

多西环素抑制M2巨噬细胞诱导的角膜基质细胞纤维化

张海岚, 邹文进*

广西医科大学第一附属医院眼科, 广西 南宁

收稿日期: 2026年2月3日; 录用日期: 2026年2月26日; 发布日期: 2026年3月6日

摘要

目的: 探究多西环素(DOXY)对M2巨噬细胞诱导的人角膜基质细胞纤维化的影响及PI3K/Akt信号通路的调控作用。方法: 选取THP-1人白血病单核细胞系、人角膜基质细胞为实验材料, 诱导THP-1细胞分化为M0、M2型巨噬细胞, 构建人角膜基质细胞与巨噬细胞体外共培养模型, 分为M0巨噬细胞共培养组、M2巨噬细胞共培养组、M2 + DOXY共培养组; 同时构建条件培养基实验分组, 开展功能挽救实验。采用RT-qPCR检测角膜基质细胞 α -SMA、Col-3、PI3K/Akt相关基因表达, ELISA检测细胞上清羟脯氨酸(HYP)、TGF- β 1含量, Western blot法检测p-Akt、Akt蛋白相对表达量。结果: 与M0组相比, M2组角膜基质细胞 α -SMA、Col-3、PI3K/Akt相关基因表达及细胞上清HYP、TGF- β 1含量显著升高($P < 0.05$); 与M2组相比, M2 + DOXY组及蛋白表达、细胞因子含量均显著降低($P < 0.05$)。功能挽救实验显示, PI3K抑制剂与DOXY显著降低了p-Akt/Akt表达($P < 0.05$), 而Akt激动剂可逆转DOXY的作用($P > 0.05$)。结论: 多西环素抑制了M2巨噬细胞诱导的角膜基质细胞纤维化。

关键词

多西环素, 巨噬细胞极化, 纤维化, PI3K/Akt

Doxycycline Inhibits M2 Macrophage-Induced Fibrosis of Corneal Stromal Cells

Hailan Zhang, Wenjin Zou*

Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning Guangxi

Received: February 3, 2026; accepted: February 26, 2026; published: March 6, 2026

*通讯作者。

文章引用: 张海岚, 邹文进. 多西环素抑制 M2 巨噬细胞诱导的角膜基质细胞纤维化[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 1116-1123. DOI: 10.12677/acm.2026.163887

Abstract

Objective: To investigate the effect of doxycycline (DOXY) on M2 macrophage-induced fibrosis of human corneal stromal cells and its regulatory role in the PI3K/Akt signaling pathway. **Methods:** THP-1 human acute monocytic leukemia cell line and human corneal stromal cells were selected as experimental materials. THP-1 cells were induced to differentiate into M0 and M2 macrophages, and an in vitro co-culture model of human corneal stromal cells and macrophages was established, which was divided into M0 macrophage co-culture group, M2 macrophage co-culture group and M2 + DOXY co-culture group. Meanwhile, experimental groups with conditioned medium were set up to conduct functional rescue experiments. RT-qPCR was used to detect the expression of α -SMA, Col-3 and PI3K/Akt pathway-related genes in corneal stromal cells; ELISA was performed to measure the contents of hydroxyproline (HYP) and TGF- β 1 in the cell supernatant; Western blot (WB) was adopted to detect the relative expression levels of p-Akt and Akt proteins. **Results:** Compared with the M0 group, the expression levels of α -SMA, Col-3, PI3K/Akt-related genes in corneal stromal cells, as well as the contents of HYP and TGF- β 1 in cell supernatants, were significantly increased in the M2 group ($P < 0.05$). In contrast, all the above indices were significantly decreased in the M2 + DOXY group compared with the M2 group ($P < 0.05$). Functional rescue experiments showed that both PI3K inhibitor and DOXY could reduce the expression ratio of p-Akt/Akt ($P < 0.05$), while Akt agonist could reverse the inhibitory effect of DOXY ($P > 0.05$). **Conclusion:** Doxycycline can inhibit M2 macrophage-induced fibrosis of human corneal stromal cells via regulating the PI3K/Akt signaling pathway.

