

## $\gamma\delta$ T 细胞在创面治疗中的作用及其影响因素研究进展

黄国林<sup>1</sup>, 陈端凯<sup>2</sup>, 唐乾利<sup>2</sup>

(1. 广西岑溪市中医医院, 广西 岑溪 543200;

2. 右江民族医学院, 广西 百色 533000)

**摘要:** 科学界对于  $\gamma\delta$  T 细胞的研究大部分都停留在对肿瘤的治疗, 却少见于创面修复的报道, 而创面修复一直是临床上的一大难题, 只有更深入地探究其作用机制, 才能更好地提出防治措施。该文将通过综述  $\gamma\delta$  T 细胞在创面愈合中的可能作用及其影响因素, 以期在今后研究  $\gamma\delta$  T 细胞在创面修复作用及临床治疗创面提供可靠的科学依据。

**关键词:** 创面;  $\gamma\delta$  T 细胞; 修复; 作用; 综述

**中图分类号:** R641 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2020)03-0361-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2020.03.023

创面修复一直是临床上一个棘手的难题, 其治疗周期较长, 并且费用昂贵。据报道, 美国每年花在创面修复中的费用远超过 500 亿美元<sup>[1]</sup>。创面修复涉及的机制复杂, 一直是研究的热点。人们在研究肿瘤免疫治疗时发现 T 淋巴细胞的亚群  $\gamma\delta$  T 细胞在创面的修复过程中具有独特的作用<sup>[2]</sup>。现就  $\gamma\delta$  T 细胞在创面治疗中的作用及其影响因素作一综述。

### 1 创面的概述

正常皮肤受到外界侵害时, 会导致皮肤的损伤及皮肤的完整性遭到破坏, 称之为创面<sup>[3]</sup>。临床上一般把创面分为两类: 一类是急性创面, 一般小面积创面通过机体的自我修复, 通常能够及时实现功能与美观的恢复; 另外一类则是慢性创面, 其正常修复程序的紊乱, 导致伤口不能或者延迟恢复, 在临床上常导致瘢痕或者长久不愈的结果<sup>[4]</sup>。若想要创面完美愈合, 则必需遵循高度精密程序化进行的步骤及调节方式, 而这些步骤包括了<sup>[5-7]</sup>: ①创面形成后, 最开始呈现的血管收缩以及纤维蛋白凝块形成的快速止血状态; ②出现白细胞趋化炎症; ③出现间充质细胞的增殖、分化以及向伤口部位的迁移; ④新生血管的形成; ⑤再上皮化, 包括了角质形成细胞在伤口的重新生长及迁移; ⑥最后呈现组织强度的合成、交联及出现规则的胶原排列。

### 2 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞的概述

临床上根据 T 细胞受体(TCR)的表达, 将 T 细胞

主要分为两个细胞亚群:  $\alpha\beta$  T 细胞和  $\gamma\delta$  T 细胞<sup>[8]</sup>。 $\gamma\delta$  T 细胞是一组有别于  $\alpha\beta$  T 细胞的 T 淋巴细胞, 其表面由  $\gamma$  链和  $\delta$  链组成。 $\gamma\delta$  T 细胞还可进一步分为 2 种细胞亚群: V $\delta$ 1 T 细胞(主要分布于上皮相关淋巴组织)和 V $\delta$ 2 T 细胞(主要分布于外周血)<sup>[9-10]</sup>。V $\delta$ 1 T 细胞和 V $\delta$ 2 T 细胞具有不同的功能。V $\delta$ 2 T 细胞主要参与免疫应答<sup>[11-14]</sup>, 而 V $\delta$ 1 T 细胞主要具有免疫调节功能<sup>[15]</sup>。许多研究发现  $\gamma\delta$  T 细胞广泛地存在于上皮组织的细胞内<sup>[16-17]</sup>, 并且是最早在胸腺中发育的 T 细胞之一(占 1%~5%)。 $\gamma\delta$  T 细胞作为 T 淋巴细胞的一种亚型, 存在有不变体 T 细胞受体的  $\gamma\delta$  T 细胞, 科学家将其命名为树突状表皮 T 细胞(dendritic epidermal T cells, DETCs), 其在皮肤动态平衡、肿瘤免疫监测、创伤修复等方面发挥着重要作用。

