

组织常驻记忆 T 细胞在银屑病发病中的作用研究进展

周玉婵^{1,2}, 温炬^{1,2}, 郑荣昌², 李华润², 李婷², 黄锦萍¹, 卢镇宇², 秦思², 李思慧¹, 李先文², 李慕锦²

1. 广东医科大学研究生院, 广东 湛江 524023;

2. 广东省第二人民医院皮肤性病科, 广东 广州 510317

【摘要】 银屑病是一种常见的慢性炎症性皮肤病, 白介素(Interleukin, IL)-23/IL-17 细胞因子轴在银屑病的发生发展中起着核心作用。传统的治疗方法可缓解银屑病皮损, 但治疗后极易在原皮损消退部位复发。组织常驻记忆 T 细胞(tissue resident memory T cells, T_{RM})是记忆性 T 细胞中的重要亚群, 研究表明, T_{RM} 细胞在银屑病发病中发挥重要作用。本文就 T_{RM} 细胞在银屑病发病中的作用研究进展进行综述, 针对 T_{RM} 的治疗有望为银屑病提供新的治疗方向。

【关键词】 银屑病; 组织常驻记忆性 T 细胞; $\gamma\delta$ T 细胞; 研究进展

【中图分类号】 R758.63 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2021)14-1874-04

Role of tissue resident memory T cells in the pathogenesis of psoriasis. ZHOU Yu-chan^{1,2}, WEN Ju^{1,2}, ZHENG Rong-chang², LI Hua-run², LI Ting², HUANG Jin-ping¹, LU Zhen-yu², QIN Si², LI Si-hui¹, LI Xian-wen², LI Mu-jin². 1. Graduate School, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, Guangdong, CHINA; 2. Department of Dermatology and Venereology, Guangdong Second Provincial General Hospital, Guangzhou 510317, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Psoriasis is a common chronic inflammatory skin disease. Interleukin (IL)-23/IL-17 cytokine axis plays a key role in the occurrence and development of psoriasis. Traditional treatment can alleviate psoriasis, but it is easy to relapse in the original lesions subsided after treatment. Tissue resident memory T cells (T_{RM}) are one of the important subsets of memory T cells. Studies have shown that T_{RM} cells play an important role in the pathogenesis of psoriasis. Therefore, this review aims to summarize the current progress of the role of T_{RM} cells in the pathogenesis of psoriasis, and the treatment of T_{RM} cells is expected to provide a novel potential therapeutic strategy for psoriasis.

【Key words】 Psoriasis; Tissue resident memory T cells (T_{RM}); Gamma delta T cells; Research progress

银屑病是一种常见并易复发的免疫介导的慢性炎症性皮肤病, 它与遗传易感性、自身免疫性疾病、精神病和心理健康、环境因素(如感染、压力、创伤)等相关, 其典型的临床表现为皮损处红色丘疹或斑块, 上覆厚层鳞屑, 病理特征以表皮角质形成细胞增殖、角化不全、角化过度、真皮乳头状血管过度扩张和炎症细胞浸润为主^[1-2]。全世界 2%~3% 的人口患有银屑病^[3], 同时合并克罗恩病^[4]、2 型糖尿病^[5]、心血管疾病^[6]、淋巴瘤^[7]和抑郁症^[8]等并发症使银屑病患者承受着很高的心理和经济负担, 因此研究银屑病的发病机制并研制出有效的治疗药物具有重大意义。白介素(interleukin, IL)-23/IL-17 细胞因子轴在银屑病的发生发展中起着核心作用, 而 IL-23/IL-17 抑制剂在治疗中也发挥了作用^[9]。治疗后皮损消退, 但停止治疗后易复发, 皮损复发是银屑病显著的临床特征和治疗难点^[10], 皮损易复发于原皮损消退部位, 提示其复发可能与“免疫记忆”有关。T_{RM} 细胞是记忆性 T 细胞中的重要亚群, 具有在外周组织中能够长期存活和低迁移的两大重要特点。在此本文将就 T_{RM} 细胞在银屑病发病中的作用研究进展进行综述。

