL, *et al.* microRNA - 17 - 92 regulates IL - 10 production by regulatory T cells and control of experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *J Immunol*, 2013, 191(4):1594 - 1605
- 23 Hippen KL, Loschi M, Nicholls J, *et al.* Effects of microRNA on regulatory T cells and implications for adoptive cellular therapy to ameliorate Graft - versus - host disease[J]. *Front Immunol*, 2018, 31,9: 57
- 24 Marcais A, Blevins R, Graumann J, *et al.* microRNA - mediated regulation of mTOR complex components facilitates discrimination between activation and anergy in CD4 T cells[J]. *J Exp Med*, 2014, 211(11):2281 - 2295

(收稿日期:2018 - 12 - 14)

(修回日期:2018 - 12 - 28)

(上接第 16 页)

- 13 Lei H, Schmidt - Bleek K, Dienelt A, *et al.* Regulatory T cell - mediated anti - inflammatory effects promote successful tissue repair in both indirect and direct manners[J]. *Front Pharmacol*, 2015, 6: 184
- 14 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
- 15 Schneider DF, Palmer JL, Tulley JM, *et al.* A novel role for NKT cells in cutaneous wound repair[J]. *J Surg Res*, 2011, 168(2): 325 - 333
- 16 Eming SA, Martin P, Tomic - Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(265): 265s - 266s
- 17 Khanna S, Biswas S, Shang Y, *et al.* Macrophage dysfunction impairs resolution of inflammation in the wounds of diabetic mice[J]. *PLoS One*, 2010, 5(3): e9539
- 18 Hanses F, Park S, Rich J, *et al.* Reduced neutrophil apoptosis in diabetic mice during staphylococcal infection leads to prolonged Tnf α production and reduced neutrophil clearance[J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): e23633
- 19 Wong SL, Demers M, Martinod K, *et al.* Diabetes primes neutrophils to undergo NETosis, which impairs wound healing[J]. *Nat Med*, 2015, 21(7): 815 - 819
- 20 Fadini GP, Menegazzo L, Rigato M, *et al.* NETosis delays diabetic wound healing in mice and humans[J]. *Diabetes*, 2016, 65(4): 1061 - 1071

- 21 Delgado - Rizo V, Martinez - Guzman MA, Iniguez - Gutierrez L, *et al.* Neutrophil extracellular traps and its implications in inflammation: an overview[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 81
- 22 Snyder RJ, Lantis J, Kirsner RS, *et al.* Macrophages: a review of their role in wound healing and their therapeutic use[J]. *Wound Repair Regen*, 2016, 24(4): 613 - 629
- 23 Okizaki S, Ito Y, Hosono K, *et al.* Suppressed recruitment of alternatively activated macrophages reduces TGF - β 1 and impairs wound healing in streptozotocin - induced diabetic mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2015, 70: 317 - 325
- 24 Stunova A, Vistejnova L. Dermal fibroblasts - A heterogeneous population with regulatory function in wound healing[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2018, 39: 137 - 150
- 25 Chan YC, Roy S, Khanna S, *et al.* Downregulation of endothelial microRNA - 200b supports cutaneous wound angiogenesis by desilencing GATA binding protein 2 and vascular endothelial growth factor receptor 2[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(6): 1372 - 1382
- 26 Singh K, Pal D, Sinha M, *et al.* Epigenetic modification of microRNA - 200b contributes to diabetic vasculopathy[J]. *Mol Ther*, 2017, 25(12): 2689 - 2704
- 27 Larouche J, Sheoran S, Maruyama K, *et al.* Immune regulation of skin wound healing: mechanisms and novel therapeutic targets[J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2018, 7(7): 209 - 231

(收稿日期:2018 - 12 - 11)

(修回日期:2018 - 12 - 14)