巨噬细胞在缺血再灌注损伤和再生中的机制研究进展

陈元明[1]，武子硕[2a]，徐 骁[1, 2b*]，鲁 迪[1, 2b*]

1 浙江大学 医学院，浙江 杭州 310058；2 杭州医学院 a 基础医学与法医学院，b 临床医学院，浙江 杭州 311300

摘要：缺血再灌注损伤是一个极其复杂的病理生理过程，广泛发生于器官移植、心肌梗死、卒中等过程。巨噬细胞作为免疫系统核心，在缺血再灌注后损伤和再生中起着至关重要的作用。经典激活的M1型巨噬细胞介导早期炎症风暴与组织损伤，而替代激活的M2型巨噬细胞则主导后期的炎症消退、组织修复与再生。巨噬细胞表型之间的动态平衡对于缺血再灌注损伤的结局十分重要。本文综述了巨噬细胞在缺血再灌注损伤和再生中的作用，包括巨噬细胞在缺血再灌注损伤中的双重角色、调控巨噬细胞动态极化的复杂网络。此外，本文重点评述了缺血再灌注损伤中靶向巨噬细胞的多种潜在治疗策略，旨在为缺血再灌注损伤和再生的相关研究提供参考。

关键词：巨噬细胞；缺血再灌注损伤；再生；免疫调控；代谢重编程；细胞疗法

中图分类号：R617；R329.2 **文献标识码：**A DOI：10.13885/j.issn.2097-681X.M20251616

Advances in research on the mechanisms of macrophages in ischemia-reperfusion injury and regeneration

CHEN Yuanming[1], WU Zishuo[2a], XU Xiao[1, 2b*], LU Di[1, 2b*]

1 Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China; 2 a School of Basic Medical Sciences and Forensic Medicine, b School of Clinical Medicine, Hangzhou Medical College, Hangzhou 311300, China

Abstract: Ischemia reperfusion injury is an extremely complex pathophysiological process that occurs widely in organ transplantation, myocardial infarction, stroke and other procedures. Macrophages, as central players in the immune system, has a crucial role in injury regeneration following ischemia-reperfusion. Classically activated M1 macrophages mediate the early inflammatory storm and tissue damage, while alternatively activated M2 macrophages dominate the later stages of inflammation resolution, tissue repair and regeneration. The dynamic balance between macrophage phenotypes is critical for the outcome of ischemia-reperfusion injury. This review summarized the role of macrophages in ischemia-reperfusion injury and regeneration, covering their dual roles in ischemia-reperfusion injury and in the complex networks regulating their dynamic polarization. Furthermore, the review highlighted various potential therapeutic strategies targeting macrophages in ischemia-reperfusion injury, aiming to provide insights for research related to ischemia-reperfusion injury and regeneration.

Keywords: macrophages; ischemia reperfusion injury; regeneration; immunoregulation; metabolic reprogramming; cell therapy

---

收稿日期：2025-10-13 **修回日期：**2026-01-23 **接受日期：**2026-02-03

基金项目：国家科技重大专项（2024ZD0529000）

作者简介：鲁 迪，男，研究员，硕士研究生导师，博士，研究方向为移植免疫学，e-mail：zjludi@zju.edu.cn，通信作者；
徐 骁，男，教授，教育部“长江学者奖励计划”特聘教授，国家杰出青年科学基金获得者，博士研究生导师，博士，研究方向为移植免疫学，e-mail：zjxu@zju.edu.cn，通信作者
* 共同通信作者

缺血再灌注损伤，是一系列复杂的病理生理过程，主要由器官供血受限，随后恢复灌注并伴随复氧，继而导致组织损伤和功能障碍，包括无菌性炎症、免疫反应、程序性细胞死亡等相关机制[1]。缺血再灌注损伤广泛发生于心肌梗死、卒中、急性肾损伤、器官移植和需要临时中断血流的外科手术等过程中，并显著影响患者结局[2-4]。因此，减轻或避免缺血再灌注损伤，促进缺血再灌注损伤后组织再生和功能修复是临床医师面临的重大治疗挑战。

