

·综述·

本文引用: 杨丽萍, 刘 钰, 周 帅, 李 蒙, 于希军. 基于阴阳平衡理论重识巨噬细胞在创面愈合中的动态变化和分子机制[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(3): 510-515.

基于阴阳平衡理论重识巨噬细胞在创面愈合中的 动态变化和分子机制

杨丽萍¹, 刘 钰^{1,2*}, 周 帅¹, 李 蒙¹, 于希军³

1. 内蒙古医科大学, 内蒙古自治区 呼和浩特 010110; 2. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208;

3. 内蒙古医科大学附属医院, 内蒙古自治区 呼和浩特 010110

[摘要] 阴阳平衡是中医理论的一个重要概念, 中医学认为阴阳平衡才是机体的最佳状态。巨噬细胞调节创面再生修复, 在不同刺激下可分化成 M1 型巨噬细胞和 M2 型巨噬细胞。M1 型与 M2 型巨噬细胞在创面愈合过程中的动态变化与阴阳平衡理论内涵相似。如果在创面愈合过程中, 巨噬细胞平衡被扰乱, 阴阳失衡, 则会导致过度炎症或者病理性瘢痕。以阴阳平衡理论为指导, 从巨噬细胞表型出发就近年来对创面愈合的作用机制展开综述, 以期为临床治疗提供新思路。

[关键词] 创面愈合; M1 型巨噬细胞; M2 型巨噬细胞; 表型; 阴阳平衡; 分子机制

[中图分类号] R264

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2024.03.026

Restudy of the dynamic changes and molecular mechanism of macrophages in wound healing based on yin-yang balance theory

YANG Liping¹, LIU Yu^{1,2*}, ZHOU Shuai¹, LI Meng¹, YU Xijun³

1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010110, China; 2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 3. The Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010110, China

[Abstract] Yin-yang balance, an important concept in Chinese medicine, is considered to be the best state of the body in Chinese medicine. Macrophages regulate wound regeneration and repair, and can differentiate into M1 and M2 macrophages under different stimuli respectively. The dynamic changes of M1 and M2 macrophages during wound healing are similar to the connotation of yin-yang balance theory. If the balance of macrophages is disturbed during wound healing, yin and yang are out of balance, leading to excessive inflammation or pathological scarring. Guided by yin-yang balance theory, this paper reviews the mechanism of wound healing in recent years from the perspective of macrophage phenotype, in order to provide new ideas for clinical treatment.

[Keywords] wound healing; M1 macrophage; M2 macrophage; phenotype; yin-yang balance; molecular mechanism

创面主要是由于外力、手术、化学物质等因素导致的损伤, 可分为急性创面与慢性创面^[1]。急性创面是指能在 4~8 周愈合、符合创面愈合一般过程的一类创面^[2], 常见于各种因素导致的创伤、不同程度的烧伤以及各种外科手术导致形成的创面^[3-4], 包括肛

周脓肿、外伤、皮肤皲裂等^[5-7]。慢性创面是指不同病因诱发的经过 4 周以上治疗仍未愈合也无明显愈合倾向, 不能通过正常、有序、及时的修复达到解剖和功能完整的创面^[8], 常见于糖尿病溃疡、创伤性溃疡、动/静脉性溃疡、感染性溃疡和压疮等^[9]。由于创

[收稿日期] 2023-08-31

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金项目(82205127); 内蒙古自治区卫生健康委医疗卫生科技计划项目(202201189); 内蒙古自治区自然科学基金面上项目(2021MS08027, 2022MS08021); 内蒙古医科大学面上项目(YKD2021MS023)。

[通信作者] * 刘 钰, 女, 博士, 硕士研究生导师, E-mail: 15074930848@163.com。

面愈合过程涉及炎症、感染、缺血等众多复杂因素,目前仍然没有适合的治疗方案,是临床医生最棘手的问题之一,严重影响患者身心健康,加重患者家庭乃至社会的负担^[10-11]。最近研究发现,巨噬细胞在创面愈合每个时期都起着或大或小的作用^[12]。在外界刺激因素作用下,巨噬细胞极化为M1型与M2型巨噬细胞,在创面愈合的不同时期起着不同作用^[13]。

