

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2018.09.011

· 综述 ·

T细胞与骨再生关系的研究进展

杨仁丽^{1,2}, 汪媛婧¹, 魏诗敏¹, 黄雯¹, 王雨霏^{1,3}, 朱宸佑^{1,2}, 综述; 屈依丽^{1,2} 审校
1. 口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心, 四川 成都(610041); 2. 四川大学华西口腔医院种植科, 四川 成都(610041); 3. 四川大学华西口腔医院牙体牙髓科, 四川 成都(610041)

【摘要】 骨组织在受到损伤后可以实现无瘢痕性修复。而要实现恰当的骨组织的形态和功能的完全修复, 过程十分复杂, 并且常容易失败。骨再生过程要求宿主免疫系统和受损的骨组织在骨损伤部位具有高度有序的相互作用。骨组织受损后会发生一系列动态修复过程, 其组织学过程体现为血肿、炎症、骨膜反应、软骨形成、软骨内成骨及骨塑造。骨组织受损后的炎症过程对骨再生的开始有至关重要的作用, 将会对骨组织损伤的预后产生深远影响。宿主的炎症反应与机体免疫系统密切相关, 多种免疫细胞、因子参与了调节过程, 其中T细胞对骨再生的调节作用是一大研究热点, 本文综述T细胞在骨再生中起到调节作用的研究进展。

【关键词】 T细胞; 亚群; 骨再生; 调节性T细胞; 细胞因子; 炎症反应

【中图分类号】 R78 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2018)09-0601-05

【引用著录格式】 杨仁丽, 汪媛婧, 魏诗敏, 等. T细胞与骨再生关系的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2018, 26(9): 601-605.

Relationship between T cells and bone regeneration: recent progress and perspectives YANG Renli^{1,2}, WANG Yuanjing¹, WEI Shimin¹, HUANG Wen¹, WANG Yufei¹, ZHU Chenyou^{1,2}, QU Yili^{1,2}. 1. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Dept. of Implantology, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Dept. of Endodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University

Corresponding author: QU Yili, Email: qqyili@126.com, Tel: 0086-18684023783

【Abstract】 Bone is capable of regeneration after injury, but the process of properly restoring form and function is highly complex and prone to failure. The restoration process requires highly ordered and sequential interplay at the injury site between the host immune system and bone tissue. The dynamic process that occurs after bone injury includes the formation of a hematoma, the development of an inflammatory response and callus, and the remodeling of newly formed bone tissue. The inflammatory response at the injury site is essential for the onset of bone regeneration. This inflammatory response is tightly linked with the host immune system, in which various immune cells and molecules are involved. Recently, the relationship between T cells and bone regeneration has become a popular topic; however, currently, there are no summaries of the relationship between T cells and bone regeneration. Thus, this review aimed to elucidate the modulatory functions of T cells in bone regeneration.

【Key words】 T cells; Subsets; Bone regeneration; Regulatory T cells; Cytokine; Inflammation

骨组织正常情况下在损伤后可以实现无瘢痕性修复^[1]。这个过程包含了数个依次发生、互相重

叠的阶段, 包括血肿(损伤后即刻)和炎症期(1 h ~ 7 d), 细胞增殖及新骨形成期(1 d到4周, 主要有膜内成骨和软骨成骨两种方式), 以及新骨改建期(3周到数月, 甚至数年)^[2]。骨组织损伤后的血肿形成及炎症期对损伤预后有至关重要的影响。血肿中含有的大量免疫细胞和其分泌的各种细胞因子、化学因子、生长因子等, 在损伤位点与可能存在于骨膜、骨内膜、骨髓及周围软组织中的再生相

【收稿日期】 2018-06-29; **【修回日期】** 2018-07-27

【基金项目】 国家重点研发计划项目(2016YFA0201703/2016YFA0201700)