巨噬细胞是先天免疫的核心，在正常情况下，保护机体免受感染并调节组织炎症。其在缺血再灌注损伤中发挥着复杂而关键的调控作用。在缺血期，巨噬细胞感知危险信号并被激活，通过释放活性氧与促炎因子启动炎症级联反应[5-7]。再灌注后，聚集于损伤部位的巨噬细胞功能呈现显著的双重效应：其经典激活亚型（M1型巨噬细胞）通过放大炎症与氧化应激加剧组织损伤；而其替代激活亚型（M2型巨噬细胞）则通过介导胞葬作用、促进血管生成及分泌修复性因子来驱动组织再生[8-10]。这种功能的平衡与转换，决定了缺血再灌注损伤的最终结局。故而，深入解析巨噬细胞在缺血再灌注损伤中的时空动态调控网络，开发靶向治疗策略，对于实现临床有效防治缺血再灌注损伤至关重要。

1 巨噬细胞在缺血再灌注损伤中的双重作用

M1/M2型巨噬细胞极化是广泛应用的分型方法[11]。在缺血再灌注损伤早期，巨噬细胞主要通过M1型巨噬细胞极化，扮演促炎促损伤的角色[12]。而M2型巨噬细胞具有抗炎作用，参与组织修复和再生以及细胞外基质重塑[13]。在缺血再灌注损伤起始阶段，伴随组织缺血缺氧，巨噬细胞产生活性氧簇，并进一步促进促炎信号级联的激活，以及损伤相关分子模式（damage-associated molecular pattern, DAMP）激活，例如高迁移率族蛋白B1、三磷酸腺苷、线粒体DNA等[14]。M1型巨噬细胞受炎症因子“瀑布”和DAMP的作用，释放活性氧，以及肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF）-α、白介素（interleukin, IL）-1β、IL-6等促炎因子[15-16]，进一步启动炎症风暴，介导组织损伤。随着血流恢复，DAMP、促炎因子进入血液循环，联合趋化因子等促进单核/巨噬细胞、中性粒细胞的激活和向损伤处募集[17-19]。此外，M1型巨噬细胞还具有调控细胞死亡的多种机制。通过释放促炎因子风暴，M1型巨噬细胞直接激活细胞程序性死亡的外源性通路，导致实质细胞（如心肌细胞、神经元、肾小管上皮细胞等）发生凋亡、焦亡等，加剧组织损伤[20]。

随着损伤进程变化，在炎症后期，巨噬细胞向M2型巨噬细胞极化，表现出抗炎促修复的功能。M2型巨噬细胞可以通过MER原癌基因酪氨酸激酶、AXL等受体识别并吞噬凋亡细胞，防止次级坏死和自身免疫反应，启动抗炎修复程序[21-23]。该过程不仅能防止凋亡细胞向坏死转化、避免炎症加剧，还能在清除“废墟”的同时，创造有利于组织再生的微环境[24]。另外，M2型巨噬细胞具备强大的分泌功能，通过释放抗炎因子，如IL-10、转化生长因子（transforming growth factor, TGF）-β等，改变炎症微环境状态，主动终止炎症减轻缺血再灌注损伤[25]。同时M2型巨噬细胞通过分泌精氨酸酶-1、TGF-β、IL-22等信号分子，促进胶原沉积和成纤维细胞分化，完成缺血再灌注损伤后组织修复与再生[26-27]。

总之，巨噬细胞在缺血再灌注损伤中的作用并非固定不变，而是呈现一个动态演变过程。早期M1型巨噬细胞主导的炎症反应在清除坏死组织的同时也造成继发性损伤；随后，功能向M2型巨噬细胞及时转换对于炎症消退、组织重构与功能恢复至关重要。这一角色转换的精确调控，是决定组织命运走向的关键。