创面愈合分为炎症期、增殖期和组织重塑期^[14]。M1型巨噬细胞在炎症期占据主导地位,而M2型巨噬细胞在增殖期和组织重塑期占据主导地位,其相关因子的动态变化贯穿创面愈合的始末,且两者相互可以转换。

阴阳平衡理论是中医理论体系的重要组成部分,广泛应用于阐释人体生理功能、病理变化,并用于指导疾病的诊疗^[15]。M1型与M2型巨噬细胞在创面愈合过程中的动态变化与阴阳平衡理论内涵相似。基于此,本文从阴阳理论出发,通过讨论分析M1型巨噬细胞和M2型巨噬细胞之间的阴阳关系,对近年来巨噬细胞和创面愈合相关研究及文献进行整理总结,综述其最新进展,为临床治疗提供参考依据。

1 巨噬细胞概述

巨噬细胞是一种可塑性和多功能性较强的细胞群体,可根据体内微环境变化而改变其表型,表现出明显的功能差异,此过程为巨噬细胞极化^[16-17]。巨噬细胞不但能识别、清除坏死组织和病原体,促进炎症反应;同时也能抑制炎症,促进生长因子的表达,刺激角质细胞、成纤维细胞等的增殖,从而修复组织^[10]。

不同组织中的巨噬细胞不仅命名不同,其形态、功能也存在异质性^[18]。巨噬细胞在体内广泛分布,根据其活化状态和功能的不同,主要分为促炎M1型巨噬细胞和抗炎M2型巨噬细胞^[19]。

M1型巨噬细胞即经典活化的巨噬细胞,由 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、巨噬细胞集落刺激因子和病原体诱导,可产生大量炎性细胞因子,例如白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-12(interleukin-12, IL-12)、活性氧(reactive oxygen species, ROS)和一氧化氮(nitric oxide, NO)等^[20-21],促进炎症的发展。虽然M1型巨噬细胞促进炎症反应,但主要目的是消除损伤因子,当有害物质被清除时,炎症就会消退,本质是保护性的,是修复再生的先决条件^[22-23]。

与M1型巨噬细胞不同,M2型巨噬细胞主要起

抗炎和修复作用。M2型巨噬细胞即替代活化性的巨噬细胞,主要是由白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、白细胞介素-13(interleukin-13, IL-13)、糖皮质激素及免疫复合物诱导^[20,24],分泌白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)、精氨酸酶(arginase type, Arg)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)等细胞因子以抑制炎症反应^[21]。同时,活化的M2型巨噬细胞通过促进角质细胞、成纤维细胞、内皮细胞的迁移和增殖及血管新生^[25-26]等方式,促进创面愈合。

2 M1型与M2型巨噬细胞的阴阳关系

在整个创面愈合过程中,M1型与M2型巨噬细胞动态变化类似于中医阴阳平衡。中医理论认为,凡是具有运动的、外向的、上升的、弥散的、温热的、明亮的、兴奋的等特性的事物和现象,都属于阳;具有相对静止的、内守的、下降的、凝聚的、寒冷的、晦暗的、抑制的等特性的事物和现象,都属于阴^[27]。

M1型巨噬细胞作为经典活化的巨噬细胞,在创伤早期主要促进炎症反应,吞噬、清除坏死组织,具有抗胞内病原体、介导细胞吞噬、放大Th1细胞反应、抗肿瘤等作用^[28]。活化的M1型巨噬细胞分泌促炎因子,其特性偏于攻伐,功能与卫气相似,发挥护卫机体、祛邪外出的功效,可视为阳。

M2型巨噬细胞在增殖期可以分泌多种作用于血管内皮细胞的物质,如成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等^[27-28]。VEGF通过趋化、募集内皮细胞到达创面,而FGF则通过促进内皮细胞增殖、分化来促进血管新生^[24]。在组织重塑期,M2型巨噬细胞通过分泌血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、TGF- β 、FGF等细胞因子,促进成纤维细胞的增殖分化和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的形成^[29]。M2型巨噬细胞主要分泌抗炎因子,其特性偏于宁静和生发,功能与营气相似,具有濡养机体、营养全身的功效,可视为阴。

