DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20240005.001
网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/46.1049.R.20240105.1533.002

专职吞噬细胞胞葬功能在慢性创面修复中的作用机制及应用

蔺 莉,徐旭英✉
(首都医科大学附属北京中医医院,北京 100010)

[摘要]慢性创面作为一种长期消耗性疾病,是临床上长期难以解决的难题。胞葬作用功能障碍使创面凋亡细胞不能被及时清除,继而发生细胞坏死和促炎细胞因子释放,使创面难以由炎症期向增殖期过渡。巨噬细胞和树突状细胞作为专职的吞噬细胞,是胞葬作用的主要承担者,本文通过对两种专职吞噬细胞参与创面愈合过程的作用机理进行综述,发现除胞葬相关作用受体外,巨噬细胞和树突状细胞还分别通过作用于ICAM-1、NK-4,MIR-21、CD36等信号分子发挥胞葬作用,加速慢性创面的愈合。此外,树突状细胞的胞葬功能可能会受到SLC7A11的限制,去除或抑制SLC7A11可以显著增强树突状细胞的胞葬作用促进慢性创面愈合,本研究对进一步阐明慢性创面的愈合过程和创新治疗措施具有重要意义。

[关键词]慢性难愈性创面;皮肤损伤;巨噬细胞;树突状细胞;胞葬作用;炎症消退
[中图分类号]R641 [文献标志码]A [文章编号]1007-1237(2024)13-1019-06

The mechanism and application of specialized phagocytic cell burial function in chronic wound repair

LIN Li, XU Xuying ✉
(*Beijing Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing* 100010, *China*)

[*Foundation Project*]:*This study was supported by National Natural Science Foundation of China* (82174388); *Beijing Hundred Million Talents Project Training Fund* (2019A30); *the Fifth Batch of National Clinical Outstanding Talents of Traditional Chinese Medicine* [*National Office of Traditional Chinese Medicine Teaching Letter* (2021) *No.* 271]; *Beijing Hospital Management Center "Peak" Talent Training Program* (*DFL*20220801)

[*Author*]:*LIN Li*, *E-mail*: 1249326946@qq.com.
[*Correspondence to*]:*XU Xuying*, *Chief Physician*, *Doctoral Supervisor*, *M.D.*, *E-mail*: *xxying*7341@126.com.

Received: 2023-10-24 *Revised*: 2024-01-02 *JHMU*, 2024;30(13):1035-1040

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[Abstract] Chronic wounds, as a long-term wasting disease, are a long-term clinical problem that is difficult to solve. Dysfunction of efferocytosis prevents apoptotic cells from being cleared from the wound in time, resulting in secondary cell necrosis and release of pro-inflammatory cytokines, making it difficult for the wound to transition from the inflammatory phase to the proliferative phase. Macrophages and dendritic cells, as professional phagocytes, are the main bearers of efferocytosis. This article reviews the mechanism of action of these two types of professional phagocytes in the wound healing process and finds that in addition to efferocytosis-related receptors, macrophages and dendritic cells also play a role in cytosis by acting on signaling molecules such as ICAM-1, NK-4, MIR-21, CD36, *etc.*, to accelerate the healing of chronic wounds. In addition, the efferocytosis function of dendritic cells may be limited by SLC7A11. Removing or inhibiting SLC7A11 can significantly enhance the efferocytosis of dendritic cells and promote chronic wound healing. This study is of great significance to further elucidating the healing process of chronic refractory wound and the development of new treatmentss.