1 银屑病的发病机制

银屑病的发病机制复杂, 确切的发病机制尚不清楚。最近的研究发现, 表观遗传因素包括 DNA 甲基化水平的失调, 异常的组蛋白修饰和微小 RNA 表达与银

屑病的发生有关, 免疫细胞和细胞因子的相互作用是银屑病发病的另一个关键因素。此外, Th1/Th2 比例、辅助性 T 细胞 17 (T helper type 17 cells, Th17)/Treg 平衡亦有参与^[11]。目前普遍认为, IL-23/Th17 炎症反应轴参与银屑病的发生、发展。树突细胞在外界刺激下产生 IL-23 因子, IL-23 是由一个特定的亚基 p19 和一个 p40 亚基组成的二聚体, 与 IL-12 共享^[12], IL-23 刺激 Th17 细胞的分化、增殖和存活, 促进效应细胞因子如 IL-17A 和 IL-22 的产生, 招募中性粒细胞导致银屑病患者炎症损伤。IL-17 刺激角质形成细胞产生抗菌肽、促炎细胞因子和趋化因子(IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IL-17C、CXCL1、CXCL3、CXCL5、CXCL8、CCL20)以及促增殖细胞因子(IL-19)。IL-17 通过上调 IL-6、IL-8 和细胞间黏附分子 1, 相互作用促进组织炎症^[13]。针对 IL-23 的 p40 亚基和特异性 p19 亚基的单克隆抗体以及 IL-17 受体抗体已被证明具有较高的临床疗效^[12]。大多数人外周血循环 Treg 细胞(regulatory Foxp3+ T cells, Treg cells)表达皮肤免疫受体皮肤淋巴细胞抗原(CLA)和趋化因子受体 CCR6。HARTWIG 等^[14]认为 Treg 细胞可抑制 CD4⁺ T 细胞产生的粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)向受损皮肤的浸润, 在 Treg 细胞缺陷小鼠中 GM-CSF 可以逆转过度炎症, 使皮损消退, 相反, Treg 细胞的缺失会加重皮肤炎症, 表明 Treg 细胞在抑制皮肤炎症和调节皮肤稳态方面可能