Keywords

Doxycycline, Macrophage Polarization, Fibrosis, PI3K/Akt

Copyright © 2026 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

碱烧伤是最具破坏性的化学性眼部烧伤之一[1], 其损伤可累及角膜上皮并穿透角膜全层; 即便采取及时有效的治疗措施, 仍可能导致严重的角膜瘢痕形成与混浊, 是全球范围内致盲的主要原因之一[2]。碱烧伤后, 眼表屏障稳态遭到破坏, 具有监视功能的免疫细胞会大量释放多种趋化因子, 而此类趋化因子的主要作用是特异性招募巨噬细胞[3]。巨噬细胞在角膜局部的积聚, 一方面通过释放血管内皮生长因子(VEGF)、分泌白细胞介素- 1β (IL- 1β), 在角膜新生血管形成及纤维化进程中发挥关键作用[4]; 另一方面也可通过吞噬、清除异物, 促进角膜损伤组织的修复[5][6]。此外, 在组织损伤或感染发生后, 活化的巨噬细胞会产生活性氧与氮中间体, 这类物质可对周围正常组织造成严重损伤, 进而引发异常炎症反应[5]。因此, 深入探究巨噬细胞介导的角膜损伤机制, 有望为角膜纤维化的预防提供潜在治疗靶点。目前, 临床上用于治疗碱烧伤后角膜伤口愈合的药物, 以地塞米松和多西环素为主, 两者均具有促进角膜创面愈合的作用[7]。多西环素是一种长效、低成本的半合成四环素类药物, 最初作为抗生素应用于临床, 后续研究证实它还具备高效的非抗生素生物学活性, 包括抑制巨噬细胞功能[8][9]、降低基质金属蛋白酶(MMPs)[10]活性及减轻炎症反应[11]等, 这些功能特征均提示其与角膜纤维化的发生发展密切相关。本课题组前期研究发现, 多西环素可有效抑制大鼠角膜碱烧伤后的炎症反应[12]及新生血管生成[13], 并能

显著减少大鼠角膜瘢痕的形成[14]。然而,多西环素发挥抗角膜纤维化作用的具体分子机制尚未明确。基于此,本部分实验聚焦于探究多西环素对人角膜基质细胞纤维化的影响及其具体作用机制。转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)是体外构建纤维化模型的常用诱导剂[15],M2 巨噬细胞是 TGF- β 1 的重要来源之一[16]。因此,本研究通过构建角膜基质细胞与 M2 巨噬细胞体外共培养模型,探讨多西环素是否通过抑制 PI3K/Akt 信号通路减轻角膜纤维化。

2. 材料与方法

2.1. 实验细胞

THP-1 人白血病单核细胞系来自中国湖北武汉云克隆科技股份有限公司,可通过诱导分化为巨噬细胞;人角膜基质细胞来自广西医科大学第一附属医院眼科行飞秒激光微小切口基质透镜取出术(SMILE 术)的近视患者 20 例 40 眼,其中男 14 例,女 6 例,年龄 18~32 岁。

2.2. 主要试剂与仪器

多西环素购自北京索莱宝公司。酶联免疫吸附测定试剂盒、佛波酯(Phorbol 12-myristate 13-acetate, PMA)、IL-4、IL-13 均购自武汉云克隆科技有限公司。 α -SMA 一抗、actin 一抗均购自上海埃必威生物技术有限公司。PI3K 抑制剂 LY294002、Akt 激活剂 SC79 均购自上海 Selleck 生物科技有限公司。P-Akt、Akt 一抗均购自 Cell Signaling Technology (CST)公司。总 RNA 提取试剂盒、逆转录试剂盒均购自日本 Takara 公司。Hieff UNICON® Universal Blue qPCR SYBR Green Master Mix 购自上海翌圣生物科技有限公司。引物设计由南宁捷尼斯生物科技有限公司提供。

