DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20241226.003
网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/46.1049.R.20241226.1806.006

淋巴管新生在慢性创面中的研究进展

于芳宁,何秀娟,徐旭英✉
(首都医科大学附属北京中医医院,北京 100010)

[摘要] 慢性创面是由于微循环障碍和持续性炎症等多种因素导致的长期不愈合的伤口,其治疗面临重大挑战。淋巴管新生在慢性创面愈合中发挥关键作用,能够促进组织间液回流、减少炎症细胞积聚及加速代谢废物清除。目前的研究探索了淋巴管新生与慢性创面的病理,生理学之间的密切关系,特别是在糖尿病足等难愈性创面中,淋巴管的功能障碍被认为是愈合不良的重要原因。淋巴管新生的调控机制包括自噬、炎症小体介导的非特异性免疫反应及Tie受体、LYVE-1、CCBE1、lncRNA-GAS5、miR-181a、VEGF-C、脂肪源性间充质干细胞等多种靶点。未来的研究应聚焦于多因素联合干预慢性创面,以推动淋巴管新生在慢性创面治疗中的应用。

[关键词] 慢性创面;淋巴管新生;炎症反应;作用机制
[中图分类号] R641 [文献标志码] A [文章编号] 2097-5953(2025)08-0628-06

Research progress on lymphangiogenesis in chronic wounds

YU Fangning, HE Xiujuan, XU Xuying✉
(*Beijing Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing* 100010, *China*)

[*Foundation Project*]: *This study was supported by the National Natural Science Foundation of China* (82174388), *the Fifth Batch of National Clinical Outstanding Talents of Traditional Chinese Medicine* [*National Office of Traditional Chinese Medicine Teaching Letter* (2021) *No.*271], *Beijing Hundred Million Talents Project Training Fund* (2019A30), *and Beijing Hospital Management Center "Peak" Talent Training Program* (*DFL*20220801)

[*Author*]: *YU Fangning*, *E-mail*: 15201092566@163.*com*.
[*Correspondence to*]: *XU Xuying*, *Chief Physician*, *Doctoral Supervisor*, *E-mail*: *xxying*7341@126.*com*.

Received: 2024-08-23 *Revised*: 2024-12-11 *JHMU*, 2025;31(8):628-633

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[Abstract] Chronic wounds (CWs) are non-healing wounds caused by a combination of factors, including microcirculatory dysfunction and persistent inflammation, posing significant challenges in its clinical management. Studies had demonstrated that lymphangiogenesis plays a critical role in the healing of CWs by promoting interstitial fluid drainage, reducing the accumulation of inflammatory cells, and accelerating the clearance of metabolic waste products. Current research highlighted the close relationship between lymphangiogenesis and the pathophysiology of CWs. Particularly in diabetic foot ulcers, impaired lymphatic function is considered a major contributor to poor healing outcomes. The regulatory mechanisms of lymphangiogenesis involve multiple pathways and targets, including autophagy, inflammasome-mediated nonspecific immune responses, and molecules such as Tie receptors, LYVE-1, CCBE1, lncRNA-GAS5, miR-181a, and VEGF-C. Furthermore, modulating the activity of adipose-derived mesenchymal stem cells offers novel therapeutic strategies for CWs. Future research should focus on multifactorial interventions targeting CWs, aiming to advance the application of lymphangiogenesis in the treatment of chronic wound healing and foster its clinical application.

[Key words] Chronic wounds; Lymphangiogenesis; Inflammatory response; Mechanism of action

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(82174388);第五批全国中医临床优秀人才研修项目[国中医药办人教函(2021)271号];北京市百千万人才工程(2019A30);北京市医管中心人才培养计划"登峰"项目(DFL20220801)
[作者简介] 于芳宁,E-mail:15201092566@163.com。
[通讯作者] 徐旭英,主任医师,博士生导师,E-mail:xxying7341@126.com。
[收稿日期] 2024-08-23 [修回日期] 2024-12-11 网络出版时间:2024-12-27 13:59:48

