

·综述·

生物材料表界面地貌结构及理化特性对巨噬细胞的影响及其在创面愈合中的应用研究进展

张惟¹ 邵佳鸣² 杨敏³ 柳欢² 韩春茂² 王新刚²

¹浙江大学医学院附属第二医院整形科,杭州 310009;²浙江大学医学院附属第二医院烧伤与创面修复科,杭州 310009;³温州医科大学附属第一医院创面修复科,温州 325000

通信作者:王新刚,Email:wangxingang8157@zju.edu.cn

【摘要】 人体免疫系统在维持组织稳态和疾病进展中起关键作用。研发可调控先天免疫系统和适应免疫系统的生物材料,在组织工程领域极具应用前景。该文从材料学角度探讨如何设计生物材料的表界面地貌结构或理化特性,从而调控巨噬细胞的命运,如活化、极化、黏附、迁移、增殖和分泌;同时探讨如何将这些具有免疫调控功能的生物材料应用于创面愈合领域。此外,该文还提出生物材料在免疫调控应用中的局限性,并对未来的发展方向进行展望。

【关键词】 巨噬细胞; 生物相容性材料; 免疫; 极化; 表界面地貌; 创面修复

基金项目:国家重点研发计划(2022YFC2403100);国家自然科学基金面上项目(82172198)

Research advance on the effects of surface interface topographies and physicochemical properties of biomaterial on macrophages and their application in wound healing

Zhang Wei¹, Shao Jiaming², Yang Min³, Liu Huan², Han Chunmao², Wang Xingang²

¹Department of Plastic Surgery, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China; ²Department of Burn and Wound Repair, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China; ³Department of Wound Repair, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China

Corresponding author: Wang Xingang, Email: wangxingang8157@zju.edu.cn

【Abstract】 The human immune system plays a

key role in maintaining tissue homeostasis and disease progression. The development of biomaterials that can regulate the innate immune system and adapt to the immune system has great application prospects in the field of tissue engineering. This paper discusses how to design the surface interface topographies or the physicochemical properties of biomaterials, to regulate the fate of macrophages, such as activation, polarization, adhesion, migration, proliferation, and secretion. At the same time, the application of these biomaterials with immunoregulation function in the field of wound healing is discussed. In addition, this paper also put forward the limitations of biomaterials in immunoregulation applications and prospected the future development directions.

【Key words】 Macrophages; Biocompatible materials; Immunity; Polarization; Surface interface topographies; Wound repair

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2022YFC2403100); General Program of National Natural Science Foundation of China (82172198)

巨噬细胞通过吞噬病原体及其病理产物在机体发育、疾病发展以及组织再生重建过程中起重要作用。正常生理状态下,巨噬细胞由骨髓造血祖细胞分化而来,其进入外周血后在体液循环中充当免疫监视的角色。这些巨噬细胞受到信号刺激时会迁移到组织中发挥免疫应答作用。此外,由胚胎时期卵黄囊直接发育而来的巨噬细胞可长期驻留于组织中,被称为组织驻留巨噬细胞。组织驻留巨噬细胞,包括朗格汉斯细胞、小胶质细胞、眼内巨噬细胞、肺泡巨噬细

DOI:10.3760/cma.j.cn501225-20231110-00190

本文引用格式:张惟,邵佳鸣,杨敏,等.生物材料表界面地貌结构及理化特性对巨噬细胞的影响及其在创面愈合中的应用研究进展[J].中华烧伤与创面修复杂志,2024,40(9):891-896. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20231110-00190.

Zhang W,Shao JM,Yang M,et al.Research advance on the effects of surface interface topographies and physicochemical properties of biomaterial on macrophages and their application in wound healing [J].Chin J Burns Wounds,2024,40(9):891-896.DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20231110-00190.



胞、心脏巨噬细胞、库普弗细胞、脾巨噬细胞、肾巨噬细胞、肠巨噬细胞、腹膜巨噬细胞、骨髓巨噬细胞以及包膜下的窦状巨噬细胞和髓质巨噬细胞,分别存在于机体的皮肤、脑、眼、肺、心脏、肝脏、脾脏、肾、小肠、腹膜、骨和淋巴结等各类组织器官中。不同的组织器官除了具有不同的生物微环境,还具有不同的机械微环境,这些机械微环境与生物微环境一样,可调控巨噬细胞在不同的组织器官中发挥重要的作用。