2.3. 实验方法

参考之前课题组获取角膜基质细胞的方法[17],传代 3~5 代用于后续实验。将 THP1 细胞系将细胞接种在孔径为 0.4 μ m transwell 上室中,用 500 ng/ml 的佛波酯(Phorbol 12-myristate 13-acetate, PMA),孵育 48 h。在 M0 巨噬细胞基础上加入 IL-4 (20 ng/ml) + IL-13 (20 ng/ml)培养 24 h,诱导其分化为 M2 巨噬细胞。将人角膜基质细胞以 1×10^4 细胞/孔的密度接种于六孔板中,培养 48 小时。将含 M2 巨噬细胞 transwell 上室插入至含有人角膜基质细胞的六孔板中,构建角膜基质细胞与 M2 巨噬细胞体外共培养模型。造模后给予多西环素治疗,继续培养 24 h。实验可分为三组: M0 巨噬细胞共培养组、M2 巨噬细胞共培养组、M2 + DOXY 共培养组。实验用 RT-qPCR 实验检测 M2 巨噬细胞特异性标志物 CD206 验证巨噬细胞模型诱导成功。实验后续还进行了功能挽救实验,多西环素预处理 M2 巨噬细胞后,收集巨噬细胞上清作为人角膜基质细胞的条件培养基,构建实验分组如下:角膜基质细胞 + M2-CM 组、角膜基质细胞 + M2-CM + PI3K 抑制剂组、角膜基质细胞 + M2-CM + DOXY 组、角膜基质细胞 + M2-CM + DOXY + Akt 激动剂组。用 RT-qPCR 检测人角膜基质细胞纤维化指标 α -SMA、Col-3、PI3K、Akt 的表达。ELISA 收集上述实验的上清液,按照 ELISA 试剂盒说明书测定羟脯氨酸(HYP)、TGF- β 1 含量水平。Western blot 法检测 p-Akt、Akt 相对蛋白表达量,采用 BCA 法测定蛋白浓度,电泳、转膜、封闭、一抗过夜孵育、二抗孵育后加入发光试剂曝光,将显影结果导入 Image J 软件分析蛋白条带灰度值。

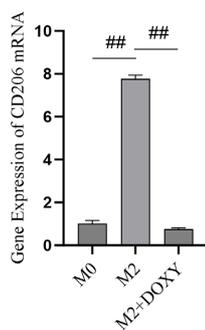
2.4. 统计学方法

使用 SPSS22 软件分析所有数据,采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-t 检验。 $P < 0.05$ 被认为具有统计学意义,所有数据均显示为平均值的平均标准误(SEM),所有图表均使用 GraphPad Prism 6.0 软件制作。

3. 结果

3.1. 巨噬细胞极化模型构建成功及 DOXY 抑制了 M2 巨噬细胞极化

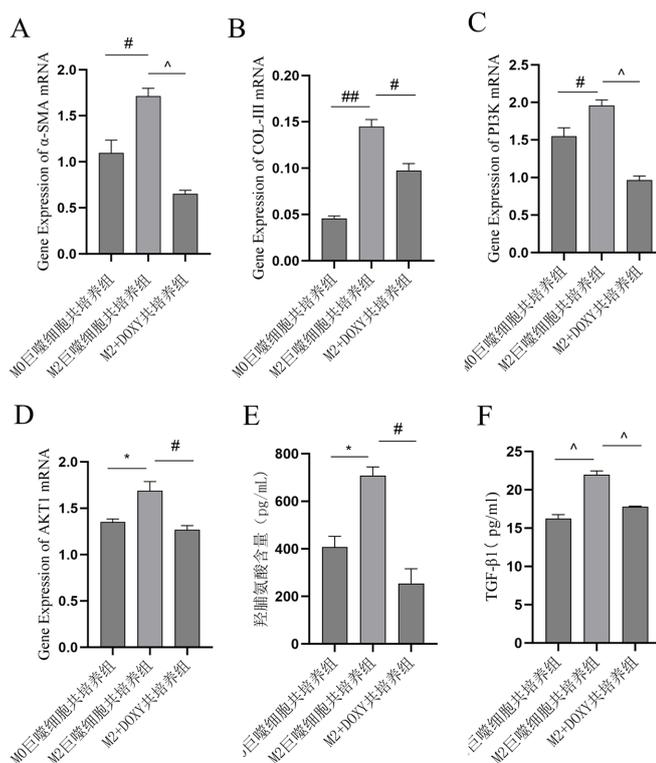
RT-qPCR 结果显示: 与 M0 巨噬细胞共培养对照组相比, M2 巨噬细胞共培养组 M2 巨噬细胞特异性表面标志物 CD206 基因表达显著升高($P < 0.05$)。与 M2 巨噬细胞共培养组相比, 多西环素给药组显著降低了 CD206 基因表达($P < 0.05$)。见图 1。