此“阴阳二气”在机体内存在着阴阳互根、阴阳转化、阴阳对立、阴阳自和等诸多关系,通过其相互作用,促使伤口从炎症期、增殖期到组织重塑期的发展,加速组织的修复和伤口的愈合进程。

2.1 阴阳互根

阴阳互根,指相互对立的两个事物之间的相辅

相成、相互依存,任何一方都不能脱离另一方单独存在^[29]。《素问·阴阳应象大论篇》曰:“阴在内,阳之守也;阳在外,阴之使也。”概括互为根本的阴阳双方具有相互资生、促进和助长的作用^[30]。在创面愈合过程中,M1型和M2型巨噬细胞都由巨噬细胞极化而来,二者具有同源性,也具有相互依存和相辅相成的关系。

在增殖期,M2型巨噬细胞可以分泌多种作用于血管内皮细胞的物质,如FGF、VEGF等^[31-33]来促进血管新生,通过修复创面受损血管的方式来促进创面愈合。有研究发现,巨噬细胞不仅可以通过分泌VEGF来促进血管内皮细胞增殖和迁移,还能通过增强VEGF受体的表达来促进内皮细胞的增殖和迁移^[34]。同时,激活的巨噬细胞分泌FGF,刺激内皮细胞释放纤溶酶原激活剂和前胶原酶,纤溶酶原激活剂将纤溶酶原转化为纤溶酶,前胶原酶转化为活性胶原酶,这两种蛋白酶共同消化基底膜成分,基底膜的断裂使得毛细血管在FGF、VEGF和其他血管生成因子的作用下形成并迁移到损伤部位,促使血管新生^[35]。在这一过程中,M1型巨噬细胞不但没有抑制内皮细胞的发芽,反而还促进单皮细胞的迁移,但是不立即形成血管,而是只有在M2型巨噬细胞的存在下,内皮细胞和血管才会被诱导生成^[36]。

FU等^[37]将儿茶酚原和胶原蛋白混合制备了天然水凝胶,将其应用于糖尿病创面中,发现该水凝胶能够促进M1型巨噬细胞向M2型转化,缩短了炎症期,促进了血管新生,进而促进糖尿病创面的愈合。CHEN等^[38]人将丝素蛋白(silk fibroin, SF)与血管内皮生长因子模拟肽KLTWQELYQLKYKGI相结合,形成了一种稳定的多肽水凝胶,通过体内外实验发现,该多肽水凝胶能够促进M1型巨噬细胞极化成M2型巨噬细胞,促进血管新生,加速胶原蛋白沉积和角质形成细胞分化,达到创面愈合的目的。QING等^[39]在大鼠皮肤缺损模型中发现,二甲双胍通过调控腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)单向通路抑制NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体活化,促进M2巨噬细胞极化,进而促进血管新生,加速创面愈合。

2.2 阴阳转化

阴阳转化,指事物的阴阳属性,在一定条件下可

以向其相反的方向转化,即属阳的事物可以转化为属阴的事物,属阴的事物可以转化为属阳的事物^[40]。

在创面愈合的炎症期,中性粒细胞在被创面细菌吞噬后,使用中性粒细胞外诱捕网释放趋化因子和细胞因子对单核细胞进行招募,被募集来的单核细胞分化成M1型巨噬细胞^[24]。被激活后的M1型巨噬细胞释放促炎因子,表达出非常强的促炎作用^[18]。另一部分巨噬细胞可以通过IL-6激活非受体型酪氨酸蛋白激酶(Janus kinase, JAK)/转录激活蛋白3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)信号通路,对IL-10、TGF- β 的表达起正向调控作用,并对IL-12起负向调控作用,从而实现属阳的M1型巨噬细胞转化为属阴的M2型巨噬细胞^[41]。