2 巨噬细胞表型动态变化的调控网络

巨噬细胞的功能双面性奠定了其在缺血再灌注损伤中的核心地位。然而，其表型的可塑性背后，潜藏着一个复杂的动态调控网络。这一网络通过整合胞内外复杂信号，最终决定其功能命运。

2.1 微环境免疫调控

在缺血再灌注损伤的开始阶段，巨噬细胞处于氧化应激、炎症风暴的启动阶段，通过微环境中的DAMP和干扰素-γ、TNF-α等炎性细胞因子诱导，激活巨噬细胞信号传导和转录激活因子（signal transducer and activator of transcription,

STAT）1、Toll样受体等促炎信号通路，向M1型巨噬细胞极化[28-29]。这种极化状态表达特定的表面标志，包括CD80、CD86和主要组织相容性复合体Ⅱ类分子，并产生促炎细胞因子和介质[30]。随着缺血再灌注损伤进展，一些抗炎细胞因子（如IL-4、IL-13）和糖皮质激素、IL-10等免疫调节分子逐渐被巨噬细胞识别，激活Janus激酶-STAT6、过氧化物酶体增殖激活受体-γ和PI3K-Akt[信号]通路，诱导巨噬细胞向M2型巨噬细胞极化[31-34]。M2型巨噬细胞表达特定的表面标志，包括CD163和CD206，并产生参与组织修复和抗炎细胞因子[35]。

2.2　代谢重编程

巨噬细胞的极化状态与其代谢重编程密切相关，不同表型对应着截然不同的能量代谢模式，构成其功能转变的重要物质基础。经典激活的M1型巨噬细胞主要依赖糖酵解和戊糖磷酸途径以快速满足能量和生物合成需求，从而支持其促炎反应和活性氧生成；相反，替代激活的M2型巨噬细胞则以氧化磷酸化和脂肪酸氧化为主，维持能量稳态并支撑其抗炎和组织修复功能[36]。

雷帕霉素机制靶点（mechanistic target of the rapamycin, mTOR）通路是巨噬细胞代谢和极化的中心调节器。mTOR复合物1在M1型巨噬细胞中持续激活，通过诱导缺氧诱导因子-1α及多种糖酵解相关酶的表达，促进糖酵解增强并放大促炎反应[37]。抑制mTOR复合物1活性或敲除其关键组分Raptor，则可削弱糖酵解通量，促使巨噬细胞向以氧化代谢为特征的M2型巨噬细胞转变[38]。在缺血再灌注损伤及心肌梗死等病理情境中，巨噬细胞在完成吞噬作用后，其代谢程序发生显著重塑，表现为三羧酸循环在特定节点的功能性“断裂”，并伴随代谢流向免疫调控型代谢物的重新分配。此类代谢重定向可削弱以糖酵解和炎症放大为特征的代谢模式，转而支持以衣康酸等代谢物为代表的抗炎与组织修复功能，从而推动巨噬细胞由促炎型向促修复型表型转变。由此可见，三羧酸循环的阶段性重编程通过改变代谢中间产物的构成，构建了连接吞噬行为、免疫代谢状态与巨噬细胞极化方向的关键枢纽，在炎症消退和组织再生过程中发挥决定性调控作用[39]。

2.3　不同器官缺血再灌注损伤过程中巨噬细胞极化的差异

尽管巨噬细胞的促炎-促修复表型转换构成缺血再灌注损伤后炎症消退与组织再生的共同机制，但不同器官的解剖结构、常驻免疫细胞谱系及代谢微环境差异，决定了巨噬细胞极化调控网络在不同器官缺血再灌注损伤中呈现出显著的特异性。

在脑缺血再灌注损伤中，小胶质细胞作为中枢神经系统特有的巨噬细胞群体，其极化状态受神经-免疫信号及血脑屏障完整性的影响。促炎型小胶质细胞的持续激活可放大神经炎症反应。而通过调控细胞外信号调控的蛋白激酶、核[转录]因子-κB等信号通路，抑制其向M1表型巨噬细胞极化并促进其向抗炎、神经保护表型转变，则有助于改善神经元存活和功能恢复[40-41]。