[Key words] Chronic refractory wounds; Skin damage; Macrophages; Dendritic cells; Cellular burial function; Inflammation subsides

---

[基金项目]国家自然科学基金面上项目(82174388);北京市百千万人才工程培养经费资助(2019A30);第五批全国中医临床优秀人才[国中医药办人教函(2021)271号];北京市医院管理中心"登峰"人才培养计划(DFL20220801)
[作者简介]蔺莉,E-mail:1249326946@qq.com。
[通讯作者]徐旭英,主任医师,博士研究生导师,博士,E-mail:xxying7341@126.com。
[收稿日期]2023-10-24 [修回日期]2024-01-02 网络出版时间:2024-01-08 10:19:56

慢性创面是指病程长且易反复感染、临床难以愈合的伤口，创面愈合是一个复杂的动态过程[1,2]，其发生与多种因素有关，但具体机制尚不清楚[3]。研究表明皮肤损伤后，吞噬细胞会清除伤口部位的凋亡细胞，这是解决炎症和恢复屏障过程的重要部分[4]。而与糖尿病、压疮、烧伤等相关的慢性创面，伤口不能及时愈合，伤口中凋亡细胞持续存在导致炎症持续和组织修复失衡，严重影响患者生活质量并增加感染风险[5]。因此消除炎症和促进再上皮化对于慢性伤口愈合至关重要[6]。

“胞葬”（Efferocytosis）是指吞噬细胞清除程序性死亡细胞的过程[7]。在人体内，每天有数亿个细胞会死亡，但凋亡细胞在体内组织中很少被观察到，这是因为吞噬细胞及时的将其清理[8]。能够执行胞葬作用的专职细胞包含巨噬细胞和树突状细胞、非专职的上皮细胞、成纤维细胞等。它们能够通过识别并吞噬凋亡细胞，防止其发生次级坏死及释放出可能引起炎症的有害物质。目前认为，在创面中凋亡细胞聚集是导致伤口炎症难以消退和无法进入增殖期的主要原因之一。而有效地执行胞葬作用可以控制凋亡细胞继发坏死，加速创面从炎症期向增殖期转变，从而加速伤口愈合[9]。因此，提高或恢复正常的胞葬作用水平是加速创面愈合的一个潜在策略，本文就目前关于专职吞噬细胞胞葬功能与慢性创面愈合之间的关系及其应用进展进行综述，旨在为慢性难愈性创面的愈合及组织修复提供新的依据。

1　胞葬作用的过程

机体内胞葬作用通常由“Find me”、“Eat me”和“Do not eat me”3种信号协同调控。由图1所示，整个作用过程大致可分3个阶段。第一阶段，凋亡细胞释放出“Find Me”信号，被吞噬细胞表面的同源受体识别，吞噬细胞感知凋亡细胞存在，并被诱导向ACs迁移和募集。同时还促进吞噬细胞骨架的重排，强化吞噬受体的表达及消化机制，促进吞噬细胞的再生和抗炎特性[7]。目前已发现的与“Find Me”相关的信号分子及受体主要有4对，分别是1-磷酸鞘氨醇和1-磷酸鞘氨醇受体1/5；核苷酸和嘌呤受体；溶血磷脂酰胆碱和G-蛋白偶联受体；趋化因子CX3C配体1和趋化因子CX3C受体1[10,11]。