### 3 $\gamma\delta$ T 细胞的促进创面愈合的理论基础

细胞对于伤口愈合的作用, 主要是通过细胞-细胞或者细胞-基质的直接相互作用来实现的, 还有的则是通过某些可溶性介质的释放而发挥作用。而 DETCs 就能够通过其特有的  $\gamma\delta$  TCR 识别那些受到应激的角质形成细胞上所表达的抗原或者所形成的蛋白因子后进行程序性激活。一旦激活, DETCs 会收缩树突, 呈圆形, 并分泌一系列细胞因子、趋化因子和组织特异性生长因子, 从而增加角质形成细胞的增殖和浸润白细胞的聚集, 促进皮肤的伤口愈合和免疫监视<sup>[18-23]</sup>。故

**基金项目:** 国家自然科学基金面上项目(81774327); 广西特聘专家专项资助(桂人才通字[2019]13号); 广西医学高层次骨干人才培养“139”计划项目资助(桂卫科教发[2018]22号)

**第一作者简介:** 黄国林(1969—), 男, 本科, 副主任医师, 研究方向: 中西医结合外科学、创面修复的基础与临床应用研究, E-mail: 13977459691@139.com

**通讯作者简介:** 唐乾利(1961—), 男, 医学博士, 二级教授, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 中西医结合外科学、创面修复的基础与临床研究, E-mail: htmgx@163.com

DETCs参与了表皮稳态的维持和修复。因此 $\gamma\delta$  T细胞在创面修复中的作用毋庸置疑,但是其作用的具体机制仍不得而知<sup>[18,20,24]</sup>。

#### 4 $\gamma\delta$ T细胞在促进创面愈合中的作用机制

4.1  $\gamma\delta$  T细胞释放的细胞因子作用效果 DETCs分泌的细胞因子中有胰岛素样生长因子1(insulin like growth factor 1, IGF-1)<sup>[24]</sup>,它通过阻止角质形成细胞和表皮生长因子自身的凋亡来帮助伤口愈合。科学实验研究证实了IGF-1在皮肤组织中有很大的存在价值,研究发现富含IGF-1的皮肤组织在显微镜下可以明显观察到表皮的增厚<sup>[25]</sup>,相反,缺乏的话表皮则显得薄弱<sup>[26-27]</sup>。虽然这个结果有很大争议,但是又有一项新的研究表明,DETCs分泌白细胞介素-17a,诱导产生抗菌肽,如 $\beta$ -防御素3和再生胰岛衍生蛋白3 $\gamma$ <sup>[28]</sup>。而这些肽类能够诱导皮肤损伤后角质形成细胞的增殖和分化<sup>[29]</sup>,表明白细胞介素-17在伤口部位的感染控制和上皮增生中起着重要的作用。还有研究发现在机体表皮受伤后,DETCs释放的Fgf9能够促进损伤部位的毛囊再生<sup>[30]</sup>。同时,DETCs释放的KGF-1、KGF-2、IL-2、IL-3、IFN- $\gamma$ 和TNF- $\alpha$ 等<sup>[31]</sup>,都能够通过一定的程序激活角质化细胞的作用效果,起到创面愈合的作用。