应用生物材料可以实现受损组织的修复再生,从而实现组织器官生理功能的恢复或增强。当生物材料被植入机体时,先天免疫系统的细胞首先会对生物材料进行响应:来自血液或组织液的纤维蛋白原、纤维连接蛋白、玻连蛋白、补体等可迅速募集到生物材料的表界面,形成瞬时基质层;释放趋化因子和细胞因子,激活凝血通路和补体系统,协调先天免疫细胞向生物材料募集。此外,生物材料本身的物理特性也会影响机体炎症反应的进展及严重程度。在长期慢性炎症反应或缺乏生物活性因子的情况下,机体的免疫反应会导致生物材料被纤维包裹。目前,可以通过多种策略对生物材料表界面地貌结构进行调控,从而调控机体对生物材料的免疫反应。本文重点综述不同生物材料的表界面地貌结构及理化特性对巨噬细胞的影响及其在创面愈合领域的应用。

1 生物材料表界面的理化特性及地貌结构对巨噬细胞的影响

1.1 表界面的粗糙度

生物材料表界面的粗糙度会影响生物材料在体内的留存状态,这一现象在骨再生领域得到了充分的探索。研究者观察到,粗糙的钛合金骨可以更好地与机体自身骨组织进行整合^[1]。在替代型生物材料被植入体内时,组织的免疫反应程度决定了植入物能否在体内长期留存。Barth等^[2]通过抛光、喷砂和酸蚀的方式分别对钛表界面进行处理,结果显示,与抛光处理相比,经过喷砂和酸蚀处理过的钛材料均可明显促进RAW264.7巨噬细胞向M2表型极化。另一项研究表明,钛表界面的粗糙度Ra值在0.51~1.36 μm 、Sa值在0.66~2.91 μm 时,会促进人单核细胞白血病细胞向M2型巨噬细胞极化^[3]。Wnt配体是巨噬细胞响应生物材料表界面粗糙度的关键因子,研究表明表界面粗糙度增加可提高Wnt配体蛋白的表达,促进抗炎细胞因子IL-13、精氨酸酶1、类几丁质酶3、甘露糖受体C1和TGF- β_1 的分泌^[4]。有研究者认为,生物材料表界面粗糙度会激活细胞Wnt/ β -钙连蛋白信号转导,通过上调IL受体和Toll样受体促进巨噬细胞向M1表型极化^[5]。

1.2 表界面的湿度

表界面的湿度由生物材料的亲水性和疏水性决定,此外生物材料表界面粗糙度的变化也会引起表界面湿度的变化。为研究生物材料的表界面湿度这一独立因素对巨噬细胞极化的影响,Hotchkiss等^[6]进一步的研究结果显示钛表

界面亲水性相比于表界面粗糙度的增加更能促进M2型巨噬细胞的活化及IL-4和IL-10的分泌。还有研究显示,与疏水性的表界面相比,亲水性的表界面可有效抑制巨噬细胞分泌TNF- α 、IL-1和CC趋化因子配体2等促炎介质^[7-8]。一项体外研究观察到,疏水性生物材料比亲水性生物材料具有更强的吸附蛋白质的能力,可导致组织炎症加剧^[9],但其具体的机制还有待进一步探索。

1.3 表界面携带的电荷

巨噬细胞是电兴奋型细胞,受到电刺激时会表现出瞬时超极化的特征^[10-11]。生物材料表界面的电荷类型可以通过影响巨噬细胞膜携带的电荷调控细胞的行为^[12]。Sun等^[13]在二氧化钛的静电纺丝过程中注入正电荷,结果显示该正电荷可以通过抑制巨噬细胞p65和p38蛋白的磷酸化抑制MAPK和核因子 κB 炎症信号通路的激活,从而将M1型巨噬细胞逆转为M2型巨噬细胞,促进组织重建。Deng等^[14]通过调节铁交联葡聚糖纳米凝胶的表界面电荷正负性,观察到带正电荷的纳米凝胶可以更好地靶向肿瘤相关巨噬细胞。另一项研究显示,聚赖氨酸、聚乙烯亚胺、阳离子明胶和葡聚糖等阳离子聚合物可以通过激活Toll样受体4信号通路促进巨噬细胞向M1表型极化,并特异性诱导IL-12的分泌,激活Th1型免疫反应^[12]。总之,带正电荷的阳离子生物材料比带负电的阴离子或中性生物材料更容易刺激巨噬细胞向M1表型极化,该研究的成果已在肿瘤领域中得到广泛应用^[15]。