第二阶段，吞噬细胞特异识别凋亡细胞，通常情况下健康细胞质膜表面会释放“Do not eat me”信号，保护它们免受吞噬靶向。其中“Do not eat me”信号主要包括Ⅰ类MHC、吞噬细胞表面CD24、CD47等。其中Ⅰ类MHC通过LILRB1发出信号以减轻吞噬细胞激活，抑制吞噬作用发生，活细胞通常由于CD47和SIRPα的相互作用无法被吞噬细胞识别，从而抑制吞噬作用生成。当细胞开始发生早期凋亡后，细胞表面“do not eat me”信号消失，在这一阶段垂死细胞会在其表面暴露各种“Eat Me”信号来诱导其他细胞来对其进行处理，其中暴露在垂死细胞上的主要信号是磷脂酰丝氨酸，它可以与吞噬细胞表面的吞噬受体相互作用，包括CD300家族、TIM1、TIM4、RAGE等；同时eat me信号传导还可以通过包括MerTK在内的受体，或是通过Gas6和蛋白S的衔接子，以及MFGE-8、avβ5整合素等，在凋亡细胞与胞葬细胞间起桥梁作用，一端能与胞葬细胞表面的“Eat me”信号分子受体结合，另一端能与凋亡细胞的外化磷脂酰丝氨酸结合，介导胞葬作用过程；此外，在垂死细胞表面表达的钙网蛋白也可以通过与吞噬细胞外膜上表达的CD91结合来充当“Eat me”信号[12]。最后一阶段是吞噬杯的形成及细胞骨架重排，这一阶段吞噬受体在识别ACs后，通过多个信号通路激活Rac-1等Rho家族GTP酶，凋亡细胞与吞噬细胞表面受体的结合会使得细胞骨架重排，形成“吞噬杯”，使吞噬体与溶酶体融合，溶酶体内包含着许多pH敏感的降解酶，可以促进凋亡细胞中内容物的降解，完成对凋亡细胞的吞噬，同时释放出抗炎因子如IL-10等。但在此过程中若发生功能障碍，会出现继发性坏死和促炎因子产生[7]。

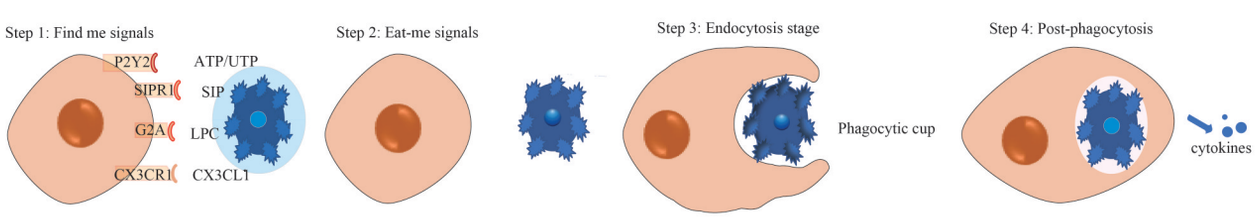


图1　胞葬作用过程

Fig 1　The process of exocytosis

2 吞噬细胞胞葬作用在慢性创面愈合过程中的作用

在创面愈合早期,在炎症因子和其他毒性因子等的共同作用下,创面处多个病变细胞会发生凋亡,吞噬细胞通过胞葬及时清除创面凋亡细胞,同时改变创面病变处细胞性质及构成,加速创面愈合速度。但随着创面的发展,部分危险因素和促创面因子,会导致胞葬功能障碍,致使创面处凋亡细胞蓄积增多,加剧创面进展。因此高效的胞葬作用对及时清除创面中堆积的ACs尤为重要[13]。综上所述,胞葬功能可影响创面进展,其功能障碍是造成创面难以愈合的重要原因之一,吞噬细胞对慢性创面的作用,见图2。常见的发生吞噬作用的细胞以巨噬细胞和树突状细胞为主,巨噬细胞和树突状细胞作为专职的吞噬细胞,在创面愈合的不同阶段发挥了不同的作用,除了与胞葬相关的一些分子受体之外,一些与巨噬细胞和树突状细胞胞葬作用相关的分子信号(图3)也被研究证实。