4.2  $\gamma\delta$  T细胞中整合素的作用效果 整合素是细胞表面的黏附受体,使细胞能够对环境作出反应。其在许多细胞功能中发挥作用,包括发育、激活、分化、增殖、移动和存活<sup>[32]</sup>。整合素使细胞(细胞骨架)与周围环境[细胞外基质(ECM),其他细胞]之间进行双向通讯,与整合素相互作用的ECM蛋白包括胶原、层粘连蛋白(FN)等<sup>[33]</sup>。通过整合素传递的信号可以从细胞内向细胞外,调节整合素及其配体之间的细胞外相互作用,也可以从细胞外向细胞内,影响肌动蛋白细胞骨架重排以及相关蛋白(包括细胞因子)的基因表达和转录,从而影响细胞进程<sup>[34]</sup>。在很早以前已经有报道表明 $\gamma\delta$  T细胞中整合素的功能被大大地低估了,但是近几年科学界对其进行了大量的挖掘并发现了其潜在的价值。已经有研究表明整合素能够进行信号的传递以及细胞的黏附功能,而这些功能都能够较好地促进创面的修复,但是其具体作用机制仍需实验证实。

#### 5 影响 $\gamma\delta$ T细胞调控因素

趋化因子受体、细胞因子和黏附分子都能够驱使 $\gamma\delta$  T细胞到达皮肤损伤部位。趋化因子,能够参与 $\gamma\delta$  T细胞的聚集。趋化因子受体10(CCR10)能够通过角质形成细胞产生的趋化因子27(CCL27)或者本身也可有聚集 $\gamma\delta$  T细胞到皮肤发生炎症或者损伤的部位<sup>[35]</sup>。CCR8的配体CCL1在表皮中表达,进一步提示角质形成细胞通过产生趋化因子参与皮肤中 $\gamma\delta$  T

细胞进入损伤部位和在正常皮肤中保留,并随时准备发挥作用,以保护生物体<sup>[36-37]</sup>。CCR6-CCL20受体配体对皮肤中的 $\gamma\delta$  T细胞活化起到关键作用<sup>[38]</sup>。皮肤生长的 $\gamma\delta$  T细胞表达CCR6,而配体CCL20可由角质形成细胞、DCS和内皮细胞表达。正常情况下,人表皮组织表达的CCL20水平较低,但在急性损伤后升高<sup>[39]</sup>。在小鼠体内缺乏细胞因子(如IL-7、IL-15和IL-4)会导致 $\gamma\delta$  T细胞的减少或者消除,而IL-10在低浓度时会增加 $\gamma\delta$  T细胞的生成<sup>[40]</sup>。这些细胞因子诱导T细胞存活和/或增殖。IL-7R信号转导诱导TR-CY-链的重排和转录,IL-15促进 $\gamma\delta$ 表皮T细胞前体的扩增和存活,IL-4信号通路促进表皮 $\gamma\delta$  T细胞的生长<sup>[41]</sup>。因此,细胞因子受体信号在皮肤等部位 $\gamma\delta$  T细胞的发育和扩张中起着关键作用。同时,我们知道表皮干细胞有着很强大的增殖再生能力,在皮肤无损伤的情况下,这些表皮干细胞处于静息状态。Lee RT等<sup>[42]</sup>就从这方面入手研究发现在皮肤组织发生损伤后,表皮角质细胞就能够释放出大量的白细胞介素-1(IL-1)细胞因子,进而激活 $\gamma\delta$  T细胞,然后这些免疫细胞唤醒静息状态下的干细胞繁殖并行进到伤口部位以修复损伤<sup>[43]</sup>。

#### 6 展望

研究 $\gamma\delta$  T细胞的报道越来越多,其功能与作用受到了众多学者的关注,它不仅仅对肿瘤疾病治疗有一定的作用,随着研究的深入,人们发现 $\gamma\delta$  T细胞的作用具有多样性。由于其存在有不变体T细胞受体,它能够很好地发挥着维持皮肤动态平衡、肿瘤免疫监测、创伤修复等作用。近期还有不少研究证实了 $\gamma\delta$  T细胞具有较强的免疫激活和细胞杀伤作用<sup>[44-45]</sup>,进一步印证了 $\gamma\delta$  T细胞作用的多样性,值得研究者高度关注和重视。

