

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.09.026

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1097.R.20221228.1754.016.html\(2022-12-29\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1097.R.20221228.1754.016.html(2022-12-29))

巨噬细胞极化状态转换对糖尿病创面愈合影响的研究进展*

肖田桢,王利群 综述,谭 杨,雷 霞[△] 审校

(陆军军医大学大坪医院/陆军特色医学中心皮肤科,重庆 400042)

[摘要] 糖尿病是全球发病率最高的代谢性疾病,由于内在的代谢因素和(或)外在的致伤因素影响,许多糖尿病患者会并发糖尿病创面且创面愈合能力差。影响糖尿病创面愈合的因素较多,巨噬细胞扮演了关键角色,其中 M1 型巨噬细胞可产生炎症因子[白细胞介素(IL)-1、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 IL-6 等]促进炎症的发生、发展,M2 型巨噬细胞可产生促进修复的细胞因子[IL-10、精氨酸酶-1(Arg-1)等]而促进创面愈合,巨噬细胞从 M1 型转换为 M2 型有利于改善创面愈合。本文简要介绍了巨噬细胞极化相关概念,对糖尿病创面难以愈合的原因、持续诱导巨噬细胞为 M1 表型的可能机制和促进巨噬细胞极性转换的相关研究进行综述,为改善糖尿病创面愈合提供部分治疗思路。

[关键词] 糖尿病;创面愈合;巨噬细胞;极化;综述

[中图法分类号] R587.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2023)09-1419-05

Research progress on the influence of polarization state of macrophages on diabetic wound healing*

XIAO Tianzhen, WANG Liqun, TAN Yang, LEI Xia[△]

(Department of Dermatology, Daping Hospital, Army Medical University/
Army Medical Center of PLA, Chongqing 400042, China)

[Abstract] Diabetes mellitus is the metabolic disease with the highest incidence rate in the world. Due to internal metabolic factors and external injury factors, many diabetes mellitus patients will be complicated with diabetic wounds and their wound healing ability is poor. There are many factors affecting the wound healing of diabetes mellitus, and macrophages play a key role. M1 macrophages can produce inflammatory factors, such as interleukin (IL)-1, tumor necrosis factor- α (TNF- α), IL-6, etc., to promote the occurrence and development of inflammation. M2 macrophages can produce cytokines that promote repair, such as IL-10, arginase-1 (Arg-1), etc., to promote wound healing. The conversion of macrophages from M1 to M2 is beneficial for improving wound healing. This article briefly introduced the concepts related to macrophage polarization, reviewed the causes of the difficulty of wound healing of diabetes mellitus, the possible mechanism of continuously inducing macrophages to M1 phenotype, and the related researches on promoting macrophage polarity conversion, so as to provide some treatment ideas for improving wound healing of diabetes.

[Key words] diabetes mellitus; wound healing; macrophage; polarization; review

创面愈合是维持皮肤完整性的重要生理过程,包括止血、炎症、增殖和重塑 4 个阶段,生理条件下这 4 个阶段序贯进行,创面顺利愈合。巨噬细胞在创面愈合过程中发挥重要作用,其从早期的 M1 型转换为 M2 型,是炎症阶段过渡到增殖阶段的关键。糖尿病创面由于多种因素的影响,M1 型巨噬细胞不能顺利转换为 M2 型,从而长期停留在炎症阶段,导致创面迁延不愈。本文对巨噬细胞极性转换的机制,以及通

过促进巨噬细胞极性转换改善糖尿病创面愈合的相关文献进行综述,以期改善糖尿病创面愈合提供部分治疗思路。

1 巨噬细胞的极化状态

巨噬细胞即巨大的吞噬细胞,其可通过吞噬不需要的或废弃的细胞来调节机体发育,还可以清除病原体,此外,巨噬细胞对于损伤修复也至关重要^[1]。经典理论认为,巨噬细胞是单核吞噬细胞系统的一部

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81773348);陆军军医大学优秀人才培养基金项目(B-3254);陆军军医大学临床科研人才培养计划(2018XLC3065)。 作者简介:肖田桢(1993-),住院医师,硕士,主要从事创面愈合相关机制研究。 [△] 通信作者,E-mail:leixia1979@sina.com。