*为 $P < 0.05$, #为 $P < 0.01$, ^为 $P < 0.001$, ## $P < 0.0001$ 。

Figure 1. Macrophage polarization model was successfully established
图 1. 巨噬细胞极化模型诱导成功

3.2. 多西环素抑制人角膜基质细胞纤维化: RT-qPCR 结果显示



*为 $P < 0.05$, #为 $P < 0.01$, ^为 $P < 0.001$, ## $P < 0.0001$ 。

Figure 2. Inhibitory effect of doxycycline on fibrosis in human corneal stromal cells
图 2. 多西环素抑制人角膜基质细胞纤维化

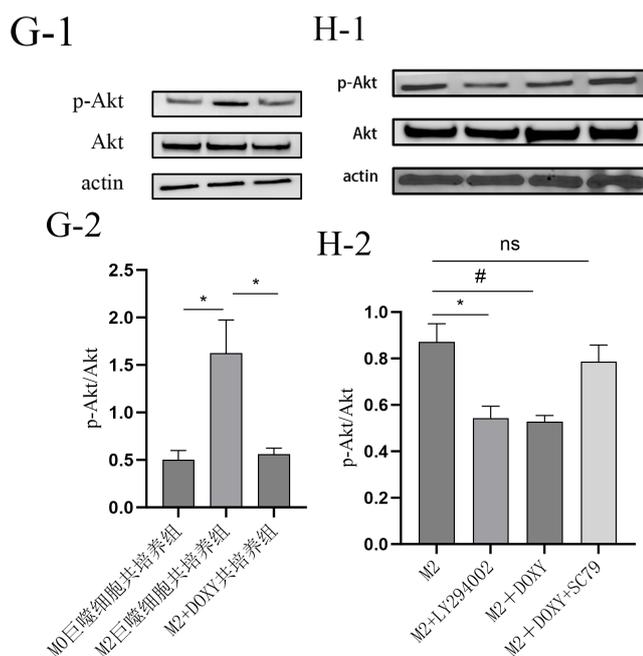
与 M0 巨噬细胞共培养对照组相比, M2 巨噬细胞共培养组人角膜基质细胞 α -SMA、Col-3、PI3K/Akt 相关基因的表达水平显著升高($P < 0.05$), 说明模型构建成功, 差异具有统计学意义。与 M2 巨噬细胞共培养组相比, 多西环素给药组显著降低了 M2 巨噬细胞共培养体系中人角膜基质细胞 α -SMA、Col-3、PI3K/Akt 相关基因的表达水平($P < 0.05$), 差异具有统计学意义。见图 2(A)~(D)。

3.3. 多西环素抑制共培养体系中纤维化相关因子的分泌: ELISA 结果显示

与 M0 巨噬细胞共培养对照组相比, M2 巨噬细胞共培养体系中细胞上清中 HYP、TGF- β 1 含量水平显著上升($P < 0.05$), 差异具有统计学意义。与 M2 巨噬细胞共培养组相比, 多西环素给药组显著降低了 M2 巨噬细胞共培养体系中细胞上清中 HYP、TGF- β 1 含量水平($P < 0.05$), 差异具有统计学意义。见图 2(E)~(F)。

3.4. 多西环素通过调控 PI3K/Akt 信号通路抑制共培养体系中人角膜基质细胞纤维化

WB 结果显示: 与 M0 巨噬细胞共培养对照组相比, M2 巨噬细胞共培养组人角膜基质细胞中 p-Akt/Akt 相对表达量显著升高($P < 0.05$)。与 M2 巨噬细胞共培养组相比, M2 + DOXY 组则显著降低($P < 0.05$)。功能挽救实验结果显示, 以角膜基质细胞 + M2-CM 组为阳性对照, 角膜基质细胞 + M2-CM + PI3K 抑制剂组、角膜基质细胞 + M2-CM + DOXY 组中人角膜基质细胞的 p-Akt/Akt 蛋白相对表达量显著降低($P < 0.05$), 而角膜基质细胞 + M2-CM + DOXY + Akt 激动剂组与阳性对照组相比, 差异无统计学意义($P > 0.05$) 见图 3。



