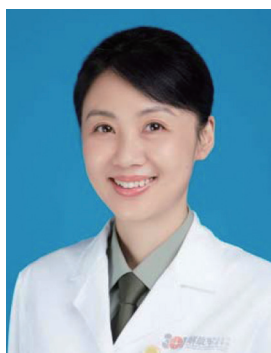


DOI: 10.13376/j.cbls/2020030

文章编号: 1004-0374(2020)03-0219-08



付小兵, 中国工程院院士。全军创伤修复和组织再生重点实验室主任, 国际创伤修复联盟执行委员会委员, 亚洲创伤修复联盟主席, 国务院学位委员会纪律审查小组成员。《解放军医学杂志》主编和 *Military Medical Research* 主编。1995年, 获得国家杰出青年基金的资助; 2018年, 当选为法国医学科学院外籍院士。



黄沙, 医学博士, 解放军总医院副教授。从事皮肤和功能性皮肤附属器再生研究近十年, 主要运用多学科创新技术研究“干细胞与微环境在组织修复和再生中的关键作用及机制”, 并致力于解决严重皮肤创伤后愈合这一临床难题。主要研究成果包括: 建立具有汗腺的人造皮肤、发现微载体促进皮肤再生的双重作用机制、证明三维微环境对干细胞分化的调控。迄今为止, 在国际学术期刊上发表 51 篇 SCI 论文。

## 皮肤附属器汗腺发育及功能的机制研究

刘煜凡<sup>1,2</sup>, 黄沙<sup>2\*</sup>, 付小兵<sup>2\*</sup>

(1 解放军总医院, 北京 100853; 2 中国人民解放军总医院组织修复与再生重点实验室, 北京 100048)

**摘要:** 皮肤完美再生是烧创伤后皮肤愈合过程中难以解决的临床难题, 所谓完美再生就包括了汗腺功能的恢复。作为皮肤附属器之一, 汗腺在维持机体体温和内环境稳态中发挥重要作用, 因此研究汗腺发育及功能具有重大科学和临床意义。汗腺源自胚胎期的外胚层, 目前的研究发现其发育受到 Wnt、Eda、Shh、Bmp 等通路的调控, 但具体的调控机制尚有待深入探讨。汗腺的功能主要通过分泌细胞完成, 即明细胞和暗细胞, 这两种细胞均表达有大量的离子通道, 这些离子通道共同参与了汗腺发育及汗液分泌过程。类胆碱能刺激通过第二信使  $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$  共转运模型这两种信号激发汗液的分泌, 但分子机制尚未明确。该文旨在总结近期汗腺发育及汗液分泌的相关研究, 为皮肤愈合过程中的汗腺再生提供研究基础。

**关键词:** 明细胞; 暗细胞; Wnt; Bmp;  $\text{Ca}^{2+}$ ;  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$

中图分类号: R329.2; R758.74

文献标志码: A

### Skin appendage – sweat gland: mechanism of development and function

LIU Yu-Fan<sup>1,2</sup>, HUANG Sha<sup>2\*</sup>, FU Xiao-Bing<sup>2\*</sup>

收稿日期: 2019-12-04; 修回日期: 2019-12-30

基金项目: 国家自然科学基金项目(81571909, 81721092, 81701906); 国家重点研发计划项目(2017YFC1103300)

\*通信作者: E-mail: stellarahuang@sina.com (黄沙); E-mail: fuxiaobing@vip.sina.com (付小兵)

(1 the General Hospital of PLA, Beijing 100853, China ; 2 Key Laboratory of Tissue Repair and Regeneration of PLA, the General Hospital of PLA, Beijing 100048, China)

**Abstract:** Perfect skin regeneration is a difficult clinical problem in the process of wounding skin after burning. Sweat glands are involved in the perfect skin regeneration. As one of the skin appendages, sweat glands play an important role in maintaining body temperature and homeostasis. Therefore, it is of great scientific and clinical significance to study the development and function of sweat glands. The sweat glands are derived from the embryonic ectoderm. The current study found that its development is regulated by Wnt, Eda, Shh, Bmp and other pathways, but the specific regulatory mechanism remains to be further explored. The function of the sweat glands is mainly accomplished by secretory cells, namely clear cells and dark cells. These cells express a large number of ion channels, which are involved in sweat gland development and sweat secretion. It is shown that cholinergic impulses trigger sweat secretion in mature glands through second messengers – for example  $\text{Ca}^{2+}$  and  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{Cl}^-$  cotransporter model, but the molecular mechanism remains to be determined. This review aims to summarize recent progress on sweat gland development and sweat secretion, providing a basis for the study of sweat gland regeneration during skin healing.

