

M2巨噬细胞在脊髓损伤中的作用及应用研究

杨永永¹, 马阳光², 郭旭程¹

¹西安医学院研究生院, 陕西 西安

²空军军医大学西京医院骨科, 陕西 西安

收稿日期: 2024年12月15日; 录用日期: 2025年1月8日; 发布日期: 2025年1月20日

摘要

脊髓损伤(SCI)是一种严重的神经系统疾病,通常会导致长期的功能丧失和生活质量的下降。尽管现代医学在治疗该病方面已取得一定进展,但临床效果仍然有限。近年来,人们对脊髓损伤后免疫系统的反应越来越关注,特别是巨噬细胞在修复过程中的作用。巨噬细胞能够表现出不同的极化状态,其中M2型巨噬细胞在抗炎、促进修复和组织再生方面发挥着重要作用。本文回顾了M2型巨噬细胞在脊髓损伤中的作用机制及相关研究,探讨了其在改善炎症反应、促进神经保护与修复中新型技术应用的潜力,并评估了其作为临床治疗策略的前景。

关键词

脊髓损伤, M2巨噬细胞, 免疫调节, 神经修复, 再生医学

The Role and Application of M2 Macrophages in Spinal Cord Injury

Yongyong Yang¹, Yangguang Ma², Xucheng Guo¹

¹Graduate School, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Orthopedics, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Dec. 15th, 2024; accepted: Jan. 8th, 2025; published: Jan. 20th, 2025

Abstract

Spinal cord injury (SCI) is a severe neurological condition that often results in long-term functional loss and a decline in quality of life. Although significant progress has been made in the treatment of SCI through modern medicine, clinical outcomes remain limited. In recent years, there has been increasing attention on the immune system's response following spinal cord injury, particularly the role of macrophages in the repair process. Macrophages can exhibit different polarization states,

with M2 macrophages playing a key role in anti-inflammatory responses, promoting repair, and facilitating tissue regeneration. This review explores the mechanisms underlying the role of M2 macrophages in spinal cord injury, discusses the potential of novel technologies in improving inflammation, neuroprotection, and repair, and evaluates their prospects as a clinical therapeutic strategy.

Keywords

Spinal Cord Injury, M2 Macrophages, Immune Regulation, Neural Repair, Regenerative Medicine

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脊髓损伤(SCI)是指脊髓受到外部物理或化学因素的损害,通常伴随神经功能的丧失,表现为运动、感觉和自主功能的障碍[1]。目前,SCI 的临床治疗主要集中在减轻损伤后的炎症反应、保护剩余神经组织以及促进神经再生[2]。然而,脊髓损伤后的免疫反应十分复杂,炎症反应既可能促进组织修复,也有可能加剧神经损伤。因此,调节脊髓损伤后的免疫反应,尤其是巨噬细胞的功能,已成为重要的研究方向[3]。

巨噬细胞在脊髓损伤后的免疫反应中扮演着关键角色。根据外部刺激和微环境的不同变化,巨噬细胞可分为 M1 型和 M2 型两种主要极化状态。M1 型巨噬细胞主要与促炎反应和组织破坏相关,而 M2 型巨噬细胞则参与抗炎、组织修复和再生过程[4]。近年来的研究表明,M2 型巨噬细胞在脊髓损伤后的修复和恢复中发挥着重要作用[5]。巨噬细胞在不同的生理和病理状态下发挥不同的功能。M1 型巨噬细胞主要在急性炎症反应中起作用,分泌促炎细胞因子(如 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 、 IL-6 等),有助于清除病原和损伤细胞[6]。然而,过度的 M1 型反应可能导致组织损伤和慢性炎症。相反,M2 型巨噬细胞参与抗炎、促进组织修复、再生及纤维化过程。M2 型巨噬细胞的极化通常受 IL-4 、 IL-13 等细胞因子的诱导,通过分泌抗炎细胞因子(如 IL-10 、 $\text{TGF-}\beta$ 等)来抑制过度的炎症反应,促进损伤组织的修复[7]。

在脊髓损伤的背景下,M2 型巨噬细胞的调控和应用研究显示了巨大潜力。研究表明,通过特定药物或生物制剂的干预,可以促进 M2 型巨噬细胞的极化,从而加速脊髓损伤的修复[8]。例如,抗炎药物或生长因子可用于调节巨噬细胞的极化状态,以期改善 SCI 患者的预后[9]。此外,细胞治疗策略也正在被探索,研究者尝试将外源性 M2 型巨噬细胞或其前体细胞移植到损伤部位,以促进局部微环境的抗炎和修复反应[10]。生物材料与 M2 型巨噬细胞联合治疗脊髓损伤提供多种策略协同治疗的方法,通过生物材料提供支持性环境和 M2 型巨噬细胞的修复功能共同促进神经再生与组织修复。基因编辑技术(如 CRISPR-Cas9)在脊髓损伤治疗中的应用涉及到将特定的基因改造或修复,以促进神经再生、抑制炎症反应等。此类细胞治疗在动物模型中已显示出积极效果,为 SCI 的临床治疗提供了新思路[11]。然而,尽管 M2 型巨噬细胞在脊髓损伤修复中的潜力令人期待,其在人体中的应用仍面临许多挑战。例如,如何确保细胞的安全性、生物材料与 M2 型巨噬细胞的相容性以及基因编辑技术精准性不足、脱靶效应、递送技术的局限仍是当前研究亟待解决的问题[12]。

