Open Access
DOI:10.3724/zdxbyxb-2025-0032

创面高质量修复

·专题报道·

外周神经在创面修复中的作用研究进展

张仔薇[1]，任丹阳[1]，唐景文[2]，郭松雪[1,3]

1. 浙江大学医学院附属第二医院整形科，浙江 杭州 310009
2. 空军杭州特勤疗养中心疗养五区，浙江 杭州 310007
3. 浙江省严重创伤与烧伤诊治重点实验室，浙江 杭州 310009

［摘　要］ 皮肤创面修复高度依赖外周神经的精密调控，其损伤或功能障碍是导致糖尿病溃疡、深度烧伤等病理性创面迁延不愈的关键因素。外周神经参与皮肤创面愈合的作用机制主要包括调控创面免疫反应、构建皮肤干细胞微环境以及驱动创面血管生成。外周神经中的感觉神经元在免疫层面启动并介导关键的局部免疫反应，同时参与构建表皮干细胞微环境并维持干细胞的再生潜能。交感神经则通过释放不同的神经介质双向调节免疫微环境的平衡，并精细调控毛囊干细胞的活化过程与黑色素干细胞的稳态。皮肤中的施万细胞同样在免疫反应中发挥关键作用以平衡创面修复进程与瘢痕形成风险。在创面血供恢复过程中，感觉神经元与自主神经分别通过其神经末梢释放的神经递质，精密调控血管的舒缩活动及新生过程，施万细胞则通过其强大的旁分泌功能驱动功能性血管网络的重建。本文系统综述外周神经在皮肤创面修复中的关键作用，重点阐述其对免疫反应、干细胞活化和稳态，以及血管舒缩和生成的调控机制，旨在为开发靶向外周神经调控的新型创面治疗策略提供依据。

［关键词］ 创面；外周神经；免疫；干细胞；血管生成；综述
［中图分类号］ R641　　［文献标志码］ A

Research progress on the role of peripheral nerves in wound healing

ZHANG Ziwei[1], REN Danyang[1], TANG Jingwen[2], GUO Songxue[1,3] (*1. Department of Plastic Surgery, the Second Affiliated Hospital Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China; 2. Fifth Sanatorium of Air Force Healthcare Center for Special Services, Hangzhou 310007, China; 3. Zhejiang Provincial Key Laboratory for Diagnosis*

收稿日期（Received）：2025-01-09　修改返回日期（Revised）：2025-06-30　接受日期（Accepted）：2025-08-22　网络预发表日期（Online）：2025-09-02
基金项目（Funding）：国家自然科学基金（82272259）
第一作者（First author）：张仔薇，硕士研究生，主要从事创面修复、过敏性疾病研究；E-mail：3200105951@zju.edu.cn；ORCID：0009-0006-3228-4492
通信作者（Corresponding author）：郭松雪，副主任医师，硕士生导师，主要从事创面修复、脂肪移植、同种异体移植研究；E-mail：guosongxue@zju.edu.cn；ORCID：0000-0001-9019-4723

and Treatment of Severe Trauma and Burn, Hangzhou 310009, China)
Corresponding author: GUO Songxue, E-mail: guosongxue@zju.edu.cn, ORCID: 0000-0001-9019-4723

[**Abstract**] Skin wound repair is critically regulated by peripheral nerves. Injury or dysfunction of these nerves represents a key factor impairing the healing of pathological wounds, such as diabetic ulcers and deep burns. The mechanisms by which peripheral nerves participate in cutaneous wound healing primarily involve modulation of immune responses, construction of stem cell niches, and promotion of angiogenesis. Sensory neurons initiate and mediate essential local immune responses, contribute to the epidermal stem cell microenvironment, and support regenerative potential. Sympathetic nerves bidirectionally regulate immune homeostasis via the release of various neuromodulators and precisely control the activation of hair follicle stem cells as well as the homeostasis of melanocyte stem cells. Schwann cells also play pivotal roles in immune modulation, balancing repair processes and mitigating scar formation. During revascularization, sensory and autonomic nerve terminals release neurotransmitters that precisely regulate vasomotor activity and angiogenesis, while Schwann cells facilitate the reconstruction of functional vascular networks via potent paracrine signaling. This review systematically summarizes the crucial roles of peripheral nerves in skin wound repair, with emphasis on their regulatory mechanisms in immune responses, stem cell activation and homeostasis, and vascular dynamics, thereby providing insights into the development of novel therapeutic strategies targeting peripheral nerve regulation.

[**Key words**] Wound surface; Peripheral nerve; Immune; Stem cell; Angiogenesis; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2025, 54(5): 628-636.]

[**缩略语**] 降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide,CGRP);环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate,cAMP);蛋白激酶A(protein kinase A,PKA);趋化因子CC配体(chemokine CC-motif ligand,CCL);神经生长因子(nerve growth factor,NGF);富含亮氨酸重复序列的G蛋白偶联受体(leucine-rich repeat-containing G-protein-coupled receptor,Lgr);一氧化氮(nitric oxide,NO);血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF);蛋白激酶B(protein kinase B,Akt)