综上所述, $\gamma\delta$  T细胞在创面中的作用,不只是单纯地通过自身所能够释放的蛋白介质或者所组成的成分,还能够通过外界多种因素刺激活化,来达到创面的完美修复。现在临床上已广泛应用皮肤再生医疗技术(MEBT/MEBO)治疗创面,但是其作用机制体系仍不是很完善,MEBT/MEBO是否能够通过作用于免疫细胞 $\gamma\delta$  T细胞而发生修复作用,或者通过刺激机体某些蛋白介质的释放,来刺激 $\gamma\delta$  T细胞的激活而发生修复作用?还需要我们进行更加深入的研究,以期为临床更好地治疗创面提供理论支持及更安全有效的方法,期待有更多研究能揭开更多 $\gamma\delta$  T细胞神秘作用。

#### 参考文献:

- [1] Fife CE, Carter MJ. Wound Care Outcomes and Associated Cost Among Patients Treated in US Outpatient Wound

- Centers: Data From the US Wound Reistry[J]. Wounds, 2012, 24(1):10-17.
- [2] 王青青,熊佳. 恶性肿瘤免疫生物治疗的现状及展望[J]. 浙江医学, 2019, 41(17):1803-1807, 1815.
- [3] 连浩宇,花奇凯,陈炎,等. 重度糖尿病足胫骨横向骨搬运术后创面愈合方式及机制研究[J]. 中医正骨, 2019, 31(12):15-19, 33.
- [4] 马晓晶. 去整合素金属蛋白酶 12(ADAM12)在皮肤伤口愈合中的功能机制[D]. 上海:华东师范大学, 2016.
- [5] Guo S, DiPietro LA. Critical Review in Oral Biology & Medicine: Factors Affecting Wound Healing[J]. Journal of Dental Research, 2010, 89(3):219-229.
- [6] Escámez MJ, Garcia M, Larcher F, et al. An in vivo model of wound healing in genetically modified skin-humanized mice[J]. Journal of Investigative Dermatology, 2004, 123(6):1182-1191.
- [7] Ramirez H, Patel SB, Pastar I. The Role of TGF $\beta$  Signaling in Wound Epithelialization[J]. Advances in Wound Care, 2013, 3(7):482-491.
- [8] 张小冬. 免疫性血小板减少症 T 细胞亚群及 T 细胞受体的研究[D]. 广州:广州医学院, 2012.
- [9] 陈献,张晓洁,尚文雯,等.  $\gamma\delta$  T 细胞及其亚群在卵巢癌中的表达及其临床意义[J]. 免疫学杂志, 2019, 35(11):978-983, 999.
- [10] Hayday AC.  $\gamma\delta$  Cells: a right time and a right place for a conserved third way of protection[J]. Annual Review of Immunology, 2000, 18:975-1026.
- [11] 郭佳琦,刘静,陆彪.  $\gamma\delta$  T 细胞在儿童过敏性紫癜免疫微环境中的表达和意义[J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(10):960-965.
- [12] Kabelitz D, Kalyan S, Oberg HH, et al. Human V $\delta$ 2 versus non-V $\delta$ 2  $\gamma\delta$  T cells in antitumor immunity[J]. Oncoimmunology, 2013, 2(3):e23304.
- [13] Zhao H, Xi X, Cui L, et al. CDR3 $\delta$ -grafted  $\gamma\delta$ 2T cells mediate effective antitumor reactivity[J]. Cell Mol Immunol, 2012, 9(2):147-154.
- [14] Meraviglia S, Eberl M, Vermijlen D, et al. In vivo manipulation of V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T cells with zoledronate and low-dose interleukin-2 for immunotherapy of advanced breast cancer patients[J]. Clin Exp Immunol, 2010, 161(2):290-297.