分,成年期的组织内巨噬细胞由骨髓来源的血液单核细胞分化而来^[2]。巨噬细胞在炎症的发生、发展过程中起着重要作用,当炎症反应启动时,单核细胞可快速募集至炎症部位发挥作用。巨噬细胞具有多种表型,不同表型功能各异,常以类似于T淋巴细胞的命名方法对其亚型进行命名,分为M1型和M2型^[3]。在体外,M1型巨噬细胞可由辅助性T淋巴细胞1(Th1)细胞因子诱导,如脂多糖(LPS),而M1型巨噬细胞可产生大量炎症细胞因子,如 γ 干扰素(IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6、IL-1 α 和IL-12等,促进炎症的发展^[4],因而抗微生物能力较强;M2型巨噬细胞可由辅助性T淋巴细胞2(Th2)细胞因子IL-4和IL-13诱导^[5],血管内皮生长因子(VEGF)、精氨酸酶-1(Arg-1)、IL-10、转化生长因子 β (TGF- β)、趋化因子配体17(CCL17)和趋化因子配体24(CCL24)表达明显上调,清除细胞组织碎片和凋亡细胞的能力较强,可促进血管生成和纤维生长,能有效促进组织修复和伤口愈合。巨噬细胞的功能可塑性非常强,可从一种表型转换为另一种表型,巨噬细胞极化即指巨噬细胞对特定微环境刺激和特定信号所产生的表型及其具备的相应功能^[6]。

2 糖尿病创面中的巨噬细胞极性转换受阻

糖尿病是一种全身性的代谢疾病,全世界患病人数约为3.4亿,其中20%左右的患者会出现糖尿病创面^[7]。根据来源可将糖尿病创面分为外部原因导致的创面和机体内在因素导致的创面,常见的外部原因为外伤和烧伤,由于糖尿病患者的周围神经病变,这类伤口并不能及时被患者感知;内在因素常导致皮肤溃疡坏死,可并发感染^[8]。

正常的伤口愈合包括止血、炎症、增殖和重塑4个阶段^[9],生理条件下,这4个过程序贯进行,伤口顺利愈合。巨噬细胞在其中扮演类似“指挥棒”的角色^[10],早期极化为M1表型,促进炎症的发生、发展,协助创面清除异物及感染,感染控制后,巨噬细胞吞噬中性粒细胞,这一过程使M1型巨噬细胞极化为M2型;M2型巨噬细胞会表达珠蛋白受体CD163,局部创面中游离的珠蛋白和CD163结合后,使转录因子NF-E2相关因子2(Nrf2)易位至细胞核,Nrf2下游的血红素氧合酶1(HO-1)和IL-10表达从而增强,其中IL-10可进一步导致M2型巨噬细胞增多,形成了一个良性的正循环^[11-12];M2型巨噬细胞通过释放相关细胞因子和生长因子,直接或间接调节成纤维细胞、角质形成细胞和内皮细胞的分化、增殖和迁移,使新生成的细胞外基质(ECM)沉积、再上皮化和伤口新生血管形成,促进创面愈合。

糖尿病患者的高血糖状态,炎症因子的持续高表达,局部组织血供氧供不足,生物膜形成,以及增高的基质金属蛋白酶水平^[13]使糖尿病创面愈合过程较生理愈合过程复杂,常常停留在慢性炎症状态,不能形