**Key words:** clear cell ; dark cell; Wnt ; Bmp;  $\text{Ca}^{2+}$ ;  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{Cl}^-$

在人体中存在两种类型的汗腺，顶泌型汗腺和外泌型汗腺。顶泌型汗腺是哺乳动物气味腺体在发育过程中的残余部分，大多存在于腋窝和外生殖器少数部位，它们会分泌少量水、蛋白质、脂类以及异味前体，但不具备体温调节功能<sup>[1-2]</sup>。相对来说，外泌型汗腺体积小且数量庞大<sup>[3]</sup>，成千上万的外泌型汗腺分布于机体皮肤上且直接开口于皮肤表面，共同构成了机体的体温调节器官并分泌含有电解质水。人体在1 h内可以通过外泌型汗腺分泌4 L水，这对于降低体温是极其重要的。

除此以外，外泌型汗腺在机体中还有其他的附加功能，它们能够分泌多种润滑因子来维持皮肤的水化作用，如乳酸盐、尿素、钠和钾等<sup>[4]</sup>。近期研究显示，外泌型汗腺能够分泌多种抗微生物肽来控制皮肤菌群并抵抗皮肤感染，如菌蛋白、组织蛋白酶抑制素和乳铁蛋白<sup>[5-8]</sup>。同时，汗液还包含有IgA和细胞因子，如IL-1和IL-31，这些成分有助于机体的免疫防御和限制炎症反应<sup>[9-12]</sup>。

因此，越来越多的证据表明，外泌型汗腺不仅对体温调节有着重要的作用，其在维持机体内环境稳态中也起着不可或缺的作用，因此本文主要归纳

总结了近期关于外泌型汗腺的发育及汗液分泌相关的诸多研究。

## 1 汗腺的形态学特征

汗腺呈单导管结构，人类的汗腺大约长3~5 mm，包括盘曲的分泌部和导管部<sup>[13]</sup>。分泌部共包含三种类型的细胞，暗细胞、明细胞和肌上皮细胞。暗细胞和明细胞为分泌细胞，而肌上皮细胞的功能是为腺体提供机械强度并储存汗腺干细胞<sup>[3,14-15]</sup>。有研究表明，暗细胞、明细胞和肌上皮细胞彼此相互维持共同的结构特性，当三种细胞处于体外分离培养状态时，它们会迅速丧失形态学特征<sup>[3]</sup>。

在汗腺细胞的标志物中，明细胞特异性表达S100和碳酸酐酶II (carbonic anhydrase 2, CA II)，暗细胞主要表达降钙素基因相关多肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP)，肌上皮细胞仅表达Krt5/Krt14，而Krt8/Krt18则同时表达于暗细胞和明细胞<sup>[16-19]</sup>。这些蛋白标志物的区别有助于利用免疫荧光法来鉴别不同的细胞类型(表1)。另外，在人源暗细胞和明细胞中还发现了多种离子通道、泵和共转运体，如 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{Cl}^-$ 共转运体1 ( $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{Cl}^-$  cotransporter 1,

表1 人类汗腺的细胞成分及关键调控因子

解剖结构	细胞类型	关键蛋白
汗腺导管部	基底细胞	CFTR、ENaC、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 、NKCC1(弱)、NHE1、K1、K10、K5、K14
	上基底部细胞(腔细胞)	CFTR、NHE1、K1b、K10、K19、K77
分泌部	暗细胞	NKCC1、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 、NHE1、CFTR、AQP5、CGRP、K8、K18
	明细胞	NKCC1、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 、NHE1、CFTR、AQP5、S100、CA II、K8、K18
	肌上皮细胞	K5、K14

NKCC1)、钠钾泵 ( $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ ,  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  pump)、 $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交换器 ( $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchanger, NHE1)、囊性纤维化跨膜传导调控子 (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) 和水通道蛋白-5 (aquaporin-5, AQP5) 等<sup>[20-27]</sup>(表 1)。

汗腺导管部开口于皮肤表面, 其由双层的立方上皮细胞, 上基底部细胞 (腔细胞) 和基底细胞等构成 (表 1)。基底细胞能够表达多种离子通道和共转运体, 包括 CFTR、上皮钠离子通道 (epithelial sodium channel, ENaC)、 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  以及表达较弱的 NKCC1 和 NHE1<sup>[3,20-22,28]</sup>, 这表明在排泄过程中它们参与了部分离子的重吸收 (表 1)。

## 2 汗腺发育的调节

### 2.1 起源和时间点

汗腺源自胚胎期的外胚层, 发育成熟后分布于除唇部和外耳道之外的皮肤表面的各个地方。而在除人类以外的绝大多数的哺乳动物中, 汗腺仅存在于足趾部腹侧, 因此含有汗腺的机体皮肤可以视为一种进化演变的标志。人类汗腺在妊娠期 4 个月时在掌趾部皮肤处开始形成, 在 5 个月时覆盖余下的机体皮肤, 出生前在形态学上发育成熟。小鼠汗腺在胚胎期 16.5~17.5 天开始在足趾部腹侧皮肤出现并在出生后 21 天发育成熟<sup>[29-30]</sup>。