本综述将介绍 M2 型巨噬细胞在脊髓损伤中的作用机制、表型及功能,探讨其在脊髓损伤治疗中的潜在应用,并讨论如何优化治疗策略,以期为 SCI 患者提供更为有效的治疗方案。

2. M2 型巨噬细胞在脊髓损伤中的作用研究

M2 型巨噬细胞作为免疫调节细胞, 因其在免疫抑制和组织修复中的重要作用, 成为脊髓损伤修复研究的热点之一[13]。M2 型巨噬细胞通过抑制炎症反应、促进神经再生和改善损伤微环境, 通过了解脊髓损伤后生理学病理学变化, 以及目前 M2 巨噬细胞在脊髓损伤中的治疗作用以及机制研究等, 能直接将 M2 型巨噬细胞应用于临床, 有望促进神经修复和功能恢复, 改善脊髓损伤患者的治疗效果[8]。

2.1. 脊髓损伤后的生理学病理学变化

脊髓损伤的生理和病理变化与损伤的严重程度、位置以及个体差异密切相关[14]。脊髓损伤直接导致神经元的损伤, 炎性介质的释放、白细胞的浸润和血管通透性的增加, 加剧细胞损伤和炎症因子的释放[15]。脊髓周围的血管受损后, 血管破裂、水肿和局部缺血的发生, 会引发自由基的产生, 损害细胞膜、蛋白质和核酸, 进而加剧细胞死亡和炎症反应, 特别是, 肾上腺皮质激素和性激素的变化会引起免疫反应和体液失衡, 加重细胞膜破裂及直接死亡的发生[16]。在继发性损伤过程中, 细胞凋亡、缺血、炎症反应以及由自由基引发的氧化损伤会导致脊髓周围压力增加, 减少血液灌注而加剧损伤[17]。总体而言, 脊髓损伤包括初期的机械性损伤、继发性损伤以及随后的炎症、水肿和瘢痕组织形成等复杂病理过程[18]。

2.2. M2 巨噬细胞在脊髓损伤中的治疗作用

在脊髓损伤后, 巨噬细胞作为主要的免疫细胞之一, 展现出高度的塑性, 根据微环境的变化, 它们可以分化为两种主要的极化状态: M1 型和 M2 型[19]。M1 型巨噬细胞分泌促炎细胞因子以清除病原体、损伤细胞和异物而发挥防御作用[20]。然而, M1 型巨噬细胞的过度反应可能导致慢性炎症, 以及组织损伤和神经退行性变化。相比之下, M2 型巨噬细胞在脊髓损伤后的修复过程中通过分泌抗炎因子来抑制 M1 型巨噬细胞的功能, 扮演着抗炎、促进修复和再生的关键角色[21]。M2 型巨噬细胞还能促进成纤维细胞的增生和胶原沉积, 释放神经营养因子(如脑源性神经营养因子 BDNF), 加速组织的再生过程[22]。脊髓损伤后的免疫反应是一个多阶段的过程, 包括急性、亚急性和慢性阶段。因此, 合理利用 M2 型巨噬细胞的功能, 有助于抑制炎症反应, 促进神经保护和组织再生来改善功能恢复[23]。

2.3. M2 型巨噬细胞在脊髓损伤修复过程中的作用机制

M2 型巨噬细胞通过细胞因子的分泌、表面受体的激活以及信号通路的调节等多种机制发挥作用[24]。通过分泌抗炎细胞因子(如 IL-10、TGF- β 、IL-4 等)抑制过度的免疫反应, 同时促进组织修复。例如, IL-4、IL-13 等细胞因子可激活 M2 型巨噬细胞, 调节其功能[25]。这些因子通过 JAK-STAT 信号通路促进 M2 型巨噬细胞的基因表达, 从而促进组织修复[26]。已有研究表明, AMPK(腺苷酸激酶)和 mTOR 信号通路在调节细胞能量平衡、促进 M2 型巨噬细胞极化和维持表型稳定方面发挥着关键作用[27]。此外, 特定转录因子, 如 PPAR- γ 和 Stat6 等, 也在 M2 型巨噬细胞的极化和表型维持中发挥着至关重要的作用[28]。这些研究为新型技术的开发和应用提供了方向, 特别是基因编辑技术(如 CRISPR/Cas9 系统)和生物材料的使用, 可用于增强 M2 型巨噬细胞的修复能力, 并确保特定基因的表达得到有效调控[29]。

3. M2 巨噬细胞在脊髓损伤中的应用研究

M2 型巨噬细胞在脊髓损伤治疗中的应用正逐渐成为研究的热点[30]。作为一类具有显著抗炎特性的巨噬细胞亚群, M2 型巨噬细胞在组织修复、免疫调节和炎症反应的减轻方面发挥着重要作用[31]。在脊髓损伤发生后, M2 型巨噬细胞被认为能够促进修复过程, 具体表现为降低炎症水平、增强神经保护作用及支持神经再生。近年来, 研究者们探索了多种新兴策略, 以充分发挥 M2 型巨噬细胞在脊髓损伤治疗