慢性创面是指超过正常愈合时间的伤口,通常定义为持续超过1个月仍未愈合的创面[1]。其治疗和护理需要耗费大量医疗资源,频繁的干预和长期护理不仅显著增加医疗费用,还严重影响患者的生活质量[2]。在健康个体中,创面愈合是一个高度协调的多步骤过程,依次经历止血、炎症、增殖和重塑四个连续且相互重叠的阶段;而慢性创面通常会停滞于某一阶段,难以完成后续的愈合[3]。导致这种情况的原因复杂多样,包括糖尿病溃疡、静脉性溃疡和压力性溃疡等[4]。此外,慢性创面的发生与血管生成减少、免疫功能受损、持续性炎症反应、生长因子分泌减少及细胞外基质异常重塑等因素密切相关[5]。慢性创面的产生还受到多种外部和内部因素的影响,例如高龄、肥胖、血管功能不良等[6]。糖尿病、自身免疫性疾病和外周动脉疾病等基础疾病也在其发生和发展中扮演了重要角色[7]。随着慢性创面治疗的研究逐渐深入,淋巴管新生在慢性创面愈合中的作用逐渐受到关注。淋巴管新生在调节免疫反应及癌症转移中的作用已有广泛的研究[8,9]。然而,淋巴管新生在慢性创面,尤其是难愈性创面如糖尿病足、静脉性溃疡等疾病中的具体作用机制和临床意义仍然是一个亟待深入研究的领域。

1 淋巴管新生在慢性创面中的作用

淋巴系统是与血管系统互补的闭合管路系统。淋巴管新生是指在组织损伤或疾病过程中,新的淋巴管通过内皮细胞增殖、迁移和组织重塑而形成的生物学过程,与血管新生类似,但具有独特的调控机制和功能[8]。淋巴管新生包括出芽、迁移、增殖以及由先前存在的淋巴管内皮细胞(lymphatic endothelial cell,LEC)形成的小管,另一部分LEC也可以通过转分化或掺入循环的骨髓源性细胞和一些巨噬细胞来生成[9]。

慢性创面往往伴随着局部的淋巴管功能障碍,而淋巴管新生的缺乏或异常可能是慢性创面长期不愈合的关键因素[10]。淋巴管新生能够通过促进组织间液的回流、保持正常组织液稳态、减少炎症细胞的积聚、调节免疫细胞的运输以及加速代谢废物的清除以促进创面愈合[11]。其生成受损将导致持续性水肿并造成细胞碎片和炎性细胞清除过程延迟。在慢性创面小鼠模型中,增强淋巴管新生可以显著降低组织水肿,从而改善局部的微环境,促进创面愈合[12]。糖尿病患者的溃疡组织中,淋巴管的数量和功能显著低于正常组织,这可能导致了伤口中的代谢废物和炎症介质积聚,阻碍创面的愈合[13]。Kataru等[12]观察到在皮下注射脂多糖诱导的皮肤炎症模型小鼠皮肤中,淋巴管在炎症高峰期迅速扩张,淋巴流动和炎症细胞从炎症皮肤向引流淋巴结(draining lymph node,DLN)的迁移增强。同时,血管内皮生长因子C、D、A(VEGF-C、VEGF-D和VEGF-A)等淋巴管生成生长因子在炎症皮肤、DLN中的表达显著上调。VEGF-C/D或VEGF-A的阻断减弱了淋巴管新生,并产生明显延迟的抗原清除和炎症消退,而在皮肤和DLN中具有丰富淋巴管的K14-VEGF-C转基因小鼠的真皮层淋巴管致密且增大,炎症细胞从炎症皮肤向DLN的迁移加快,抗原清除和炎症消退更快。