*为 $P < 0.05$, #为 $P < 0.01$, ^为 $P < 0.001$, ## $P < 0.0001$ 。

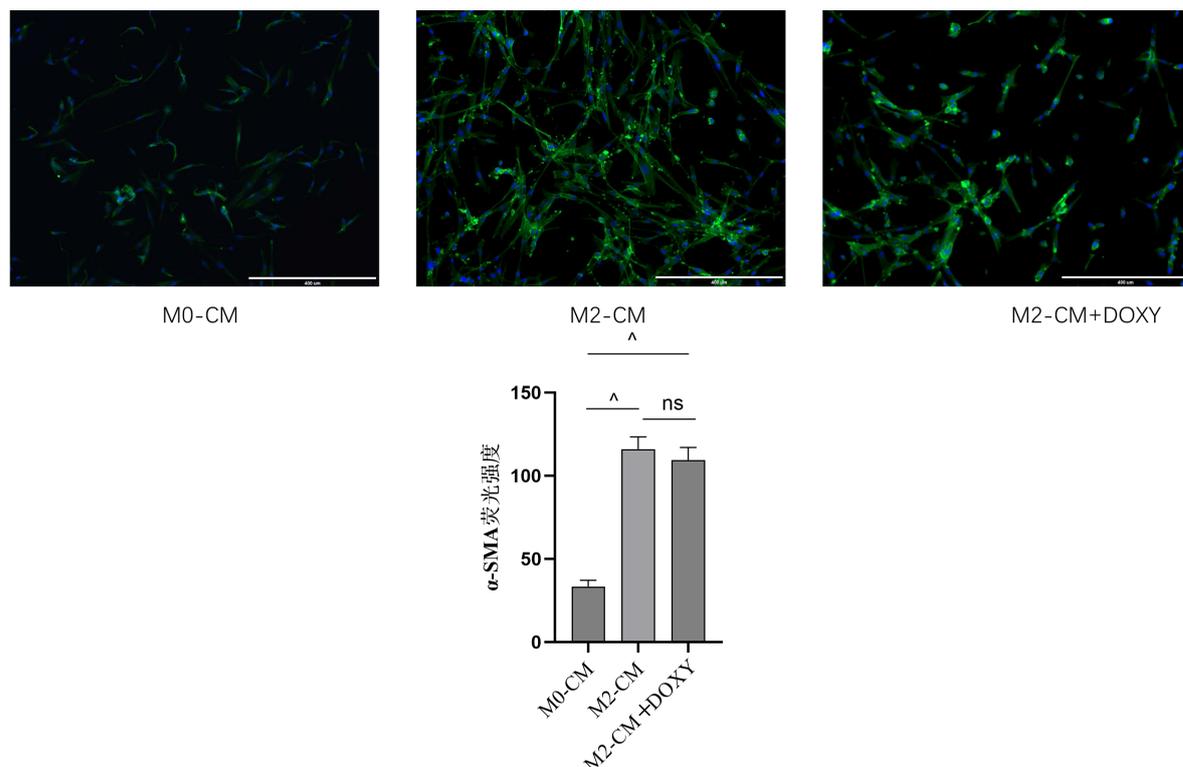
Figure 3. Doxycycline suppresses fibrosis of human corneal stromal cells in co-culture via modulating the PI3K/Akt signaling pathway