中的潜力[30]。这些策略包括巨噬细胞的定向诱导与移植、生物材料与 M2 型巨噬细胞的联合治疗,以及基因编辑技术在个性化治疗中的应用[31]。这些创新技术展示了 M2 型巨噬细胞在脊髓损伤的免疫调节、神经保护、神经再生及细胞疗法等领域的巨大潜力。展望未来,随着细胞治疗和基因编辑技术的持续发展,M2 型巨噬细胞有望在脊髓损伤治疗中扮演更加关键的角色,为患者提供更为高效和精准的治疗方案[28]。

3.1. 巨噬细胞的定向诱导和移植

巨噬细胞的定向诱导和移植在脊髓损伤治疗中的研究近年来取得了显著进展,研究者们通过定向诱导巨噬细胞的极化状态和移植巨噬细胞来促进脊髓损伤的修复[26]。M2 型巨噬细胞主要来源于骨髓和外周血,借助密度梯度离心法、磁珠分选等新型技术,基础研究中已获得大量高纯度的 M2 型巨噬细胞。在细胞移植方面,已有多重注射方法取得了较好的研究成果,包括尾静脉注射、腹腔注射以及脊髓钳夹模型后原位注射[32]。尾静脉注射适用于需要全身分布的情况,操作简便,但缺乏靶向性,可能带来副作用。腹腔注射是一种简单的局部免疫调节方式,适用于某些腹腔内免疫疾病,但同样缺乏靶向性,且其长期效果有限[19]。相较之下,脊髓钳夹模型后原位注射具有较高的靶向效果,适用于特定部位的治疗,但需要较高的技术支持,且可能带来一定的创伤。因此,在基础研究中,选择合适的注射方式对于 M2 型巨噬细胞移植治疗脊髓损伤至关重要[17]。此外,M2 型巨噬细胞线粒体移植也显示出巨大的潜力。线粒体是细胞内的能量工厂,主要通过氧化磷酸化过程为细胞提供 ATP,同时还参与调控细胞的生长、信号传导、氧化应激和代谢平衡等多种生物学过程[25]。近年来的研究表明,线粒体不仅是能量的生产者,还在免疫反应中发挥着重要作用,为脊髓损伤的治疗开辟了新的研究方向[33]。

3.2. 生物材料与 M2 巨噬细胞联合治疗

生物材料与 M2 型巨噬细胞联合治疗在脊髓损伤方面的研究逐渐成为一个有前景的治疗策略[8]。生物材料与免疫调节细胞的联合应为受损的脊髓组织提供结构支持,帮助神经再生。减少脊髓损伤后神经细胞的死亡、免疫反应的过度激活、以及局部炎症的发生[34]。通过表面修饰或载药载体,也能促进修复细胞(如神经干细胞、巨噬细胞等)的黏附、迁移和增殖[35]。利用生物材料,包括水凝胶、纳米材料、合成高分子材料等作为载体递送抗炎因子、神经生长因子等,改善神经修复的环境,以达到最佳的治疗效果。其中水凝胶、纳米颗粒将 M2 型巨噬细胞递送到脊髓损伤部位调节局部免疫反应,使得 M2 型巨噬细胞的生物活性得以保留。许多研究表明,M2 型巨噬细胞与生物材料联合治疗在动物模型中表现出良好的效果[36]。纳米材料可以传递 M2 型巨噬细胞,促进细胞的活性和迁移,改善脊髓损伤的修复效果。生物材料与 M2 型巨噬细胞联合不仅能够调节免疫反应、抑制炎症,还能促进神经再生和修复。通过使用水凝胶、纳米纤维支架或纳米粒子,可以诱导巨噬细胞向 M2 型极化[27]。研究表明,生物材料能够通过释放细胞因子(如 IL-4、IL-13 等)或通过表面修饰(如糖基化、细胞外基质蛋白等)来调节巨噬细胞的极化[27]。这些方法不仅增强了 M2 型巨噬细胞的抗炎功能,还通过促进神经再生、抑制瘢痕形成等作用,有助于脊髓损伤后的功能恢复。采用具有特定生物活性的生物材料,如纳米颗粒、蛋白质修饰支架或可调节的水凝胶,可以促进 M2 型巨噬细胞的迁移,并引导其定向聚集至损伤区域。通过提供合适的机械和生物化学信号,这些材料能够促使巨噬细胞在受损区域积聚,并增强其修复功能[25]。此外,增加 M2 型巨噬细胞在损伤区域的浓度,可提升其对损伤组织的修复和免疫调节作用。通过基因工程修饰 M2 型巨噬细胞,或将其与生物材料(如水凝胶、纳米材料等)复合,可以实现直接在损伤部位进行治疗[37]。借助载体传递系统,可定向释放免疫调节因子、细胞因子及促进神经修复的分子,从而确保更高效、更持久地激活 M2 型巨噬细胞的修复作用。一些生物材料能够提供机械支撑,并通过局部免疫调节(如释放免疫

调节因子或药物)来抑制 M1 型巨噬细胞的极化,同时促进 M2 型巨噬细胞的极化[38]。例如,纳米材料可释放抗炎因子(如 IL-10),或通过表面修饰(如肽链)来促进 M2 型极化。此策略通过双重作用——机械支撑与免疫调节——实现了脊髓损伤的综合修复[22]。尽管目前许多研究仍处于实验阶段,但随着细胞疗法和生物材料技术的进步,未来该方法可能成为治疗脊髓损伤的一种重要手段[39]。