1.4 纤维直径

用于创面愈合的生物材料往往被制造成微米/纳米级的纤维网状。为了研究纤维直径的大小是否会影响巨噬细胞的极化,Garg等^[16]利用聚二恶烷酮制备了直径分别为0.35、2.20、2.80 μm 的3种网状纤维材料并在纤维材料上培养小鼠骨髓来源巨噬细胞,结果显示M2型巨噬细胞的标志物精氨酸酶1的表达随着纤维直径的延长而增加^[16]。Horii等^[17]制造了直径分别为0.7、0.9、3.0、16.0 μm 的聚乙二醇酸非纺织纤维构成的支架并将其植入大鼠背部皮下组织,通过组织学和免疫组织化学分析观察到0.9 μm 和3.0 μm 纤维支架中大量巨噬细胞表达M2型标志物CD163,同时还观察到这些巨噬细胞可以招募少量肌Fb;而在0.7 μm 和16.0 μm 纤维支架组中观察到较多的M1型巨噬细胞与肌Fb交织在一起,分泌I型胶原蛋白,形成大量胶原蛋白沉积^[17]。综上,纤维直径的大小可调控巨噬细胞行为,还会引起下游信号通路的激活或抑制,影响组织重塑的进程。

1.5 纤维取向排列方式

Moon等^[18]通过对硅晶体进行湿法蚀刻制备纤维排列取向异性和取向同性的支架材料并在2种支架上接种RAW264.7巨噬细胞,结果显示仅纤维排列取向同性的支架上培养的RAW264.7巨噬细胞表现出类似于M2型巨噬细胞的形态。Wang等^[19]通过收缩薄膜技术制备了具有取向同性和非取向纤维排列的二甲基硅氧烷膜。然后将小鼠骨髓来源巨噬细胞培养在该薄膜上,同时将部分该薄膜埋植

在小鼠背部皮下组织中。体内外的实验结果均显示,仅取向同性纤维排列结构的薄膜可以促进巨噬细胞表达 M2 型标志物精氨酸酶 1。

1.6 二维/三维结构

不同空间结构中培养的巨噬细胞具有不同的表型。Bartneck 等^[20]利用聚乳酸-羟基乙酸共聚物制备了具有二维平板结构和三维立体结构的纳米纤维网,并将人单核细胞诱导的巨噬细胞培养在上述 2 种支架上,结果显示二维平板结构纳米纤维网上的巨噬细胞虽然高表达 CD163(M2 型巨噬细胞标志物),但是这些细胞释放了大量的促炎性细胞因子;而三维立体结构纳米纤维网上培养的巨噬细胞虽然具有 M1 型巨噬细胞的表型,但其释放的促血管生成趋化因子和血管生成相关因子显著增加,促炎性细胞因子明显减少^[20]。

1.7 表界面的孔径

Zhu 等^[21]采用静电纺丝技术制备了 2 种不同孔径(1.78、11.57 μm)的聚己内酯网状纤维膜,并将 RAW 264.7 巨噬细胞培养在不同孔径的纤维膜上。结果显示,大孔径纤维膜较小孔径纤维膜更能促进 RAW 264.7 巨噬细胞向 M2 表型极化。进一步地,将接种在 2 种孔径纤维膜上的 RAW 264.7 巨噬细胞与骨髓间充质干细胞共培养,结果显示培养在大孔径纤维膜上巨噬细胞的旁分泌作用比小孔径纤维膜更能促进骨髓间充质干细胞参与成骨分化,促进大鼠骨组织的修复。Wu 等^[22]制备了孔径为 2~8 nm 的小孔径二氧化硅和 14~20 nm 的大孔径二氧化硅并在该材料上接种 RAW 264.7 巨噬细胞,结果显示大孔径二氧化硅可以通过调节细胞黏附和细胞骨架组装过程来抑制巨噬细胞向 M1 表型极化,并抑制巨噬细胞产生促炎性细胞因子和趋化因子;而小孔径二氧化硅对巨噬细胞的极化无明显影响。

1.8 表界面的凹槽

Mahara 等^[23]采用激光烧蚀工艺在 ADM 上制备相同孔径(24.5 \pm 0.4) μm 但孔径间隔距离(分别为 100、250、500 μm)不同的 3 种支架,并将其植入大鼠背部皮下组织观察其对巨噬细胞的影响。结果显示,孔径间隔距离 \leq 250 μm 的 ADM 比 $>$ 250 μm 的 ADM 更能加快大鼠自体巨噬细胞迁移进支架内部的速率^[23]。McWhorter 等^[24]通过控制支架凹槽的形状来调控培养在其上面的细胞形状,结果显示接种在细长凹槽支架内的小鼠骨髓来源巨噬细胞表现出与材料凹槽形状类似的细胞形态,同时还高表达精氨酸酶 1,提示这些细长的巨噬细胞向 M2 表型极化。该研究成员认为,培养在凹槽内的巨噬细胞通过自身肌动蛋白的收缩激活了 Rho 相关蛋白激酶和肌球蛋白以调节轻链激酶的表达,从而促进巨噬细胞向 M2 表型极化。