外周神经密集分布在皮肤组织中,主要包括负责感知的传入感觉神经和以交感神经为主的传出自主神经[1]。外周神经连接皮肤与中枢神经系统,通过将来自皮肤的感觉信息传递至中枢神经系统,同时将中枢神经系统整合后发出的调节指令传递至皮肤及相关效应器,实现皮肤与中枢神经系统之间的信息传递和功能协调[2]。在皮肤创面愈合过程中,外周神经发挥关键调控作用,伴外周神经病变创面的愈合难度增加。例如,约50%的糖尿病溃疡创面失去神经支配,导致创面愈合过程受阻[3-4];严重烧伤、外伤或手术等造成的神经损伤可导致局部皮肤感觉障碍和创面愈合延迟[5-6]。目前,临床上常采用显微外科神经减压术等方法加速此类神经相关性创面的愈合,并获得了较好的疗效,如应用下肢外周神经减压手术可明显降低糖尿病患者足部溃疡和截肢的发生率,证实了外周神经在创面修复中的重要作用[7-9]。

传入感觉神经分布于真皮-表皮交界区,其神经末梢可突破基底层并延伸至表皮各层,在毛

囊不同部位形成特殊的神经终末结构。这些传入感觉神经并非孤立存在,其轴突部分被神经胶质细胞(特别是施万细胞)包裹并形成髓鞘,在维持神经功能完整性及损伤修复中具有关键作用[10]。此外,外周神经通过分泌神经肽等活性物质或与皮肤免疫细胞、干细胞、外周血管形成物理接触参与创面愈合过程[11-13]。本文系统阐述外周神经参与皮肤创面愈合的作用机制,包括调控创面免疫反应、激活并调控皮肤干细胞分化以及促进创面血管生成等,从而阐明外周神经在创面修复过程中的关键作用,旨在为探索创面修复的临床治疗新策略提供理论依据。

1 外周神经参与创面局部免疫反应促进伤口愈合

免疫细胞在皮肤创面愈合中发挥着不可或缺的调控作用。例如,树突状上皮T细胞通过分泌特定细胞因子作用于角质形成细胞,动态调控其增殖、凋亡、分化以及迁移,进而促进创面再上皮化过程,增强皮肤屏障功能的修复,并精细调节组织重塑过程以防止过度修复[14-15];在创面炎症反应后期,M2型巨噬细胞的不同亚型之间相互协调,有效终止创面炎症反应并加速愈合进程[16-18];此外,真皮树突状细胞和毛囊周围的调节性T细胞也对创面修复具有积极影响[19-20]。值得注意的是,上述细胞功能及免疫反应均受外周神经系统的精密调控。越来越多的证据显示,外周神经系统与免疫系统在创面微环境中存在复杂的双向调控[21-22],这种调控失衡可能是影响创面愈合的关键病理因素。例如,研究者在多种皮肤疾病状态下(如自身免疫性疾病、慢性创面疼痛、糖尿病足溃疡和皮肤感染性疾病等)观察到外周神经与免疫反应间的异常调控,这种异常调控直接阻碍了创面的正常愈合过程[23-24]。随着对外周神经系统和免疫系统在创面修复中关键作用理解的深入,相关研究正聚焦于揭示皮肤神经末梢与免疫细胞的互作机制,并阐明其对免疫反应和创面愈合过程的调控作用[25-26]。

1.1 感受神经元介导免疫调控和修复促进

伤害性感受器是一类特殊的感受神经元,负责检测有害刺激并产生动作电位,经脊髓背角神经元最终传递至大脑,介导疼痛感知[27-28]。这些神经元不仅是疼痛信号的传递者,更是皮肤免疫稳态和组织修复的关键调控者,其主要通过直接物理接触、释放神经肽和分泌其他活性因子三种机制参与调控皮肤免疫细胞的功能、炎症反应及组织修复[29-30]。

伤害性感受器与皮肤驻留的树突状细胞存在直接物理接触,这种接触能通过激活神经反射弧远程调控IL-23/IL-17免疫通路[29,31],又能通过局部非突触性电活动直接增强树突状细胞在免疫刺激下产生促炎性细胞因子的能力[32]。伤害性感受器被激活后,其末梢会释放关键神经肽CGRP,该神经肽能够作用于树突状细胞,改变其转录谱并影响其功能[32]。CGRP还通过与其他免疫细胞(如中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞)表面的受体复合物(由受体活性调节蛋白1和降钙素受体样受体构成)结合,激活细胞内信号通路(如cAMP/PKA通路),上调血小板反应蛋白-1的表达[33]。这一过程抑制了中性粒细胞和单核细胞的招募迁移,促进巨噬细胞向促进修复的表型极化,增强其清除凋亡细胞的能力,并加速细胞死亡过程,从而有效控制炎症并促进组织修复。伤害性感受器还会释放神经肽TAFA4,TAFA4能直接调节紫外线诱导皮肤损伤后的炎症反应,促进抗炎细胞因子IL-10的产生,并维持特定皮肤巨噬细胞的生存和功能,这对于控制炎症、促进创面愈合和组织再生具有重要作用[34-35]。此外,研究显示,CCL2能调控树突状细胞的迁移并影响其在组织中的定位和局部炎症反应,而伤害性感受器可以通过分泌CCL2等活性因子发挥调控作用,这一分泌活动在适应性免疫反应的诱导过程中也扮演着重要角色[32]。

综上所述,伤害性感受器通过直接接触、释放神经肽(CGRP、TAFA4)和分泌活性因子(如CCL2)精准调控皮肤免疫细胞功能,在免疫应答的各个环节中发挥重要作用,包括影响树突状细胞的激活和迁移、调节炎症因子产生、促进免疫细胞的极化及凋亡细胞清除。此外,伤害性感受器还通过调控免疫反应的平衡抑制过度炎症,促进组织修复和再生,凸显了感觉神经元在皮肤免疫稳态维持与损伤修复中的关键作用。