在心肌缺血再灌注损伤过程中，心脏组织中常驻巨噬细胞与募集性单核细胞协同参与损伤修复，其极化调控更强调炎症消退与组织重塑之间的时间依赖性。M2型巨噬细胞在清除坏死心肌细胞、调控成纤维细胞活化及血管新生中发挥关键作用，而吞噬作用与代谢重编程被认为是驱动其表型转换的重要内在机制[39]。

肺缺血再灌注损伤（如肺移植或体外肺灌注相关损伤）中，肺泡巨噬细胞位于气-血屏障的前沿位置，其极化状态对局部炎症放大及屏障功能维持尤为敏感。M1型巨噬细胞可通过释放炎症介质加重肺泡-毛细血管屏障损伤，而向M2型巨噬细胞转变则有助于限制中性粒细胞募集、减轻肺水肿并促进气体交换功能恢复[42]。

在肝缺血再灌注损伤中，库普弗细胞作为主要常驻巨噬细胞群体，能快速感知缺血与再灌注信号，其极化状态与线粒体稳态、脂质代谢及程序性细胞死亡调控高度相关[43]。通过抑制M1型巨噬细胞极化或维持巨噬细胞代谢与线粒体功能完整性，可有效削弱炎症级联反应，并为肝再生提供有利的免疫微环境。

肾缺血再灌注损伤则表现出对巨噬细胞持续募集和慢性炎症反应的高度敏感性。M1型巨噬细胞的长期存在可推动肾间质炎症和纤维化进展，而通过抑制巨噬细胞趋化、铁死亡或促炎极化信

号，有助于限制炎症扩散并改善肾功能恢复[44]。

综上所述，巨噬细胞在缺血再灌注损伤中的表型转换并非随机发生，而是受到一个涵盖胞外信号、胞内通路及代谢重编程的多层次、精密调控网络的管控。这一网络整合微环境中的复杂信号，通过关键通路、能量代谢的协同作用，决定巨噬细胞表型，以及最终决定不同器官缺血再灌注的损伤与修复结局。

3 靶向巨噬细胞的治疗研究进展

3.1 工程化巨噬细胞

嵌合抗原受体（chimeric antigen receptor, CAR）结构可被设计用以重编程巨噬细胞，通过赋予其特异性识别与效应功能，精准重塑其在缺血再灌注损伤后微环境中的免疫调控作用。与传统免疫调节策略不同，CAR巨噬细胞不仅保留了固有的吞噬和抗原呈递能力，还可在特定抗原刺激下被定向激活，从而增强其清除致病细胞、调控炎症反应及组织重塑的能力。Du等[45]成功设计并合成了一种CAR巨噬细胞，这些巨噬细胞选择性地吞噬缺血再灌注小鼠心脏中的活化心脏成纤维细胞，显著减少了心肌纤维化的程度，并改善了心功能。该研究表明，通过工程化重塑巨噬细胞的识别能力与功能状态，可实现对缺血再灌注损伤后病理性组织重构过程的精准干预，为心肌缺血再灌注损伤的免疫治疗提供了新的思路。

3.2 工程化药物递送系统

功能性生物材料可被设计为工程化药物递送系统，通过感知缺血再灌注损伤微环境中的特征性信号，实现对巨噬细胞功能状态的精准调控。该类系统将治疗剂富集并递送至响应细胞，根据微环境按需释放治疗药物。这种方法能够实现药物的协同、长效递送，在增强治疗效果的同时最大限度地减少脱靶效应。Luo等[46]报道了一种温敏性心肌注射用聚氨基酸水凝胶，在注射后实现工程化药物富集并响应活性氧信号释放。该水凝胶通过局部清除活性氧，抑制巨噬细胞促炎信号通路的持续激活，推动M1型巨噬细胞向抗炎、促修复的M2型巨噬细胞转变，从而在大鼠中减轻心脏缺血再灌注损伤并促进血管再生。该研究表明，工程化药物递送系统可作为调控巨噬细胞表型与功能的干预工具，在缺血再灌注损伤治疗中具有重要的应用潜力。