当各种刺激因素导致M1型和M2型巨噬细胞的平衡被打破时,M1型巨噬细胞过度激活,不利于创面修复,导致组织的损伤^[42];同时,M1型巨噬细胞无法顺利向M2型巨噬细胞转化,形成慢性炎症,最终导致慢性难愈性创面的形成^[43]。反之,若M1型巨噬细胞过早向M2型巨噬细胞转化,亦不利于创面愈合^[44]。若是M2型巨噬细胞过度表达其作用,致使伤口愈合过度纤维化,出现病理性瘢痕,甚则影响机体生理功能^[45]。

AITCHESON等^[46]发现,慢性难愈性创面中大量M1型巨噬细胞持续存在,M2型巨噬细胞募集减少,M1型向M2型极化功能障碍,导致创面处于慢性炎症状态,难以愈合;且已存在的M2型巨噬细胞暴露在促炎环境中,可诱导M2型再极化为M1型。YU等^[47]发现,胰岛素可以通过磷脂酰肌醇3-激酶(hosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)/Ras相关C3肉毒素底物1(Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, Rac1)和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR- γ)信号通路调节M1型巨噬细胞向M2型转化,从而促进糖尿病创面的愈合。卫宝华等^[48]研究发现,当巨噬细胞向M2型转化时,Yes相关蛋白升高,导致瘢痕疙瘩形成,影响创面愈合。

2.3 阴阳对立

阴阳的对立制约是指阴阳双方始终处于矛盾运动之中,在一定的限度内,由于阴阳双方相互斗争和相互制约的作用,才能够使阴阳的任何一方既无太过,也无不及,从而实现事物或现象内部及其相互之间的动态平衡^[49]。

在创面愈合的增殖期,巨噬细胞释放广泛而复杂的生长因子、细胞因子,调节损伤组织中成纤维细胞的功能,加速成纤维细胞有丝分裂增殖和趋化、迁移至创面^[50]。M1型和M2型巨噬细胞在这一过程中发挥着极为重要的作用:M1型巨噬细胞通过分泌IFN- γ 、IL-6、前列腺素E2、TNF- α 等因子,抑制成纤维细胞增殖、分化;而M2型巨噬细胞则分泌血小板衍生生长因子、巨噬细胞源性生长因子、表皮生长因子等生物活性物质,刺激成纤维细胞向伤口部位迁移、增殖,形成肉芽组织,同时,部分成纤维细胞分化成肌成纤维细胞并产生新的ECM^[51]。通过M1型和M2型巨噬细胞的相互斗争和相互制约,使成纤维细胞的增殖达到一个平衡状态。

吴惠娟等^[52]研究发现,在心肌成纤维细胞的活化过程中,M1型和M2型巨噬细胞仍然具有对立制约的特性:脂多糖诱导下的M1型巨噬细胞上清液能够抑制心肌成纤维细胞活化,其作用机制可能与抑制血小板衍生生长因子受体 β 通路有关;而在IL-4诱导下的M2型巨噬细胞上清液能够促进其活化。

2.4 阴阳自和

阴阳自和,指阴阳双方自动维持和自动恢复其协调稳定状态的能力和趋势。阴阳自和是阴阳的本性,阴阳自和的机制在于阴阳双方彼此的交互作用。阴阳虽然属性相反,但两者存在互生、互化、互制、互用等关系,在交互作用的变化中相反相成,是维持事物或现象协调发展的内在机制^[53]。

在创面愈合的炎症期,M1型巨噬细胞和M2型巨噬细胞之间的动态平衡至关重要,M1型巨噬细胞向M2型巨噬细胞的转变,是创面愈合由炎症期转向增殖期的必要过程。在这个阶段,活化后的M2型巨噬细胞会释放一系列抗炎因子,对M1型巨噬细胞的促炎功能起拮抗作用,避免由于M1型巨噬细胞过多导致过度炎症,对组织损伤加重,致使伤口愈合延迟^[42]。而在组织重塑期,当损伤部位组织增生不受控制时,M2型巨噬细胞持续活化,导致修复过度产生病理性瘢痕^[45]。LI等^[54]研究发现,CHRFAM7A基因通过Notch通路可以抑制M2型巨噬细胞的生成、抑制增殖期纤维化、改善增生性瘢痕的形成,从而使M2型巨噬细胞恢复到一个平衡的状态。