【作者简介】 杨仁丽, 在读博士研究生, Email: 932805497@qq.com

【通信作者】 屈依丽, 副教授, 博士, Email: qqyili@126.com

关前体细胞相互作用,加上成软骨及成骨生长因子的作用,共同诱导骨痂形成及成熟。骨组织受损后的炎症过程对骨再生的开始有至关重要的作用,宿主的炎症反应与机体免疫系统密切相关,多种免疫细胞、因子参与了调节过程,其中T细胞对骨再生的调节作用是一大研究热点,本文对T细胞在骨再生中起到的调节作用的研究进展作一综述。

1 骨损伤后早期修复过程中的相关免疫细胞

固有免疫细胞,包括中性粒细胞、单核细胞,在炎症初期就被募集到损伤位点。随后单核细胞分化为巨噬细胞,与组织中原有的巨噬细胞一起,在早期骨修复过程中发挥关键作用^[3]。巨噬细胞有一系列瞬态极化谱,根据环境转变可以很快转变亚型发挥调节作用。目前主要将其分为促炎型巨噬细胞M1型,及促修复型巨噬细胞M2型,M2型巨噬细胞又分为M2a、M2b、M2c、M2d等亚型,其中M2a和M2c亚型可以促进血管再生和组织修复^[3-5]。M1型巨噬细胞和M2型巨噬细胞的亚型转换是调节组织修复过程的重要调节点。而最初Mills等对巨噬细胞经典M1型和M2型的分类法,正是基于对Th1细胞和Th2细胞的认知上,M1和M2的极化,反映了Th1细胞和Th2细胞的极化理念,即Th1细胞曾被认为是促炎型细胞,Th2细胞曾被认为是促修复型细胞^[6]。尽管目前,相关说法已经有了更新的进展,但仍可反映适应性免疫系统与固有免疫系统之间的相互影响。除了Th1细胞和Th2细胞,目前也有研究人员注意到了CD4⁺T细胞的一个特化的亚群,调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)对骨再生的调节作用,以及其他类型T细胞亚群对骨再生的调节作用^[7-9]。

2 T细胞在调节骨稳态和骨再生中的作用

T细胞在调节骨稳态和骨再生中起重要作用,其调节的靶点主要是与骨再生有关的成骨细胞及其前体细胞,如骨髓间充质干细胞(bone marrow-derived mesenchymal stem cells, BMSCs)以及破骨细胞(osteoclast, OC)。骨髓间充质干细胞具有分化为成骨细胞(osteoblast, OB)的能力,与骨再生密切相关。多项临床前研究和临床研究都已证实,骨髓间充质干细胞可以产生骨及骨相关组织来替换受损或病变的组织,其中适应性免疫细胞中的T细胞可能积极参与了修复过程^[10-11]。相关研究已经

阐明了骨损伤位点炎症反应过程的时间和空间模式^[12-14]。骨组织损伤后,促炎因子和促骨再生相关因子协同作用,调节血管生成及不同的骨前体细胞迁移和分化以开始骨再生过程^[12-13],随后抗炎因子上调,有利于确保平衡的炎症反应过程和理想的骨再生^[14]。根据关键炎症介质表达的趋势可以得出,急性炎症期约在骨组织受损后24小时内达到峰值,7天内逐渐消退。炎症早期,T淋巴细胞快速募集至损伤位点,在初期主要表现为活化的T细胞亚型,其中大部分为细胞毒性T细胞,参与炎症过程,起到杀伤作用。值得注意的是,在正常的骨修复过程中,炎症过程是协调且必需的,初期募集的细胞毒性T细胞将会逐渐消退,与修复有关的细胞则逐渐聚集,骨组织进入再生阶段。而在病理过程中,炎症过程延长,导致修复过程不理想,骨修复效果就会受到损害^[3]。因此,恰当的细胞亚群转换对骨再生可能尤为重要。