1.9 表界面的凸起

与表界面的凹槽相似,生物材料表界面的凸起也同样会对巨噬细胞产生调控作用。Bartneck 等^[25]在二甲硅氧烷膜表面上分别打印了直径为 20、50 μm 纤维连接蛋白凸起线,并将小鼠骨髓来源巨噬细胞接种在 2 种支架上,结

果显示凸起线直径为 20 μm 的支架比凸起线直径为 50 μm 的支架更能促进巨噬细胞的伸长,并促进巨噬细胞在体外向 M2 表型分化^[25]。Mohiuddin 等^[26]在氧化铝的表界面设计了不同直径(0、10、50、100、200 nm)的点阵凸起支架,并在 5 种支架上分别接种小鼠腹膜巨噬细胞。结果显示,凸起的直径在 10、50 nm 时,巨噬细胞的黏附面积随着直径的增大而增加,但凸起的直径在 100、200 nm 时,巨噬细胞的黏附面积比其在常规条件下培养减少了近 1/4,同时炎症基因的表达得到了上调^[26]。该研究表明材料表面的纳米点阵凸起可以独立于生物化学信号调控巨噬细胞,从而对炎症的进展产生影响。

1.10 材料的几何形状

生物材料的几何形状也会对巨噬细胞的生长及分化产生影响。Veiseh 等^[27]研究了直径为 0.5、1.5 mm 的海藻酸盐水凝胶球体对啮齿类动物和非人类灵长类动物的生物相容性,结果显示植入直径 1.5 mm 的海藻酸盐水凝胶球体较植入直径 0.5 mm 的海藻酸盐水凝胶球体更能显著减轻机体的异物反应及纤维化程度。

2 生物材料自身的理化特性对巨噬细胞的影响

除了上述生物材料表界面地貌结构可调控巨噬细胞的生物学行为外,生物材料本身的成分对巨噬细胞的影响也是不容忽视的因素。目前,最常用的生物材料可分为 4 类:金属生物材料、合成生物材料、天然生物材料以及复合生物材料。以下重点阐述这 4 类材料是如何通过调控巨噬细胞从而影响炎症反应或组织重塑的。

2.1 金属生物材料

钛、钛合金等常见金属材料,由于具有优越的机械性能通常被用于制造成机体硬组织(假体、牙种植体等)替代材料^[9]。最近的一项研究显示,患者体内植入物钛的周围组织中存在高比例的中性粒细胞和巨噬细胞,同时这些细胞过表达破骨细胞分化因子、IL-33 和 TGF- β ,提示钛颗粒存在致炎的可能^[28]。还有研究者认为,钛可能通过激活 MAPK 信号通路刺激巨噬细胞释放 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等炎症细胞因子^[29]。

2.2 合成生物材料

聚己内酯等合成生物材料,由于具有良好的可制造性及机械能可调性,已被美国食品药品监督管理局认证,可用于制造人体植入物和组织工程产品。Tylek 等^[30]使用熔体电纺直写技术制备了孔径 40 μm 的聚己内酯支架并接种人单核细胞诱导的巨噬细胞,结果显示在该支架上培养的巨噬细胞较在普通培养皿上培养的巨噬细胞表达更多的 CD163、CD206 和 IL-10 等 M2 型巨噬细胞标志物。

2.3 天然生物材料

天然生物材料由于良好的生物相容性,已被广泛应用于组织工程替代物的研发与制备^[12]。有研究者对比了小鼠体内巨噬细胞对膀胱来源的 ADM 和聚己内酯的免疫反应,单细胞测序分析结果显示膀胱来源的 ADM 能够刺激小鼠

机体产生高表达 IL-4 的巨噬细胞亚群,参与组织修复;聚己内酯则刺激机体产生高表达 IL-17 的巨噬细胞亚群^[31],而这一亚群的巨噬细胞与组织纤维化和异物反应密切相关。此外,明胶纤维已被证明可以促进 RAW 264.7 巨噬细胞黏附,调节细胞和 ECM 之间的相互作用,并抑制细胞促炎基因的表达^[32]。磷酸钙已被广泛用于骨组织的修复,且有研究显示磷酸钙具有促进巨噬细胞向 M2 表型极化的作用^[33]。为探索磷酸钙促进巨噬细胞极化的分子机制,Liu 等^[33]将双向磷酸钙埋植在小鼠体内,结果显示双向磷酸钙支架周围高表达整合素 $\alpha\nu\beta3^+$ 巨噬细胞。进一步的研究表示双向磷酸钙可通过整合素 $\alpha\nu\beta3^+$ /TGF- β 途径诱导巨噬细胞向 M2 表型极化,参与组织修复。与合成聚合物相比,天然聚合物通常表现出优异的生物相容性,但其可控性较弱且不同批次的天然聚合物的质量也难以把握。