3.3 胞外囊泡

胞外囊泡富含多种生物活性分子，能够通过多重信号通路干预，调控缺血再灌注损伤以及组织修复与功能恢复[47-48]。作为重要的免疫调控细胞，巨噬细胞具有显著的分泌功能，其来源的胞外囊泡可作为信息载体，介导细胞间通讯，并直接影响受体细胞的表型与功能状态，因而在缺血再灌注损伤治疗中展现出潜在应用价值。一项研究[49]发现，系统性移植巨噬细胞胞外囊泡后可显著改善了大鼠肾缺血再灌注损伤以及纤维化，在机制上，胞外囊泡通过向缺血组织递送具有多重保护作用的微小RNA，介导了抗炎、抗凋亡与抑制内皮–间质转化的协同作用，有效阻断了组织纤维化的核心进程，促成肾功能的显著恢复。

3.4 小分子药物

通过小分子药物直接干预巨噬细胞相关信号通路和代谢程序，是靶向巨噬细胞治疗缺血再灌注损伤的重要策略。巨噬细胞在缺血再灌注损伤过程中其促炎或促修复表型的形成，高度依赖多条关键信号轴与代谢通路的精细调控，针对不同通路的小分子干预，可抑制促炎级联反应的持续放大，推动巨噬细胞由促炎型向抗炎、促修复表型转变，从而改善缺血再灌注损伤结局。近期研究[50]表明，成纤维生长因子（fibroblast growth factor, FGF）21通过调控花生四烯酸代谢相关通路，在肝移植相关缺血再灌注损伤中发挥关键的免疫代谢调控作用。FGF21缺乏可导致通路异常激活，驱动以巨噬细胞为主导的先天免疫反应放大，而通过外源性补充FGF21干预，可显著削弱巨噬细胞促炎激活与组织炎症反应，从而减轻器官损伤并改善功能恢复。另外有研究[51]表明，小分子化合物红景天苷可通过靶向抗氧化与铁死亡通路，间接调控肺缺血再灌注损伤过程中巨噬细胞的炎症反应。红景天苷处理后可显著激活Nrf2信号通路，抑制肺上皮细胞铁死亡，并显著降低CCL2表达，进而抑制M1型巨噬细胞趋化和炎症浸润。上述研究提示，靶向巨噬细胞的小分子药物，为缺血再灌注损伤的精准治疗提供了一种具有转化潜力的干预路径。

3.5 细胞疗法

细胞疗法可通过输注特定功能性免疫细胞，以旁分泌信号为核心手段，间接重塑缺血再灌注损伤后巨噬细胞的表型分布与功能状态，从而促进组织修复与再生。该策略并非直接补充修复细胞本身，而是通过改变局部免疫微环境，驱动促炎型巨噬细胞向抗炎、促修复表型转变，在调节炎症–再生平衡方面展现出显著治疗潜力。Yang等[52]发现嗜酸性粒细胞缺乏可导致肝缺血再灌注损伤后修复显著延迟，而骨髓来源嗜酸性粒细胞的过继治疗可使其恢复正常。机制上，嗜酸性粒细胞来源的IL-4激活巨噬细胞，诱导其激活下游再生通路，直接促进缺血再灌注损伤后肝细胞再生。该研究表明细胞疗法可通过精准调控巨噬细胞的功能状态而非直接作用于实质细胞，实现对缺血再灌注损伤后再生过程的有效干预，也深化了对巨噬细胞在细胞间通讯网络中关键作用的理解。