1.2 交感神经双向调节创面免疫微环境

皮肤中的交感神经也能够通过不同神经介质调节创面处的炎症反应[36]。去甲肾上腺素主要由交感神经的缩血管神经元释放,通过作用于

表达β_2肾上腺素受体的免疫细胞对免疫微环境进行双向调节：在大多数免疫细胞（如巨噬细胞、树突状细胞）中，β_2肾上腺素受体激活后主要发挥抑制炎症反应的作用[37-38]；但在B淋巴细胞中，β_2肾上腺素受体信号可协同免疫刺激信号增加B淋巴细胞产生免疫球蛋白G1抗体的水平，从而增强免疫应答[39]。此外，交感神经的汗腺神经元能够释放乙酰胆碱和血管活性肠肽。乙酰胆碱能通过其受体激活增强T淋巴细胞的活化、增殖和迁移，抑制巨噬细胞向促炎表型分化，并抑制促炎性单核细胞的增殖以及在创面的募集，从而减轻局部炎症反应，促进组织修复和创面愈合[40-41]。血管活性肠肽在创面愈合炎症反应的早期阶段诱导肥大细胞释放组胺和缓激肽进而促进血管舒张以及局部渗出，在晚期阶段则通过增加调节性T细胞水平发挥抗炎作用[42]。

1.3 神经胶质细胞动态调控创面修复和瘢痕形成

施万细胞是外周神经系统重要的神经胶质细胞，在皮肤神经损伤修复中发挥重要作用[43]。施万细胞在创面修复早期阶段发生去分化，而后通过分泌转化生长因子β_3影响调节性T细胞的分化，促进创面抗炎反应，推动炎症消退和组织修复，实现创面愈合向创面修复阶段过渡[44]。施万细胞在炎症消退期所发挥的抗炎调控功能与其后续在瘢痕形成阶段的表型转化存在潜在关联：皮肤创面微环境稳态失衡并持续受到炎症刺激后可能驱动施万细胞从抗炎表型向促纤维化表型的病理性转化，这一转化促使瘢痕疙瘩形成并呈侵袭性生长[45]。此外，Direder等[46]在分析瘢痕疙瘩中的细胞组成和分子特征时发现丰富的施万细胞亚群，这些施万细胞促进巨噬细胞向M2表型极化并增强其促纤维化活性，同时明显下调CCL2以减少M1型巨噬细胞浸润，协同促进纤维化。然而，瘢痕形成会导致局部组织胶原沉积、硬度增加，即产生异常的机械信号[47]。这些异常机械信号通过激活机械力感知受体Piezo1抑制施万细胞增殖和迁移、加速其衰老，进一步减少NGF分泌，最终阻碍轴突再生[48]。可见施万细胞在创面修复及瘢痕形成中发挥重要作用，其功能转换受创面微环境中炎症状态和瘢痕组织中机械信号的精密调控。

综上，感受神经元、交感神经和神经胶质细胞通过各种方式调节损伤皮肤中的免疫反应，进而对皮肤创面修复起到重要作用。相关机制研究为治疗神经支配缺失以及周围神经病变的皮肤创面提供了新思路。但如何精准调控神经–免疫相互作用、加速创面愈合仍需进一步研究。

2 外周神经构建皮肤干细胞微环境促进创面再生

表皮再生不仅需要表皮干细胞向终末角质细胞分化，还依赖毛囊干细胞的协同参与。干细胞群体的不同功能协同维持皮肤稳态，确保损伤修复的动态平衡[49-50]。研究表明，皮肤中感觉神经元支配形成的神经源性生态位在一定程度上决定了皮肤干细胞的区域异质性和功能异质性，并能够调节皮肤干细胞的发育和再生[51]，而外周神经损伤或缺失可能通过影响某些干细胞群体的活性及分化影响创面愈合过程。

2.1 感觉神经元维持表皮干细胞的再生功能

表皮包含多种干细胞亚群，其中位于毛囊峡部和皮脂腺基底层的Lgr6阳性干细胞亚群具有多向分化潜能，可定向更新所在区域的组织结构[51-53]。这类干细胞因持续接收微环境激活信号而处于“启动”状态，在皮肤创面再上皮化的早期阶段即可被募集至创面边缘，参与上皮修复过程，促进创面愈合[53]。Huang等[12]研究发现，Lgr6阳性干细胞与皮肤外周神经纤维存在物理接触，这种相互作用有助于维持干细胞的功能，而外科手术能特异性损毁感觉神经元并促使表皮Lgr6阳性干细胞向终末状态分化，降低其在创面再上皮化早期阶段的快速迁移和增殖能力，导致创面愈合过程延迟。

2.2 交感神经动态调控毛囊干细胞活化和黑色素干细胞稳态

交感神经的神经末梢受立毛肌吸引能够直接接触毛囊干细胞并与其形成突触样连接[54]。在一定外界条件下（如皮肤长期暴露于寒冷环境或多次光照刺激），交感神经系统可被激活，其神经末梢释放的去甲肾上腺素直接作用于毛囊干细胞表面的β_2肾上腺素受体，抑制成纤维细胞生长因子18等的表达，并影响毛囊干细胞的代谢状态，从而激活毛囊干细胞，促进毛发从休止期向生长期转变[54-55]。除毛囊干细胞外，交感神经的过度激活（如皮肤创面的剧烈疼痛）后其末梢短