发挥关键作用。

2 T_{RM}细胞

皮肤是人体最大的器官,在皮肤中建立免疫记忆是适应性免疫反应的重要组成部分,一旦原始T细胞被抗原呈递细胞激活,其中小部分细胞就会分化为前体记忆T细胞,这些前体细胞最终发展成为记忆T细胞的几个亚群^[15]。记忆T细胞通过对病原体的快速反应来保护宿主^[16],根据分化状态和迁移方式,记忆T细胞可分成三个群体,首先是在二级淋巴器官循环的中央记忆T细胞(central memory T cells, T_{CM});第二是存在于血液和外周组织的效应记忆T细胞(effector memory T cells, T_{EM});第三是只存在于非淋巴组织的组织常驻记忆T细胞(T_{RM})^[17]。T_{RM}细胞最显著的特征是长期存活和在外周组织中的低迁移,T_{RM}细胞可以存活数月(如在肺部)或数年(如在皮肤中);一般情况下,T_{RM}细胞一旦进入外周组织,就不会再通过血液循环^[15]。在没有抗原刺激的情况下,T_{RM}细胞在外周组织中存活很长一段时间;当再次遇到同种抗原时,T_{RM}细胞会在局部组织微环境中立即触发免疫反应,并为宿主提供第一道防线。T_{RM}细胞是非循环的,长期存在于组织中,对入侵的病原体提供即时保护。然而,T_{RM}细胞的过度激活可能参与自身免疫性疾病和炎症性疾病的发病机制^[18]。据报道,T_{RM}在宿主抗感染、癌症免疫治疗和许多人类自身免疫性疾病如银屑病、白癜风、多发性硬化症和特应性皮炎的发病机制中发挥重要作用^[19-20]。研究发现,在人类皮肤中,感染后可产生CD8⁺ T_{RM}细胞;而当小鼠被白色念珠菌感染时,在皮肤中发现了分泌IL-17的CD4⁺ T_{RM}细胞^[21]。CHEUK等^[22]发现在白癜风患者皮肤中,黑色素细胞被局部清除,组成性表达穿孔素和颗粒酶B的CD8⁺CD49a⁺ T_{RM}细胞在表皮和真皮中积累;而银屑病皮损中的CD8⁺CD49a⁺ T_{RM}细胞主要产生IL-17,促进银屑病皮损的局部炎症。TIAGO等^[23]发现银屑病和蕈样真菌病都是由皮肤T_{RM}细胞引起的,它们的特征都是炎症性皮肤病变,经过治疗后皮损完全消失,一旦停止治疗后经常在同一解剖部位复发,这一现象表明,大多数传统治疗方法可能不会根除致病T细胞,而是抑制这些细胞的活性,停止积极治疗可以使这些T细胞重新激活并引发炎症。T_{RM}细胞表达低水平的淋巴趋化因子CD62L和CCR7(chemokine receptor 7),缺乏CD62L和CCR7使它们能够停留在外周组织中并下调转录因子KLF2和鞘氨醇-1-磷酸受体(sphingosine-1-phosphate receptor, S1PR1)^[20,24]。从感染和非感染动物的各个非淋巴组织中识别出T_{RM}细胞有赖于两个重要标记物,即CD69(C型凝集素)和CD103(E钙黏蛋白受体),它们在绝大多数T_{RM}细胞中都有表达^[17]。CD69拮抗S1PR1,从而阻止细胞从组织中迁移,CD69可以在T细胞被抗原激活后短暂表达,并可被多种炎症细胞因子上调;CD103则与上皮细胞上高表达的E钙黏蛋白

结合^[25]。T_{RM}细胞可分为CD8⁺和CD4⁺亚群,其中CD8⁺细胞主要分布在表皮,而CD4⁺细胞则倾向于真皮^[26]。目前,CD8⁺CD69⁺CD103⁺ T_{RM}细胞广泛分布于肠、皮肤、脑、肺、女性生殖道、唾腺、胸腺、脾脏和淋巴结;CD4⁺ T_{RM}被证实存在于肠道固有层、皮肤真皮层、肺实质和女性生殖道的淋巴群中^[24]。

3 银屑病与T_{RM}细胞

虽然生物制剂非常有效,但部分患者停用这些生物制剂往往会导致疾病复发。银屑病斑块经常在最初受影响的部位复发,这表明即使病变消失,一些免疫细胞可能仍然存在^[27]。众多治疗中,停止光化学疗法(PUVA)光化疗或抗IL-23抗体治疗后的患者皮损无复发时间最长,其中PUVA的中位无复发时间为8个月,与抗IL-17或抗IL-23抗体时间相似^[28]。有学者对银屑病患者和健康对照者相同的皮肤病变进行活检后进行了TCR基因的CDR3区域的高通量筛选(high-throughput screening)分析,以评估银屑病患者在依那西普治疗或UVB是窄谱紫外线B段(UVB)治疗完全消除皮肤炎症之前和之后的T细胞寡克隆群,结果表明活动性皮损患者的每单位皮肤T细胞总数比非损伤性皮肤或健康对照者多,但临床治疗已消退的银屑病皮损的T细胞密度显著也高于非受损皮肤和健康对照,与治疗前皮损的T细胞密度没有显著差异^[23],提示银屑病复发与某种T细胞亚群相关。另有报道发现Th17型T_{RM}细胞存在于复发性银屑病皮损中,即使在有效治疗后仍存在于消退的皮肤中^[29]。研究证实,银屑病缓解消退区存在较高数量的CD8⁺CD69⁺T_{RM}细胞,并且在体外刺激下仍可分泌大量IL-17A和IL-22细胞因子,刺激后培养的上清液可使小鼠咪喹莫特银屑病模型恢复期皮损再激活^[30]。同样,KHALIL等^[18]研究发现银屑病患者临床已恢复的皮肤和疾病初期的非损伤性皮肤均表达CD103、CD69,当抗原识别后,T_{RM}细胞分泌IL-17和IL-22,导致银屑病皮损的出现。GALLAIS等^[31]研究发现表皮T_{RM}细胞密度最高,在活动期和已治愈的银屑病皮损中,T_{RM}细胞稳定地产生IL-17A和IL-22。有学者分析,银屑病皮损真皮层激活的T细胞可以迁移到表皮并识别表皮自身抗原,可能向CD69⁺CD103⁺CCR7⁺CD45RA⁺CD62表型的T_{RM}细胞分化,通过细胞毒性T细胞(cytotoxic T cells, Tc) 1/Tc17识别表皮自身抗原可诱导IL-22的分泌,介导表皮增生的初始阶段和角质形成细胞的激活,这将产生趋化因子和抗菌肽,导致炎症的发生^[32]。可见,T_{RM}细胞可能与银屑病的发病及复发有关。深入研究致病性T_{RM}细胞有望解决银屑病复发问题,针对T_{RM}的治疗有望成为新的有效治疗方法。