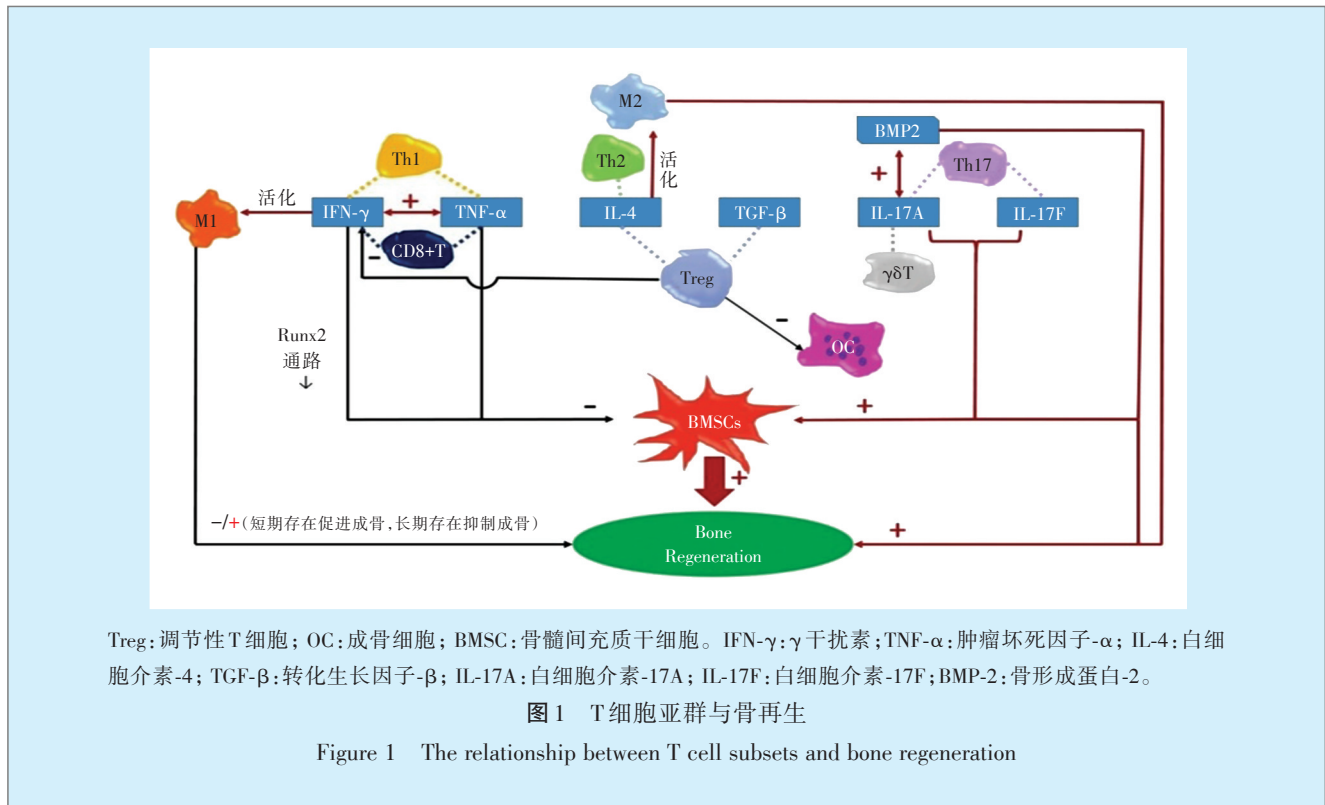
T细胞在骨再生过程中起到调节作用,有望应用于组织工程促进组织再生。目前,引导骨再生(guided bone regeneration, GBR)广泛运用于牙槽嵴缺损骨增量手术中,利用一张屏障膜防止上皮细胞及纤维结缔组织长入骨缺损处,为骨再生预留空间,获得良好的骨再生效果。在引导骨再生术中,生物材料,如屏障膜、生物支架等的使用可以有效促进骨再生^[15]。免疫细胞在骨再生中起到关键作用,已经有研究人员尝试赋予生物材料免疫调节特性以募集修复相关免疫细胞或者骨再生相关细胞,促进骨缺损或植入位点的骨再生^[16-19]。因此,最新理念认为新一代GBR膜应该满足以下五个方面要求:①调节异物反应(foreign body reaction, FBR);②具有招募修复型免疫细胞能力;③通过缓释生长因子改善血管重建及组织再生;④防止成纤维细胞侵袭位点;⑤改善成骨细胞黏附、增殖和分化^[15]。