期内会释放大量去甲肾上腺素至干细胞微环境中,并与黑色素干细胞表面的β_2肾上腺素受体结合,使黑色素干细胞快速激活,提前发生分化、迁移等行为,导致黑色素干细胞耗竭,从而延迟创面愈合[56]。

以上研究结果表明,皮肤中感觉神经元和交感神经均可以通过直接接触或释放神经递质等方式构建皮肤干细胞的微环境,从而影响干细胞的功能状态及分化路径,而皮肤上皮则依赖大量干细胞进行持续更新和修复。目前,多个研究发现,在皮肤受到外界刺激或发生生理变化时,干细胞的行为及皮肤再生受到外周神经的支配和调节,皮肤中不同干细胞群(表皮干细胞、毛囊干细胞、黑色素干细胞)浸没在由外周神经所构建的微环境中,进而维持稳态并发挥再生能力[57-59]。同时,毛囊干细胞具有多向分化潜能,可在体外培养系统和体内移植至外周神经损伤部位后分化为神经元、施万细胞等多种神经细胞类型,还可通过分泌神经营养因子促进神经再生[60]。外周神经与皮肤干细胞的相互作用在创面再上皮化过程中发挥重要作用[12],而外周神经如何调节干细胞基因表达以及差异基因在创面再上皮化过程中的具体作用机制目前尚未明确。深入研究外周神经构筑干细胞微环境的作用机制,推动兼具神经修复功能和干细胞功能的创新材料的研发,将在创面修复、再生医学、抗衰老和美容医学等领域展现广阔的应用前景。

3 外周神经驱动血管生成增加创面血供

皮肤创面形成后,机体会立即启动一系列有序的修复级联反应。在初始止血阶段,受损血管收缩并形成血栓以启动止血过程;继发炎症期时,中性粒细胞和巨噬细胞等免疫细胞浸润创面,清除创面中的细菌和受损组织碎片,分泌生长因子,以重塑创面微环境;进入增殖阶段后,新的血管和细胞外基质形成[61]。与此同时,受损神经轴突在炎症后期启动定向再生,贯穿后续修复进程,逐步重建感觉神经支配以恢复创面的感觉功能[61]。在创面修复过程中,外周神经与血管之间的相互作用对组织修复和再生起着关键作用[62]。

3.1 感觉神经元介导局部和系统性血管调控

当伤害性感受器受到外界疼痛刺激时,感觉神经纤维局部释放神经肽(如P物质和CGRP),并通过促进血管舒张增加创面的血液供应,从而在创面愈合中发挥作用[63]。同时,神经肽可以进入体循环到达远端组织发挥作用[64]。有研究证实,由缺血引起的伤害性信号可以增加外周血液中P物质水平,P物质可使表达神经激肽1受体的祖细胞从骨髓中动员至外周血液循环,并吸引其向损伤部位迁移,从而促进修复性血管生成[65]。以上研究表明,感觉神经元可通过释放神经递质来调控血管的形态及功能。

3.2 自主神经精准协调血管功能

自主神经通过协调交感与副交感神经对血管进行调控,维持创面修复的微环境稳态,其介导的血管收缩和舒张作用在保障创面适宜温度、氧供及营养输送中发挥重要作用[66]。交感神经通过肾上腺素能轴实现血管收缩和舒张的动态平衡[67]。去甲肾上腺素作用于α_1受体介导创缘区血管适度收缩,减少炎性渗出并维持组织张力;同时作用于β_2肾上腺素受体使血管舒张,提升局部血流速度,确保氧分压和葡萄糖递送速度满足修复需求[68]。副交感神经释放的乙酰胆碱激活血管内皮细胞上的M受体,增强内皮型NO合酶活性,使NO生成量增加,进而明显改善VEGF介导的血管生成和毛细血管通透性,并加速乳酸等代谢废物清除[69]。此外,交感神经可通过胆碱能纤维释放的乙酰胆碱激活汗腺分泌汗液[70],汗液分泌不仅可以帮助散热,还能在创面形成一层保护膜,维持创面的湿润环境,有利于细胞的迁移和增殖[71]。

3.3 施万细胞旁分泌信号驱动血管生成

施万细胞通过旁分泌机制释放多种神经营养因子,其中NGF是重要的信号分子,具有营养神经元和促进突触生长的功能,可以调控周围神经的生长发育、再生和功能表达,在协调外周神经驱动血管生成中发挥关键作用[72-73]。体外实验证实,NGF可通过与血管内皮细胞上高表达的酪氨酸激酶受体结合,增强内皮细胞生长、迁移、侵袭、小管形成和通透能力;体内实验显示,NGF具有诱导血管生成的能力[74]。此外,在缺血组织中,NGF还可作为血管内皮细胞增殖的间接激活剂,通过VEGF/Akt/NO信号通路来确保新生血管的正常发育[75]。

综上,皮肤组织内存在丰富的神经末梢和微血管,其通过树枝状分支结构形成空间网络,为

皮肤组织功能提供双重保障。外周神经和血管通过多种机制协同促进创面修复：感觉神经元释放神经肽（如P物质、CGRP）调控局部及系统性血管反应；自主神经通过协调交感与副交感神经精细调节血管舒缩与灌注；施万细胞则通过旁分泌信号（如NGF）直接驱动血管生成。此外，外周神经与血管的相互作用还体现在两者共同的信号分子（如VEGF）及其受体，以及具有共同的遗传路径[76]。总之，在皮肤创面愈合中，神经和血管都具有对损伤做出反应并参与修复的能力，神经细胞分泌的活性物质以及新生血管的形成均在创面修复过程中起到至关重要的作用。因此，深入解析外周神经和血管的交互作用机制，可以为开发针对重度缺血性创面及失神经支配创面的靶向治疗策略提供新的研究视角。