4 银屑病与γδT细胞

T淋巴细胞根据其表达的T细胞受体(TCR)可分为两种T细胞:αβT细胞、γδT细胞(gamma delta T cells, γδT cells),在获得性免疫过程中,主要参与的是

$\alpha\beta$ T 细胞, 而 $\gamma\delta$ T 细胞是一种有获得性和先天免疫的特殊类型的免疫细胞, 约占 $CD3^+$ T 细胞的 1%~5%^[9]。 $\gamma\delta$ T 细胞是 T 细胞的一个小子集, 是分布在上皮组织的主要的 T 细胞群体; 与 $\alpha\beta$ T 细胞相比, $\gamma\delta$ T 细胞很少表达 TCR。在小鼠的皮肤中, 至少含有三种 $\gamma\delta$ T 细胞亚群: 表皮 $\gamma\delta$ T 细胞(也称为树突表皮 T 细胞 dendritic epidermal T cells, DETCs)、真皮 $V\gamma 4^+$ 细胞和真皮 $V\gamma 4^-$ 细胞^[33]。与人类健康皮肤相比, 在银屑病皮损中真皮 $CD3^+$ T 细胞从 1% 增加到 15%, 真皮 $\gamma\delta$ T 细胞在总 T 细胞中也从 15% 增加到 40%^[34]。研究表明, 在炎症性疾病的小鼠模型中, $\gamma\delta 17$ 细胞(IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells)和 Th17 细胞是产生 IL-17 的主要细胞^[35]。正常情况下皮肤效应表达各种 $\gamma\delta$ TCR, 局部应用咪喹莫特会导致皮肤产生 IL-1 β 和 IL-23, 随后真皮 $\gamma\delta$ T 细胞分泌 IL-17A 和 IL-17F, 并使 $V\gamma 4^+V\delta 4^+$ T 细胞增殖, 中性粒细胞浸润、表皮增厚。急性炎症恢复后, $\gamma\delta$ T 细胞数量与正常情况下相当, 但 $V\gamma 4^+V\delta 4^+$ T 细胞比例在真皮中占主导地位。研究表明, 咪喹莫特诱导的银屑病样鼠模型中真皮层存在表达 $V\gamma 4^+V\delta 4^+$ T 细胞受体的 $\gamma\delta$ T 细胞, 当小鼠皮肤予咪喹莫特刺激时该细胞产生 IL-17A 和 IL-17F^[33,36]。值得注意的是, $V\gamma 4^+V\delta 4^+$ T 细胞在皮损处及未予咪喹莫特刺激的皮肤真皮层中均存在很长一段时间^[36]。研究表明, 在银屑病的咪喹莫特小鼠模型中, 先天的 $V\gamma 4^+V\delta 4^+$ T 细胞能够形成有记忆功能的皮肤 T_{RM} 细胞, 当再次予咪喹莫特刺激时这些细胞快速产生 IL-17 细胞因子并产生快速的、明显的炎症反应^[37]。但银屑病患者皮损中, IL-17 的来源是 $\gamma\delta 17$ 细胞还是 Th17 细胞目前尚不清楚, $\gamma\delta$ T 细胞参与银屑病发病的具体机制、 $\gamma\delta$ T 细胞与 T_{RM} 细胞的关系仍需进一步研究。