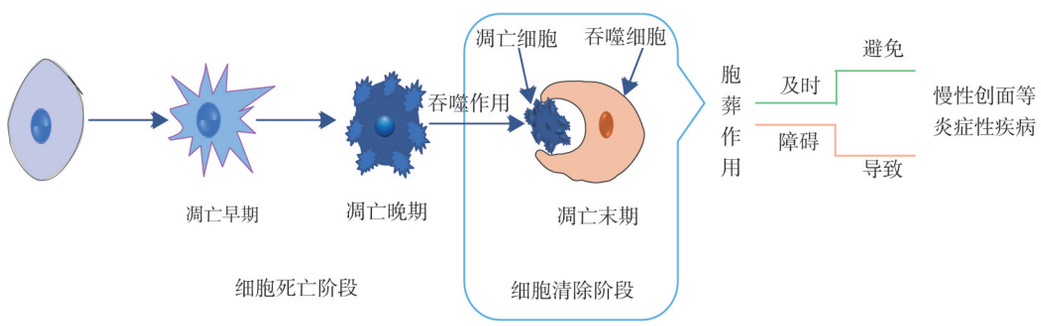


图2 胞葬功能在炎症性疾病中的作用

Fig 2 The role of exocytosis in inflammatory diseases

2.1 巨噬细胞胞葬作用在慢性创面愈合过程中的作用

2.1.1 巨噬细胞胞葬作用在慢性创面愈合过程中的作用机理 巨噬细胞的胞葬作用在慢性创面愈合的过程中发挥着重要作用。首先,巨噬细胞可以通过对创面凋亡的中性粒细胞进行及时清除,防止其释放出炎性因子和酶,造成或加重组织损伤;其次,大量的研究证实胞葬作用可以推动巨噬细胞的重编程,巨噬细胞可以通过胞葬作用来完成自身的表型转化,即从促炎型M1转化为抗炎型M2,从而促进成纤维细胞的增殖和创面血管生成,加速慢性创面愈合[14]。创面愈合过程中,胞葬作用功能的机制尚未完全阐明,某个胞葬作用信号分子功能障碍会延缓胞葬作用发生,但不能完全逃避胞葬作用。

2.1.2 参与创面愈合过程的巨噬细胞胞葬作用相关信号分子 目前,已发现创面处有多种胞葬相关分子参与,这些信号分子保证了高效的胞葬作用的进行。参与创面愈合过程中的巨噬细胞相关信号分子有很多(图3),这些分子可以调节巨噬细胞对凋亡细胞的吞噬作用,或是转化巨噬细胞的亚型和功能,影响炎症消退和组织修复。目前一些研究已经发现AKT31、PI3K-AKT1、MEG-E82、CD362、S100A等信号分子与巨噬细胞的胞葬作用相关,还有一些信号分子的作用机制尚不清楚,需要进一步探索。

除胞葬作用相关信号之外,一些信号分子也被证实与巨噬细胞在创面中的胞葬作用相关。ICAM-1作为一种细胞间黏附因子,属于免疫球蛋白超家族,主要表达在内皮细胞、单核细胞和淋巴细胞等免疫细胞上。ICAM-1可以与巨噬细胞的整合素受体结合,促进巨噬细胞对凋亡细胞的吞噬。研究发现巨噬细胞ICAM-1对于促进胞葬细胞作用至关重要,ICAM-1KO小鼠的皮肤伤口愈合明显延迟,这种表型与中性粒细胞和巨噬细胞伤口浸润减少以及肉芽组织形成减少有关。目前尚不清楚巨噬细胞中如何调节ICAM-1表达。但研究证实ICAM-1上调能通过增加iNOS和活性氧(ROS)实现,同时ICAM-1还充当信号受体,ICAM-1接合与钙信号传导、Rho活化、Akt/β-连环蛋白信号传导有关,还与细胞骨架重塑偶联[15]。同时,新出现的研究阐明了microRNA-21(miR-21)可调节胞葬作用介导的先天免疫反应抑制,在解决皮肤损伤后的炎症反应中具有重要性。巨噬细胞miR-21升高促进胞葬作用并沉默靶基因PTEN和GSK3β,缓和LPS诱导的炎症反应,增加c-Jun-AP-1活性,且增加巨噬细胞胞葬后IL-10抗炎因子释放,强调了miR在解决伤口炎症中的重要性[16]。此外,研究证实NK-4驱动巨噬细胞极化向具有增强吞噬活性的炎症性