4 结 语

外周神经在皮肤创面修复愈合过程中扮演至关重要的角色，其作用主要包括以下几个方面：①外周神经将皮肤刺激（如疼痛）从创面区域传递到中枢神经系统，帮助机体感知受伤并启动保护性反应[27]；②外周神经通过释放神经肽和神经递质影响创面区域的炎症细胞（如树突状细胞、巨噬细胞等），调节炎症反应的强度和持续时间，从而有助于清除受损组织，并促进重塑微环境[77-78]；③外周神经还可以影响皮肤干细胞的分化、增殖，从而影响创面再上皮化和组织重建[79]；④外周神经和血管之间存在相互作用，神经纤维可以通过释放多种生物活性物质（如P物质、NGF等）促进创面区域的血管生成，改善局部血流，为创面提供必要的氧和营养[80]；⑤在创面愈合过程中，受损的神经纤维会尝试再生并重新支配愈合的组织，恢复感觉和运动功能[81]。这些作用体现了外周神经在皮肤创面愈合过程中的复杂性和重要性，是组织修复和功能恢复的关键因素。

通过分析不同皮肤创面中外周神经的病理改变，可以深入理解其在创面修复中的作用机制，并基于创面差异开发个性化治疗方案，优化创面愈合效果。目前，外周神经在创面治疗中已展现出临床潜力，如电活性水凝胶、局部应用NGF、组织工程皮肤移植等，但仍面临技术瓶颈（如现有载体控释能力不足）、神经再生过程中的生物学限制（如神经功能恢复不完全、神经介质释放失调），以及创面微环境的动态干扰（如炎症、缺氧、菌群失衡）等诸多挑战[82-83]。未来研究可进一步探索外周神经如何通过分泌神经肽、神经营养因子和其他信号分子来调控创面局部免疫反应以及皮肤干细胞的行为；神经信号如何通过免疫细胞调控创面局部炎症反应以加速创面愈合，以及如何协同干细胞的多向分化潜能和旁分泌功能促进皮肤再生。另外，可基于皮肤中神经与血管的紧密关系探索并开发能同步促进两者再生、模拟神经–血管微环境的新型生物材料。期望可以通过多维度的整合策略解决现有治疗难题，最终实现创面结构和功能的系统性重建。

本文附加文件见电子版。

志谢 本研究得到国家自然科学基金（82272259）支持.浙江大学医学院附属第二医院硕士研究生金伟雪和浙江大学医学院附属第二医院基础和转化研究中心研究员余美荣对文献解读框架提出建议

Acknowledgements This work was supported by National Natural Science Foundation of China (82272259). JIN Weixue from the Second Affiliated Hospital Zhejiang University School of Medicine and YU Meirong from the Basic and Translational Research Center of the Second Affiliated Hospital Zhejiang University School of Medicine provided academic framework for literature interpretation

作者贡献 张仔薇、任丹阳、唐景文和郭松雪参与论文选题和设计或参与资料获取、分析或解释，起草研究论文或修改重要智力性内容.所有作者均已阅读并认可最终稿件，并对数据的完整性和安全性负责.具体见电子版

Author Contributions ZHANG Ziwei, REN Danyang, TANG Jingwen and GUO Songxue participated in brewing and designing experiments, or acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; drafting the work, or revising it critically for important intellectual content. All authors have read and approved the final manuscript, and take responsibility for the integrity and security of the data. See the electronic version for details

数据可用性 本研究未生成任何新数据集，所有分析数据均已公开，并已在文中明确标引

Data Availability This study did not generate any new datasets, all data analyzed are publicly available, and have been properly cited

医学伦理 本研究不涉及人体或动物实验

Ethical Approval This study does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests

©The author(s) 2025. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

参考文献(References)

[1] ANSEL J C, ARMSTRONG C A, SONG I, et al. Interactions of the skin and nervous system[J]. **J Investig Dermatol Symp Proc**, 1997, 2(1): 23-26.

[2] ROOSTERMAN D, GOERGE T, SCHNEIDER S W, et al. Neuronal control of skin function: the skin as a neuroimmunoendocrine organ[J]. **Physiol Rev**, 2006, 86(4): 1309-1379.

[3] GALIERO R, CATURANO A, VETRANO E, et al. Peripheral neuropathy in diabetes mellitus: pathogenetic mechanisms and diagnostic options[J]. **Int J Mol Sci**, 2023, 24(4): 3554.

[4] ARMSTRONG D G, TAN T W, BOULTON A J M, et al. Diabetic foot ulcers: a review[J]. **JAMA**, 2023, 330(1): 62-75.

[5] WANG Y, BEEKMAN J, HEW J, et al. Burn injury: challenges and advances in burn wound healing, infection, pain and scarring[J]. **Adv Drug Deliv Rev**, 2018, 123: 3-17.

[6] ANDERSON J R, FEAR M W, PHILLIPS J K, et al. A preliminary investigation of the reinnervation and return of sensory function in burn patients treated with INTEGRA®[J]. **Burns**, 2011, 37(7): 1101-1108.