- [15] 覃慧,郑捷. 鞘氨醇 1-磷酸盐受体拮抗剂(FTY720)对咪喹莫特诱导的银屑病样小鼠模型皮肤中  $\gamma\delta$ T 细胞的作用研究[J]. 中华皮肤科杂志, 2019, 52(6):395-400.
- [16] 华芳.  $\gamma\delta$ T 调节细胞的研究[D]. 北京:北京协和医学院, 2012.
- [17] 马锡慧,肖漓,冯凯.  $\gamma\delta$ T 细胞生物学特性及研究进展[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(20):3425-3426.
- [18] Boismenu R, Havran WL. Modulation of epithelial cell growth by intraepithelial gamma delta T cells[J]. Science, 1994, 266(5188):1253-1255.
- [19] 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.
- [20] Sharp LL, Jameson JM, Cauvi G, et al. Dendritic epidermal T cells regulate skin homeostasis through local production of insulin-like growth factor 1[J]. Nature Immunology, 2005, 6(1):73-79.
- [21] Hayday AC. Gammadelta T cells and the lymphoid stress-surveillance response [J]. Immunity, 2009, 31(2):184-196.
- [22] Jameson J, Havran WL. Skin gammadelta T-cell functions in homeostasis and wound healing[J]. Immunological Reviews, 2007, 215:114-122.
- [23] Nestle FO, Di Meglio P, Qin JZ, et al. Skin immune sentinels in health and disease[J]. Nature Reviews Immunology, 2009, 9(10):679-691.
- [24] 余星,郑坚奕,蔡腾飞,等. 胰岛素样生长因子 1 在心力衰竭中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(9):819-822.
- [25] 成仙叶,金轶,陈斌. IGF-1/IGF-1R 信号通路在皮肤光损伤中的研究进展[J]. 临床皮肤科杂志, 2019, 48(6):393-396.
- [26] Liu JP, Baker J, Perkins AS, et al. Mice carrying null mutations of the genes encoding insulin-like growth factor I (Igf-1) and type 1 IGF receptor (Igf1r)[J]. Cell, 1993, 75(1):59-72.
- [27] Sadagurski M, Yakar S, Weingarten G, et al. Insulin-like growth factor 1 receptor signaling regulates skin development and inhibits skin keratinocyte differentiation[J]. Mol Cell Biol, 2006, 26(7):2675-2687.
- [28] 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.
- [29] 马蕾,薛海波,管秀好,等. IL-17 对角质形成细胞表达 CC 型趋化因子的影响[J]. 中国皮肤性病杂志, 2013, 27(10):982-985.
- [30] Gay D, Kwon O, Zhang Z, et al. Fgf9 from dermal  $\gamma\delta$  T cells induces hair follicle neogenesis after wounding[J]. Nat Med, 2013, 19(7):916-923.
- [31] 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.
- [32] 杨碧珊,李娜,李趣欢. 整合素  $\alpha_v\beta_6$  与纤连蛋白相互作用的力调控机制[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(34):5462-5467.
- [33] 颜羽昕,马月宏,梁洁,等. 整合素通路参与器官纤维化过程的研究进展[J]. 疾病监测与控制, 2019, 13(4):320-322, 336.
- [34] Halvorson MJ, Coligan JE, Sturmhöfel K. The vitronectin receptor (alpha V beta 3) as an example for the role