成成熟的肉芽组织,炎症无法得到解决,从而不能进入到组织修复阶段。而上述糖尿病创面难以愈合的原因与巨噬细胞表型停留在M1型关系密切。高血糖使血液中晚期糖基化终产物(AGEs)水平升高,糖基化终产物可直接导致高浓度活性氧(ROS)和活性氮物质(RNS)形成,适当浓度的ROS和RNS可加速机体对死亡组织和病原体的清除,而高浓度的ROS和RNS则阻止巨噬细胞向M2型转化,使其停留在M1型;M1型巨噬细胞持续释放炎症因子,如IL-1、TNF- α 和IL-6等,这些炎症因子使得中性粒细胞等炎症细胞源源不断地趋化至创面处,形成炎症的正反馈;同时,持续的炎症和AGEs使M1型巨噬细胞吞噬中性粒细胞的功能下降,而在正常愈合过程中,吞噬中性粒细胞被认为是使巨噬细胞极性转换的关键因素^[14]。M2型巨噬细胞是伤口中VEGF和其他促血管生成介质的重要来源,巨噬细胞停留在M1表型不能向M2表型转变,导致糖尿病创面中血管生成减少^[15];另因长期暴露在高血糖的微环境下,血管内皮细胞功能受损,糖尿病创面的血供较差。脂肪组织在调节血糖中也扮演了重要角色,健康人群脂肪组织中的巨噬细胞为M2型^[16],可通过分泌IL-10和儿茶酚胺等因子调控脂质代谢,IL-10又可以增强脂肪细胞胰岛素敏感性和脂肪生成。但在糖尿病患者中,巨噬细胞则极化为M1型,M1型巨噬细胞可使脂肪组织内的游离脂肪酸和LPS升高,LPS进一步导致巨噬细胞向M1型极化,同时M1型巨噬细胞产生的炎症因子IL-1 β 可抑制过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ)信号通路的激活,削弱巨噬细胞对中性粒细胞的吞噬能力,提高促炎因子表达和降低伤口愈合基因表达,延迟伤口愈合^[17]。此外,IL-6还可对胰岛素的信号级联产生负调节作用^[18],加重胰岛素抵抗,使微环境保持高血糖状态,进一步加重病情。

近年来研究表明,在糖尿病创面中阻止巨噬细胞从M1型转化为M2型的分子机制主要有以下几个:(1)高血糖状态抑制Nrf2激活^[19],导致氧化应激,烟酰胺辅酶[NAD(P)H]、醌氧化还原酶1(NQO1)和HO-1等抗氧化基因表达降低,同时IL-1 β 、IL-6和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)等炎症因子表达增多,使得巨噬细胞持续表达为M1型。(2)巨噬细胞中的表观遗传酶表达受高血糖和氧化应激干扰^[20],如组蛋白H3第4位赖氨酸(H3K4)甲基转移酶SET和MYND结构域蛋白(Smyd)、组蛋白H3第27位赖氨酸(H3K27)去甲基化酶Jumonji结构域蛋白(Jmjd),二者都是调节巨噬细胞向M2型极化的重要表观遗传酶,在外界持续的炎症刺激下,其表达降低,调节能力减弱;基因表达分析显示,编码组蛋白甲基化的蛋白质赖氨酸甲基转移酶(Setdb2)在健康人群和糖尿病患者伤口中差异表达。健康人群中,Setdb2在组蛋白3上特异性地甲基化赖氨酸9(K9),并使染色质保

持在启动子不能与转录因子结合的构象中,从而有效地沉默基因转录。Setdb2 可促进巨噬细胞在正常伤口愈合中从炎症表型向修复表型的转变,巨噬细胞中 Setdb2 表达增加,使得炎症细胞因子启动子上的核因子- κ B(NF- κ B)结合位点 H3K9me3 增加,从而导致炎症停止及向修复表型转变。这一过程由巨噬细胞中的 IFN 通过 Janus 激酶/信号转导子和转录激活子 1 (JAK/STAT1)途径调节。在糖尿病条件下,巨噬细胞中的 IFN-Setdb2 轴受损,导致糖尿病创面中巨噬细胞为持续的炎症表型。(3)叉头框转录因子 M1 (FOXM1)和信号转导子和转录激活子 3(STAT3)被抑制^[21],二者可激活免疫细胞和并促进免疫细胞存活,同时调控炎症反应。(4)高血糖诱导微 RNA-21 (miR-21)过表达^[22],过表达的 miR-21 抑制磷酸酶及张力蛋白同源物(PTEN)表达,而 PTEN 可抑制磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)信号通路,进而抑制还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶 2(NOX2),使创面中的 ROS 维持在适当水平;而 miR-21 过表达则打破了这一抑制作用,使巨噬细胞持续产生 ROS,维持在 M1 表型。(5)糖尿病创面中存在过量的亚铁离子^[23],使巨噬细胞维持在 M1 表型,产生大量的 ROS。

3 促进巨噬细胞极性转换可改善糖尿病创面愈合状态

糖尿病创面治疗仍首选清创术和优质的伤口护理;对于难以愈合的创面,可选择高压氧治疗;对于面积较大的创面,为缩小创面面积、提高愈合概率,可选择负压吸引治疗^[24]。糖尿病创面的治疗尽管已有上述多种方式,但和非糖尿病创面相比,其愈合率仍有待提高,需要积极探索新的治疗方式和机制。巨噬细胞从 M1 表型转化为 M2 表型是启动修复的关键,因此可尝试通过改变巨噬细胞表型来促进糖尿病创面愈合。