M1样表型，且NK-4诱导的M1样巨噬细胞在与凋亡细胞共培养时经历向抗炎M2样表型的升高表型转换。所以研究中认为NK-4可能为解决慢性伤口提供一种有希望的策略。Snodgrass等[16]探索了一种以前未被识别的调节机制，认为胞葬作用通过协调甾醇代谢和免疫细胞功能的肝脏X受体（LXR）活化增强巨噬细胞中的花生四烯酸15-脂氧合酶（ALOX15）表达，从而促进创面愈合。

2.2 树突状细胞胞葬作用在慢性创面愈合过程中的作用

2.2.1 树突状细胞胞葬作用在慢性创面愈合过程中的作用机理 树突状细胞（dendritic cell，DC）是一组异质的专职性吞噬细胞，它对凋亡细胞的识别和吞噬作用已经被证实。DC显示多种吞噬细胞和病原体识别受体，并通过调节先天性和适应性免疫来帮助维持组织稳态。人们普遍认为DC是可以激活T细胞的专业抗原呈递细胞。共刺激分子，包括CD80，CD86和MHC-Ⅱ，对于DC成熟和随后的天然CD4 T细胞活化至关重要，它们的缺乏有助于T细胞免疫抑制或耐受，同时DC有效地胞葬作用可以抑制对自身抗原的免疫反应。此外，DC对感染凋亡细胞的吞噬作用释放大量CD86和CXCL7，有利于前列腺素E2的产生（PGE2）、IL-10和IL-1β等的产生[17]。

DC参与了慢性创面愈合的各个阶段，在炎症期，DC可以识别清除创面中的炎性因子等，同时递呈抗原，激活T细胞的免疫应答；在增殖期，DC可以促进血管生成和纤维母细胞的迁移和增殖；在创面重塑期，DC可以调节胶原纤维的沉积与降解，影响创面愈合及瘢痕形成。然而DC在慢性创面愈合中的具体机制尚未完全阐明，尽管DCs对凋亡细胞的摄取早已得到认可，但它主要在抗原呈递和适应性免疫的背景下进行研究，对DC胞葬作用的分子调控及其与限制炎症的相关性知之甚少。

2.2.2 参与创面愈合过程的树突状细胞胞葬作用相关信号分子 DC是一种能够吞噬凋亡细胞（apoptotic cell，AC）的专业吞噬细胞，DC的吞噬特性早已在各种组织和稳态条件下清除死细胞中得到认可，但这种特性主要在感染或病理条件下进行研究，特别是与其抗原呈递特性有关[18]。DC通过专门的受体识别AC表面的配体，如PS、CD36、CD14等。现有数据表明，DC吞噬AC后，会在主要组织相容性复合物（MHC）上呈递AC的抗原片段，从而激活T细胞和B细胞的免疫应答，DC对感染凋亡细胞的吞噬作用导致抗原呈递和效应T细胞活化，DC吞噬AC还会分泌一些COX-2和PGE2、IL-10等抗炎或促炎因子，以及GDF15、TGF-β等，调节炎症反应的平衡，调节组织修复。同时研究表明DC在成熟后会显着丧失其吞噬细胞能力，这可能与胞葬受体CD36及av整合素43以及桥接分子MFGE-8的下调相关，但胞葬作用减少的具体机制尚不明确。而在体外未成熟的DC中包括了与胞葬相关的几种受体，比如AXL/TYRO、CD14、CD36、avβ5和TIM3，可以识别AC表面的配体，但在体内的具体机制仍不明确[19]。