2.4 复合生物材料

结合天然生物材料和合成生物材料优点的复合生物材料,既具备天然生物材料优异的生物相容性,又具备合成生物材料可控性、可制造性,是目前组织工程替代物研究中最为广泛的一类生物材料。研究者将抗炎肽、透明质酸与瘦素受体同时包封在聚乙烯亚胺纳米颗粒中形成复合纳米生物材料,观察到该复合材料可以附着在 M2 型巨噬细胞膜上,表现出抗炎作用^[34]。Li 等^[35]将白藜芦醇、地塞米松与碳酸羟基磷灰石结合,制备了一种用于治疗骨质疏松性骨缺损的热敏性水凝胶,该水凝胶可通过促进间充质干细胞向成骨分化、清除细胞内过量活性氧,调节巨噬细胞极化,减轻炎症反应,从而促进骨组织再生修复。

3 生物材料在创面愈合领域中的应用

皮肤受到外界损伤时会引起组织发生炎症反应,细胞通过损伤相关分子模式或微生物释放的病原体相关分子模式释放趋化因子,招募炎症细胞^[36]。中性粒细胞是首先被招募至创面的细胞,它们释放酶和活性氧来清除创面的外来病原体^[37];与此同时,活化的中性粒细胞还会在损伤部位释放单核细胞招募因子,如 IL-8 和 CXCL8 趋化因子配体 8,激活下游的炎症信号通路,招募巨噬细胞从血液迁移至创面,从而发挥作用^[38]。组织受损 1~3 d 后,单核细胞受到趋化因子的招募到达创面部位并分化为巨噬细胞^[39]。巨噬细胞的表型极化及行为对整个创面愈合过程起至关重要的作用。巨噬细胞受到不同的信号刺激会分化为不同的表型^[40]。在正常的创面愈合过程中,初始阶段的巨噬细胞以促炎的 M1 型巨噬细胞为主,对凋亡的中性粒细胞进行吞噬,然后巨噬细胞的表型向促再生型 M2 型巨噬细胞转变^[41]。巨噬细胞可通过吞噬创面中凋亡细胞控制炎症反应,同时通过下调促炎性细胞因子表达,增加抗炎介质分泌,推动创面愈合进程从炎症期顺利过渡到增生期。因此,调控巨噬细胞表型可以作为加快急性创面修复的手段之一。Wang 等^[42]利用溶菌酶和聚乙二醇制备了具有仿 ECM 动态特性的水凝胶,该水凝胶具有调控免疫细胞运动、存活的能力,进一

步的生物学信息分析显示该水凝胶可以通过 RhoA/Rho 激酶、鸟苷三磷酸酶信号转导途径促进巨噬细胞向 M2 表型极化,参与创面愈合过程。Li 等^[43]利用透明质酸赋予纳米纤维亲水性,观察到该材料可通过抑制非特异性蛋白质的吸附降低巨噬细胞黏附性以及纤维化组织厚度。然而,在未能正常愈合的组织中,如糖尿病创面,巨噬细胞吞噬功能明显降低,巨噬细胞从促炎型向促再生型的转变过程受到抑制。因此,设计具有调控巨噬细胞表型的生物材料对于糖尿病创面愈合至关重要。Liu 等^[44]制备了包含基质金属蛋白酶反应肽且在透明质酸上接枝胶原三肽的复合水凝胶,该水凝胶与天然 ECM 具有相似理化特性及三维纤维结构,可以调控组织炎症反应、促进慢性创面的愈合。Qian 等^[45]制备了一种甘草酸水凝胶,结果显示该水凝胶可通过抑制 M1 型巨噬细胞的活化和下游活性氧的产生,促进创面血管化,加速糖尿病大鼠创面愈合。