图 3. 多西环素通过调控 PI3K/Akt 信号通路抑制共培养体系中人角膜基质细胞纤维化

3.5. 多西环素对人角膜基质细胞无直接抑制作用

上述结果表明, 多西环素对人角膜基质细胞 PI3K/Akt 信号通路具有抑制作用, 但无法确定该作用是

否为直接抑制。因此, 后续实验旨在剥离细胞间的直接接触, 验证巨噬细胞分泌的可溶性因子(含 TGF- β 1)是否为调控该通路的关键。实验中, 提前收集诱导成熟的 M0/M2 巨噬细胞, 更换新鲜培养基培养 24-48 小时后, 收集上清并过滤除菌备用。实验具体分组如下: 角膜基质细胞 + M0 条件培养基组(M0-CM)、角膜基质细胞 + M2 条件培养基组(M2-CM)、角膜基质细胞 + M2-CM + DOXY 组。免疫荧光检测人角膜基质细胞 α -SMA 的荧光强度。结果显示, 以角膜基质细胞 + M0 条件培养基组(M0-CM)为对照组, 角膜基质细胞 + M2-CM 组、角膜基质细胞 + M2-CM + DOXY 组中人角膜基质细胞的 α -SMA 荧光强度及蛋白相对表达量均显著升高($P < 0.05$), 但这两组之间的差异无统计学意义($P > 0.05$)见图 4。



*为 $P < 0.05$, #为 $P < 0.01$, ^为 $P < 0.001$, ## $P < 0.0001$ 。

Figure 4. Doxycycline does not directly inhibit fibrosis in human corneal stromal cells

图 4. 多西环素对人角膜基质细胞纤维化无直接抑制作用

4. 讨论

巨噬细胞存在 M1、M2 两种功能分化亚型[18], 二者在角膜纤维化进程中均发挥促纤维化作用, 但作用机制存在差异。其中, M1 巨噬细胞主要通过分泌促炎因子, 间接诱导成纤维细胞向肌成纤维细胞分化[19]; 而 M2 型巨噬细胞具有明确的促血管生成及抗炎特性, 可通过分泌 VEGF、TGF- β 1 等促纤维化因子, 直接推动角膜基质细胞的纤维化进程[20]。M2 巨噬细胞凭借其促血管生成特性, 在多种疾病的病理进展中扮演关键角色, 例如新生血管性年龄相关性黄斑变性模型中的脉络膜新生血管形成[21]、多形性胶质母细胞瘤的侵袭转移[22], 以及角膜碱烧伤后瘢痕组织的形成[11]。因此, 抑制巨噬细胞向 M2 型极化, 有望成为靶向治疗角膜纤维化的潜在新策略。多西环素不仅可抑制巨噬细胞极化, 还能显著调控其细胞因子的分泌。我们的共培养实验结果显示, 加入多西环素后体系中 TGF- β 1 的含量水平被有效抑制。TGF- β 1 作为调控纤维化进程的关键细胞因子[15], 在巨噬细胞极化与角膜纤维化之间发挥重要的中介作

用。上述结果表明,多西环素可通过抑制巨噬细胞极化,减少 TGF- β 1 的分泌,最终实现抗角膜纤维化的效应。与糖皮质激素相比,多西环素在碱烧伤治疗中具有独特优势,其不会对角膜基质细胞造成明显损伤[23]。多西环素处理还可显著降低人角膜基质细胞中纤维化相关指标(α -SMA、Col-III)的基因表达水平,同时减少共培养体系细胞上清液中 HYP 的含量。以往研究表明,PI3K/Akt 信号通路不仅参与巨噬细胞极化调控[24],还广泛涉及细胞增殖[25]、纤维化进程[26]及新生血管生成[27]等多种生物学过程。实验结果显示,M2 型巨噬细胞可通过激活人角膜基质细胞的 PI3K/Akt 信号通路,并分泌 TGF- β 1,共同推动角膜纤维化的发生发展。多西环素处理后,共培养体系中 p-Akt/Akt 的蛋白表达水平均显著降低,且加入 Akt 激动剂可逆转多西环素的这一调控效应。因此,本研究实验结果提示,多西环素可以有效抑制 M2 巨噬细胞诱导的人角膜基质细胞纤维化作用,并且其可能通过 PI3K/Akt 信号通路介导这个过程。