2 淋巴管新生在慢性创面愈合中的潜在机制

2.1 自噬

自噬是细胞内处理异常或废弃细胞成分及其再循环的主要溶酶体途径[14,15]。通过自噬回收代谢物可以用于生物合成途径,或支持线粒体代谢和能量产生。除了作为一般的降解途径之外,选择性自噬途径保证细胞器和细胞内稳态,并有助于以细胞类型和应激依赖性方式重定向代谢物流动[16]。自噬在内皮细胞中的血管保护作用主要来自血管中的遗传和药理学研究[17,18]。相比之下,自噬是否以及如何调节LEC生物学和出生后淋巴管生成的基本方面,仍然研究不足。Meçe等[19]证明了LEC中通过降解脂滴的自噬作为向线粒体供应脂肪酸以促进脂肪酸氧化和三羧酸循环催化的主要机制,这是维持PROX1-VEGFR3反馈回路所需的,以及对体内淋巴管生成线索的反应。

2.2 调节非特异性免疫反应

淋巴管为免疫细胞、大分子和体液提供了从身体外周到淋巴结并最终返回血液的运输途径。此外,LEC可通过分泌趋化因子、调节白细胞迁移的表面和连接粘附分子、表达刺激性和抑制性受体以及将抗原呈递给T细胞来调节免疫细胞的运输和功能[13]。近年研究表明,炎性小体是非特异性免疫反应的主要组成部分,由传感器、适配器和效应器组成,负责识别许多病原体和危险信号。目前已知的炎性小体主要有NLRP 1、NLRP 3、NLRP 6、AIM 2、Pyrin和CARD 8,每一种都能识别一类相关的病原体或风险信号[20]。一旦被激活,核苷酸结合富含亮氨酸重复序列受体(NLR)和黑色素瘤缺乏-2(AIM-2)样受体(ALR)的传感器招募衔接子(主要含有凋亡相关斑点样蛋白)和效应子(如胱冬酶原-1),使它们聚合为多分子复合物。然后裂解并激活效应物,以裂解下游效应物,包括白介素原(IL)-1b、IL-18原和Gasdermin家族成员,然后从细胞中

释放，以诱导炎症级联反应和焦亡[21]。其中NLRP3炎性小体是目前研究最多的炎性小体。在淋巴细胞中表达的炎性小体具有两个主要功能。这些表达的组分一方面直接调节淋巴细胞功能，另一方面感受各种信号，在淋巴细胞中组装成炎性小体，调节其功能[22,23]。

3 调节淋巴管新生的作用靶点

3.1 Tie受体

Tyrosine kinase with immunoglobulin-like and egf-like domains（Ties）是由Tie-1和Tie-2组成的酪氨酸激酶受体家族，主要在血管和淋巴管内皮细胞中表达，参与血管生成、淋巴管生成和稳定性调控[24]。Tie-2主要结合Angiopoietin（Ang）家族，Tie-1对Tie-2起协同作用，对保持淋巴内皮细胞的结构完整性至关重要。Cho等[25]研究表明Tie 2的表达在糖尿病伤口中显著降低。通过补充递送VEGF-A或Ang 1来恢复结构和功能性淋巴管系统有利于促进糖尿病伤口愈合。

3.2 淋巴管内皮透明质酸受体1

淋巴管内皮透明质酸受体1（Lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1，LYVE-1）是一种选择性表达在淋巴管内皮细胞上的跨膜糖蛋白，属于CD44家族的成员，具有结合透明质酸（hyaluronan，HA）的功能，在淋巴管的形成和功能中发挥重要作用。LYVE-1参与淋巴系统中液体和代谢废物的清除过程，同时与淋巴管内皮细胞的迁移和增殖相关。Maruyama研究[26]观察了F4/80、LYVE-1和podoplanin蛋白共同染色的小鼠皮肤创面中的淋巴管。与对照组（db/＋）相比，糖尿病（db/db）小鼠角膜创面愈合中LYVE-1阳性淋巴管和CD31阳性血管明显减少（$P<0.05$）。