[7] 关晋东, 张守萍, 孙 诚, 等. 外周神经损伤修复研究进展[J]. **生物过程**, 2021,11(4): 76-84.
GUAN Jindong, ZHANG Shouping, SUN Cheng, et al. Research progress of peripheral nerve injury repair[J]. **Bioprocess**, 2021, 11(4): 76-84. (in Chinese)

[8] ASZMANN O, TASSLER P L, LEE DELLON A. Changing the natural history of diabetic neuropathy: incidence of ulcer/amputation in the contralateral limb of patients with a unilateral nerve decompression procedure[J]. **Ann Plast Surg**, 2004, 53(6): 517-522.

[9] HOLLIS CAFFEE H. Treatment of diabetic neuropathy by decompression of the posterior tibial nerve[J]. **Plast Reconstr Surg**, 2000, 106(4): 813-815.

[10] BALAKRISHNAN A, BELFIORE L, CHU T H, et al. Insights into the role and potential of schwann cells for peripheral nerve repair from studies of development and injury[J]. **Front Mol Neurosci**, 2021, 13: 608442.

[11] LIU X J, ZHANG Y, LIU T, et al. Nociceptive neurons regulate innate and adaptive immunity and neuropathic pain through MyD88 adapter[J]. **Cell Res**, 2014, 24(11): 1374-1377.

[12] HUANG S, KURI P, AUBERT Y, et al. Lgr6 marks epidermal stem cells with a nerve-dependent role in wound re-epithelialization[J]. **Cell Stem Cell**, 2021, 28(9): 1582-1596.e6.

[13] CARMELIET P, TESSIER-LAVIGNE M. Common mechanisms of nerve and blood vessel wiring[J]. **Nature**, 2005, 436(7048): 193-200.

[14] JAMESON J, UGARTE K, CHEN N, et al. A role for skin γδ T cells in wound repair[J]. **Science**, 2002, 296(5568): 747-749.

[15] LI Y, WANG Y, ZHOU L, et al. Vγ4 T cells inhibit the pro-healing functions of dendritic epidermal T cells to delay skin wound closure through IL-17A[J]. **Front Immunol**, 2018, 9: 240.

[16] BONIAKOWSKI A E, KIMBALL A S, JACOBS B N, et al. Macrophage-mediated inflammation in normal and diabetic wound healing[J]. **J Immunol**, 2017, 199(1): 17-24.

[17] KOH T J, DIPIETRO L A. Inflammation and wound healing: the role of the macrophage[J/OL]. **Expert Rev Mol Med**, 2011, 13: e23.

[18] WYNN T A, VANNELLA K M. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis[J]. **Immunity**, 2016, 44(3): 450-462.

[19] VINISH M, CUI W, STAFFORD E, et al. Dendritic cells modulate burn wound healing by enhancing early proliferation[J]. **Wound Repair Regen**, 2016, 24(1): 6-13.

[20] COHEN J N, GOUIRAND V, MACON C E, et al. Regulatory T cells in skin mediate immune privilege of the hair follicle stem cell niche[J]. **Sci Immunol**, 2024, 9(91): eadh0152.

[21] FIORE N T, DEBS S R, HAYES J P, et al. Pain-resolving immune mechanisms in neuropathic pain[J]. **Nat Rev Neurol**, 2023, 19(4): 199-220.

[22] GRACE P M, HUTCHINSON M R, MAIER S F, et al. Pathological pain and the neuroimmune interface[J]. **Nat Rev Immunol**, 2014, 14(4): 217-231.

[23] ZHANG M, LIU T, YANG J. Skin neuropathy and immunomodulation in diseases[J]. **Fundam Res**, 2022, 4(2): 218-225.

[24] FAN J, MISHRA S K. The emerging role of neuro-immune interactions in atopic dermatitis and itch[J]. **FEBS J**, 2022, 289(10): 2723-2735.

[25] BARAL P, UDIT S, CHIU I M. Pain and immunity: implications for host defence[J]. **Nat Rev Immunol**, 2019, 19(7): 433-447.

[26] PINHO-RIBEIRO F A, VERRI W A Jr, CHIU I M. Nociceptor sensory neuron-immune interactions in pain and inflammation[J]. **Trends Immunol**, 2017, 38(1):