3 调整阴阳指导创面愈合

“圣人之治病也,必知天地阴阳”,阴阳平衡是中医治病的根本原则^[55]。善诊者,察色按脉,先别阴阳,

实则泻之,虚则补之,调动全身机能使其阴阳调和^[56]。中医学认为,阴平阳秘为机体最佳状态。从治疗疾病原则来看,就是机体处于一个稳态的环境,正如《伤寒论》58条所言“阴阳自和者,必自愈”^[57]。阳盛则阴病,阴盛则阳病,阳盛是指阳超过平衡状态时的阳,阴盛是指阴超过平衡状态时的阴,两者均是以自身为参照对象,而非对方。在中医阴阳平衡理论指导下,通过调整M1/M2型巨噬细胞,使得创面阴阳平衡,以达到快速愈合的目的。

从局部和整体来看,创面存在两种平衡,即小平衡与大平衡。从局部看,即创面平衡。创面修复过程中,细胞受到内外界因素刺激,在可耐受的范围内,通过自我调节恢复创面环境的稳态,从而保持创面的阴阳平衡。创面M1/M2型巨噬细胞失衡主要是由于巨噬细胞功能障碍导致^[58]。因此,通过改善巨噬细胞功能能够有效促进创面愈合。史亮亮^[59]发现,二甲双胍能够下调炎症因子白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)与趋化因子配体2的表达,抑制M1型巨噬细胞的增殖,促进大鼠深II度烧伤创面愈合。徐崔博诚等^[60]发现,负载Wharton's Jelly衍生的间充质干细胞来源的外泌体水凝胶能够调节巨噬细胞由M1型巨噬细胞极化为M2型巨噬细胞,进而促进小鼠皮肤创面愈合。

从整体来看,机体整个的阴阳状态也会影响创面平衡。例如,糖尿病溃疡本身机体处于一个慢性炎症状态,具有抑制和凋亡的特性,可以将其看作阴盛。大平衡影响小平衡,导致创面也处于一个阴阳失衡的状态。创面细胞无法通过自我调节以达到平衡状态,需要外界进行干预治疗。然而,创面微环境的复杂性决定了多靶点治疗可能比单靶点治疗更有效。中医药具有多靶点、多方位的治疗特点,在促进创面愈合方面具有独特优势,中医药可以恢复创面中M1/M2型巨噬细胞稳态平衡从而达到治疗作用。研究表明,芍药苷为中药芍药根的提取物,在糖尿病溃疡小鼠模型中促进M1型巨噬细胞向M2型转化,加速糖尿病创面的愈合^[61]。HUANG等^[62]发现,紫朱软膏可以通过抑制Notch4通路的表达,促进M2型巨噬细胞极化来缓解炎症,从而加速糖尿病溃疡伤口愈合。

阳病治阴,阴病治阳,通过调整伤口阴阳,补其不足,泻其有余,使得阴阳平衡。因此,针对性地调整创面巨噬细胞极化亚型,使其处于阴阳动态平衡,对促进创面愈合具有重要意义。

4 讨论

目前,巨噬细胞极化在创面愈合中的作用日益受到学者的关注,但巨噬细胞调控创面愈合的相关机制尚未完全阐明,需要进一步研究。阴阳平衡理论在指导疾病诊疗中发挥着重要作用,贯穿创面愈合整个过程,同巨噬细胞极化存在共性,为认识 M1/M2 型巨噬细胞稳态与创面愈合的相关性提供新思路。基于阴阳互根、转化、对立、自和等特征,探索巨噬细胞对创面愈合的作用,使得阴阳在微观(创面局部)和宏观(人)上达到“平衡”。

综上所述,在中医阴阳平衡理论指导下,通过调节 M1/M2 型巨噬细胞的平衡,使不同表型的巨噬细胞在创面愈合的不同阶段发挥独特和关键的作用,实现对创面愈合的多方位、多靶点治疗,以期为临床促进创面愈合提供新思路;同时为中医促进创面愈合提供新的切入点,丰富阴阳平衡理论的应用范围,加速中医理论的现代化进程。