近年来研究表明,在糖尿病创面中应用自体或异体干细胞可促进糖尿病创面愈合。分析其可能的机制:(1)干细胞可促进新生肉芽组织形成。(2)间充质干细胞可通过调节巨噬细胞极性转换,促进糖尿病创面愈合^[25]。研究人员在动物体内和体外发现,骨髓间充质干细胞和脂肪间充质干细胞都可以促进 M1 型巨噬细胞向 M2 型转变,并明显改善糖尿病小鼠背部创面的愈合情况^[26]。在另一项分析干细胞对创面愈合作用的研究中^[27],将脐带基质干细胞和糖尿病创面分离得到的 M1 巨噬细胞共孵育,结果显示:脐带间充质干细胞通过分泌前列腺素 E2(PGE2)使 M1 型巨噬细胞向 M2 型转变,同时 IL-10 和 VEGF 分泌增多, TNF- α 和 IL-6 表达减弱,并且恢复了血管内皮细胞功能,使得血管生成能力、趋化能力和迁移能力加强,上述作用叠加加快了糖尿病小鼠背部创面的愈合速度。

在关于纳米材料和技术对糖尿病创面愈合作用的研究中,一种新型 ROS 清除剂水凝胶可通过清除创面中的 ROS 降低炎症反应^[28],同时可以调节巨噬细胞表型为 M2 型,激活创面周围血管和胶原生成,促进创面修复。但是,这种水凝胶转变巨噬细胞极性的具体机制尚未明了,有可能是在解除了 ROS 刺激后,自发转变成 M2 型。另有研究者将掺杂 I 型胶原的硫酸化壳聚糖水凝胶应用于糖尿病创面,结果显示:可减少创面中 M1 型巨噬细胞数量,促进 M1 型巨噬细胞向 M2 型转变,同时 TGF- β 分泌增多,进而促进创面中胶原蛋白和 ECM 的形成^[29]。

中医治疗方面,有研究者将具有抗炎作用的槲皮素置于糖尿病小鼠创面中发现,槲皮素治疗组的创面愈合情况明显优于未处理的对照组;进一步分析创面组织结构发现槲皮素治疗组的成纤维细胞分布和胶原沉积明显高于对照组,槲皮素治疗组 CD206 阳性细胞较多,诱导型一氧化氮合酶(iNOS)阳性细胞较少;此外,槲皮素治疗组促炎因子水平低于对照组,而抗炎因子和血管生成相关因子水平相对较高,可见槲皮素可通过调节巨噬细胞极性促进糖尿病创面愈合^[30]。另有研究报道,一种由赤芍、姜黄、砂芥、土茯苓组成的复方制剂 PSORI-CM02,可使巨噬细胞中信号转导子和转录激活子 6(STAT6)表达增强,抑制 M1 型巨噬细胞标记物 TNF- α 、iNOS 和 IL-1 β 表达,促进 M2 型标记物 Arg-1、抵抗素样分子 α (RELM- α , 又称 Fizz-1)、Ym-1 和 IL-10 表达,控制机体炎症,促进修复^[31]。

由于糖尿病创面中巨噬细胞 Nrf2 通路被抑制,给予糖尿病小鼠 Nrf2 激活剂富马酸二甲酯(DMF)后,糖尿病小鼠创面 ROS 含量减少,IL-1 β 、IL-6 和 MCP-1 表达减弱,NQO1 和 HO-1 表达增加,创面愈合速度加快^[19]。针对糖尿病创面中铁过载,给糖尿病小鼠注射去铁胺消除游离亚铁离子后,创面中的巨噬细胞表型由 M1 型转为 M2 型,糖尿病小鼠创面愈合情况得到改善^[32]。

4 小 结

创面愈合取决于适度调节的 M1/M2 巨噬细胞反应,糖尿病人群由于体内代谢异常,经由多种途径导致 M1 型巨噬细胞向 M2 型转换过程受阻,创面经久不愈,解除这一受阻原因,使 M1 型巨噬细胞顺利转换为 M2 型巨噬细胞,启动修复进程,将有利于解决糖尿病创面愈合差的现状。