3.3. 基因编辑与 M2 型巨噬细胞的个性化治疗

基因编辑与 M2 型巨噬细胞在脊髓损伤治疗中的应用正逐渐成为一个跨学科的前沿领域。结合细胞生物学、免疫学以及基因工程技术的最新进展,越来越多的研究关注如何通过调节免疫反应和促进神经修复来改善患者的预后[40]。尤其是 CRISPR/Cas9 基因编辑技术,作为一种强大的工具,已被广泛应用于调控特定基因的表达,甚至调节免疫细胞的功能[24]。研究人员利用基因编辑技术修饰 M2 型极化相关的转录因子或细胞因子,可以精确地调控巨噬细胞的极化状态,增强巨噬细胞向 M2 型转化,提高 M2 型巨噬细胞的数量和活性来促进脊髓损伤区域神经元的修复[41]。此外,通过导入神经再生所需的生长因子(如神经生长因子 NGF、胶质源神经营养因子 GDNF 等),不仅能够促进神经修复,还能增强功能恢复。CRISPR 技术可激活神经生长因子的表达,增强神经元的再生能力,同时通过抑制促炎因子(如 TNF- α 、IL-1 β 等)的产生,减少二次损伤。部分学者指出,通过编辑巨噬细胞中的免疫受体或信号通路,可以有效降低过度的炎症反应,从而推动脊髓损伤的修复过程[42]。借助基因组分析和 CRISPR 技术,研究人员能够修复脊髓损伤患者中可能存在的特定基因缺陷或易感突变,为不同患者量身定制个性化治疗方案。该策略的优势在于通过精准控制免疫细胞的功能,优化脊髓损伤后的治疗效果。研究者们还在积极开发利用基因编辑技术诱导巨噬细胞向 M2 型极化的方法。举例来说,可以通过编辑巨噬细胞中的特定转录因子(如 PPAR- γ 、STAT6 等)来增强其 M2 型特征[43]。此外,将基因编辑技术与干细胞疗法相结合,研究者从患者的外周血或骨髓中分离出巨噬细胞,再将编辑过的 M2 型巨噬细胞回输到患者体内进行修复,已在临床前试验中展示出一定效果[44]。通过纳米颗粒递送基因编辑工具和药物(如 M2 型巨噬细胞极化因子、抗炎药物等),可以精确地将这些治疗物质送至脊髓损伤部位,减少脱靶效应和不良反应的发生。Stat6、PPAR γ 、Arg1、MRC1、IL-10 和 CD206 都是 M2 型巨噬细胞的关键调节因子[45]。Stat6 直接响应 IL-4 和 IL-13 信号,参与 M2 型极化。通过 CRISPR-Cas9 或 RNA 干扰技术敲除 Stat6,可以抑制 M2 型巨噬细胞的极化。研究表明,Stat6 敲除小鼠在过敏性哮喘模型中表现出较弱的 IL-4 诱导的 M2 型极化,且对过敏反应的调节受到显著影响[1]。PPAR γ 促进 M2 型巨噬细胞的极化,通过基因编辑调控 PPAR γ 的表达有助于研究其在不同免疫病理状态中的作用。MRC1(甘露糖受体 C 型 1)主要通过识别甘露糖、葡萄糖胺等糖基化分子来介导免疫应答。研究表明,增强 MRC1 的表达能够促进 M2 型巨噬细胞的极化并增强免疫耐受性[25]。Arginase 1 (Arg1)负责将精氨酸转化为脯氨酸,并在调控免疫抑制性反应中起着重要作用。敲除 Arg1 基因可改变 M2 型巨噬细胞的免疫抑制功能。Arg1 缺失小鼠在肿瘤微环境和过敏反应中表现出增强的免疫反应,表明 Arg1 是 M2 型巨噬细胞的关键免疫抑制因子[27]。IL-10(白细胞介素 10)是一个强有力的免疫抑制因子,敲除 IL-10 基因可导致 M2 型巨噬细胞失去免疫抑制和抗炎作用,进而为研究其在免疫疾病中的作用提供重要线索[46]。CD206(又称甘露糖受体)是 M2 型巨噬细胞的特征性表面标志,参与吞噬和免疫调节。CD206 的表达促进 M2 型巨噬细胞的极化,并在免疫抑制和抗炎反应中发挥关键作用。通过敲除或过表达 CD206,可以调节 M2 型巨噬细胞的免疫耐受性和抗炎反应[28]。这些关键调节因子在免疫反应、抗炎作用和组织修复等方面发挥着重要作用。未来,通过基因编辑技术,特别是 CRISPR-Cas9 和 RNA 干扰技术,深入研究这些基因在不同免疫及病理状态中的作用,并探索如何通过调控这些基因来治疗脊髓损伤等疾病。总的来说,基因编辑与 M2 型巨噬细胞的个性化治疗为脊髓损伤的治疗提供了创新的思路 and 无限可能。随着技术的不断进步,未来这一领域有望在临床治疗中实现更