- of integrins in T lymphocyte stimulation[J]. Immunol Res, 1996, 15(1): 16-29.
- [35] 王峰, 吴建华. 趋化因子 CCL27 在常见炎性皮肤病中的作用[J]. 国际皮肤性病杂志, 2012, 38(6): 396-399.
- [36] Reinhardt RL, Khoruts A, Merica R, et al. Visualizing the generation of memory CD4 T cells in the whole body[J]. Nature, 2001, 410(6824): 101-105.
- [37] Masopust D, Vezyz V, Marzo AL, et al. Preferential localization of effector memory cells in nonlymphoid tissue[J]. Science, 2001, 291(5512): 2413-2417.
- [38] Paradis TJ, Cole SH, Nelson RT, et al. Essential role of CCR6 in directing activated T cells to the skin during contact hypersensitivity[J]. J Invest Dermatol, 2008, 128(3): 628-633.
- [39] Schmutz M, Neyer S, Rainer C, et al. Expression of the C-C chemokine MIP-3 alpha/CCL20 in human epidermis with impaired permeability barrier function[J]. Exp Dermatol, 2002, 11(2): 135-142.
- [40] 蔡光强. IL-7/IL-7R 对 C57/BL6 小鼠 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T 细胞的作用研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2016.
- [41] Lodolce JP, Boone DL, Chai S, et al. IL-15 receptor maintains lymphoid homeostasis by supporting lymphocyte homing and proliferation[J]. Immunity, 1998, 9(5): 669-676.
- [42] Lee RT, Briggs WH, Cheng GC, et al. Mechanical deformation promotes secretion of IL-1 alpha and IL-1 receptor antagonist[J]. Journal of Immunology, 1997, 159(10): 5084-5088.
- [43] 谭可哲. 间充质干细胞调控 T 细胞免疫状态的机制研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2017.
- [44] 孙磊, 胡媛, 沈玉娟, 等.  $\gamma\delta$ T 细胞分泌 IL-17A 激活肝星状细胞促进日本血吸虫感染小鼠肝纤维化[J/OL]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志: 1-6 [2020-04-13]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1248.R.20200410.1429.004.html>.
- [45] 龚睿, 周艳, 郭晓萍, 等. 唑来膦酸/白介素-2 诱导的中国恒河猴外周血  $\gamma\delta$ T 细胞体外扩增[J]. 武汉大学学报(理学版), 2020, 66(1): 81-86.
- 收稿日期: 2020-03-20; 修回日期: 2020-04-15
- 
- (上接第 352 页)
- [5] 吴凯宏, 肖格林, 余水全, 等. MSCT 联合 MRI 对女性盆腔结核诊断分析[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2016, 14(3): 94-95.
- [6] 阮伟丽. 常规超声及超声造影在盆腔结核 60 例中诊断价值比较[J]. 实用超声医学杂志, 2018, 19(8): 361-363.
- [7] 吴珏, 马永红, 朱珉, 等. 超声造影在盆腔包块良恶性诊断中的价值[J]. 昆明医科大学学报, 2016, 37(8): 101-105.
- [8] 贾社星, 王广才, 张强, 等. 结核性腹膜炎的 CT 影像表现及病理基础[J]. 中国医学创新, 2013(12): 70.
- [9] 曹仕鹏, 傅满娇. 女性生殖器结核 60 例临床特点及误诊原因分析[J]. 临床误诊误治, 2015(10): 10-13.
- [10] Anastai E, Granato T, Falzarano R, et al. The use of HE4, CA125 and CA72-4 biomarkers for differential diagnosis between ovarian endometrioma and epithelial ovarian cancer [J]. Journal of Ovarian Research, 2013, 6(1): 201-208.
- [11] 付建珍, 马少华, 赵鼎英, 等. 腺苷脱氨酶、肿瘤标志物、血清-腹水白蛋白梯度在结核性腹膜炎诊治中的价值[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(31): 3483-3485.
- [12] Salmanzadeh S, Tavakkol H, Bavieh K, et al. Diagnostic value of serum adenosine deaminase (ADA) level for pulmonary tuberculosis [J]. Jundishapur J Microbiol, 2015, 8(3): e21760.
- [13] Bolursaz M, Khalilzadeh S, Khodavari A, et al. Adenosine deaminase level as an indicator for differentiating between active pulmonary tuberculosis infection and other pulmonary infections[J]. J Compr Ped, 2012, 3: 3-6.
- [14] Mondal SK. Histopathologic analysis of femal genital tuberculosis: a fifteen-year retrospective study of 110 cases in eastern India [J]. Turk Patoloji Derg, 2013(29): 41-45.
- 收稿日期: 2020-01-03; 修回日期: 2020-05-07