研究表明靶向SLC7A11是促进树突状细胞胞葬加速糖尿病伤口愈合，DC中SLC7A11功能的抑制可作为加速糖尿病伤口愈合的关键调节因子。在最近发表在《Nature》杂志上的一项研究中，Maschalidi等[20]认为在某些条件下，DC能够通过其利用其糖原储备来促进糖酵解的能力，可以达到与巨噬细胞几乎一样的吞噬能力。同时证实了SLC7A11可作为一种控制DC胞葬作用的分子制动器，在创面凋亡细胞数量足够的情况下，可以通过去除或抑制它促进糖尿病创面的愈合，同时树突状细胞在胞葬作用中会释放TGFβ家族成员GDF15更快的加速糖尿病创面的愈合。此外，还有一些因素可以影响树突状细胞在创面愈合过程中的功能，例如MiR-21，作为一种微小RNA分子，研究证实可以通过靶向PTEN基因来调节树突状细胞对创面愈合的影响。

3 胞葬作用的相关干预及治疗研究

3.1 胞葬相关信号分子的干预方法

P物质治疗可逆转糖尿病创面的慢性炎性状态，促进M1型巨噬细胞转换为M2型，加速糖尿病伤口愈合[21]；阿司匹林治疗通过4-LOX，LTA5等信号传导促进促消退LXA15的合成，改变了促炎和抗炎类花生酸之间的平衡。总之，通过局部施用低剂量阿司匹林恢复伤口巨噬细胞的抗炎和促溶解表型是一种有前途的慢性创面治疗方法[22]。

3.2 免疫耐受及干细胞疗法

通过在创面位置注射间充质干细胞诱导巨噬细胞表型的转换，进而促进皮肤伤口愈合。间充质干细胞可使巨噬细胞IL-10等分泌增多，CD206表达增加，改善巨噬细胞吞噬功能，促进创面愈合[23]；研究表明经过神经激肽-1（NK-1）极化的炎性M4样巨噬细胞在与凋亡细胞共培养时表型可转变为抗炎M2样表型[24]；同时研究表明促红细胞生成素（erythropoietin，EPO）衍生肽ARA290也具有促进巨噬细胞胞葬加速创面愈合的作用[25]。

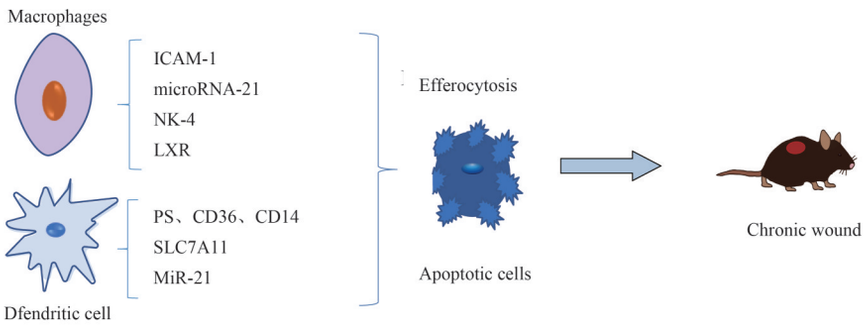


图3　专职吞噬细胞在慢性创面中的相关作用分子

Fig 3　Related molecules of professional phagocytes in chronic wounds

3.3　中医中药

目前，研究报道，通过对中药与胞葬相关靶点进行网络药理学分析发现半枝莲、木蝴蝶、苦参、白果、葛花、红花、黄柏、麻黄、牛膝、山豆根等中药关联的胞葬作用潜在靶点较多，然而在中医药通过介导胞葬作用加速创面愈合的具体研究尚未报道，有待进一步探索[26,27]。

4　讨论

目前，慢性创面的发病机制仍未完全阐明，巨噬细胞功能障碍一直是创面研究的重点，近年来关于树突状细胞的胞葬功能及在创面愈合中的作用也不断被探索，普遍认为吞噬细胞胞葬作用功能障碍可在一定程度上加剧创面进展[13]。巨噬细胞与树突状细胞在免疫系统中发挥着不同的作用，巨噬细胞主要负责吞噬消除外来病原体，而树突状细胞将抗原信息传递给T细胞，激活T细胞的免疫应答[20]。作为专职的吞噬细胞，在慢性创面愈合的过程中，巨噬细胞与树突状细胞都参与了对凋亡细胞的吞噬与清除，通过胞葬的作用减少了伤口部位发生的炎症反应，促进了创面组织的修复。但是研究报道，树突状细胞的“胞葬”功能受到了SLC7A11蛋白的抑制，而巨噬细胞不存在限制；同时关于介导巨噬细胞胞葬功能在慢性创面的干预措施较多，关于树突状细胞胞葬功能在慢性创面中的相关机制还有待进一步研究与探索。