4　小结与展望

巨噬细胞的活化、极化及其表型转换，贯穿于缺血再灌注损伤后炎症启动、组织损伤与修复再生的全过程，是决定组织命运走向的核心环节。尽管近年来关于巨噬细胞在缺血再灌注损伤及组织再生中的作用机制取得了重要进展，但其调控网络的时空复杂性及器官特异性仍有待进一步阐明。未来研究有望在以下几个方向实现突破与创新：第一，从静态表型划分向动态功能轨迹解析的转变，将成为理解巨噬细胞作用机制的重要方向。传统的M1/M2型巨噬细胞分类难以全面反映缺血再灌注损伤过程中巨噬细胞的连续状态变化，结合单细胞组学、空间转录组学及谱系追踪技术，系统描述不同器官中巨噬细胞在损伤–修复–再生全过程中的动态转化轨迹，有助于揭示其关键调控节点和功能亚群。第二，代谢重编程与细胞命运调控的交叉机制值得深入探索。代谢途径不仅为巨噬细胞提供能量支持，更通过三羧酸循环重塑、脂质代谢及免疫代谢中间产物的产生，直接参与决定其促炎或促修复功能。未来研究需进一步阐明吞噬作用、代谢重定向与表型极化之间的因果关系，并识别具有可药物化潜力的关键代谢靶点。第三，不同器官缺血再灌注损伤中巨噬细胞调控网络的特异性机制亟待系统比较。脑、心、肺、肝、肾等器官在免疫微环境、代谢需求及再生能力方面存在显著差异，决定了巨噬细胞极化调控模式的多样性。通过跨器官对比研究，明确共性调控轴与器官特异性通路，将为精准、分器官的靶向干预策略提供理论依据。此外，靶向巨噬细胞的多层级治疗策略仍具有广阔的发展空间。未来可进一步探索小分子药物、工程化递送系统、胞外囊泡及细胞疗法等不同干预手段的协同应用，结合器官特异性和疾病阶段特征，实现对巨噬细胞功能的精细调控，以最大化组织保护与再生效果。

总体而言，从“抑制炎症”向“重塑免疫微环境与促进功能性再生”转变，是缺血再灌注损伤研究的重要发展趋势。深入解析巨噬细胞在不同器官缺血再灌注损伤中的调控网络，并推动基础机制研究与临床转化的有机结合，将为突破当前缺血再灌注损伤治疗瓶颈提供新的理论基础和实践路径。

利益冲突声明　所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明　陈元明：撰写论文；武子硕：文献调研与整理；徐　骁：设计论文框架；鲁　迪：设计论文框架、审核论文。

参 考 文 献

[1] ELTZSCHIG H K, ECKLE T. Ischemia and reperfusion: from mechanism to translation[J]. Nature medicine, 2011, 17(11): 1391-1401.

[2] HIRAO H, NAKAMURA K, KUPIEC-WEGLINSKI J W. Liver ischaemia-reperfusion injury: a new understanding of the role of innate immunity[J]. Nature reviews gastroenterology & hepatology, 2022, 19(4): 239-256.

[3] GONSALEZ S R, CORTÊS A L, DA SILVA R C, et al. Acute kidney injury overview: from basic findings to new prevention and therapy strategies[J]. Pharmacology & therapeutics, 2019, 200: 1-12.

[4] ZHU M M, LI Y W, XU Q, et al. Acute myocardial infarction: molecular pathogenesis, diagnosis, and clinical management[J]. MedComm, 2025, 6(10): e70418.

[5] ELIAS-MIRÓ M, JIMÉNEZ-CASTRO M B, RODÉS J, et al. Current knowledge on oxidative stress in hepatic ischemia/reperfusion[J]. Free radical research, 2013, 47(8): 555-568.

[6] CHEN G R, HU X, HUANG Y C, et al. Role of the immune system in liver transplantation and its implications for therapeutic interventions[J]. MedComm, 2023, 4(6): e444.

[7] Bhogal R H, Sutaria R, Afford S C. Hepatic liver ischemia/reperfusion injury: processes in inflammatory networks-a review [J]. Liver transplantation, 2011, 17(1): 95.

[8] ZUO W J, SUN R H, JI Z J, et al. Macrophage-driven cardiac inflammation and healing: insights from homeostasis and myocardial infarction [J]. Cellular & molecular biology letters, 2023, 28(1): 81.