### 2.2 Wnt-Eda-Shh 级联和 Bmp 通路

汗腺的形态发育过程与多条信号通路相关, 其中 Wnt/ $\beta$ -catenin-Eda/NF- $\kappa$ B-Shh 级联发挥了重要作用。在汗腺形态发育前, 皮肤真皮层可检测到激活的 Wnt 通路, 而在腺体萌芽开始形成时, 该信号就迅速衰减, 但 Wnt 通路在导管部生长尖端处仍持续活跃, 直至汗腺导管开始盘曲。 $\beta$ -catenin 在汗腺形态发育过程中与 Wnt 信号同样重要,  $\beta$ -catenin 敲除小鼠的 Wnt 信号通路失活导致了小鼠皮肤表皮中汗腺的完全缺失, 且同时会导致 Wnt 通路拮抗剂 Dkk4 的过表达, 其能够显著地阻碍汗腺的发生发育<sup>[29]</sup>。一旦 Wnt 通路被激活, Eda 通路会调节接下来的发育过程。当细胞因子 Eda 或其接收器 Edar 或配适器 Edaradd 失活时, Lef-1 阳性的萌芽前体仍会形成但不能发育成完整的芽体<sup>[29,31]</sup>。此外, 如果 Eda 通路在萌芽形成后选择性失活, 汗腺导管也无法形成<sup>[32]</sup>。相比之下, Eda-A1 异构体的存在能够诱导 Eda 缺失的 Tabby 小鼠形成汗腺<sup>[33]</sup>。

接下来, 汗腺分泌部的形成有赖于 Shh 信号通路。Shh 通路的失活不会影响外分泌型汗腺的萌芽

及随后的导管形成, 但它会导致分泌卷曲部的发育停留在最初级阶段<sup>[29,34]</sup>。除此以外, 这一信号通路级联还有其他的参与者。其中一个重要的形态发生因子是 Bmp, 皮肤表皮中的 Bmp 拮抗蛋白的过表达会导致小鼠足趾部形成毛囊, 而这一部位在正常情况下只生长汗腺<sup>[35]</sup>。有研究表明, Bmpr1a 敲除鼠无法形成汗腺<sup>[36]</sup>, 且 Bmp 通路的抑制会促进毛囊发育<sup>[37]</sup>。这些研究结果表明汗腺的形成需要活跃的 Bmp 信号通路, 但这种可能性需要进一步的实验验证。

### 2.3 腺周神经

腺周神经分布是调控汗液分泌过程中不可或缺的部分, 其发育过程与汗腺发育相对独立。在正常的小鼠发育过程中, 在出生后 1 天开始出现交感神经分布, 这一阶段处于分泌盘曲部发育早期, 而出生后 6 天则转换为类胆碱能神经分布, 这时的分泌盘曲部早已形成<sup>[38]</sup>。当汗腺缺失时, 交感神经纤维仍会分布于“正常”位置, 但在短期内会消失, 这一时间大约持续 2 周<sup>[39]</sup>。成熟的腺体被交感神经节后末梢所环绕, 其最终的神经传导物质是乙酰胆碱<sup>[3]</sup>。值得注意的是, 新生的神经纤维与发育中的汗腺之间的关联的缺失会导致新生的神经纤维无法获取类胆碱能的位置<sup>[39]</sup>。因此, 交感神经纤维最终转换为类胆碱能纤维的过程需要汗腺在发育过程中释放的体液因子的参与<sup>[40-42]</sup>。

### 2.4 汗腺干细胞

近期的一些研究通过谱系追踪图谱, 在发育中及成熟的小鼠汗腺中发现了汗腺干细胞<sup>[15]</sup>。汗腺起始于胚胎期外胚层内基底层中的 K14 阳性的芽体多能干细胞前体。在发育的进程中, K14 阳性的芽体多能干细胞会短暂地转换为 K14 阳性的多能基底干细胞以及 K18 阳性 K14 弱阳性的上基部干细胞。最终, 在成熟的腺体中, 它们形成了四种单能成体干细胞群: 基底导管部干细胞、上基底导管部干细胞、肌上皮干细胞和腺腔干细胞<sup>[15]</sup>。基底部和上导管基部干细胞有助于修复创伤后皮肤中的汗腺导管部及表皮层; 而在表皮局部小损伤中, 肌上皮干细胞和腺腔干细胞能够分化为相应的肌上皮细胞和腺腔细胞。然而, 一些单能干细胞在异体环境下有可能重新获取多能状态。有研究表明, 在哺乳动物体内, 肌上皮干细胞和基底导管部干细胞能够重新再生汗腺且在背部皮肤中支撑着脂肪垫和表皮分层, 而这一功能不属于单能状态下的腺腔干细胞或上基底导管部干细胞<sup>[15]</sup>。在这四种成体干细胞群中,

肌上皮干细胞和基底导管部干细胞能够形成大的群体并长期培养, 而腺腔干细胞和上基底导管部干细胞则不具备这些特性<sup>[15]</sup>。不仅如此, 肌上皮干细胞被认为是主要的“固有标记细胞”, 它能够在异体环境下再生汗腺和毛囊<sup>[36]</sup>。尽管其特性尚未明确, 但肌上皮细胞可能在汗腺再生和皮肤表皮再生方面拥有更强大的“干细胞性”和多能潜能, 因此被公认为是汗腺干细胞<sup>[43]</sup>。