参考文献

- [1] WILLENBORG S, SANIN D E, JAIS A, et al. Mitochondrial metabolism coordinates stage-specific repair processes in macrophages during wound healing[J]. Cell Metab, 2021, 33(12):

- 2398-2414.
- [2] GORKI A D, SYMMANK D, ZAHALKA S, et al. Murine Ex vivo cultured alveolar macrophages provide a novel tool to study tissue-resident macrophage behavior and function[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2022, 66(1):64-75.
 - [3] HE L Z, JHONG J H, CHEN Q, et al. Global characterization of macrophage polarization mechanisms and identification of M2-type polarization inhibitors [J]. *Cell Rep*, 2021, 37(5):109955.
 - [4] HAO Q, KUNDU S, KLEAM J, et al. Enhanced RIPK3 kinase activity-dependent lytic cell death in M1 but not M2 macrophages[J]. *Mol Immunol*, 2021, 129:86-93.
 - [5] TU D, DOU J, WANG M, et al. M2 macrophages contribute to cell proliferation and migration of breast cancer[J]. *Cell Biol Int*, 2021, 45(4):831-838.
 - [6] LIU T, WANG L Q, LIANG P P, et al. USP19 suppresses inflammation and promotes M2-like macrophage polarization by manipulating NLRP3 function via autophagy[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(10):2431-2442.
 - [7] GOURISHETTI K, KENI R, NAYAK P G, et al. Sesamol-Loaded PLGA nanosuspension for accelerating wound healing in diabetic foot ulcer in rats[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15:9265-9282.
 - [8] BURGESS J L, WYANT W A, ABDO ABUJAMRA B, et al. Diabetic wound-healing science [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57(10):1072.
 - [9] LYU W, MA Y J, CHEN S Y, et al. Flexible ultrasonic patch for accelerating chronic wound healing[J/OL]. *Adv Healthc Mater*, 2021, 10(19):e2100785 [2021-11-10]. <https://doi.org/10.1002/adhm.202100785>.
 - [10] HENN D, CHEN K, FEHLMANN T, et al. Xenogeneic skin transplantation promotes angiogenesis and tissue regeneration through activated Trem²⁺ macrophages[J/OL]. *Sci Adv*, 2021, 7(49):eabi4528 [2021-11-10]. <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.abi4528>.
 - [11] TSAI C F, CHEN G W, CHEN Y C, et al. Regulatory effects of quercetin on M1/M2 macrophage polarization and oxidative/antioxidative balance[J]. *Nutrients*, 2021, 14(1):67.
 - [12] LIM C S, PORTER D W, ORANDLE M S, et al. Resolution of pulmonary inflammation induced by Carbon nanotubes and fullerenes in mice: role of macrophage polarization [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:1186.
 - [13] BOODHOO K, VLOK M, TABB D L, et al. Dysregulated healing responses in diabetic wounds occur in the early stages postinjury [J]. *J Mol Endocrinol*, 2021, 66(2):141-155.
 - [14] DALEY J M, REICHNER J S, MAHONEY E J, et al. Modulation of macrophage phenotype by soluble product(s) released from neutrophils[J]. *J Immunol*, 2005, 174(4):2265-2272.
 - [15] YU T Y, GAO M, YANG P L, et al. Insulin promotes macrophage phenotype transition through PI3K/Akt and PPAR- γ signaling during diabetic wound healing[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4):4217-4231.
 - [16] HUDA S S, JORDAN F, BRAY J, et al. Visceral adipose tissue activated macrophage content and inflammatory adipokine secretion is higher in pre-eclampsia than in healthy pregnancies [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131(13):1529-1540.
 - [17] MIRZA R E, FANG M M, NOVAK M L, et al. Macrophage PPAR γ and impaired wound healing in type 2 diabetes[J]. *J Pathol*, 2015, 236(4):433-444.
 - [18] WERIDA R H, EL-GHARBAWY N M, MOS T A F A T M. Circulating IL-6, clusterin and irisin in obese subjects with different grades of obesity: association with insulin resistance and sexual dimorphism[J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2021, 65(2):126-136.
 - [19] LI M, YU H B, PAN H Y, et al. Nrf2 suppression delays diabetic wound healing through sustained oxidative stress and inflammation[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:1099.
 - [20] KIMBALL A S, DAVIS F M, DENDEKKER A, et al. The histone methyltransferase setdb2 modulates macrophage phenotype and uric acid production in diabetic wound repair[J]. *Immunity*, 2019, 51(2):258-271.
 - [21] SAWAYA A P, STONE R C, BROOKS S R, et al. Deregulated immune cell recruitment orchestrated by FOXM1 impairs human diabetic wound healing[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):4678.
 - [22] LIECHTY C, HU J Y, ZHANG L P, et al. Role of microRNA-21 and its underlying mechanisms in inflammatory responses in diabetic