5 结语

目前治疗银屑病的方法多样, 但治疗后极易复发, 且尚缺乏治愈银屑病的方法。银屑病缓解皮损区域中长期存活的 T_{RM} 细胞与银屑病发病、复发关系密切, 但 T_{RM} 细胞参与银屑病发病及影响银屑病复发的具体机制尚需要进一步研究。由于 T_{RM} 细胞特殊的位置和对病原体的快速反应, T_{RM} 细胞可能是复发性疾病的治疗靶点, 阻断 T_{RM} 细胞有望成为新的治愈银屑病的方法。

参考文献

- [1] GREB JE, GOLDMINZ AM, ELDER JT, et al. Psoriasis [J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 24(2): 16082-16083.
- [2] ZHANG P, WU MX. A clinical review of phototherapy for psoriasis [J]. Lasers Med Sci, 2018, 33(1): 173-180.
- [3] LIN X, MENG X, SONG Z. Homocysteine and psoriasis [J]. Biosci Rep, 2019, 39(11): BSR20190867.
- [4] FU Y, LEE CH, CHI CC. Association of psoriasis with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis [J]. JAMA Dermatol, 2018, 154(12): 1417-1423.
- [5] WAN MT, SHIN DB, HUBBARD RA, et al. Psoriasis and the risk of diabetes: A prospective population-based cohort study [J]. J Am Acad Dermatol, 2018, 78(2): 315-322.
- [6] BOEHNCKE WH. Systemic inflammation and cardiovascular comorbidity in psoriasis patients: Causes and consequences [J]. Front Im-

munol, 2018, 9: 579.