4 小结与展望

综上所述,本文综述了如何通过设计生物材料表界面地貌结构及理化特性来调控免疫细胞,尤其是巨噬细胞命运,促进创面愈合。但目前该领域也存在一些悬而未决的问题,如改变生物材料的地貌结构会引起表界面理化特性的改变,如何将两者解耦从而研究单一性质的改变对巨噬细胞的影响需要进一步探索;生物材料的表界面地貌结构调节巨噬细胞功能的分子机制仍不完全明确;最新的研究显示,巨噬细胞的分型并非简单的 M1 型或 M2 型,还可能存在着中间型,但是对于这些中间型巨噬细胞的功能还不十分了解,有待进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Shalabi MM, Gortemaker A, Van't Hof MA, et al. Implant surface roughness and bone healing: a systematic review [J]. *J Dent Res*, 2006, 85(6): 496-500. DOI: 10.1177/154405910608500603.
- [2] Barth KA, Waterfield JD, Brunette DM. The effect of surface roughness on RAW 264.7 macrophage phenotype [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2013, 101(9): 2679-2688. DOI: 10.1002/jbm.a.34562.
- [3] Zhang Y, Cheng X, Jansen JA, et al. Titanium surfaces characteristics modulate macrophage polarization [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 95: 143-151. DOI: 10.1016/j.msec.2018.10.065.
- [4] Abaricia JO, Shah AH, Chaubal M, et al. Wnt signaling modulates macrophage polarization and is regulated by biomaterial surface properties [J]. *Biomaterials*, 2020, 243: 119920. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2020.119920.
- [5] Avery D, Morandini L, Sheakley LS, et al. Canonical Wnt signaling enhances pro-inflammatory response to titanium by macrophages [J]. *Biomaterials*, 2022, 289: 121797. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2022.121797.
- [6] Hotchkiss KM, Reddy GB, Hyzy SL, et al. Titanium surface characteristics, including topography and wettability, alter macrophage activation [J]. *Acta Biomater*, 2016, 31:

- 425-434. DOI: 10.1016/j.actbio.2015.12.003.
- [7] Hamlet SM, Lee R, Moon HJ, et al. Hydrophilic titanium surface-induced macrophage modulation promotes pro-osteogenic signalling[J]. *Clin Oral Implants Res*, 2019, 30(11):1085-1096. DOI: 10.1111/clr.13522.
- [8] Miron RJ, Bohner M, Zhang Y, et al. Osteoinduction and osteoimmunology: emerging concepts[J]. *Periodontol* 2000, 2024,94(1):9-26. DOI: 10.1111/prd.12519.
- [9] Chen Y, Luo Z, Meng W, et al. Decoding the "fingerprint" of implant materials: insights into the foreign body reaction [J]. *Small*, 2024,20(23):e2310325. DOI: 10.1002/sml.2023 10325.
- [10] Barkal AA, Weiskopf K, Kao KS, et al. Engagement of MHC class I by the inhibitory receptor LILRB1 suppresses macrophages and is a target of cancer immunotherapy[J]. *Nat Immunol*, 2018,19(1):76-84. DOI: 10.1038/s41590-01 7-0004-z.
- [11] Ji L, Zhao X, Zhang B, et al. Slc6a8-mediated creatine uptake and accumulation reprogram macrophage polarization via regulating cytokine responses[J]. *Immunity*, 2019, 51(2): 272-284. e7. DOI: 10.1016/j. immuni.2019.06.007.
- [12] Li J, Jiang X, Li H, et al. Tailoring materials for modulation of macrophage fate[J]. *Adv Mater*, 2021,33(12):e2004172. DOI: 10.1002/adma.202004172.
- [13] Sun L, Chen X, Ma K, et al. Novel titanium implant: a 3D multifunction architecture with charge-trapping and piezoelectric self-stimulation[J]. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(11):e2202620. DOI: 10.1002/adhm.202202620.
- [14] Deng H, Yang X, Wang H, et al. Tailoring the surface charges of iron-crosslinked dextran nanogels towards improved tumor-associated macrophage targeting[J]. *Carbohydr Polym*, 2024,325:121585. DOI: 10.1016/j.carbpol.2023.12 1585.
- [15] Xiao B, Liu Y, Chandrasiri I, et al. Impact of nanoparticle physicochemical properties on protein corona and macrophage polarization[J/OL]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023(2023-04-14)[2023-11-10].<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36916683/>. DOI: 10.1021/acsami. 2c22471. [published online ahead of print].
- [16] Garg K, Pullen NA, Oskertizian CA, et al. Macrophage functional polarization (M1/M2) in response to varying fiber and pore dimensions of electrospun scaffolds[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(18): 4439-4451. DOI: 10.1016/j. biomaterials.2013.02.065.
- [17] Horii T, Tsujimoto H, Hagiwara A, et al. Effects of fiber diameter and spacing size of an artificial scaffold on the in vivo cellular response and tissue remodeling[J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2021, 4(9): 6924-6936. DOI: 10.1021/ acsabm.1c00572.
- [18] Moon H, Cremmel CV, Kulpa A, et al. Novel grooved substrata stimulate macrophage fusion, CCL2 and MMP-9 secretion[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2016, 104(9): 2243-2254. DOI: 10.1002/jbm.a.35757.
- [19] Wang T, Luu TU, Chen A, et al. Topographical modulation of macrophage phenotype by shrink-film multi-scale wrinkles [J]. *Biomater Sci*, 2016, 4(6): 948-952. DOI: 10.1039/ c6bm00224b.
- [20] Bartneck M, Heffels KH, Pan Y, et al. Inducing healing-like human primary macrophage phenotypes by 3D hydrogel coated nanofibres[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(16): 4136-4146. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.02.050.
- [21] Zhu G, Zhang R, Xie Q, et al. Shish-kebab structure fiber with nano and micro diameter regulate macrophage polarization for anti-inflammatory and bone differentiation [J]. *Mater Today Bio*, 2023, 23: 100880. DOI: 10.1016/j. mtbio.2023.100880.
- [22] Wu S, Shan Z, Xie L, et al. Mesopore controls the responses of blood clot-immune complex via modulating fibrin network[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(3): e2103608. DOI: 10.1002/advs.202103608.
- [23] Mahara A, Kojima K, Yamamoto M, et al. Accelerated tissue regeneration in decellularized vascular grafts with a patterned pore structure[J]. *J Mater Chem B*, 2022,10(14): 2544-2550. DOI: 10.1039/d1tb02271g.
- [24] McWhorter FY, Wang T, Nguyen P, et al. Modulation of macrophage phenotype by cell shape[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013,110(43):17253-17258. DOI: 10.1073/pnas.130 8887110.
- [25] Bartneck M, Schulte VA, Paul NE, et al. Induction of specific macrophage subtypes by defined micro-patterned structures[J]. *Acta Biomater*, 2010,6(10):3864-3872. DOI: 10.1016/j.actbio.2010.04.025.
- [26] Mohiuddin M, Pan HA, Hung YC, et al. Control of growth and inflammatory response of macrophages and foam cells with nanotopography[J]. *Nanoscale Res Lett*, 2012, 7(1): 394. DOI: 10.1186/1556-276X-7-394.
- [27] Veiseh O, Doloff JC, Ma M, et al. Size- and shape-dependent foreign body immune response to materials implanted in rodents and non-human primates[J]. *Nat Mater*, 2015, 14(6):643-651. DOI: 10.1038/nmat4290.
- [28] Rakic M, Radunovic M, Petkovic-Curcin A, et al. Study on the immunopathological effect of titanium particles in peri-implantitis granulation tissue: a case-control study[J]. *Clin Oral Implants Res*,2022, 33(6):656-666. DOI: 10.1111/ clr.13928.
- [29] Toledano-Serrabona J, Camps-Font O, de Moraes DP, et al. Ion release and local effects of titanium metal particles from dental implants: an experimental study in rats[J]. *J Periodontol*, 2023,94(1):119-129. DOI: 10.1002/JPER.22- 0091.
- [30] Tylek T, Blum C, Hrynevich A, et al. Precisely defined fiber scaffolds with 40 μm porosity induce elongation driven M2-like polarization of human macrophages[J]. *Biofabrication*, 2020, 12(2): 025007. DOI: 10.1088/ 1758-5090/ab5f4e.
- [31] Sommerfeld SD, Cherry C, Schwab RM, et al. Interleukin-36 γ -producing macrophages drive IL-17-mediated fibrosis[J]. *Sci Immunol*, 2019, 4(40): eaax4783. DOI: 10.1126/sciimmunol.aax4783.
- [32] He C, Yu L, Yao H, et al. Combinatorial photothermal 3D-printing scaffold and checkpoint blockade inhibits growth/ metastasis of breast cancer to bone and accelerates osteogenesis[J]. *Adv Funct Mater*, 2021, 31:2006214. DOI: 10.1002/adfm.202006214.
- [33] Liu H, Wu Q, Liu S, et al. The role of integrin $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ in biphasic calcium phosphate ceramics mediated M2 Macrophage polarization and the resultant osteoinduction [J]. *Biomaterials*, 2024, 304: 122406. DOI: 10.1016/j. biomaterials.2023.122406.
- [34] Zhou K, Yang C, Shi K, et al. Activated macrophage membrane-coated nanoparticles relieve osteoarthritis-

induced synovitis and joint damage[J]. *Biomaterials*, 2023, 295:122036. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2023.122036.