然而, 在损伤皮肤处, 汗腺的缺失往往导致再生皮肤失去温控调节的功能, 此时“汗腺干细胞”的再生能力无法及时有效地弥补缺失的汗腺数量。因此, 有研究人员开始探索多种干细胞向汗腺分化的可能性。不同的研究人员发现, 在三维立体结构(three dimensional, 3D)下, 表皮干细胞<sup>[44-45]</sup>、乳腺干细胞<sup>[46]</sup>、间充质干细胞<sup>[47-48]</sup>等均可以向汗腺细胞方向分化, 且不同的结构、材料以及物理性能均会对分化进程产生一定的影响<sup>[45,47]</sup>。在3D条件下, Cthrc1已被证实是间充质干细胞向汗腺细胞分化过程中的一个关键蛋白<sup>[49]</sup>。

### 3 汗液分泌的机制

#### 3.1 神经控制

成熟汗腺的汗液分泌功能受中枢神经系统支配, 多种发汗方式受到中枢神经不同水平的调节<sup>[50]</sup>。皮质层发汗方式是对情绪的反馈, 多见于手掌和足底。髓质层发汗方式是对刺激性食物的反馈, 多见于颜面部。但下丘脑作为体温调节中枢, 其发汗方式是对高体温的反馈, 这一发汗方式涉及全身各部且效果显著。热敏神经元(包括热感性和冷感性)位于下丘脑的视前区, 它能够对这一区域局部加热引起发汗<sup>[51]</sup>。腺周类胆碱能神经活跃也能够引起发汗, 如 $\alpha$ 肾上腺素能神经纤维和 $\beta$ 肾上腺素能神经纤维, 通过采用药物激动剂对离体的人类汗腺的分析得出, 类胆碱能型发汗方式占整个汗液分泌的70%(表2)<sup>[3]</sup>。

在汗腺中, 感受器毒蕈碱型乙酰胆碱受体M3(acetylcholine muscarinic receptor M3, Chrm3)负责释放乙酰胆碱(Ach)<sup>[52-53]</sup>, Chrm3同时于分泌细胞和肌上皮细胞上表达, 通过特定的抑制剂阻断Chrm3后能够抑制汗液分泌<sup>[54-55]</sup>。Chrm3突变的患者和小鼠均表现出少汗的症状, 但其中具体的分子机制尚未明确<sup>[56]</sup>(表3)。

#### 3.2 $\text{Ca}^{2+}$ 的参与

$\text{Ca}^{2+}$ 在汗液分泌过程中所起的作用是至关重要

表2 常用于研究汗液分泌的药理学试剂

药理学试剂	功能
乙酰甲胆碱	毒蕈碱受体激动剂
毛果芸香碱	毒蕈碱受体激动剂
碳酸胆碱	毒蕈碱和烟碱受体激动剂
阿托品	毒蕈碱受体拮抗剂
苯肾上腺素	$\alpha$ -肾上腺素受体激动剂
异丙肾上腺素	$\beta$ -肾上腺素受体激动剂
毛喉素	cAMP诱导剂
布美他尼	NKCC1抑制剂
G毒毛旋花苷	$\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP酶( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ 泵)抑制剂
阿米洛利	ENaC钠离子通道抑制剂
$\text{Ba}^{2+}$	$\text{K}^+$ 离子通道抑制剂
尼氟酸	$\text{Ca}^{2+}$ 激动 $\text{Cl}^-$ 通道抑制剂
NPPB	$\text{Cl}^-$ 离子通道抑制剂
DIDS	$\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 交换器抑制剂
A23187	$\text{Ca}^{2+}$ 载体

注: NPPB: 5-硝基-2-(3-苯丙胺)苯甲酸

的<sup>[72]</sup>。在汗腺中, 类胆碱能冲动产生的同时, 汗腺细胞胞质内的 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度随即迅速升高, 这一过程通过两种途径完成: 一是细胞外液中 $\text{Ca}^{2+}$ 向细胞内流入; 二是细胞内贮存的 $\text{Ca}^{2+}$ 的释放。在离体的猴汗腺培养中, 将 $\text{Ca}^{2+}$ 从培养基中移除会完全阻断毒蕈碱样发汗方式<sup>[72]</sup>, 而在人体内, 局部的 $\text{Ca}^{2+}$ 的螯合作用会导致类胆碱能敏感性的显著下降<sup>[73]</sup>。尽管尚未明确 $\text{Ca}^{2+}$ 能够在汗腺分泌细胞内流动的具体机制, 但有研究认为汗腺分泌细胞内的 $\text{Ca}^{2+}$ 流与 $\text{Ca}^{2+}$ 电压门控通道有关<sup>[72-73]</sup>。