3.3 VEGF-C/VEGFR3信号轴

VEGF-C是VEGFR3促进LEC增殖和迁移的关键因子。VEGF-C以58 kDa的单体前体形式分泌；它首先被蛋白水解加工成43 kDa的多肽，然后C末端加工成29/31 kDa的pro-VEGF-C形式，最后完全加工成21 kDa的成熟形式。该过程产生几种有不同的程度VEGFR3和VEGFR2的受体结合能力的形式，最后一种蛋白水解形式对VEGFR3的活性最高[27]。VEGF-C配体与LEC中同源受体VEGFR3的结合触发受体同源二聚化（VEGFR3-VEGFR3）或异源二聚化（VEGFR2-VEGFR3），随后触发胞质酪氨酸激酶结构域的自磷酸化，从而激活胞质第二信使[27]。Hagura等[28]使用实验性慢性接触性超敏反应小鼠模型研究VEGF-C/VEGFR3信号传导对炎症消退的影响。VEGF-C基因转染可显著减轻CHS反应诱导的小鼠耳肿胀和耳重。VEGF-C上调了间质液和炎性细胞通过淋巴管的排出。VEGFR3表达的阻断导致CHS反应诱导的皮肤炎症的恢复显著延迟。与对照组小鼠相比，在VEGFR3-IG基因转移小鼠中观察到淋巴管尺寸增大，浸润的CD11b炎性细胞显著增加，表明阻断VEGFR3抑制淋巴系统的引流功能，VEGF-C/VEGFR3信号在控制创面炎症中起着重要作用。

3.4 胶原和钙结合的EGF结构域1

胶原和钙结合的EGF结构域1（collagen and calcium-binding EGF domain-containing protein 1，CCBE1）是A分解素和金属蛋白酶与血小板反应素基序3促进VEGF-C蛋白水解的关键因素[29]，是一种在淋巴管发育过程中起关键作用的细胞外基质蛋白。它主要通过调控VEGF-C的活化来促进淋巴管生成，在胚胎发育和病理状态下的淋巴管形成中发挥重要作用。结肠癌模型中已经证实CCBE1增强VEGF-C，促进LECs的迁移，促进肿瘤淋巴管生成。转化生长因子β（TGF-β）通过CCBE1直接结合基因位点上的SMAD蛋白，从而下调CCBE1的转录和淋巴管生成功能，证明了CCBE1在促进淋巴管生成中的作用[30]。

3.5 长链非编码RNA GAS5

长链非编码RNA GAS5（lncRNA-GAS5）与糖尿病并发症有关，能够通过调控胰岛素抵抗和炎症反应，参与糖尿病血管和淋巴管病变[31]。He等[32]研究表明，过表达lncRNA-GAS5可以降低高糖诱导的LECs损伤和凋亡，以及细胞活力、迁移和成管能力的变化，VEGFR3、LYVE-1和PROX 1的表达增加。在糖尿病小鼠创面中，lncRNA-GASS可上调PROX 1，促进淋巴血管生成和创面愈合。

3.6 miR-181a

miR-181a是一种微小RNA（microRNA），属于miR-181家族的一员，长度约为20～24个核苷酸，通过与靶mRNA的3′非翻译区（3′UTR）结合，介导转录后水平的基因表达调控，在免疫调节、肿瘤发生、代谢调控和炎症反应中发挥重要作用。在糖尿病创面小鼠模型和高糖（high glucose，HG）诱导的LEC中，INK 4基因座中的RNA-反义非编码RNA（RNA-antisense noncoding RNA in the INK4 locus，ANRIL）和PROX1下调，miR-181a上调。miR-181a可与PROX1结合抑制其表达，而ANRIL则可吸收miR-181a恢复PROX1的表达。ANRIL的过表达或miR-181a的抑制延缓了由HG引起的LEC的存

活、迁移和EMT形成。ANRIL可通过海绵状作用于miR-181a,增强PROX1表达,促进糖尿病伤口愈合过程中的淋巴管生成[33,34]。

4 调节淋巴管新生促进慢性创面愈合的研究进展

4.1 脂肪源性间充质干细胞

脂肪源性间充质干细胞(adipose-derived mesenchymal stem cells,ADSCs)是存在于脂肪组织中的一种成人间充质干细胞,具有自我更新和多向分化的潜力,在创伤修复过程中发挥着重要作用[35]。Zhou等[36]的研究表明,ADSCs通过METTL3途径加速LEC增殖、迁移和淋巴管生成,并通过METTL3/IGF2BP2-m6A途径调节VEGF-C在糖尿病创面模型小鼠中的表达,通过METTL3/IGF2BP2-m6A途径介导VEGF-C介导的淋巴管生成。ADSCs通过mettl3介导的VEGF-C m6A修饰增强VEGFR3介导的淋巴管生成,促进糖尿病慢性创面愈合。