3 T细胞亚群在骨再生中的调节作用

随着人们对适应性免疫,尤其是T细胞在骨再生过程中调节作用的认识逐渐深入,显然,T细胞将会成为一个新的治疗靶点选择,这就要求研究者对于T细胞亚群在骨再生调节中的作用有着清晰的认知(图1)。

3.1 Th1细胞

Th1细胞是细胞免疫和迟发型过敏反应中的经典细胞类型,与细胞内病原体免疫有关^[20-21]。Th1细胞主要分泌白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)、干



扰素- γ (interferon γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、淋巴毒素 (lymphotoxin)、粒-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) 等在内的炎症相关因子, 故曾被称为炎症型T细胞。Th1细胞表达的标志性分子IFN- γ 是一个重要的炎症因子, 被证实可以诱导Runx2相关转录因子2 (runt-related transcription factor 2, Runx2) 通路下调, 从而抑制骨髓间充质干细胞介导的骨形成^[10]。有研究认为, Th1细胞与M1型巨噬细胞分化有关, 因为Th1细胞分泌的主要炎症介质IFN- γ 可以诱导促炎型巨噬细胞即M1型巨噬细胞活化^[22-23]。研究发现, 促炎型M1型巨噬细胞长期存在将会导致炎症期延长, 持续过长的炎症将会妨碍骨再生的顺利进行^[3]。在这个方面, Th1细胞的促炎特性似乎使其不利于骨再生; 然而, 也有研究报道, 促炎型T细胞在炎症早期参与诱导成骨细胞 (osteoblast, OB) 分化。此外, M1型巨噬细胞在炎症初期产生大量强有力的血管形成刺激因子, 如血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF), 能够促进血管发生, 有利于骨再生^[24-25]。因此, 推测炎症早期Th1细胞可能起到促进成骨细胞分化的作用, 展现了诱导成骨的潜力, 但随后Th1细胞长期持续存在则会导致炎症延长, 骨再生受损。

3.2 Th2细胞

Th2细胞产生白细胞介素-4 (interleukin-4, IL-4)、白细胞介素-5 (interleukin-5, IL-5) 和白细胞介素-13 (interleukin-13, IL-13) 等细胞因子, 与宿主防御寄生虫反应相关, 也参与过敏反应及特异性疾病反应, 曾被认为是抗炎症型T细胞。Th2细胞主要分泌IL-4, 这是一种多功能、多效性的细胞因子, 主要由活化的Th2细胞表达, 也可由肥大细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞及 $\gamma\delta$ T细胞表达^[26-27]。单核细胞和巨噬细胞表达IL-4受体 (interleukin-4 receptor, IL-4R), IL-4信号被认为可以诱导巨噬细胞活化。值得注意的是, 有些研究也证明, Th2细胞通过分泌IL-4促进促修复型巨噬细胞活化, 从而促进组织修复^[28-29]。因此, Th2细胞展示了一定的促修复潜力。

3.3 Foxp3⁺Treg

Treg是T细胞一个特化的亚群, 主要有抑制自身免疫、建立宿主自身耐受并保持组织稳态等功能, 在维持外周T细胞稳态及预防自身免疫疾病中发挥重要作用^[30-32]。Treg的标志性表达物Foxp3 (transcription factor fork head box P3), 对于它们的成熟、世系分辨和免疫调节功能非常关键^[8, 31]。Treg有很多亚型, 其中来源于胸腺的亚群高表达Foxp3, 是最主要的Treg功能亚型^[32-33]。