#### 3.3 $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ 共转运体模型

类胆碱能汗腺分泌方式与 $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ 共转运体模型相关, 在这个模型中, 腺周的交感神经释放乙酰胆碱活化第二信使, 激活分泌细胞上的 $\text{K}^+$ 和 $\text{Cl}^-$ 通道, 从而引起 $\text{K}^+$ 向组织间隙外流而 $\text{Cl}^-$ 向分泌腔内流。随后, 由 $\text{K}^+$ 和 $\text{Cl}^-$ 流动引起的化学梯度变化激活了NKCC1共转运体, 导致 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 和 $\text{Cl}^-$ 内流进入分泌细胞以达到电中性。因此, 阻断NKCC1后, 汗液分泌会立刻停止<sup>[74]</sup>。过量的 $\text{Na}^+$ 流入分泌细胞导致细胞内外 $\text{Na}^+$ 浓度差, 由浓度差引起的 $\text{Na}^+$ 流协同 $\text{Cl}^-$ 流通过分泌细胞间的细胞连接一同进入分泌腔内, 而水则通过AQP5水通道进入分泌腔内<sup>[23-24]</sup>, 由此共同形成了等渗的初级汗液。部分NaCl在汗腺导管部经过一系列的重吸收过程后, 最终在排出体外前形成低渗的终末汗液。 $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ 共转运体模型能够解释绝大多数类胆碱能汗液分泌方式的特性。

表3 汗液分泌中的关键调控基因及其相关动物模型

基因	基因型	总表型	汗腺表型	参考文献
Foxa1	条件性基因敲除(皮肤)	无	无汗症	[57]
Best2	基因敲入	无	少汗症	[57-58]
Itp2 (InsP3R2)	基因敲除	无	少汗症	[59]
Aqp5	基因敲除	无	少汗症	[23-24]
			正常发汗	
Chrm3	基因敲除	体重减轻、瞳孔扩大	少汗症	[56, 60]
Slc12a2 (NKCC1)	基因敲除	耳聋、摇头 生长迟缓、转圈	未知	[61-63]
ATP1a1 (Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> 泵)	基因敲除	KO围产期致命 杂合子	未知	[64]
Cftr	基因敲除 条件性基因敲除	KO生长不良 存活率下降、肠梗阻	未知	[65-69]
Scnn1a (ENaC)	基因敲除 条件性基因敲除	KO围产期致命	未知	[70]
Slc9a1 (Nhe1)	基因敲除	2/3后代死于断奶前	未知	[71]

注: Itp2 (InsP3R2): 2型1, 4, 5-三磷酸肌醇受体

### 3.4 暗细胞和Best2参与汗液分泌

有研究表明, 在乙酰胆碱的刺激下, 暗细胞与明细胞一样能够显著改变细胞内的离子浓度<sup>[75]</sup>, 且一些暗细胞含有许多线粒体和细胞膜绒毛<sup>[3]</sup>, 因此, 除了分泌糖蛋白和抗菌物质外, 暗细胞可能以协助明细胞的形式在汗液分泌中发挥着重要的作用。2012年, Cui等<sup>[57]</sup>研究发现的Foxa1-Best2级联更能证明暗细胞参与了汗液分泌过程。Foxa1和Best2二者均只表达于小鼠暗细胞, Foxa1敲除鼠出现无汗症, 而Best2敲除鼠则会出现多种少汗症(表3)。Best2作为一种Ca<sup>2+</sup>激活氯离子通道(Ca<sup>2+</sup>-activated chloride channel, CaCC)在人胚胎肾细胞(HEK-293)中起作用, 它同时也能够转运包括HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>在内的其他阴离子<sup>[76-77]</sup>; 然而, 在产黏液的杯状结肠细胞中, Best2仅仅作为一种HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>通道<sup>[78]</sup>。在产糖蛋白的汗腺暗细胞中, Best2究竟是HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>通道还是Cl<sup>-</sup>通道, 或是其能够同时转运两者, 这仍有待研究<sup>[76-77]</sup>。如果Best2在暗细胞中是一个HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>和Cl<sup>-</sup>通道, 接收到类胆碱能刺激后能够升高暗细胞胞浆内的Ca<sup>2+</sup>浓度, 从而激活Best2转运HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>和Cl<sup>-</sup>, 这一过程有助于形成一个合适的细胞外或细胞内微环境, 进而促进汗液分泌。

## 4 研究前景

如上所述, 在汗腺发育及汗液分泌过程中有着多重复杂的信号通路以及分泌机制。尽管各种汗腺细胞间的相互作用及其在汗腺的发生发育过程中的

具体机制尚未完全明确, 但现有研究结果不仅为下一步针对汗腺发育、再生及汗液分泌机制的研究提供了基础和方向, 也为其他在形态结构上与汗腺类似的腺体器官提供了研究模型和潜在的研究思路。