5-19.
[27] BASBAUM A I, BAUTISTA D M, SCHERRER G, et al. Cellular and molecular mechanisms of pain[J]. **Cell**, 2009, 139(2): 267-284.
[28] DUBIN A E, PATAPOUTIAN A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway[J]. **J Clin Invest**, 2010, 120(11): 3760-3772.
[29] COHEN J A, EDWARDS T N, LIU A W, et al. Cutaneous TRPV1$^+$ neurons trigger protective innate type 17 anticipatory immunity[J]. **Cell**, 2019, 178(4): 919-932.e14.
[30] FOSTER S L, SEEHUS C R, WOOLF C J, et al. Sense and immunity: context-dependent neuro-immune interplay[J]. **Front Immunol**, 2017, 8: 1463.
[31] RIOL-BLANCO L, ORDOVAS-MONTANES J, PERRO M, et al. Nociceptive sensory neurons drive interleukin-23-mediated psoriasiform skin inflammation[J]. **Nature**, 2014, 510(7503): 157-161.
[32] HANČ P, GONZALEZ R J, MAZO I B, et al. Multimodal control of dendritic cell functions by nociceptors [J]. **Science**, 2023, 379(6639): eabm5658.
[33] LU Y Z, NAYER B, SINGH S K, et al. CGRP sensory neurons promote tissue healing via neutrophils and macrophages[J]. **Nature**, 2024, 628(8008): 604-611.
[34] HOEFFEL G, DEBROAS G, ROGER A, et al. Sensory neuron-derived TAFA4 promotes macrophage tissue repair functions[J]. **Nature**, 2021, 594(7861): 94-99.
[35] ZHU S, HU X, BENNETT S, et al. Molecular structure, expression and role of TAFA4 and its receptor FPR1 in the spinal cord[J]. **Front Cell Dev Biol**, 2022, 10: 911414.
[36] IVANOV E, AKHMETSHINA M, ERDIAKOV A, et al. Sympathetic system in wound healing: multistage control in normal and diabetic skin[J]. **Int J Mol Sci**, 2023, 24(3): 2045.
[37] LANDMANN R. Beta-adrenergic receptors in human leukocyte subpopulations[J]. **Eur J Clin Invest**, 1992, 22(Suppl 1): 30-36.
[38] SHARMA D, DAVID FARRAR J. Adrenergic regulation of immune cell function and inflammation[J]. **Semin Immunopathol**, 2020, 42(6): 709-717.
[39] PODOJIL J R, SANDERS V M. CD86 and beta2-adrenergic receptor stimulation regulate B-cell activity cooperatively[J]. **Trends Immunol**, 2005, 26(4): 180-185.
[40] FUJII T, MASHIMO M, MORIWAKI Y, et al. Expression and function of the cholinergic system in immune cells [J]. **Front Immunol**, 2017, 8: 1085.
[41] ST-PIERRE S, JIANG W, ROY P, et al. Nicotinic acetylcholine receptors modulate bone marrow-derived pro-inflammatory monocyte production and survival[J/OL]. **PLoS One**, 2016, 11(2): e0150230.
[42] GONZALEZ-REY E, CHORNY A, FERNANDEZ-MARTIN A, et al. Vasoactive intestinal peptide generates human tolerogenic dendritic cells that induce CD4 and CD8 regulatory T cells[J]. **Blood**, 2006, 107 (9): 3632-3638.
[43] BOSCH-QUERALT M, FLEDRICH R, STASSART R M. Schwann cell functions in peripheral nerve development and repair[J]. **Neurobiol Dis**, 2023, 176: 105952.
[44] OU M Y, TAN P C, XIE Y, et al. Dedifferentiated Schwann cell-derived TGF-β3 is essential for the neural system to promote wound healing[J]. **Theranostics**, 2022, 12(12): 5470-5487.
[45] QIAN L W, FOURCAUDOT A B, YAMANE K, et al. Exacerbated and prolonged inflammation impairs wound healing and increases scarring[J]. **Wound Repair Regen**, 2016, 24(1): 26-34.
[46] DIREDER M, WEISS T, COPIC D, et al. Schwann cells contribute to keloid formation[J]. **Matrix Biol**, 2022, 108: 55-76.
[47] BOCHATON-PIALLAT M L, GABBIANI G, HINZ B. The myofibroblast in wound healing and fibrosis: answered and unanswered questions[J]. **F1000Res**, 2016, 5: F1000 Faculty Rev-752.
[48] LIANG J, ZHANG N, LI G, et al. Piezo1 promotes peripheral nerve fibrotic scar formation through Schwann cell senescence[J]. **Neurosci Lett**, 2024, 837: 137916.
[49] PLIKUS M V, GAY D L, TREFFEISEN E, et al. Epithelial stem cells and implications for wound repair [J]. **Semin Cell Dev Biol**, 2012, 23(9): 946-953.
[50] ITO M, LIU Y, YANG Z, et al. Stem cells in the hair follicle bulge contribute to wound repair but not to homeostasis of the epidermis[J]. **Nat Med**, 2005, 11 (12): 1351-1354.
[51] PENG J, CHEN H, ZHANG B. Nerve-stem cell crosstalk in skin regeneration and diseases[J]. **Trends Mol Med**, 2022, 28(7): 583-595.
[52] BLANPAIN C. Stem cells: skin regeneration and repair [J]. **Nature**, 2010, 464(7289): 686-687.
[53] SNIPPERT H J, HAEGEBARTH A, KASPER M, et al. Lgr6 marks stem cells in the hair follicle that generate all cell lineages of the skin[J]. **Science**, 2010, 327 (5971): 1385-1389.
[54] SHWARTZ Y, GONZALEZ-CELEIRO M, CHEN C L, et al. Cell types promoting goosebumps form a niche to regulate hair follicle stem cells[J]. **Cell**, 2020, 182 (3): 578-593.e19.
[55] ZHANG B, CHEN T. Local and systemic mechanisms that control the hair follicle stem cell niche[J]. **Nat Rev Mol Cell Biol**, 2024, 25(2): 87-100.
[56] ZHANG B, MA S, RACHMIN I, et al. Hyperactivation of sympathetic nerves drives depletion of melanocyte stem cells[J]. **Nature**, 2020, 577(7792): 676-681.
[57] BROWNELL I, GUEVARA E, BRIAN BAI C, et al. Nerve-derived sonic hedgehog defines a niche for hair follicle stem cells capable of becoming epidermal stem cells[J]. **Cell Stem Cell**, 2011, 8(5): 552-565.
[58] LIAO X H, NGUYEN H. Epidermal expression of Lgr6 is dependent on nerve endings and Schwann cells[J].