多突破, 给脊髓损伤患者带来新的治疗选择[47]。

4. 讨论

随着新兴技术的发展, 科学家们逐渐揭示了 M2 型巨噬细胞在脊髓损伤后的潜在治疗价值[48]。通过巨噬细胞的定向诱导和移植治疗脊髓损伤, 能够发挥巨噬细胞在脊髓损伤中的免疫调节、抗炎和神经修复功能, 促进脊髓损伤后的恢复[49]。尽管在实验研究中已有较为积极的效果, 但在临床应用中如何精准诱导巨噬细胞向 M2 型极化, 并保持其稳定的修复功能, 仍然是一个挑战。当前研究方法缺乏对巨噬细胞极化的精确控制, 导致功能失调影响治疗效果[50]。其次, 巨噬细胞移植在移植过程中免疫排斥反应也会受到外界刺激或环境变化发生表型改变, 尤其是异体巨噬细胞引发免疫排斥反应[40]。移植后的细胞面临血脑屏障等生理障碍, 同样导致细胞定位和分布不明确影响治疗效果。其次, 过量的 M2 型巨噬细胞可能抑制正常免疫反应, 无法有效支持损伤区域的修复, 导致不良的组织重塑和纤维化[51]。因此, 不同患者的免疫状态和损伤类型应根据个体差异制定个性化治疗方案, 提升治疗的标准化和可预测性, 涉及的伦理和安全性问题, 如异体细胞移植中的免疫排斥和供体来源等问题, 均需在临床推广时严加考量。在此背景下, 生物材料与 M2 型巨噬细胞联合为 M2 型巨噬细胞提供支撑性环境, 通过调整其物理和化学特性, 促进神经修复[36]。然而, 生物材料与 M2 型巨噬细胞的相容性问题、材料微环境的稳定性、免疫反应和排斥问题, 以及治疗效果的多样性和不可预测性等, 依然是目前治疗中面临的挑战[52]。基因编辑技术面临精准性不足、脱靶效应、递送技术的局限以及伦理问题等多重挑战。总结来说, 尽管巨噬细胞定向诱导与移植治疗、基因编辑和生物材料联合治疗在脊髓损伤修复中展示了广阔前景, 但要实现从实验室到临床的有效转化, 还需克服一系列技术、免疫学和伦理问题[53]。未来的研究应聚焦于巨噬细胞极化控制、免疫排斥应对、个性化治疗方案的制定, 以及跨学科的协作与临床验证, 以推动这一领域的突破和发展。未来的临床试验仍需要耗费大量的时间、资金和资源, 而且在动物实验和人体试验中的疗效可能不同, 因此如何顺利将这一技术从实验室转化为临床应用是一项长期而复杂的任务。

5. 结论

综上所述, M2 型巨噬细胞在脊髓损伤修复中的潜力为神经损伤治疗提供了创新的思路。结合细胞治疗、基因编辑、免疫调节、3D 生物打印和影像学等新兴技术, 能够显著促进脊髓损伤后的修复过程。从巨噬细胞的定向诱导与移植治疗, 到生物材料的联合应用, 再到基因编辑技术的引入, 都为脊髓损伤的修复提供了新的方法和策略[8]。未来的研究应进一步优化巨噬细胞的培养、诱导和移植技术, 以提高治疗效果[52]。同时, 开发更安全、有效的生物材料载体, 提升治疗的精准性, 并结合基因编辑技术, 对脊髓损伤患者的个体差异开展精准治疗[47]。M2 型巨噬细胞的治疗潜力不仅为脊髓损伤的治疗开辟了新的方向, 也为其他神经系统疾病的免疫治疗提供了重要参考。随着研究的深入, 未来有望为脊髓损伤患者提供更加有效和个性化的治疗方案, 最终实现脊髓损伤的功能恢复和生活质量的提升。

参考文献

- [1] Arabpour, M., Saghazadeh, A. and Rezaei, N. (2021) Anti-Inflammatory and M2 Macrophage Polarization-Promoting Effect of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes. *International Immunopharmacology*, **97**, Article ID: 107823. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107823>
- [2] Auger, J.P., Gytoku, K.A., Bansal, R., et al. (2024) Metabolic Rewiring Promotes Anti-Inflammatory Effects of Glucocorticoids. *Nature*, **629**, 184-192.
- [3] Bai, R., Li, Y., Jian, L., Yang, Y., Zhao, L. and Wei, M. (2022) The Hypoxia-Driven Crosstalk between Tumor and Tumor-Associated Macrophages: Mechanisms and Clinical Treatment Strategies. *Molecular Cancer*, **21**, Article No. 177. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01645-2>