参考文献

- [1] 李邦良, 刘 兰, 胡志华. 外科清创联合 VSD 治疗急性创面的效果观察[J]. 当代医学, 2021, 27(29): 23-25.
- [2] 牟 丹, 张 艳, 莫如利, 等. 急性创面无干扰伤口愈合的护理研究进展[J]. 护理学杂志, 2023, 38(13): 112-115.
- [3] VINAİK R, ABDULLAHI A, BARAYAN D, et al. NLRP3 inflammasome activity is required for wound healing after burns[J]. *Translational Research*, 2020, 217: 47-60.
- [4] 倪少俊, 王 成, 方 鸿, 等. MiR-152-3p 调控 Notch1/DLL4 通路对家兔深 II 度烧伤创面血管生成的影响[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(3): 440-447.
- [5] 邵书先, 王 东, 杨关根, 等. 复方沙棘籽油加速大鼠肛周脓肿术后创面修复的作用机制研究[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2023, 29(5): 667-671.
- [6] 张 帆, 吴立斌, 刘 磊, 等. 艾灸烟热效应促进大鼠外伤创面愈合及组织修复的研究[J]. 针刺研究, 2021, 46(7): 575-579, 585.
- [7] 王 璐, 赵春丽, 李 兴, 等. 白芨胶对皮肤裂伤大鼠血清中白细胞介素表达影响[J]. 科学技术创新, 2019(23): 11-12.
- [8] 雷春明, 单 玮. 中医药促进慢性创面修复研究进展[J/OL]. 中国中西医结合杂志, 1-7[2024-02-01]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2787.R.20230510.1213.002.html>.
- [9] 王一如, 白姣姣. 微环境 pH 值对慢性创面愈合影响的研究进展[J]. 护理学杂志, 2023, 38(19): 121-124.
- [10] 殷玉莲, 潘玲婷, 程亦勤, 等. 巨噬细胞促进创面修复中作用的研究进展[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(15): 1191-1195.
- [11] SHAITO A, POSADINO A M, YOUNES N, et al. Potential adverse effects of resveratrol: A literature review[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(6): 2084.
- [12] 杨燕玲, 孙湘婷, 黄 浩, 等. 巨噬细胞调控伤口愈合研究进展[J]. 沈阳药科大学学报, 2021, 38(3): 321-327.
- [13] 张 臻, 阙华发. 糖尿病大鼠与正常大鼠在创面愈合不同阶段炎症因子动态变化的差异性研究[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2021, 27(5): 693-698.
- [14] LIU Z J, VELAZQUEZ O C. Hyperoxia, endothelial progenitor cell mobilization, and diabetic wound healing[J]. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2008, 10(11): 1869-1882.
- [15] 朱璐璐, 王汉裕, 吕东勇, 等. 基于中医阴阳学说探讨巨噬细胞极化在肝纤维化中的作用[J]. 中医杂志, 2019, 60(12): 1025-1029.
- [16] 王 立, 陈玉辉, 徐鸿轩, 等. 巨噬细胞极化对动脉粥样硬化发生发展的影响[J]. 中国临床保健杂志, 2022, 25(1): 136-140.
- [17] SICA A, ERRENI M, ALLAVENA P, et al. Macrophage polarization in pathology[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2015, 72(21): 4111-4126.
- [18] 陈 成, 张晓容, 胡晓红, 等. 单核-巨噬细胞的异质性及其对创面愈合的调控研究进展[J]. 免疫学杂志, 2021, 37(2): 172-178.
- [19] 李 玲, 谭 洋, 汪 涛, 等. 熊果酸和膜酸通过上调乌头酸脱羧酶 1 表达促进巨噬细胞内毒素耐受作用的研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(11): 1837-1842.
- [20] 程一凡, 殷玉莲, 陈红凤. 调控巨噬细胞极化影响创面愈合的因素及机制分析[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(7): 1538-1542.
- [21] WANG L X, ZHANG S X, WU H J, et al. M2b macrophage polarization and its roles in diseases[J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2019, 106(2): 345-358.
- [22] OISHI Y, MANABE I. Macrophages in inflammation, repair and regeneration[J]. *International Immunology*, 2018, 30(11): 511-528.
- [23] PARISI L, GINI E, BACI D, et al. Macrophage polarization in chronic inflammatory diseases: Killers or builders?[J]. *Journal of Immunology Research*, 2018, 2018: 8917804.
- [24] 张愨晨, 高伟成. 创面愈合过程中巨噬细胞调控机制的研究进展[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2019, 15(3): 204-207.
- [25] DIPIETRO L A, WILGUS T A, KOH T J. Macrophages in healing wounds: Paradoxes and paradigms[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(2): 950.
- [26] MIYASHITA Y, KURAJI R, ITO H, et al. Wound healing in periodontal disease induces macrophage polarization characterized by different arginine-metabolizing enzymes[J]. *Journal of Periodontal Research*, 2022, 57(2): 357-370.
- [27] 卢 桑, 薛 娇, 张晓莹, 等. 从“阴阳”视角辨识恶性肿瘤[J]. 中医杂志, 2018, 59(21): 1828-1831.
- [28] 徐志鹏, 左国平, 靳建亮. 巨噬细胞异质性及其在炎症调控中的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2015, 31(12): 1711-1714.
- [29] 李新存. 阴阳学说在中医养生之重要性探讨[J]. 光明中医, 2014, 29(12): 2487-2489.
- [30] 马燕渝, 李 婧, 陈梓焜, 等. 基于扶阳思想探讨干燥综合征病机及治法[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(7): 4097-4099.
- [31] SPILLER K L, ANFANG R R, SPILLER K J, et al. The role