Exp Dermatol, 2014, 23(3): 195-198.

[59] FAN S M, CHANG Y T, CHEN C L, et al. External light activates hair follicle stem cells through eyes via an ipRGC-SCN-sympathetic neural pathway[J/OL]. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 2018, 115(29): E6880-E6889.

[60] NAJAFZADEH N, ESMAEILZADE B, DASTAN IMCHEH M. Hair follicle stem cells: *in vitro* and *in vivo* neural differentiation[J]. **World J Stem Cells**, 2015, 7(5): 866-872.

[61] FALANGA V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot[J]. **Lancet**, 2005, 366(9498): 1736-1743.

[62] MALHEIRO A, WIERINGA P, MORONI L. Peripheral neurovascular link: an overview of interactions and *in vitro* models[J]. **Trends Endocrinol Metab**, 2021, 32(8): 623-638.

[63] WEIDNER C, KLEDE M, RUKWIED R, et al. Acute effects of substance P and calcitonin gene-related peptide in human skin: a microdialysis study[J]. **J Invest Dermatol**, 2000, 115(6): 1015-1020.

[64] BRAIN S D, GRANT A D. Vascular actions of calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin[J]. **Physiol Rev**, 2004, 84(3): 903-934.

[65] AMADESI S, RENI C, KATARE R, et al. Role for substance p-based nociceptive signaling in progenitor cell activation and angiogenesis during ischemia in mice and in human subjects[J]. **Circulation**, 2012, 125(14): 1774-1786, S1-19.

[66] GLATTE P, BUCHMANN S J, HIJAZI M M, et al. Architecture of the cutaneous autonomic nervous system [J]. **Front Neurol**, 2019, 10: 970.

[67] PAN L, TANG J, LIU H, et al. Sympathetic nerves: how do they affect angiogenesis, particularly during wound healing of soft tissues?[J]. **Clin Hemorheol Microcirc**, 2016, 62(2): 181-191.

[68] KAREMAKER J M. An introduction into autonomic nervous function[J]. **Physiol Meas**, 2017, 38(5): R89-R118.

[69] FUKUMURA D, GOHONGI T, KADAMBI A, et al. Predominant role of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis and vascular permeability[J]. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 2001, 98(5): 2604-2609.

[70] ZHANG L, ZHANG X, DU L, et al. Cholinergic- rather than adrenergic-induced sweating play a role in developing and developed rat eccrine sweat glands[J]. **Exp Anim**, 2021, 70(2): 218-224.

[71] YANG X, XIONG M, FU X, et al. Bioactive materials for *in vivo* sweat gland regeneration[J]. **Bioact Mater**, 2023, 31: 247-271.

[72] SHAKHBAZAU A, KAWASOE J, HOYNG S A, et al. Early regenerative effects of NGF-transduced Schwann cells in peripheral nerve repair[J]. **Mol Cell Neurosci**, 2012, 50(1): 103-112.

[73] WIESMANN C, DE VOS A M. Nerve growth factor: structure and function[J]. **Cell Mol Life Sci**, 2001, 58(5-6): 748-759.

[74] CANTARELLA G, LEMPEREUR L, PRESTA M, et al. Nerve growth factor-endothelial cell interaction leads to angiogenesis *in vitro* and *in vivo*[J]. **FASEB J**, 2002, 16(10): 1307-1309.

[75] EMANUELI C, SALIS M B, PINNA A, et al. Nerve growth factor promotes angiogenesis and arteriogenesis in ischemic hindlimbs[J]. **Circulation**, 2002, 106(17): 2257-2262.

[76] CARMELIET P. Blood vessels and nerves: common signals, pathways and diseases[J]. **Nat Rev Genet**, 2003, 4(9): 710-720.

[77] MAREK-JOZEFOWICZ L, NEDOSZYTKO B, GROCHOCKA M, et al. Molecular mechanisms of neurogenic inflammation of the skin[J]. **Int J Mol Sci**, 2023, 24(5): 5001.

[78] SLOMINSKI A T, SLOMINSKI R M, RAMAN C, et al. Neuroendocrine signaling in the skin with a special focus on the epidermal neuropeptides[J]. **Am J Physiol Cell Physiol**, 2022, 323(6): C1757-C1776.

[79] SCOTT-SOLOMON E, HSU Y C. Neurobiology, stem cell biology, and immunology: an emerging triad for understanding tissue homeostasis and repair[J]. **Annu Rev Cell Dev Biol**, 2022, 38: 419-446.

[80] KIYA K, KUBO T. Neurovascular interactions in skin wound healing[J]. **Neurochem Int**, 2019, 125: 144-150.

[81] BUCKLEY G, METCALFE A D, FERGUSON M W J. Peripheral nerve regeneration in the MRL/MpJ ear wound model[J]. **J Anat**, 2011, 218(2): 163-172.

[82] DENG P, CHEN F, ZHANG H, et al. Multifunctional double-layer composite hydrogel conduit based on chitosan for peripheral nerve repairing[J/OL]. **Adv Healthc Mater**, 2022, 11(13): e2200115.

[83] TUVERI M, GENERINI S, MATUCCI-CERINIC M, et al. NGF, a useful tool in the treatment of chronic vasculitic ulcers in rheumatoid arthritis[J]. **Lancet**, 2000, 356(9243): 1739-1740.

[本文编辑 余 方 沈 洁]