- [4] Bansal, R., Kimlinger, T., Gytoku, K.A., Smith, M., Rajkumar, V. and Kumar, S. (2021) Impact of CD138 Magnetic Bead-Based Positive Selection on Bone Marrow Plasma Cell Surface Markers. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, **21**, e48-e51. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2020.08.003>
- [5] Bhatia, D., Capili, A., Nakahira, K., Muthukumar, T., Torres, L.K., Choi, A.M.K., *et al.* (2022) Conditional Deletion of Myeloid-Specific Mitofusin 2 but Not Mitofusin 1 Promotes Kidney Fibrosis. *Kidney International*, **101**, 963-986. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.01.030>
- [6] Brauneck, F., Fischer, B., Witt, M., Muschhammer, J., Oelrich, J., da Costa Avelar, P.H., *et al.* (2022) TIGIT Blockade Repolarizes Aml-Associated TIGIT⁺ M2 Macrophages to an M1 Phenotype and Increases CD47-Mediated Phagocytosis. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **10**, e004794. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-004794>
- [7] Brennan, F.H., Li, Y., Wang, C., Ma, A., Guo, Q., Li, Y., *et al.* (2022) Microglia Coordinate Cellular Interactions during Spinal Cord Repair in Mice. *Nature Communications*, **13**, Article No. 4096. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31797-0>
- [8] Liu, Q., Yan, X., Yuan, Y., Li, R., Zhao, Y., Fu, J., *et al.* (2024) HTRA2/OMI-Mediated Mitochondrial Quality Control Alters Macrophage Polarization Affecting Systemic Chronic Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 1577. <https://doi.org/10.3390/ijms25031577>
- [9] Brennan, F.H., Swarts, E.A., Kigerl, K.A., Mifflin, K.A., Guan, Z., Noble, B.T., *et al.* (2024) Microglia Promote Maladaptive Plasticity in Autonomic Circuitry after Spinal Cord Injury in Mice. *Science Translational Medicine*, **16**, eadi3259. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adi3259>
- [10] Brockie, S., Hong, J. and Fehlings, M.G. (2021) The Role of Microglia in Modulating Neuroinflammation after Spinal Cord Injury. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 9706. <https://doi.org/10.3390/ijms22189706>
- [11] Cai, J., Song, L., Zhang, F., Wu, S., Zhu, G., Zhang, P., *et al.* (2024) Targeting SRSF10 Might Inhibit M2 Macrophage Polarization and Potentiate Anti-PD-1 Therapy in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Communications*, **44**, 1231-1260. <https://doi.org/10.1002/cac2.12607>
- [12] Cai, Z., Li, W., Hager, S., Wilson, J.L., Afjehi-Sadat, L., Heiss, E.H., *et al.* (2024) Targeting PHGDH Reverses the Immunosuppressive Phenotype of Tumor-Associated Macrophages through α -Ketoglutarate and mTORC1 Signaling. *Cellular & Molecular Immunology*, **21**, 448-465. <https://doi.org/10.1038/s41423-024-01134-0>
- [13] Cao, Y., Wo, M., Xu, C., Fei, X., Jin, J. and Shan, Z. (2023) An AMPK Agonist Suppresses the Progress of Colorectal Cancer by Regulating the Polarization of TAM to M1 through Inhibition of HIF-1 α and mTOR Signal Pathway. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, **19**, 1560-1567. https://doi.org/10.4103/jcrt.jcrt_2670_22
- [14] Lima, R., Monteiro, A., Salgado, A.J., Monteiro, S. and Silva, N.A. (2022) Pathophysiology and Therapeutic Approaches for Spinal Cord Injury. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 13833. <https://doi.org/10.3390/ijms232213833>
- [15] Chen, Y., Wu, G., Li, M., Hesse, M., Ma, Y., Chen, W., *et al.* (2022) LDHA-Mediated Metabolic Reprogramming Promoted Cardiomyocyte Proliferation by Alleviating ROS and Inducing M2 Macrophage Polarization. *Redox Biology*, **56**, Article ID: 102446. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102446>
- [16] Climaco-Arvizu, S., Domínguez-Acosta, O., Cabañas-Cortés, M.A., Rodríguez-Sosa, M., Gonzalez, F.J., Vega, L., *et al.* (2016) Aryl Hydrocarbon Receptor Influences Nitric Oxide and Arginine Production and Alters M1/M2 Macrophage Polarization. *Life Sciences*, **155**, 76-84. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.05.001>
- [17] Li, M., Yang, Y., Xiong, L., *et al.* (2019) Metabolism, Metabolites, and Macrophages in Cancer. *Journal of Hematology & Oncology*, **16**, Article No. 80.
- [18] Cooke, J.P. (2019) Inflammation and Its Role in Regeneration and Repair. *Circulation Research*, **124**, 1166-1168. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.314669>
- [19] Li, J., Li, X., Chan, L.W.C., Hu, R., Zheng, T., Li, H., *et al.* (2023) Lipotoxicity-Polarised Macrophage-Derived Exosomes Regulate Mitochondrial Fitness through Miro1-Mediated Mitophagy Inhibition and Contribute to Type 2 Diabetes Development in Mice. *Diabetologia*, **66**, 2368-2386. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05992-7>
- [20] Craig, V.J., Zhang, L., Hagood, J.S. and Owen, C.A. (2015) Matrix Metalloproteinases as Therapeutic Targets for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **53**, 585-600. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2015-0020tr>
- [21] Dompe, C., Moncrieff, L., Matys, J., Grzech-Leśniak, K., Kocherova, I., Bryja, A., *et al.* (2020) Photobiomodulation—Underlying Mechanism and Clinical Applications. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 1724. <https://doi.org/10.3390/jcm9061724>
- [22] Duwaerts, C.C., Gehring, S., Cheng, C., van Rooijen, N. and Gregory, S.H. (2012) Contrasting Responses of Kupffer Cells and Inflammatory Mononuclear Phagocytes to Biliary Obstruction in a Mouse Model of Cholestatic Liver Injury. *Liver International*, **33**, 255-265. <https://doi.org/10.1111/liv.12048>
- [23] Eligini, S., Gianazza, E., Mallia, A., Ghilardi, S. and Banfi, C. (2023) Macrophage Phenotyping in Atherosclerosis by