[35] Li J, Li L, Wu T, et al. An injectable thermosensitive hydrogel containing resveratrol and dexamethasone-loaded carbonated hydroxyapatite microspheres for the regeneration of osteoporotic bone defects[J]. *Small Methods*, 2024, 8(1): e2300843. DOI: 10.1002/smt.202300843.

[36] Whitaker R, Hernaez-Estrada B, Hernandez RM, et al. Immunomodulatory biomaterials for tissue repair[J]. *Chem Rev*, 2021, 121(18): 11305-11335. DOI: 10.1021/acs.chemrev.0c00895.

[37] Grose R, Werner S. Wound-healing studies in transgenic and knockout mice[J]. *Mol Biotechnol*, 2004, 28(2): 147-166. DOI: 10.1385/MB:28:2:147.

[38] Al Sadoun H. Macrophage phenotypes in normal and diabetic wound healing and therapeutic interventions[J]. *Cells*, 2022, 11(15):2430. DOI: 10.3390/cells11152430.

[39] Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms[J]. *J Int Med Res*, 2009, 37(5): 1528-1542. DOI: 10.1177/147323000903700531.

[40] Martinez FO, Sica A, Mantovani A, et al. Macrophage activation and polarization[J]. *Front Biosci*, 2008, 13: 453-461. DOI: 10.2741/2692.

[41] Elliott MR, Koster KM, Murphy PS. Efferocytosis signaling in the regulation of macrophage inflammatory responses [J]. *J Immunol*, 2017, 198(4): 1387-1394. DOI: 10.4049/jimmunol.1601520.

[42] Wang H, Huang R, Bai L, et al. Extracellular matrix-mimetic immunomodulatory hydrogel for accelerating wound healing[J]. *Adv Healthc Mater*, 2023,12(27):e2301264. DOI: 10.1002/adhm.202301264.

[43] Li L, Qian Y, Jiang C, et al. The use of hyaluronan to regulate protein adsorption and cell infiltration in nanofibrous scaffolds[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(12): 3428-3445. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.01.038.

[44] Liu W, Gao R, Yang C, et al. ECM-mimetic immunomodulatory hydrogel for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-infected chronic skin wound healing[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(27): eabn7006. DOI: 10.1126/sciadv.abn7006.

[45] Qian Y, Zheng Y, Jin J, et al. Immunoregulation in diabetic wound repair with a photoenhanced glycyrrhizic acid hydrogel scaffold[J]. *Adv Mater*, 2022, 34(29): e2200521. DOI: 10.1002/adma.202200521.

(收稿日期:2023-11-10)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊 2025 年重点号专栏征稿启事

敬请大家浏览并关注本刊 2025 年各期重点选题,欢迎您针对有意向的选题内容积极投稿。若稿件通过编委会专家组评审,将有机会被纳入当期重点号专栏刊发。欢迎大家积极参与,感谢大家的支持!

征稿要求:原创性论著,字数 5 000 字左右(需附中英文摘要及关键词),至少于当期专栏出刊前 4 个月投稿。

投稿途径:登录本刊官网 www.zhsszz.org→点击左侧“在线投稿”,投稿时请务必在系统中留言注明投第几期重点选题。

2025 年 1 期	显微技术修复创面	组稿专家:沈余明、唐举玉
2025 年 2 期	糖尿病足等慢性创面 I	组稿专家:陶克、王欣
2025 年 3 期	烧伤重症感染与免疫	组稿专家:姚咏明、孙炳伟
2025 年 4 期	瘢痕防治	组稿专家:章一新、刘元波
2025 年 5 期	复杂创面修复	组稿专家:胡大海、谢卫国
2025 年 6 期	特殊慢性创面的治疗(异物、骨外露、淋巴水肿等)	组稿专家:张丕红、邓呈亮
2025 年 7 期	糖尿病足等慢性创面 2	组稿专家:魏在荣、陈振兵
2025 年 8 期	老年与小儿创面	组稿专家:郭光华、刘琰
2025 年 9 期	烧伤、重症危重症	组稿专家:申传安
2025 年 10 期	先进材料与创面修复	组稿专家:吕国忠、徐福建
2025 年 11 期	烧伤诊疗及研究中的多学科融合	组稿专家:罗高兴、官浩
2025 年 12 期	烧伤等创面康复和营养	组稿专家:于家傲、彭曦

本刊编辑委员会