Treg通过其对成骨细胞和破骨细胞的不同作用,能够使骨形成和骨吸收的平衡向成骨方向倾斜。一方面,破骨细胞是多核成熟细胞,来源于单核/巨噬细胞系。体外研究证明,Treg可以抑制破骨细胞形成,主要通过以下两种途径:①由细胞毒T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte antigen 4,CTLA4)介导的直接的细胞与细胞间接触;②间接的细胞因子介导,其中转化生长因子- β (transforming growth factor- β ,TGF- β)和IL-4在其中发挥了相当重要的作用,尽管这种方式不是Treg细胞免疫抑制作用发挥的核心方式^[34-35]。此外,小鼠关节炎模型体内实验证实了Treg对局部和系统骨吸收的保护性作用^[7]。另一方面,成骨细胞是由前体细胞,如骨髓间充质干细胞分化而来。关于Treg和成骨细胞或它们的前体细胞之间关系的研究相对较少,但确实有研究显示Foxp3⁺Treg可以改善间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)介导的骨再生,主要通过下调促炎型CD4⁺T细胞分泌的IFN- γ 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平^[10]。相对应地,间充质干细胞也被发现可以上调Treg数目,从而显著促进细胞层次的骨再生^[8]。总的来说,Treg通过促进成骨分化并抑制破骨细胞形成,使成骨-破骨平衡倾向于成骨,对骨再生起到促进作用。

3.4 Th17细胞

细胞因子白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)家族由参与宿主对抗细胞外细菌、真菌及真核致病菌的强有力的炎性介质组成。目前,主要有6种已知的IL-17家族成员:IL-17A(普遍被称为IL-17)、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E、IL-17F^[36]。Th17细胞是主要产生IL-17及IL-17F的细胞,目前还发现有 $\gamma\delta$ T细胞、NK细胞、NKT细胞、巨噬细胞等其他细胞分泌IL-17^[36-38]。体外研究显示,来自于Th17细胞的细胞因子上调了间充质干细胞的成骨标志物的表达^[24]。IL-17A和IL-17F是Th17分泌的主要的促炎因子,当它们直接作用于人间充质干细胞时表现出强烈的促成骨潜力,尤其是IL-17A,研究显示其可与骨形态生成蛋白2(bone morphogenetic protein 2, BMP-2)协同作用促进骨再生^[24]。因此,Th17细胞通过分泌炎性因子IL-17A和IL-17F在骨再生中发挥重要作用。

3.5 CD8⁺T细胞

CD8⁺T细胞主要是细胞毒性T细胞,在细胞免疫中起到杀伤作用。体外研究证实,当研究CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞对成骨的作用时,发现CD8⁺T细

胞对间充质干细胞成骨分化的促进作用很微弱或者接近于无^[11]。但也有研究人员证实,终末分化的CD8⁺T细胞亚群TEMRA细胞(terminal differentiated CD8⁺ effector memory T cell)可以强烈表达IFN- γ ,同时也表达TNF- α ^[39],两种细胞因子单独作用或协同作用均能抑制骨髓间充质干细胞的成骨分化,而上述两种细胞因子抗体则可以不同程度逆转其抑制效应^[10,39]。

3.6 $\gamma\delta$ T细胞

$\gamma\delta$ T细胞是固有免疫类型的淋巴细胞,主要分布在外周组织,具有促进组织再生功能^[40-41]。研究表明, $\gamma\delta$ T细胞可以分泌IL-17A,其促进骨形成并协助骨损伤部位修复^[9,24]。在IL-17A缺陷小鼠体内,由于缺乏以成骨细胞为基础的骨形成,骨再生将会受到抑制;研究还证实IL-17A加速骨形成主要是通过刺激间充质前体细胞的增殖和成骨分化。这项研究确认了分泌IL-17的 $\gamma\delta$ T细胞在骨骼组织再生中作用^[9]。