### [参 考 文 献]

- [1] Saga K. Structure and function of human sweat glands studied with histochemistry and cytochemistry. *Prog Histochem Cytochem*, 2002, 37: 323-86
- [2] Martin A, Saathoff M, Kuhn F, et al. A functional *ABCC11* allele is essential in the biochemical formation of human axillary odor. *J Invest Dermatol*, 2010, 130: 529-40
- [3] Sato K, Kang WH, Saga K, et al. Biology of sweat glands and their disorders. I. Normal sweat gland function. *J Am Acad Dermatol*, 1989, 20: 537-63
- [4] Watabe A, Sugawara T, Kikuchi K, et al. Sweat constitutes several natural moisturizing factors, lactate, urea, sodium, and potassium. *J Dermatol Sci*, 2013, 72: 177-82
- [5] Schitteck B, Hipfel R, Sauer B, et al. Dermcidin: a novel human antibiotic peptide secreted by sweat glands. *Nat Immunol*, 2001, 2: 1133-7
- [6] Niyonsaba F, Suzuki A, Ushio H, et al. The human antimicrobial peptide dermcidin activates normal human keratinocytes. *Br J Dermatol*, 2009, 160: 243-9
- [7] Murakami M, Ohtake T, Dorschner RA, et al. Cathelicidin anti-microbial peptide expression in sweat, an innate defense system for the skin. *J Invest Dermatol*, 2002, 119: 1090-5
- [8] Park JH, Park GT, Cho IH, et al. An antimicrobial protein, lactoferrin exists in the sweat: proteomic analysis of sweat. *Exp Dermatol*, 2011, 20: 369-71
- [9] Okada T, Konishi H, Ito M, et al. Identification of secretory immunoglobulin A in human sweat and sweat

- glands. *J Invest Dermatol*, 1988, 90: 648-51
- [10] Sato K, Sato F. Interleukin-1  $\alpha$  in human sweat is functionally active and derived from the eccrine sweat gland. *Am J Physiol*, 1994, 266: R950-9
- [11] Dai X, Okazaki H, Hanakawa Y, et al. Eccrine sweat contains IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-31 and activates epidermal keratinocytes as a danger signal. *PLoS One*, 2013, 8: e67666
- [12] Udey MC, Nagao K. Characteristics and functions of murine cutaneous dendritic cells: a synopsis of recent developments. *Mucosal Immunol*, 2008, 1: 470-4
- [13] Quinton PM. Cystic fibrosis: lessons from the sweat gland. *Physiology: Bethesda*, 2007, 22: 212-25
- [14] Lu C, Fuchs E. Sweat gland progenitors in development, homeostasis, and wound repair. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2014, 4: a015222
- [15] Lu CP, Polak L, Rocha AS, et al. Identification of stem cell populations in sweat glands and ducts reveals roles in homeostasis and wound repair. *Cell*, 2012, 150: 136-50
- [16] Heller DS, Haefner HK, Hameed M, et al. Vulvar hidradenitis suppurativa. Immunohistochemical evaluation of apocrine and eccrine involvement. *J Reprod Med*, 2002, 47: 695-700
- [17] Zancanaro C, Merigo F, Crescimanno C, et al. Immunohistochemical evidence suggests intrinsic regulatory activity of human eccrine sweat glands. *J Anat*, 1999, 194: 433-44
- [18] Langbein L, Rogers MA, Praetzel S, et al. Characterization of a novel human type II epithelial keratin K1b, specifically expressed in eccrine sweat glands. *J Invest Dermatol*, 2005, 125: 428-44
- [19] Langbein L, Reichelt J, Eckhart L, et al. New facets of keratin K77: interspecies variations of expression and different intracellular location in embryonic and adult skin of humans and mice. *Cell Tissue Res*, 2013, 354: 793-812
- [20] Nejsum LN, Praetorius J, Nielsen S. NKCC1 and NHE1 are abundantly expressed in the basolateral plasma membrane of secretory coil cells in rat, mouse, and human sweat glands. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2005, 289: C333-40
- [21] Reddy MM, Quinton PM. PKA mediates constitutive activation of CFTR in human sweat duct. *J Membr Biol*, 2009, 231: 65-78