本研究对树突细胞及巨噬细胞这两种专职的吞噬细胞在慢性创面治疗中的当前相关研究进行了综述与梳理，对探索慢性创面的愈合过程和创新治疗措施具有重要意义。目前关于胞葬作用功能障碍参与创面愈合过程的相关研究还存在诸多不足，如部分胞葬相关分子在创面愈合过程中的机制不明确，除与巨噬细胞极化等表型相关外，其在创面愈合过程中具体作用需进一步研究；创面干预方法多与其胞葬作用增强相关，但当前的研究仅停留在基础研究层面，因此在临床慢性创面中还需进一步探讨；当前关于胞葬作用功能障碍在慢性创面中的研究数量较少，且本文并未对非专职的吞噬细胞在慢性创面中的作用进行探讨，故今后仍须开展更深层次研究和进一步挖掘，对胞葬功能在慢性创面中的作用进行丰富与完善。

作者贡献度说明：

蔺莉：负责设计论文框架，起草论文；徐旭英：负责指导撰写文章并最后定稿。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

1　Zhao R, Liang H, Clarke E, et al. Inflammation in chronic wounds[J]. Int J Mol Sci, 2016,17(12):2085.

2　Atkin L. Chronic wounds: The challenges of appropriate management [J]. Br J Community Nurs, 2019, 24 (Sup9):S26-S32.

3　Li S, Mohamedi AH, Senkowsky J, et al. Imaging in chronic wound diagnostics[J]. Adv Wound Care (New Rochelle), 2020,9(5):245-263.

4　Jones RE, Foster DS, Longaker MT. Management of chronic wounds-2018 [J]. JAMA, 2018, 320 (14) : 1481-1482.

5　Crunkhorn S. Promoting efferocytosis heals diabetic wounds[J]. Nat Rev Drug Discov, 2022,21(7):491.

6　Boada-Romero E, Martinez J, Heckmann BL, et al. The clearance of dead cells by efferocytosis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020,21(7):398-414.

7　Doran AC, Yurdagul AJ, Tabas I. Efferocytosis in health and disease[J]. Nat Rev Immunol, 2020,20(4): 254-267.

8　Trzeciak A, Wang YT, Perry J. First we eat, then we do everything else: The dynamic metabolic regulation of efferocytosis[J]. Cell Metab, 2021,33(11):2126-2141.

9　Aitcheson SM, Frentiu FD, Hurn SE, et al. Skin wound healing: Normal macrophage function and macro-

phage dysfunction in diabetic wounds[J]. Molecules, 2021,26(16):4917.

10 Ge Y, Huang M, Yao YM. Efferocytosis and its role in inflammatory disorders[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10:839248.

11 王建茹,朱明军.胞葬作用与动脉粥样硬化关系的研究进展[J].中国免疫学杂志,2021,37(2):235-240.
Wang JR, Zhu MJ. Research progress of relationship between efferocytosis and atherosclerosis[J]. Chin J Immunol,2021,37(2):235-240.

12 Nepal S, Tiruppathi C, Tsukasaki Y, et al. STAT6 induces expression of Gas6 in macrophages to clear apoptotic neutrophils and resolve inflammation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019,116(33):16513-16518.

13 Su Y, Richmond A. Chemokine regulation of neutrophil infiltration of skin wounds[J]. Adv Wound Care (New Rochelle), 2015,4(11):631-640.