- of macrophage phenotype in vascularization of tissue engineering scaffolds[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(15): 4477-4488.
- [32] 史旭锋, 魏冬, 余小平, 等. 血管内皮生长因子介导的血管新生促进创面愈合的研究进展[J]. *中华损伤与修复杂志(电子版)*, 2021, 16(6): 536-538.
- [33] 邱坤良, 观志强, 徐锡金, 等. 巨噬细胞与创伤修复[J]. *创伤外科杂志*, 2005, 7(2): 156-158.
- [34] LINGEN M W. Role of leukocytes and endothelial cells in the development of angiogenesis in inflammation and wound healing[J]. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 2001, 125(1): 67-71.
- [35] TONNESEN M G, FENG X D, CLARK R A F. Angiogenesis in wound healing[J]. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 2000, 5(1): 40-46.
- [36] BEYER S, KOCH M, LEE Y H, et al. An in vitro model of angiogenesis during wound healing provides insights into the complex role of cells and factors in the inflammatory and proliferation phase[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(10): 2913.
- [37] FU Y J, SHI Y F, WANG L Y, et al. All-natural immunomodulatory bioadhesive hydrogel promotes angiogenesis and diabetic wound healing by regulating macrophage heterogeneity[J]. *Advanced Science*, 2023, 10(13): e2206771.
- [38] CHEN Z J, WANG L L, GUO C J, et al. Vascularized polypeptide hydrogel modulates macrophage polarization for wound healing[J]. *Acta Biomaterialia*, 2023, 155: 218-234.
- [39] QING L M, FU J F, WU P F, et al. Metformin induces the M2 macrophage polarization to accelerate the wound healing via regulating AMPK/mTOR/NLRP3 inflammasome signaling pathway[J]. *American Journal of Translational Research*, 2019, 11(2): 655-668.
- [40] 温泉, 黎晖, 田瑞敏, 等. 细胞之阴阳理论[J]. *中医杂志*, 2014, 55(13): 1081-1085.
- [41] 付小龙, 段伟, 苏崇余, 等. IL-6 协同 M-CSF 体外诱导 CD14⁺单核细胞向 M2 样巨噬细胞分化[J]. *免疫学杂志*, 2016, 32(12): 1013-1018.
- [42] BOUHLEL M A, DERUDAS B, RIGAMONTI E, et al. PPAR γ activation primes human monocytes into alternative M2 macrophages with anti-inflammatory properties[J]. *Cell Metabolism*, 2007, 6(2): 137-143.
- [43] 陈佳, 刘青武, 韩旭阳, 等. 回阳生肌汤对 RAW264.7 巨噬细胞表型极化的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(6): 3503-3509.
- [44] DALEY J M, BRANCATO S K, THOMAS A A, et al. The phenotype of murine wound macrophages[J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2010, 87(1): 59-67.
- [45] 陶紫涵, 王宇翀, 薛春雨. 成纤维细胞与创面微环境信号交流失调导致病理性瘢痕形成的机制[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2022, 33(3): 186-187, 197.