- [22] Sato F, Sato K. cAMP-dependent Cl<sup>-</sup> channel protein (CFTR) and its mRNA are expressed in the secretory portion of human eccrine sweat gland. *J Histochem Cytochem*, 2000, 48: 345-54
- [23] Nejsum LN, Kwon TH, Jensen UB, et al. Functional requirement of aquaporin-5 in plasma membranes of sweat glands. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 511-16
- [24] Song Y, Sonawane N, Verkman AS. Localization of aquaporin-5 in sweat glands and functional analysis using knockout mice. *J Physiol*, 2002, 541: 561-8
- [25] Zhang M, Zeng S, Zhang L, et al. Localization of Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase  $\alpha/\beta$ , Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup>-cotransporter 1 and aquaporin-5 in human eccrine sweat glands. *Acta Histochem*, 2014, 116: 1374-81
- [26] Li H, Zhang X, Zeng S, et al. The cellular localization of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger 1, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, potassium channel, epithelial sodium channel  $\gamma$  and vacuolar-type H<sup>+</sup>-ATPase in human eccrine sweat glands. *Acta Histochem*, 2014, 116: 1237-43
- [27] Saga K, Sato K. Ultrastructural localization of ouabain-sensitive, K-dependent p-nitrophenyl phosphatase activity in monkey eccrine sweat gland. *J Histochem Cytochem*, 1988, 36: 1023-30
- [28] Reddy MM, Light MJ, Quinton PM. Activation of the epithelial Na<sup>+</sup> channel (ENaC) requires CFTR Cl<sup>-</sup> channel function. *Nature*, 1999, 402: 301-4
- [29] Cui CY, Yin M, Sima J, et al. Involvement of Wnt, Eda and Shh at defined stages of sweat gland development. *Development*, 2014, 141: 3752-60
- [30] Tafari AT, Thomas SA, Palmiter RD. Norepinephrine facilitates the development of the murine sweat response but is not essential. *J Neurosci*, 1997, 17: 4275-81
- [31] Cui CY, Schlessinger D. EDA signaling and skin appendage development. *Cell Cycle*, 2006, 5: 2477-83
- [32] Cui CY, Kunisada M, Esibizione D, et al. Analysis of the temporal requirement for eda in hair and sweat gland development. *J Invest Dermatol*, 2009, 129: 984-93
- [33] Cui CY, Durmowicz M, Ottolenghi C, et al. Inducible mEDA-A1 transgene mediates sebaceous gland hyperplasia and differential formation of two types of mouse hair follicles. *Hum Mol Genet*, 2003, 12: 2931-40
- [34] Kunisada M, Cui CY, Piao Y, et al. Requirement for Shh and Fox family genes at different stages in sweat gland development. *Hum Mol Genet*, 2009, 18: 1769-78
- [35] Plikus M, Wang WP, Liu J, et al. Morpho-regulation of ectodermal organs: integument pathology and phenotypic variations in K14-Noggin engineered mice through modulation of bone morphogenetic protein pathway. *Am J Pathol*, 2004, 164: 1099-114
- [36] Leung Y, Kandyba E, Chen YB, et al. Label retaining cells (LRCs) with myoepithelial characteristic from the proximal acinar region define stem cells in the sweat gland. *PLoS One*, 2013, 8: e74174
- [37] Botchkarev VA, Botchkareva NV, Roth W, et al. Noggin is a mesenchymally derived stimulator of hair-follicle induction. *Nat Cell Biol*, 1999, 1: 158-64
- [38] Schütz B, von EJ, Gördes M, et al. Sweat gland innervation is pioneered by sympathetic neurons expressing a cholinergic/noradrenergic co-phenotype in the mouse. *Neuroscience*, 2008, 156: 310-8
- [39] Guidry G, Landis SC. Sympathetic axons pathfind successfully in the absence of target. *J Neurosci*, 1995, 15: 7565-74
- [40] Habecker BA, Tresser SJ, Rao MS, et al. Production of sweat gland cholinergic differentiation factor depends on innervation. *Dev Biol*, 1995, 167: 307-16
- [41] Francis NJ, Asmus SE, Landis SC. CNTF and LIF are not required for the target-directed acquisition of cholinergic and peptidergic properties by sympathetic neurons *in vivo*. *Dev Biol*, 1997, 182: 76-87