4.2 含铈介孔生物活性玻璃纳米颗粒

生物活性玻璃是一种可以与硬组织和软组织结合的无定形无机材料,活性离子的掺入可以增强或扩展BG的生物功能[37]。铈(Ce)被包含在玻璃的组成中,以赋予BG抗菌和抗氧化性能[38]。Xie等[39]的研究探讨了含Ce介孔生物活性玻璃纳米颗粒(Ce-MBGNs)对淋巴管生成的影响。结果显示Ce-MBGNs提取物(1、5、10 wt/v%)对LECs无细胞毒性,且能够促进LECs的增殖。与空白对照和含有VEGF-C(50 ng/mL)的培养基相比,含有Ce-MBGNs提取物(1 wt/v%)的条件培养基可以增强LECs的迁移能力和成管能力。Ce-MBGNs可能通过HIF-1α/VEGFR3途径诱导淋巴管生成。研究首次显示了Ce-MBGNs在体外刺激淋巴管生成的作用,突出了Ce-MBGNs在伤口愈合方面的潜力[39]。

4.3 软骨寡聚基质蛋白

血管生成素-1(angiopoietin-1,Ang1)是一种特异性生长因子,通过Tie2和Tie1受体产生稳定的功能性血管和淋巴管。软骨寡聚基质蛋白(cartilage oligomeric matrix protein,COMP)-Ang1是一种可溶性、稳定且有效的Ang1形式。Cho等[40]研究表明COMP-Ang1能够促进糖尿病小鼠皮肤创面愈合。在糖尿病小鼠(db/db)尾部背侧切除全层创口,然后用编码COMP-Ang1的腺病毒(Ade)或编码β-gal的对照病毒(Ade-β-gal)或重组COMP-Ang1蛋白或BSA局部治疗小鼠。时间过程观察显示,与对照病毒或BSA处理的小鼠相比,Ade-COMP-Ang1或COMP-Ang1蛋白处理的小鼠伤口愈合和表皮和真皮再生加快,血管生成和淋巴管生成增强,伤口区域血流量增加。COMP-Ang1促进伤口愈合和血管生成不依赖于内皮型一氧化氮合酶或诱导型一氧化氮合酶。这些发现表明COMP-Ang1可以通过增强血管生成、淋巴管生成和血流来促进糖尿病伤口愈合。

4.4 血管内皮生长因子C的纤维蛋白结合变体

Güç[41]开发的血管内皮生长因子C(fibrin-binding variant of vascular endothelial growth factor C,FB-VEGF-C)的纤维蛋白结合变体,可根据浸润细胞的需要缓慢释放VEGF-C。植入含有FB-VEGF-C的纤维蛋白取代游离VEGF-C,可以以剂量依赖的方式刺激局部淋巴管生成。其作用仅限于毛细淋巴管,对血管和下游集合血管没有明显的改变。在糖尿病创面中,FB-VEGF-C能够诱导淋巴管生成,增加细胞外基质沉积和肉芽组织增厚,从而促进创面愈合。

4.5 辛伐他汀

辛伐他汀是3-羟基-3-甲基戊二酰基辅酶A还原酶的抑制剂,属于他汀类药物[42]。辛伐他汀可显著加速伤口愈合,其中血管生成和淋巴管生成均显著增加[43]。此外,辛伐他汀促进巨噬细胞浸润,在肉芽组织中产生VEGF-C。在体外实验中,辛伐他汀可直接促进毛细血管形成,并对淋巴内皮细胞有抗凋亡作用[44]。