声明

本研究获得广西医科大学第一附属医院医学伦理委员会批准(审批号:2026-E0127),患者均知情同意。

基金项目

广西重点研发项目:多西环素眼膏的制备及对角膜碱烧伤治疗的研究(No.桂科 AB20238003)。

参考文献

- [1] Mittal, M., Tidake, P. and Kumar, M. (2023) Emerging Strategies in Treating Corneal Alkali Burns: A Narrative Review. *Cureus*, **15**, e47662. <https://doi.org/10.7759/cureus.47662>
- [2] Ahmmed, A.A., Ting, D.S.J. and Figueiredo, F.C. (2021) Epidemiology, Economic and Humanistic Burdens of Ocular Surface Chemical Injury: A Narrative Review. *The Ocular Surface*, **20**, 199-211. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2021.02.006>
- [3] Li, Y., Jeong, J. and Song, W. (2022) Molecular Characteristics and Distribution of Adult Human Corneal Immune Cell Types. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 798346. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.798346>
- [4] Lu, P., Li, L., Liu, G., Baba, T., Ishida, Y., Nosaka, M., et al. (2012) Critical Role of TNF- α -Induced Macrophage VEGF and iNOS Production in the Experimental Corneal Neovascularization. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **53**, Article No. 3516. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-5548>
- [5] He, L. and Marneros, A.G. (2013) Macrophages Are Essential for the Early Wound Healing Response and the Formation of a Fibrovascular Scar. *The American Journal of Pathology*, **182**, 2407-2417. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.02.032>
- [6] Xu, J., Chen, P., Luan, X., Yuan, X., Wei, S., Li, Y., et al. (2022) The NLRP3 Activation in Infiltrating Macrophages Contributes to Corneal Fibrosis by Inducing TGF- β 1 Expression in the Corneal Epithelium. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **63**, Article No. 15. <https://doi.org/10.1167/iovs.63.8.15>
- [7] Bian, F., Pelegriano, F.S.A., Henriksson, J.T., Pflugfelder, S.C., Volpe, E.A., Li, D., et al. (2016) Differential Effects of Dexamethasone and Doxycycline on Inflammation and MMP Production in Murine Alkali-Burned Corneas Associated with Dry Eye. *The Ocular Surface*, **14**, 242-254. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2015.11.006>
- [8] He, L. and Marneros, A.G. (2014) Doxycycline Inhibits Polarization of Macrophages to the Proangiogenic M2-Type and Subsequent Neovascularization. *Journal of Biological Chemistry*, **289**, 8019-8028. <https://doi.org/10.1074/jbc.m113.535765>
- [9] Han, L., Su, W., Huang, J., Zhou, J., Qiu, S. and Liang, D. (2014) Doxycycline Inhibits Inflammation-Induced Lymphangiogenesis in Mouse Cornea by Multiple Mechanisms. *PLOS ONE*, **9**, e108931. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108931>
- [10] Hadjimichael, A.C., Foukas, A.F., Papadimitriou, E., Kaspiris, A., Peristiani, C., Chaniotakis, I., et al. (2022) Doxycycline Inhibits the Progression of Metastases in Early-Stage Osteosarcoma by Downregulating the Expression of MMPS, VEGF and Ezrin at Primary Sites. *Cancer Treatment and Research Communications*, **32**, Article ID: 100617. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2022.100617>
- [11] Lan, C., Liu, G., Huang, L., Wang, X., Tan, J., Wang, Y., et al. (2022) Forkhead Domain Inhibitor-6 Suppresses Corneal Neovascularization and Subsequent Fibrosis after Alkali Burn in Rats. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **63**, Article No. 14. <https://doi.org/10.1167/iovs.63.4.14>