14 Khanna S, Biswas S, Shang Y, et al. Macrophage dysfunction impairs resolution of inflammation in the wounds of diabetic mice[J]. PLoS One, 2010, 5(3): e9539.

15 Das A, Ganesh K, Khanna S, et al. Engulfment of apoptotic cells by macrophages: A role of microRNA-21 in the resolution of wound inflammation[J]. J Immunol, 2014,192(3):1120-1129.

16 Snodgrass RG, Benatzy Y, Schmid T, et al. Efferocytosis potentiates the expression of arachidonate 15-lipoxygenase (ALOX15) in alternatively activated human macrophages through LXR activation[J]. Cell Death Differ, 2021,28(4):1301-1316.

17 Morante-Palacios O, Fondelli F, Ballestar E, et al. Tolerogenic dendritic cells in autoimmunity and inflammatory diseases[J]. Trends Immunol, 2021, 42(1): 59-75.

18 Juban G, Chazaud B. DCs unchained: Whetting dendritic-cell appetite boosts wound healing[J]. Immunity, 2022,55(7):1156-1158.

19 Mahmoudi A, Firouzjaei AA, Darijani F, et al. Effect of diabetes on efferocytosis process[J]. Mol Biol Rep, 2022,49(11):10849-10863.

20 Maschalidi S, Mehrotra P, Keçeli BN, et al. Targeting SLC7A11 improves efferocytosis by dendritic cells and wound healing in diabetes[J]. Nature, 2022,606(7915): 776-784.

21 Leal EC, Carvalho E, Tellechea A, et al. Substance P promotes wound healing in diabetes by modulating inflammation and macrophage phenotype[J]. Am J Pathol, 2015,185(6):1638-1648.

22 Dardenne C, Salon M, Authier H, et al. Topical aspirin administration improves cutaneous wound healing in diabetic mice through a phenotypic switch of wound macrophages toward an anti-inflammatory and proresolutive profile characterized by LXA4 release[J]. Diabetes, 2022,71(10):2181-2196.

23 Chazaud B. Inflammation and skeletal muscle regeneration: Leave it to the macrophages![J]. Trends Immunol, 2020,41(6):481-492.

24 林燕,何秀娟,赵京霞,等.慢性皮肤溃疡巨噬细胞表型转换与胞葬功能的研究进展[J].基础医学与临床, 2016,36(9):1285-1289.
Lin Y, He XJ, Zhao JX, et al. Research progress on phenotype transition and efferocytosis of macrophages in chronic skin ulcer[J]. Basic Clin Med, 2016, 36(9): 1285-1289.

25 陈宏,梁飞红,王佳薇,等.ARA290增强巨噬细胞胞葬功能促进小鼠皮肤创面愈合[J].免疫学杂志, 2022, 38(7):605-611.
Chen H, Liang FH, Wang JW, et al. ARA290 promotes skin wound healing in mice through enhancing macrophage efferocytosis[J]. Immunol J, 2022,38(7): 605-611.

26 杨凯,王翔宇,张钊奇,等.基于生物信息学和机器学习鉴别胞葬相关基因治疗缺血性脑卒中及中药的预测[J].中国药理学与毒理学杂志, 2023,37(S1):66-67.
Yang K, Wang XY, Zhang ZQ, et al. Bioinformatics and machine learning based identification of cell funeral-related gene therapy for ischemic stroke and prediction of traditional Chinese medicine[J]. Chin J Pharm Toxicol, 2023,37(S1):66-67.

27 王建茹,李彬,王新陆,等.中药调控胞葬作用物质基础及用药规律的研究[J].中国中医基础医学杂志, 2021,27(10):1649-1656.
Wang JR, Li B, Wang XL, et al. Study on the material basis and medication law of Chinese herbs in regulating efferocytosis[J]. J Basic Chin Med, 2021, 27(10): 1649-1656.

[本文编辑] 邹 洲 宋睿璞 朱金月