4.6 维甲酸

维甲酸(Retinoic acids,RAs)是由维生素A的生物活性代谢物组成,通过调节细胞增殖、分化、凋亡和代谢等重要基因,参与脊椎动物发育过程中的广泛生物过程[45]。在几种细胞类型中,RAs已被证明可以抑制细胞周期进展和细胞增殖。RAs可刺激非内皮细胞中血管内皮生长因子的转录和翻译、诱导发育后淋巴细胞的再生[46]。一种特殊的RA代谢物9-顺式维甲酸(9-*cis*RA)能够诱导淋巴管生成。9-*cis*RA可能是通过基因组和非基因组作用来代表LECs增殖和分化的特异性诱导因子。其转录依赖性基因组作用包括对*PROX1*基因表达的调控;非基因组作用包括p27Kip1的下调和磷酸化[47]。这些发现使RAs成为帮助伤口愈合的有效工具。

4.7 负压治疗

负压治疗(negative-pressure wound therapy,NPWT)在1997年由Alfreta和Moryk创立。在开放性创面中,将多孔泡沫海绵直接应用于腔体中并连接到真空源,从而在创面上施加负压。NPWT发挥功能的四种机制分别是宏观变形力施加、微观变

形力施加、液体清除、和创面微环境的改变。这四种主要机制依赖于多种次级机制，包括促进血管生成和神经生成以及控制炎症过程[48]。Wu等[49,50]研究表明给予连续7 d，125 mmHg的NPWT治疗能够使db/db背部创面小鼠创面中淋巴管密度和淋巴管直径增加，创面中淋巴管标志物LYVE-1表达上调，从淋巴管生成层面阐释了其治疗机制。

5 小结与展望

慢性创面的愈合仍然是现代医学面临的重要挑战。近年来，淋巴管新生在慢性创面愈合中的作用日益受到关注。淋巴管新生可能通过调节组织间液的清除、降低组织水肿、改善局部免疫环境等途径促进慢性创面的愈合。现有的研究初步揭示了淋巴管新生在慢性创面愈合中的可能机制，为进一步的研究奠定了基础。调节淋巴管新生的机制涉及多种因素，如自噬、非特异性免疫反应及细胞因子的表达等。LEC的功能受到Tie受体、LYVE-1、CCBE 1、IncRNA-GAS5、miR-181a、VEGF-C/VEGFR3信号轴等多种靶点和通路的调控，巨噬细胞和干细胞的参与及其对淋巴管生成的影响也为慢性创面的愈合提供了新的视角。调节淋巴管生成相关的治疗方法如纳米颗粒(Ce-MBGNs)、COMP-Ang1、FB-VEGF-C、辛伐他汀、负压治疗，维甲酸在慢性创面的治疗中也有一定的基础研究。

目前的研究也存在一定的局限性：(1)研究设计的局限性：已有研究多采用动物模型，且研究设计往往侧重于单一因素的干预，忽视了淋巴管新生与其他创面愈合机制之间的复杂相互作用。这种局限性使得研究结果的临床适用性受到限制(2)资料分析方法的单一性：大多数研究依赖于组织学和分子生物学手段来分析淋巴管新生，而缺乏对淋巴管功能的动态评估。这导致了对淋巴管新生在创面愈合中的实际功能缺乏全面的理解。未来的研究应关注多因素联合干预的系统研究，以推动淋巴管新生在慢性创面愈合中的临床应用，为患者提供更有效的治疗方案。

作者贡献度说明：

于芳宁：负责设计论文框架，起草论文；何秀娟、徐旭英：负责指导撰写文章并最后定稿。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

1 Olsson M, Järbrink K, Divakar U, et al. The humanistic and economic burden of chronic wounds: A systematic review [J]. Wound Repair Regen, 2019, 27(1): 114-125.

2 Las Heras K, Igartua M, Santos-Vizcaino E, et al. Chronic wounds: Current status, available strategies and emerging therapeutic solutions [J]. J Control Release, 2020, 328: 532-550.