综上所述,T细胞亚群通过不同的方式对骨再生起到调节作用。未来,针对这些细胞的相关调节能力进行治疗设计,为临床骨缺损患者提供新的治疗策略,深入研究相关亚型调节骨再生的机制,阐明T细胞亚型对骨再生的调节通路,都是需要努力的方向。

参考文献

- [1] Gerstenfeld LC, Cho TJ, Kon T, et al. Impaired fracture healing in the absence of TNF-alpha signaling: the role of TNF-alpha in endochondral cartilage resorption[J]. J Bone Miner Res, 2003, 18(9): 1584-1592.
- [2] Mendes BB, Gomez-Florit M, Babo PS, et al. Blood derivatives awaken in regenerative medicine strategies to modulate wound healing[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2018, 129(1): 376-393.
- [3] Spiller KL, Freytes DO, Vunjak-Novakovic G. Macrophages modulate engineered human tissues for enhanced vascularization and healing[J]. Ann Biomed Eng, 2015, 43(3): 616-627.
- [4] Klopfeisch R. Macrophage reaction against biomaterials in the mouse model -- phenotypes, functions and markers[J]. Acta Biomater, 2016, 43: 3-13.
- [5] Chu CY, Liu L, Wang YF, et al. Macrophage phenotype in the epigallocatechin-3-gallate (EGCG)-modified collagen determines foreign body reaction[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2018, 12(6): 1499-1507.
- [6] Mills CD, Kincaid K, Alt JM, et al. M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm[J]. J Immunol, 2000, 164(12): 6166-6173.
- [7] Zaiss MM, Frey B, Hess A, et al. Regulatory T cells protect from local and systemic bone destruction in arthritis[J]. J Immunol, 2010, 184(12): 7238-7246.