- [46] AITCHESON S M, FRENTIU F D, HURN S E, et al. Skin wound healing: Normal macrophage function and macrophage dysfunction in diabetic wounds[J]. *Molecules*, 2021, 26(16): 4917.
- [47] 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]. *Journal of Cellular Physiology*, 2019, 234(4): 4217-4231.
- [48] 卫宝华, 潘锋, 王琨皓, 等. 巨噬细胞通过 Hippo-YAP 途径向 M2 极化调控瘢痕疙瘩形成[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2022, 33(6): 353-357.
- [49] 张登本, 孙理军, 李翠娟. 论《黄帝内经》理论建构的哲学基础[J]. *中医药文化*, 2018, 13(6): 39-45.
- [50] WANG J J, WANG Z Y, YAO Y L, et al. The fibroblast growth factor -2 arrests *Mycobacterium avium* sp. paratuberculosis growth and immunomodulates host response in macrophages[J]. *Tuberculosis*, 2015, 95(4): 505-514.
- [51] 郭敏, 徐祥, 黄宏. 巨噬细胞在创面愈合中的作用研究进展[J]. *成都医学院学报*, 2010, 5(3): 223-227.
- [52] 吴惠娟, 张盛昔, 杨潇, 等. 巨噬细胞极化对心肌成纤维细胞活化的影响[J]. *天津医药*, 2020, 48(7): 611-615, 689.
- [53] 张鑫杰, 曹玉举, 龚晓霞. 仲景阴阳和思想在股骨头坏死诊疗中的指导意义[J]. *光明中医*, 2021, 36(13): 2135-2138.
- [54] LI T Y, CHEN W, ZHANG Q, et al. Human-specific gene *CHR-FAM7A* mediates M2 macrophage polarization via the Notch pathway to ameliorate hypertrophic scar formation[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, 131: 110611.
- [55] 鲁艳辉. 《黄帝内经》叙事医学文化特征[J]. *中医药导报*, 2019, 25(10): 23-26.
- [56] 叶培汉, 何清湖, 杨磊, 等. 论国医大师孙光荣临证 10 种重要辨证元素的临床意义[J]. *中医药导报*, 2019, 25(3): 24-28.
- [57] 王玮玉, 郭滢, 沈影, 等. 从“阴阳平衡观”探讨对卵巢癌炎性微环境的中医认识[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(12): 237-244.
- [58] LI M R, HOU Q, ZHONG L Z, et al. Macrophage related chronic inflammation in non-healing wounds[J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 681710.
- [59] 史亮亮. 二甲双胍通过调节微环境巨噬细胞和成纤维细胞改善深 II 度烧伤创面愈合质量的机制研究[D]. 南昌: 南昌大学医学部, 2023.
- [60] 徐崔博诚, 徐正保, 余承洋, 等. 负载 Wharton's Jelly 源间充质干细胞来源外泌体的水凝胶可促进小鼠创面修复[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2023, 52(6): 766-776.
- [61] YANG H, SONG L, SUN B X, et al. Modulation of macrophages by a paeoniflorin-loaded hyaluronic acid-based hydrogel promotes diabetic wound healing[J]. *Materials Today Bio*, 2021, 12: 100139.
- [62] HUANG R Y, HU X M, LI W H, et al. Zizhu ointment accelerates wound-healing of diabetic ulcers through promoting M2 macrophage polarization via downregulating the Notch4 signaling pathway[J]. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2022, 2022: 5173836.