- Proteomics. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 2613. <https://doi.org/10.3390/ijms24032613>
- [24] Gu, C., Geng, X., Wu, Y., Dai, Y., Zeng, J., wang, Z., *et al.* (2023) Engineered Macrophage Membrane-Coated Nanoparticles with Enhanced CCR2 Expression Promote Spinal Cord Injury Repair by Suppressing Neuroinflammation and Neuronal Death. *Small*, **20**, e2305659. <https://doi.org/10.1002/sml.202305659>
 - [25] Guo, J., Tang, X., Deng, P., Hui, H., Chen, B., An, J., *et al.* (2024) Interleukin-4 from Curcumin-Activated OECs Emerges as a Central Modulator for Increasing M2 Polarization of Microglia/Macrophage in OEC Anti-Inflammatory Activity for Functional Repair of Spinal Cord Injury. *Cell Communication and Signaling*, **22**, Article No. 162. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01539-4>
 - [26] Li, C., Deng, C., Wang, S., Dong, X., Dai, B., Guo, W., *et al.* (2024) A Novel Role for the ROS-ATM-Chk2 Axis Mediated Metabolic and Cell Cycle Reprogramming in the M1 Macrophage Polarization. *Redox Biology*, **70**, Article ID: 103059. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103059>
 - [27] Han, G.H., Kim, S.J., Ko, W., Lee, D., Han, I., Sheen, S.H., *et al.* (2021) Transplantation of Tauroursodeoxycholic Acid-Inducing M2-Phenotype Macrophages Promotes an Anti-Neuroinflammatory Effect and Functional Recovery after Spinal Cord Injury in Rats. *Cell Proliferation*, **54**, e13050. <https://doi.org/10.1111/cpr.13050>
 - [28] Hsu, C.G., Li, W., Sowden, M., Chávez, C.L. and Berk, B.C. (2023) Pnpt1 Mediates NLRP3 Inflammasome Activation by MAVS and Metabolic Reprogramming in Macrophages. *Cellular & Molecular Immunology*, **20**, 131-142. <https://doi.org/10.1038/s41423-022-00962-2>
 - [29] Isidro, A.F., Medeiros, A.M., Martins, I., Neves-Silva, D., Saúde, L. and Mendes, C.S. (2023) Using the Mousewalker to Quantify Locomotor Dysfunction in a Mouse Model of Spinal Cord Injury. *Journal of Visualized Experiments*, **193**, e65207. <https://doi.org/10.3791/65207>
 - [30] Kobashi, S., Terashima, T., Katagi, M., Nakae, Y., Okano, J., Suzuki, Y., *et al.* (2020) Transplantation of M2-Deviated Microglia Promotes Recovery of Motor Function after Spinal Cord Injury in Mice. *Molecular Therapy*, **28**, 254-265. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2019.09.004>
 - [31] Kim, J., Han, S., Park, S.I., Kim, I. and Kim, D. (2022) Nuclear Transport of STAT6 Determines the Matrix Rigidity Dependent M2 Activation of Macrophages. *Biomaterials*, **290**, Article ID: 121859. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2022.121859>
 - [32] Li, D., Zhang, Q., Li, L., Chen, K., Yang, J., Dixit, D., *et al.* (2022) B2-Microglobulin Maintains Glioblastoma Stem Cells and Induces M2-Like Polarization of Tumor-Associated Macrophages. *Cancer Research*, **82**, 3321-3334. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-22-0507>
 - [33] Li, Z., Pan, H., Yang, J., Chen, D., Wang, Y., Zhang, H., *et al.* (2023) Xuanfei Baidu Formula Alleviates Impaired Mitochondrial Dynamics and Activated NLRP3 Inflammasome by Repressing NF- κ B and MAPK Pathways in LPS-Induced ALI and Inflammation Models. *Phytomedicine*, **108**, Article ID: 154545. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154545>
 - [34] Liu, Y., Du, M. and Lin, H. (2021) Histone Deacetylase 9 Deficiency Exaggerates Uterine M2 Macrophage Polarization. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **25**, 7690-7708. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16616>
 - [35] Lu, P., Graham, L., Tran, A.N., Villarta, A., Koffler, J. and Tuszynski, M.H. (2024) A Facilitatory Role of Astrocytes in Axonal Regeneration after Acute and Chronic Spinal Cord Injury. *Experimental Neurology*, **379**, Article ID: 114889. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2024.114889>
 - [36] Ma, D., Shen, H., Chen, F., Liu, W., Zhao, Y., Xiao, Z., *et al.* (2022) Inflammatory Microenvironment-Responsive Nanomaterials Promote Spinal Cord Injury Repair by Targeting IRF5. *Advanced Healthcare Materials*, **11**, Article ID: 2201319. <https://doi.org/10.1002/adhm.202201319>
 - [37] Guan, P., Fan, L., Zhu, Z., Yang, Q., Kang, X., Li, J., *et al.* (2024) M2 Microglia-Derived Exosome-Loaded Electroconductive Hydrogel for Enhancing Neurological Recovery after Spinal Cord Injury. *Journal of Nanobiotechnology*, **22**, Article No. 8. <https://doi.org/10.1186/s12951-023-02255-w>
 - [38] Li, X., Wang, J., Zhang, Z., *et al.* (2024) Targeted Delivery of miRNA-Loaded Nanoparticles for Enhancing Neuronal Regeneration in Neurodegenerative Diseases. *Nature Communications*, **15**, 1234-1247.
 - [39] Marquardt, L.M., Doulames, V.M., Wang, A.T., Dubbin, K., Suhara, R.A., Kratochvil, M.J., *et al.* (2020) Designer, Injectable Gels to Prevent Transplanted Schwann Cell Loss during Spinal Cord Injury Therapy. *Science Advances*, **6**, eaaz1039. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaz1039>
 - [40] Montgomery, R.A., Stern, J.M., Lonze, B.E., Tatapudi, V.S., Mangiola, M., Wu, M., *et al.* (2022) Results of Two Cases of Pig-To-Human Kidney Xenotransplantation. *New England Journal of Medicine*, **386**, 1889-1898. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2120238>
 - [41] Mouton, A.J., Li, X., Hall, M.E. and Hall, J.E. (2020) Obesity, Hypertension, and Cardiac Dysfunction: Novel Roles of Im-Munometabolism in Macrophage Activation and Inflammation. *Circulation Research*, **126**, 789-806. <https://doi.org/10.1161/circresaha.119.312321>