- [8] 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.
- [9] Ono T, Okamoto K, Nakashima T, et al. IL-17-producing gamma delta T cells enhance bone regeneration[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10928.
- [10] Liu Y, Wang L, Kikuri T, et al. Mesenchymal stem cell-based tissue regeneration is governed by recipient T lymphocytes via IFN-gamma and TNF-alpha[J]. *Nat Med*, 2011, 17(12): 1594-1601.
- [11] Grassi F, Cattini L, Gambari L, et al. T cell subsets differently regulate osteogenic differentiation of human mesenchymal stromal cells *in vitro*[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2016, 10(4): 305-314.
- [12] Cho TJ, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Differential temporal expression of members of the transforming growth factor beta superfamily during murine fracture healing[J]. *J Bone Miner Res*, 2002, 17(3): 513-520.
- [13] Bernhardtsson M, Aspenberg P. Osteoblast precursors and inflammatory cells arrive simultaneously to sites of a trabecular-bone injury[J]. *Acta Orthop*, 2018, 89(4): 457-461.
- [14] Dimitriou R, Tsiroidis E, Carr I, et al. The role of inhibitory molecules in fracture healing[J]. *Injury*, 2006, 37(1): S20-S29.
- [15] Chu CY, Deng J, Sun XC, et al. Collagen membrane and immune response in guided bone regeneration: recent progress and perspectives[J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2017, 23(5): 421-435.
- [16] Spiller KL, Koh TJ. Macrophage-based therapeutic strategies in regenerative medicine[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 122: 74-83.
- [17] Chu C, Deng J, Xiang L, et al. Evaluation of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) cross-linked collagen membranes and concerns on osteoblasts[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2016, 67: 386-394.
- [18] Chu CY, Deng J, Man Y, et al. Evaluation of nanohydroxyapatite (nano-HA) coated epigallocatechin-3-gallate (EGCG) cross-linked collagen membranes[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 78: 258-264.
- [19] Chu CY, Deng J, Hou Y, et al. Application of PEG and EGCG modified collagen-base membrane to promote osteoblasts proliferation[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 76: 31-36.
- [20] Raphael I, Nalawade S, Eagar TN, et al. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases[J]. *Cytokine*, 2015, 74(1): 5-17.
- [21] Walker JA, McKenzie AN. T(H)2 cell development and function [J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(2): 121-133.
- [22] Martinez FO, Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment[J]. *F1000Prime Reports*, 2014, 6: 13.
- [23] Mantovani A, Sica A, Sozzani S, et al. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization[J]. *Trends Immunol*, 2004, 25(12): 677-686.
- [24] Croes M, Oner FC, Van Neerven D, et al. Proinflammatory T cells and IL-17 stimulate osteoblast differentiation[J]. *Bone*, 2016, 84: 262-270.
- [25] Spiller KL, Anfang RR, Spiller KJ, et al. The role of macrophage phenotype in vascularization of tissue engineering scaffolds[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(15): 4477-4488.
- [26] Howard M, Paul WE. Interleukins for B lymphocytes[J]. *Lymphokine Res*, 1982, 1(1): 1-4.
- [27] Nelms K, Keegan AD, Zamorano J, et al. The IL-4 receptor: signaling mechanisms and biologic functions[J]. *Annu Rev Immunol*, 1999, 17: 701-738.
- [28] Mantovani A, Biswas SK, Galdiero MR, et al. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling[J]. *J Pathol*, 2013, 229(2): 176-185.
- [29] Chen F, Liu Z, Wu W, et al. An essential role for TH2-type responses in limiting acute tissue damage during experimental helminth infection[J]. *Nat Med*, 2012, 18(2): 260-266.
- [30] Klann JE, Kim SH. Integrin activation controls regulatory t cell-mediated peripheral tolerance[J]. *J Immunol*, 2018, 201(4), Doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800112>.
- [31] Santoni de Sio FR, Passerini L, Restelli S, et al. Role of human FOXP3 in early thymic maturation and peripheral T cell homeostasis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, pii: S0091-6749(18)30617-1. doi: 10.1016/j.jaci.2018.03.015.
- [32] Chapman NM, Zeng H, Nguyen T, et al. mTOR coordinates transcriptional programs and mitochondrial metabolism of activated T-Reg subsets to protect tissue homeostasis[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 12095.
- [33] Coombes JL, Siddiqui KR, Arancibia-Carcamo CV, et al. A functionally specialized population of mucosal CD103+ DCs induces Foxp3+ regulatory T cells *via* a TGF-beta and retinoic acid-dependent mechanism[J]. *J Exp Med*, 2007, 204(8): 1757-1764.
- [34] Kim YG, Lee CK, Nah SS, et al. Human CD4+CD25+ regulatory T cells inhibit the differentiation of osteoclasts from peripheral blood mononuclear cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 357(4): 1046-1052.
- [35] Zaiss MM, Axmann R, Zwerina J, et al. Treg cells suppress osteoclast formation: a new link between the immune system and bone [J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(12): 4104-4112.
- [36] Gu C, Wu L, Li X. IL-17 family: cytokines, receptors and signaling [J]. *Cytokine*, 2013, 64(2): 477-485.
- [37] Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system[J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(7): 479-489.
- [38] Reynolds JM, Angkasekwinai P, Dong C. IL-17 family member cytokines: regulation and function in innate immunity[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2010, 21(6): 413-423.
- [39] Reinke S, Geissler S, Taylor WR, et al. Terminally differentiated CD8(+) T cells negatively affect bone regeneration in humans[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(177): 177ra36.
- [40] Gay D, Kwon O, Zhang ZK, et al. Fgf9 from dermal gamma delta T cells induces hair follicle neogenesis after wounding[J]. *Nat Med*, 2013, 19(7): 916-923.
- [41] Witherden DA, Watanabe M, Garijo OA, et al. The CD100 receptor interacts with its plexin B2 ligand to regulate epidermal gamma delta T cell function[J]. *Immunity*, 2012, 37(2): 314-325.

(编辑 张琳,曾曙光)