3 Deng H, Li B, Shen Q, et al. Mechanisms of diabetic foot ulceration: A review [J]. J Diabetes, 2023, 15(4): 299-312.

4 Huang J, Zhang S, Ding X, et al. Research progress on the mechanism by which skin macrophage dysfunction mediates chronic inflammatory injury in diabetic skin [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 960551.

5 Oyebode OA, Jere SW, Houreld NN. Current therapeutic modalities for the management of chronic diabetic wounds of the foot [J]. J Diabetes Res, 2023, 2023: 1359537.

6 Sen CK. Human wound and its burden: Updated 2020 compendium of estimates [J]. Adv Wound Care (New Rochelle), 2021, 10(5): 281-292.

7 Graves N, Phillips CJ, Harding K. A narrative review of the epidemiology and economics of chronic wounds [J]. Br J Dermatol, 2022, 187(2): 141-148.

8 Varricchi G, Granata F, Loffredo S, et al. Angiogenesis and lymphangiogenesis in inflammatory skin disorders [J]. J Am Acad Dermatol, 2015, 73(1): 144-153.

9 Ducoli L, Detmar M. Beyond Prox1: Transcriptional, epigenetic, and noncoding RNA regulation of lymphatic identity and function [J]. Dev Cell, 2021, 56(4): 406-426.

10 Bianchi A, Painter KJ, Sherratt JA. Spatio-temporal models of lymphangiogenesis in wound healing [J]. Bull Math Biol, 2016, 78(9): 1904-1941.

11 Yu P, Wu G, Lee HW, et al. Endothelial metabolic control of lymphangiogenesis [J]. Bioessays, 2018, 40(6): e1700245.

12 Kataru RP, Park HJ, Shin J, et al. Structural and functional changes in aged skin lymphatic vessels [J]. Front Aging, 2022, 3: 864860.

13 Arroz-Madeira S, Bekkhus T, Ulvmar MH, et al. Lessons of vascular specialization from secondary lymphoid organ lymphatic endothelial cells [J]. Circ Res, 2023, 132(9): 1203-1225.

14 Hu Z, Zhao X, Wu Z, et al. Lymphatic vessel: Origin, heterogeneity, biological functions, and therapeutic targets [J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 9.

15 Dieterich LC, Seidel CD, Detmar M. Lymphatic vessels: New targets for the treatment of inflammatory diseases [J]. Angiogenesis, 2014, 17(2): 359-371.