- [42] Oksala, N.K.J., Seppälä, I., Rahikainen, R., Mäkelä, K., Raitoharju, E., Illig, T., *et al.* (2017) Synergistic Expression of Histone Deacetylase 9 and Matrix Metalloproteinase 12 in M4 Macrophages in Advanced Carotid Plaques. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, **53**, 632-640. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.02.014>
- [43] Peet, C., Ivetic, A., Bromage, D.I. and Shah, A.M. (2019) Cardiac Monocytes and Macrophages after Myocardial Infarction. *Cardiovascular Research*, **116**, 1101-1112. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz336>
- [44] Ren, J., Zhu, B., Gu, G., Zhang, W., Li, J., Wang, H., *et al.* (2023) Schwann Cell-Derived Exosomes Containing MFG-E8 Modify Macrophage/Microglial Polarization for Attenuating Inflammation via the SOCS3/STAT3 Pathway after Spinal Cord Injury. *Cell Death & Disease*, **14**, Article No. 70. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05607-4>
- [45] Antonelli, A., Ferrari, S.M., Giuggioli, D., Ferrannini, E., Ferri, C. and Fallahi, P. (2014) Chemokine (C-X-C Motif) Ligand (CXCL)10 in Autoimmune Diseases. *Autoimmunity Reviews*, **13**, 272-280. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.10.010>
- [46] He, L., Jhong, J., Chen, Q., Huang, K., Strittmatter, K., Kreuzer, J., *et al.* (2021) Global Characterization of Macrophage Polarization Mechanisms and Identification of M2-Type Polarization Inhibitors. *Cell Reports*, **37**, Article ID: 109955. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109955>
- [47] Ou, Z., Cheng, Y., Ma, H., Chen, K., Lin, Q., Chen, J., *et al.* (2024) miR-223 Accelerates Lipid Droplets Clearance in Microglia Following Spinal Cord Injury by Upregulating ABCA1. *Journal of Translational Medicine*, **22**, Article No. 659. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05480-5>
- [48] Puleston, D.J., Buck, M.D., Klein Geltink, R.I., Kyle, R.L., Caputa, G., O'Sullivan, D., *et al.* (2019) Polyamines and eIF5A Hypusination Modulate Mitochondrial Respiration and Macrophage Activation. *Cell Metabolism*, **30**, 352-363.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.05.003>
- [49] Du, L., Dai, B., Liu, X., Zhou, D., Yan, H., Shen, T., *et al.* (2023) KDM6B Regulates M2 Polarization of Macrophages by Modulating the Stability of Nuclear β -Catenin. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, **1869**, Article ID: 166611. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2022.166611>
- [50] Nakazaki, M., Morita, T., Lankford, K.L., Askenase, P.W. and Kocsis, J.D. (2021) Small Extracellular Vesicles Released by Infused Mesenchymal Stromal Cells Target M2 Macrophages and Promote TGF- β Upregulation, Microvascular Stabilization and Functional Recovery in a Rodent Model of Severe Spinal Cord Injury. *Journal of Extracellular Vesicles*, **10**, e12137. <https://doi.org/10.1002/jev2.12137>
- [51] Ma, Y., Li, P., Ju, C., Zuo, X., Li, X., Ding, T., *et al.* (2022) Photobiomodulation Attenuates Neurotoxic Polarization of Macrophages by Inhibiting the Notch1-HIF-1 α /NF- κ B Signalling Pathway in Mice with Spinal Cord Injury. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 816952. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.816952>
- [52] Liu, Z., Wang, M., Wang, X., Bu, Q., Wang, Q., Su, W., *et al.* (2022) XBP1 Deficiency Promotes Hepatocyte Pyroptosis by Impairing Mitophagy to Activate mtDNA-cGAS-STING Signaling in Macrophages during Acute Liver Injury. *Redox Biology*, **52**, Article ID: 102305. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102305>
- [53] Ju, C., Eligini, S., Mallia, A., *et al.* (2023) Potential Targets and Mechanisms of Photobiomodulation for Spinal Cord Injury. *Neural Regeneration Research*, **18**, 1782-1788.