- [7] KAMSTRUP MR, SKOV L, ZACHARIAE C, et al. Psoriasis and risk of malignant lymphoma: A population-based cohort study [J]. Br J Dermatol, 2018, 178(6): 1435-1436.
- [8] NUPUR P, ANISH N, LEAH AC, et al. Psoriasis, depression, and inflammatory overlap: a review [J]. Am J Clin Dermatol, 2017, 18(5): 613-620.
- [9] XIE XJ, DI TT, WANG Y, et al. Indirubin ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like skin lesions in mice by inhibiting inflammatory responses mediated by IL-17A-producing $\gamma\delta$ T cells [J]. Mol Immunol, 2018, 101: 386-395.
- [10] 刘娜, 覃慧, 郑捷. 组织常驻记忆性 T 细胞与银屑病[J]. 中华皮肤科杂志, 2018, 51(8): 630-632.
- [11] DENG Y, CHANG C, LU Q. The inflammatory response in psoriasis: a comprehensive review [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2016, 50(3): 377-389.
- [12] RENDON A, KNUT S. Psoriasis pathogenesis and treatment [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(6): 1475-1503.
- [13] ANDREW B, ANDREA C. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2018, 55(3): 379-390.
- [14] HARTWIG T, ZWICKY P, SCHREINER B, et al. Regulatory T cells restrain pathogenic T helper cells during skin inflammation [J]. Cell Reports, 2018, 25(13): 3564-3572.
- [15] CHEN L, SHEN Z. Tissue-resident memory T cells and their biological characteristics in the recurrence of inflammatory skin disorders [J]. Cell Mol Immunol, 2019, 17(1): 64-75.
- [16] PAN YD, TIAN T, PARK CO, et al. Survival of tissue-resident memory T cells requires exogenous lipid uptake and metabolism [J]. Nature, 2017, 543(7644): 252-256.
- [17] 刘芳, 向丽. 组织常驻记忆 T 细胞的特性和应用[J]. 科学咨询, 2019, 20(7): 62-63.
- [18] KHALIL S, BARDAWIL T, KURBAN M, et al. Tissue-resident memory T cells in the skin [J]. Inflamm Res, 2020, 69(3): 245-254.
- [19] PAN Y, KUPPER TS. Metabolic Reprogramming and longevity of tissue-resident memory T cells [J]. Front Immunol, 2018, 9: 1347.
- [20] SASSON SC, GORDON CL, CHRISTO SN, et al. Local heroes or villains: tissue-resident memory T cells in human health and disease [J]. Cell Mol Immunol, 2020, 17(2): 113-122.
- [21] VIJAYKUMAR P, LAOUBI L, NICOLAS JF, et al. A perspective on the interplay of ultraviolet-radiation, skin microbiome and skin resident memory TCR $\alpha\beta$ cells [J]. Front Med (Lausanne), 2018, 5: 166.
- [22] CHEUK S, SCHLUMS H, GALLAIS SI, et al. CD49a expression defines tissue-resident CD8 $^+$ T cells poised for cytotoxic function in human skin [J]. Immunity, 2017, 46(2): 287-300.
- [23] TIAGO RM, JOHN TO, ELIZABETH LL, et al. Clinically resolved psoriatic lesions contain psoriasis-specific IL-17-producing $\alpha\beta$ T cell clones [J]. J Clin Invest, 2017, 127(11): 4031-4041.
- [24] HAIJING W, WEI L, QIANWEN L, et al. Pathogenic role of tissue-resident memory T cells in autoimmune diseases [J]. Autoimmun Rev, 2018, 17(9): 906-911.
- [25] RITCHLIN C. Tissue-resident memory T cells: sequestered immune sensors and effectors of inflammation in spondyloarthritis [J]. Arthritis Rheumatol, 2020, 72(3): 379-382.
- [26] JEREMY MH, JEFFREY MW. Update on the pathophysiology of psoriasis [J]. Cutis, 2018, 102(5S): 6-12.
- [27] KURIHARA K, FUJIYAMA T, PHADUNGSAKSAWASDI P, et al. Significance of IL-17A-producing CD8(+)/CD103(+) skin resident memory T cells in psoriasis lesion and their possible relationship to clinical course [J]. J Dermatol Sci, 2019, 95(1): 21-27.

非甾体药物在骨骼肌损伤中的应用

李健¹, 蒋华生¹, 谭荣雄¹, 蔡杰钦¹ 综述 魏波¹, 黄春明² 审校

1. 广东医科大学, 广东 湛江 524000;

2. 高州市人民医院, 广东 茂名 525000

【摘要】 骨骼肌损伤会经历炎症、再生和纤维化等一系列阶段。炎症会引起疼痛,降低骨骼肌生理功能,对运动能力有负面影响。目前非甾体药物常用于骨骼肌损伤后减少炎症,达到缓解疼痛和早期骨骼肌功能锻炼的目的,但非甾体药物的介入是否会破坏骨骼肌损伤修复的正常过程,从而阻碍骨骼肌损伤修复。本综述收集相关文献来评估非甾体药物治疗对骨骼肌损伤的影响,以期为临床用药提供相关理论依据,指导治疗。

【关键词】 非甾体类药物;骨骼肌损伤;炎症反应;肌卫星细胞;肌细胞外基质

【中图分类号】 R685 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2021)14-1877-04

Application of non-steroidal drugs in skeletal muscle injury. LI Jian¹, JIANG Hua-sheng¹, TAN Rong-xiong¹, CAI Jie-qin¹, WEI Bo¹, HUANG Chun-ming². 1. Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, Guangdong, CHINA; 2. The People's Hospital of Gaozhou, Maoming 525000, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Skeletal muscle injury goes through a series of stages, including inflammation, regeneration, and fibrosis. Inflammation causes pain, which reduces skeletal muscle function, and has a negative impact on motor performance. At present, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are often used to reduce inflammation after skeletal muscle injury, so as to alleviate pain and exercise skeletal muscle function in the early stage. However, whether the intervention of NSAIDs will disrupt the normal process of skeletal muscle injury repair, thus hindering the repair of skeletal muscle injury. This review collects relevant literature to evaluate the effect of non-steroidal drugs in the treatment of skeletal muscle injury, in order to provide relevant theoretical basis for clinical medication and guide treatment.