16 Vaahtomeri K, Karaman S, Mäkinen T, et al. Lym-

phangiogenesis guidance by paracrine and pericellular factors[J]. Genes Dev, 2017, 31(16):1615-1634.
17 Zhang Y, Zhang C, Li L, et al. Lymphangiogenesis in renal fibrosis arises from macrophages *via* VEGF-C/VEGFFR3-dependent autophagy and polarization [J]. Cell Death Dis, 2021, 12(1): 109.
18 Abdrakhmanov A, Gogvadze V, Zhivotovsky B. To eat or to die: Deciphering selective forms of autophagy[J]. Trends Biochem Sci, 2020, 45(4): 347-364.
19 Meçe O, Houbaert D, Sassano ML, et al. Lipid droplet degradation by autophagy connects mitochondria metabolism to Prox1-driven expression of lymphatic genes and lymphangiogenesis [J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 2760.
20 Jarc E, Petan T. Lipid droplets and the management of cellular stress[J]. Yale J Biol Med, 2019, 92: 435-452.
21 Deets KA, Vance RE. Inflammasomes and adaptive immune responses [J]. Nat Immunol, 2021, 22(4): 412-422.
22 Kaur BP, Secord E. Innate immunity[J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2021, 41(4): 535-541.
23 Zhang H, Gao J, Tang Y, et al. Inflammasomes crosstalk with lymphocytes to connect the innate and adaptive immune response[J]. J Adv Res, 2023, 54: 181-193.
24 Petrova TV, Koh GY. Organ-specific lymphatic vasculature: From development to pathophysiology[J]. J Exp Med, 2018, 215(1): 35-49.
25 Cho CH, Sung HK, Kim KT, et al. COMP-angiopoietin-1 promotes wound healing through enhanced angiogenesis, lymphangiogenesis, and blood flow in a diabetic mouse model[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(13): 4946-4951.
26 Maruyama K, Asai J, Ii M, et al. Decreased macrophage number and activation lead to reduced lymphatic vessel formation and contribute to impaired diabetic wound healing[J]. Am J Pathol, 2007, 170(4): 1178-1191.
27 Bui HM, Enis D, Robciuc MR, et al. Proteolytic activation defines distinct lymphangiogenic mechanisms for VEGFC and VEGFD[J]. J Clin Invest, 2016, 126(6): 2167-2180.
28 Hagura A, Asai J, Maruyama K, et al. The VEGF-C/VEGFR3 signaling pathway contributes to resolving chronic skin inflammation by activating lymphatic vessel function[J]. J Dermatol Sci, 2014, 73(2): 135-141.
29 Betterman KL, Sutton DL, Secker GA, et al. Atypical cadherin FAT4 orchestrates lymphatic endothelial cell polarity in response to flow[J]. J Clin Invest, 2020, 130(6): 3315-3328.
30 Jeltsch M, Jha SK, Tvorogov D, et al. CCBE1 enhances lymphangiogenesis *via* A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs-3-mediated vascular endothelial growth factor-C activation [J]. Circulation, 2014, 129(19): 1962-1971.
31 Curci D, Stankovic B, Kotur N, et al. The long noncoding RNA GAS5 contributes to the suppression of inflammatory responses by inhibiting NF-κB activity[J]. Front Pharmacol, 2024, 15:1448136.
32 He Z, Huang M, Cui X, et al. Long noncoding RNA GAS5 accelerates diabetic wound healing and promotes lymphangiogenesis *via* miR-217/Prox1 axis [J]. Mol Cell Endocrinol, 2021, 532: 111283.
33 Jha SK, Rauniyar K, Karpanen T, et al. Efficient activation of the lymphangiogenic growth factor VEGF-C requires the C-terminal domain of VEGF-C and the N-terminal domain of CCBE1[J]. Sci Rep, 2017, 7: 4916.
34 He Z, Wei T, Zhang P, et al. Long noncoding RNA-antisense noncoding RNA in the INK4 locus accelerates wound healing in diabetes by promoting lymphangiogenesis*via* regulating miR-181a/Prox1 axis[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(4): 4627-4640.
35 Badhe RV, Nipate SS. Low-intensity current (LIC) stimulation of subcutaneous adipose-derived stem cells (ADSCs): A missing link in the course of LIC-based wound healing[J]. Med Hypotheses, 2019, 125: 79-83.
36 Zhou J, Wei T, He Z. ADSCs enhance VEGFR3-mediated lymphangiogenesis *via* METTL3-mediated VEGF-C m6A modification to improve wound healing of diabetic foot ulcers[J]. Mol Med, 2021, 27(1): 146.
37 Brauer DS. Bioactive glasses: Structure and properties [J]. Angew Chem Int Ed, 2015, 54(14): 4160-4181.
38 Zambon A, Malavasi G, Pallini A, et al. Cerium containing bioactive glasses: A review[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2021, 7(9): 4388-4401.
39 Xie H, Sha S, Lu L, et al. Cerium-containing bioactive glasses promote *in vitro* lymphangiogenesis[J]. Pharmaceutics, 2022, 14(2): 225.
40 Cho CH, Sung HK, Kim KT, et al. COMP-angiopoietin-1 promotes wound healing through enhanced angiogenesis, lymphangiogenesis, and blood flow in a diabetic mouse model[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(13): 4946-4951.
41 Güç E, Briquez PS, Foretay D, et al. Local induction of lymphangiogenesis with engineered fibrin-binding VEGF-C promotes wound healing by increasing immune cell trafficking and matrix remodeling[J]. Biomaterials, 2017, 131: 160-175.

(下转第640页)