- [42] Habecker BA, Landis SC. Noradrenergic regulation of cholinergic differentiation. *Science*, 1994, 264: 1602-4
- [43] Kurata R, Futaki S, Nakano I, et al. Isolation and characterization of sweat gland myoepithelial cells from human skin. *Cell Struct Funct*, 2014, 39: 101-12
- [44] Huang S, Yao B, Xie J, et al. 3D bioprinted extracellular matrix mimics facilitate directed differentiation of epithelial progenitors for sweat gland regeneration. *Acta Biomater*, 2016, 32: 170-7
- [45] Li Z, Huang S, Liu Y, et al. Tuning alginate-gelatin bioink properties by varying solvent and their impact on stem cell behavior. *Sci Rep*, 2018, 8: 8020
- [46] Wang R, Wang Y, Yao B, et al. Redirecting differentiation of mammary progenitor cells by 3D bioprinted sweat gland microenvironment. *Burns Trauma*, 2019, 7: 29
- [47] Cheng L, Yao B, Hu T, et al. Properties of an alginate-gelatin-based bioink and its potential impact on cell migration, proliferation, and differentiation. *Int J Biol Macromol*, 2019, 135: 1107-13
- [48] Wang Y, Wang R, Yao B, et al. TNF- $\alpha$  suppresses sweat gland differentiation of MSCs by reducing FTO-mediated m6A-demethylation of Nanog mRNA. *Sci China Life Sci*, 2020, 63: 80-91
- [49] Yao B, Wang R, Wang Y, et al. Biochemical and structural cues of 3D-printed matrix synergistically direct MSC differentiation for functional sweat gland regeneration. *Sci Adv*, 2020, 6: eaaz1094
- [50] Wilke K, Martin A, Terstegen L, et al. A short history of sweat gland biology. *Int J Cosmet Sci*, 2007, 29: 169-79
- [51] Boulant JA. Hypothalamic mechanisms in thermoregulation. *Fed Proc*, 1981, 40: 2843-50
- [52] Torres NE, Zollman PJ, Low PA. Characterization of muscarinic receptor subtype of rat eccrine sweat gland by autoradiography. *Brain Res*, 1991, 550: 129-32
- [53] Grant MP, Landis SC, Siegel RE. The molecular and pharmacological properties of muscarinic cholinergic receptors expressed by rat sweat glands are unaltered by denervation. *J Neurosci*, 1991, 11: 3763-71
- [54] Vilches J J, Wynick D, Kofler B, et al. Sudomotor function and sweat gland innervation in galanin knockout mice. *Neuropeptides*, 2012, 46: 151-5
- [55] Landis SC. Development of muscarinic receptors and regulation of secretory responsiveness in rodent sweat glands. *Life Sci*, 1999, 64: 381-5
- [56] Matsui M, Motomura D, Karasawa H, et al. Multiple functional defects in peripheral autonomic organs in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor gene for the M3 subtype. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97: 9579-84
- [57] Cui CY, Childress V, Piao Y, et al. Forkhead transcription factor FoxA1 regulates sweat secretion through Bestrophin 2 anion channel and Na-K-Cl cotransporter 1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 1199-203
- [58] Bakall B, McLaughlin P, Stanton JB, et al. Bestrophin-2 is involved in the generation of intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49: 1563-70
- [59] Klar J, Hisatsune C, Baig SM, et al. Abolished InsP3R2 function inhibits sweat secretion in both humans and mice. *J Clin Invest*, 2014, 124: 4773-80
- [60] Yamada M, Miyakawa T, Duttaroy A, et al. Mice lacking the M3 muscarinic acetylcholine receptor are hypophagic and lean. *Nature*, 2001, 410: 207-12
- [61] Pace A J, Lee E, Athirakul K, et al. Failure of spermatogenesis in mouse lines deficient in the Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> cotransporter. *J Clin Invest*, 2000, 105: 441-50
- [62] Delpire E, Lu J, England R, et al. Deafness and imbalance associated with inactivation of the secretory Na-K-2Cl cotransporter. *Nat Genet*, 1999, 22: 192-5
- [63] Flagella M, Clarke LL, Miller ML, et al. Mice lacking the basolateral Na-K-2Cl cotransporter have impaired epithelial chloride secretion and are profoundly deaf. *J Biol Chem*, 1999, 274: 26946-55
- [64] James PF, Grupp IL, Grupp G, et al. Identification of a specific role for the Na,K-ATPase  $\alpha$  2 isoform as a regulator of calcium in the heart. *Mol Cell*, 1999, 3: 555-63
- [65] Hodges CA, Cotton CU, Palmert MR, et al. Generation of a conditional null allele for Cfr in mice. *Genesis*, 2008, 46: 546-52
- [66] O'Neal WK, Hastay P, McCray PB, et al. A severe phenotype in mice with a duplication of exon 3 in the cystic fibrosis locus. *Hum Mol Genet*, 1993, 2: 1561-9
- [67] Dorin JR, Dickinson P, Alton EW, et al. Cystic fibrosis in the mouse by targeted insertional mutagenesis. *Nature*, 1992, 359: 211-5
- [68] Rozmahel R, Wilschanski M, Matin A, et al. Modulation of disease severity in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator deficient mice by a secondary genetic factor. *Nat Genet*, 1996, 12: 280-7
- [69] Zeiher BG, Eichwald E, Zabner J, et al. A mouse model for the  $\delta$  F508 allele of cystic fibrosis. *J Clin Invest*, 1995, 96: 2051-64
- [70] Hummler E, MÉRILLAT AM, Rubera I, et al. Conditional gene targeting of the *Scnn1a* ( $\alpha$ ENaC) gene locus. *Genesis*, 2002, 32: 169-72
- [71] Bell SM, Schreiner CM, Schultheis PJ, et al. Targeted disruption of the murine *Nhe1* locus induces ataxia, growth retardation, and seizures. *Am J Physiol*, 1999, 276: C788-95
- [72] Sato K, Sato F. Role of calcium in cholinergic and adrenergic mechanisms of eccrine sweat secretion. *Am J Physiol*, 1981, 241: C113-20
- [73] Metzler-Wilson K, Sammons DL, Ossim MA, et al. Extracellular calcium chelation and attenuation of calcium entry decrease *in vivo* cholinergic-induced eccrine sweating sensitivity in humans. *Exp Physiol*, 2014, 99: 393-402
- [74] Sato F, Sato K. Effect of periglandular ionic composition and transport inhibitors on rhesus monkey eccrine sweat gland function *in vitro*. *J Physiol*, 1987, 393: 195-212
- [75] Saga K, Sato K. Electron probe X-ray microanalysis of cellular ions in the eccrine secretory coil cells during methacholine stimulation. *J Membr Biol*, 1989, 107: 13-24
- [76] Sun H, Tsunenari T, Yau KW, et al. The vitelliform

- macular dystrophy protein defines a new family of chloride channels. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 4008-13
- [77] Qu Z, Hartzell HC. Bestrophin Cl<sup>-</sup> channels are highly permeable to HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2008, 294: C1371-7
- [78] Yu K, Lujan R, Marmorstein A, et al. Bestrophin-2 mediates bicarbonate transport by goblet cells in mouse colon. *J Clin Invest*, 2010, 120: 1722-35