【Key words】 Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs); Skeletal muscle injury; Inflammatory response; Muscle satellite cell; Extracellular matrix of muscle

无论何种形式的骨骼肌损伤,骨骼肌修复都会经历炎症期、修复期以及重塑期三个时期。每个阶段对于骨骼肌的损伤修复都是必不可少的。肌肉损伤后,肌肉组织中的炎性细胞一过性增加,其通过清除损伤肌细胞碎片,从而提供肌再生的环境。整个过程存在复杂炎症介质的变化和细胞表型的改变。炎症是肌肉再生的关键^[1],其干预炎症的发生,进而减弱炎症细胞的持续募集和/或炎症介质的变化,与肌肉损伤修复功

能有着密切关系^[2]。非甾体药物在骨骼肌损伤修复过程中的应用会干扰骨骼肌修复过程。因此非甾体药物的应用对骨骼肌损伤修复是否有益和安全值得商榷。

1 非甾体药物与炎症反应

骨骼肌损伤修复是一个极其复杂的过程,涉及到骨骼肌细胞与炎性细胞间的交流。这种交流包括细胞接触间交流和细胞分泌的炎症介质交流。研究发现在骨骼肌再生的所有阶段,从激活的肌卫星细胞到

通讯作者:魏波,主任医师,博士学位,硕士研究生导师,E-mail:webjxme@163.com

[28] BENEZEDER T, WOLF P. Resolution of plaque-type psoriasis: what is left behind (and reinitiates the disease) [J]. *Semin Immunopathol*, 2019, 41(6): 633-644.

[29] CHEMIN K, GERSTNER C, MALMSTRM V. Effector functions of CD4⁺ T cells at the site of local autoimmune inflammation—lessons from rheumatoid arthritis [J]. *Front Immunol*, 2019, 12(10): 353-356.

[30] 王思宇, 孙超楠, 沈柱. 组织常驻记忆性T细胞参与银屑病复发的研究进展[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2019, 33(6): 704-708.

[31] GALLAIS SI, CLASSON C, CHEUK S, et al. Resident T cells in resolved psoriasis steer tissue responses that stratify clinical outcome [J]. *J Invest Dermatol*, 2018, 138(8): 1754-1763.

[32] FABIO C, PIGATTO PD, PAOLA S, et al. T cell hierarchy in the pathogenesis of psoriasis and associated cardiovascular comorbidities [J]. *Frontiers in Immunology*, 2018, 19(9): 1390-1397.

[33] SATOSHI N, GYOHEI E, MICHIO T, et al. Dermal Vγ4(+) γδT

cells possess a migratory potency to the draining lymph nodes and modulate CD8(+) T-cell activity through TNF-α production [J]. *J Invest Dermatol*, 2015, 135(4): 1007-1015.

[34] WU DH, ZHANG MM, LI N, et al. PSORI-CM02 alleviates IMQ-induced mouse dermatitis via differentially regulating pro- and anti-inflammatory cytokines targeting of Th2 specific transcript factor GATA3 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 110(1): 265-274.

[35] AKITSU A, IWAKURA Y. Interleukin 17-producing γδT (γδ17) cells in inflammatory diseases [J]. *Immunology*, 2018, 155(4): 418-426.

[36] IMMO P, INGA S. γδT cells come to stay: Innate skin memory in the Aldara model [J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(11): 2994-2997.

[37] HARTWIG T, PANTELYUSHIN S, CROXFORD AL, et al. Dermal IL-17-producing γδ T cells establish long-lived memory in the skin [J]. *Eur J Immunol*, 2016, 45(11): 3022-3033.

(收稿日期:2020-10-26)