- [12] 赵静博, 邹文进, 付馨余. 多西环素对碱烧伤大鼠角膜炎症细胞浸润的抑制作用[J]. 国际眼科杂志, 2013, 13(6): 1090-1092.
- [13] 邹文进, 刘祖国, 刘曼丽, 等. 多西环素与地塞米松抑制碱烧伤大鼠角膜新生血管的对比研究[J]. 眼科新进展, 2013, 33(8): 701-704.
- [14] 陈迪, 谭少健, 邹文进. 多西环素对碱烧伤大鼠角膜中波形蛋白和纤维连接蛋白表达的影响[J]. 广西医科大学学报, 2021, 38(4): 710-715.
- [15] Meng, X., Nikolic-Paterson, D.J. and Lan, H.Y. (2016) TGF- β : The Master Regulator of Fibrosis. *Nature Reviews Nephrology*, **12**, 325-338. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.48>
- [16] Sinha, N.R., Pulimamidi, V.K., Folorunso, O.S., Xi, L., Dana, N.K., Bolleddula, J., *et al.* (2025) Macrophages Transdifferentiate into Myofibroblasts during Ocular Surface Inflammation. *The FASEB Journal*, **39**, e70672. <https://doi.org/10.1096/fj.202403287r>
- [17] 黄月琪, 邹文进. 多西环素对 TGF- β 1 诱导的人角膜基质细胞纤维化的抑制作用[J]. 广西医科大学学报, 2024, 41(3): 430-435.
- [18] Jin, R., Neufeld, L. and McGaha, T.L. (2025) Linking Macrophage Metabolism to Function in the Tumor Microenvironment. *Nature Cancer*, **6**, 239-252. <https://doi.org/10.1038/s43018-025-00909-2>
- [19] Ren, G., Juhl, M., Peng, Q., Fink, T. and Porsborg, S.R. (2022) Selection and Validation of Reference Genes for qPCR Analysis of Differentiation and Maturation of THP-1 Cells into M1 Macrophage-like Cells. *Immunology & Cell Biology*, **100**, 822-829. <https://doi.org/10.1111/imcb.12590>
- [20] Yang, L., Tao, W., Xie, C., Chen, Q., Zhao, Y., Zhang, L., *et al.* (2023) Interleukin-37 Ameliorates Periodontitis Development by Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation and Modulating M1/M2 Macrophage Polarization. *Journal of Periodontal Research*, **59**, 128-139. <https://doi.org/10.1111/jre.13196>
- [21] Shen, T., Lin, R., Hu, C., Yu, D., Ren, C., Li, T., *et al.* (2023) Succinate-Induced Macrophage Polarization and RBP4 Secretion Promote Vascular Sprouting in Ocular Neovascularization. *Journal of Neuroinflammation*, **20**, Article No. 308. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02998-1>
- [22] Pyonteck, S.M., Akkari, L., Schuhmacher, A.J., Bowman, R.L., Sevenich, L., Quail, D.F., *et al.* (2013) CSF-1R Inhibition Alters Macrophage Polarization and Blocks Glioma Progression. *Nature Medicine*, **19**, 1264-1272. <https://doi.org/10.1038/nm.3337>
- [23] Dursun, D., Kim, M.C., Solomon, A. and Pflugfelder, S.C. (2001) Treatment of Recalcitrant Recurrent Corneal Erosions with Inhibitors of Matrix Metalloproteinase-9, Doxycycline and Corticosteroids. *American Journal of Ophthalmology*, **132**, 8-13. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(01\)00913-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(01)00913-8)
- [24] 杜悦, 黄芳财, 关岚, 曾明. PI3K/Akt/mTOR 通路介导巨噬细胞自噬影响矽尘致肺成纤维细胞表型转化[J]. 中南大学学报(医学版), 2023, 48(8): 1152-1162.
- [25] Wang, Y., Gao, G., Wu, Y., Wang, Y., Wu, X. and Zhou, Q. (2020) S100A4 Silencing Facilitates Corneal Wound Healing after Alkali Burns by Promoting Autophagy via Blocking the PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **61**, Article No. 19. <https://doi.org/10.1167/iovs.61.11.19>
- [26] Zeng, X., Sun, A., Cheng, W., Hou, X., Zhu, M. and Liao, Y. (2023) Inhibition of STIM1 Alleviates High Glucose-Induced Proliferation and Fibrosis by Inducing Autophagy in Mesangial Cells. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **479**, 2365-2379. <https://doi.org/10.1007/s11010-023-04844-7>
- [27] Yun, Z., Wu, J., Sun, X., Yu, T., Xue, W., Dai, A., *et al.* (2025) Neural-Enhancing PRP/Alg/GelMA Triple-Network Hydrogel for Neurogenesis and Angiogenesis after Spinal Cord Injury via PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway. *Theranostics*, **15**, 3837-3861. <https://doi.org/10.7150/thno.109091>