- wounds[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9):3328.
- [23] IKEDA Y, WATANABE H, SHIUCHI T, et al. Deletion of H-ferritin in macrophages alleviates obesity and diabetes induced by high-fat diet in mice[J]. *Diabetologia*, 2020, 63(8):1588-1602.
- [24] RAYMAN G, VAS P, DHATARIYA K, et al. Guidelines on use of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes (IWGDF 2019 update)[J/OL]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, 36 (Suppl. 1): e3283 [2021-11-10]. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3283>.
- [25] YU S Y, CHENG Y, ZHANG L X, et al. Treatment with adipose tissue-derived mesenchymal stem cells exerts anti-diabetic effects, improves long-term complications, and attenuates inflammation in type 2 diabetic rats[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1):333.
- [26] GUO J M, HU H D, GORECKA J, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells accelerate diabetic wound healing in a similar fashion as bone marrow-derived cells[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2018, 315(6):885-896.
- [27] ZHANG S C, CHEN L, ZHANG G Y, et al. Umbilical cord-matrix stem cells induce the functional restoration of vascular endothelial cells and enhance skin wound healing in diabetic mice via the polarized macrophages[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1):39.
- [28] ZHAO H, HUANG J, LI Y, et al. ROS-scavenging hydrogel to promote healing of bacteria infected diabetic wounds[J]. *Biomaterials*, 2020, 258:120286.
- [29] SHEN T, DAI K, YU Y M, et al. Sulfated chitosan rescues dysfunctional macrophages and accelerates wound healing in diabetic mice[J]. *Acta Biomater*, 2020, 117:192-203.
- [30] FU J, HUANG J J, LIN M, et al. Quercetin promotes diabetic wound healing via switching macrophages from M1 to M2 polarization[J]. *J Surg Res*, 2020, 246:213-223.
- [31] LI L, ZHANG H Y, ZHONG X Q, et al. PSORI-CM02 formula alleviates imiquimod-induced psoriasis via affecting macrophage infiltration and polarization[J]. *Life Sci*, 2020, 243:117231.
- [32] HANDA P, THOMAS S, MORGAN-STEVENSON V, et al. Iron alters macrophage polarization status and leads to steatohepatitis and fibrogenesis[J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 105(5):1015-1026.
- (收稿日期:2022-07-10 修回日期:2022-12-25)
-
- (上接第 1418 页)
- [26] BRUIJN L E, VAN DEN AKKER B E W M, VAN RHIJN C M, et al. Extreme diversity of the human vascular mesenchymal cell landscape[J/OL]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(23): e17094 [2022-06-12]. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017094>Journal of the American Heart Association. 2020;9:e017094.
- [27] YAO W, HUANG C, SUN Q, et al. Tetrahydroxystilbene glucoside protects against oxidized LDL-induced endothelial dysfunction via regulating vimentin cytoskeleton and its colocalization with ICAM-1 and VCAM-1[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 34(5):1442-1454.
- [28] LIANG Y, LI L, CHEN Y, et al. Research progress on the role of intermediate filament vimentin in atherosclerosis[J]. *DNA Cell Biol*, 2021, 40(12):1495-1502.
- [29] KIM S Y, JEONG S J, PARK J H, et al. Plasma membrane localization of CD36 requires vimentin phosphorylation; a mechanism by which macrophage vimentin promotes atherosclerosis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:792717.
- [30] HÅVERSEN L, SUNDELIN J P, MARDINOG LU A, et al. Vimentin deficiency in macrophages induces increased oxidative stress and vascular inflammation but attenuates atherosclerosis in mice[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):16973.
- [31] GONG D H, DAI Y, CHEN S, et al. Secretory vimentin is associated with coronary artery disease in patients and induces atherogenesis in ApoE^{-/-} mice[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 283:9-16.
- (收稿日期:2022-10-11 修回日期:2023-02-09)