[9] HUEN S C, CANTLEY L G. Macrophages in renal injury and repair[J]. Annual review of physiology, 2017, 79: 449-469.

[10] WANG H, XI Z F, DENG L, et al. Macrophage polarization and liver ischemia-reperfusion injury [J]. International journal of medical sciences, 2021, 18(5): 1104-1113.

[11] SICA A, MANTOVANI A. Macrophage plasticity and polarization: *in vivo* veritas[J]. Journal of clinical investigation, 2012, 122(3): 787-795.

[12] SHAPOURI-MOGHADDAM A, MOHAMMADIAN S, VAZINI H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease[J]. Journal of cellular physiology, 2018, 233(9): 6425-6440.

[13] ZHANG H W, LI Z N, LI W. M2 macrophages serve as critical executor of innate immunity in chronic allograft rejection[J]. Frontiers in immunology, 2021, 12: 648539.

[14] DE OLIVEIRA T H C, MARQUES P E, PROOST P, et al. Neutrophils: a cornerstone of liver ischemia and reperfusion injury [J]. Laboratory investigation, 2018, 98(1): 51-62.

[15] BISWAS S K, CHITTEZHATH M, SHALOVA I N, et al. Macrophage polarization and plasticity in health and disease[J]. Immunologic research, 2012, 53(1): 11-24.

[16] BASHIR S, SHARMA Y, ELAHI A, et al. Macrophage polarization: the link between inflammation and related diseases[J]. Inflammation research, 2016, 65(1): 874.

[17] HU Q N, WOOD C R, CIMEN S, et al. Mitochondrial damage-associated molecular patterns (MTDs) are released during hepatic ischemia reperfusion and induce inflammatory responses[J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0140105.

[18] HIRAO H, DERY K J, KAGEYAMA S, et al. Heme Oxygenase-1 in liver transplant ischemia-reperfusion injury: from bench-to-bedside[J]. Free radical biology and medicine, 2020, 157: 75-82.

[19] ZHUANG L F, ZONG X, YANG Q, et al. Interleukin-34-NF-κB signaling aggravates myocardial ischemic/reperfusion injury by facilitating macrophage recruitment and polarization[J]. eBioMedicine, 2023, 95: 104744.

[20] ZHUANG Q G, LI M Y, HU D S, et al. Recent advances in potential targets for myocardial ischemia reperfusion injury: role of macrophages [J]. Molecular immunology, 2024, 169: 1-9.

[21] XU X S, LIU T, CHEN Y J, et al. MSR1-dependent efferocytosis improved ischemia-reperfusion injury following aged-donor liver transplantation in mice by regulating the pro-resolving polarisation of macrophages [J]. Experimental cell research, 2024, 442(1): 114212.

[22] LI Z, WEINMAN S. Regulation of hepatic inflammation via macrophage cell death[J]. Seminars in liver disease, 2018, 38(4): 340-350.

[23] MYERS K V, AMEND S R, PIENTA K J. Targeting Tyro3, Axl and MerTK (TAM receptors): implications for macrophages in the tumor microenvironment [J]. Molecular cancer, 2019, 18(1): 94.

[24] LANTZ C, BECKER A, DEBERGE M, et al. Early-age efferocytosis directs macrophage arachidonic acid metabolism for tissue regeneration[J]. Immunity, 2025, 58(2): 344-361. e7.

[25] MARYAM B, SMITH M E, MILLER S J, et al. Macrophage ontogeny, phenotype, and function in ischemia reperfusion-induced injury and repair [J]. Kidney360, 2024, 5(3): 459-470.

[26] SHIN N S, MARLIER A, XU L Y, et al. Arginase-1 is required for macrophage-mediated renal tubule regeneration[J]. Journal of the American society of nephrology, 2022, 33(6): 1077-1086.

[27] FRANGOGIANNIS N G. TGF-β as a therapeutic target in the infarcted and failing heart: cellular mechanisms, challenges, and opportunities [J]. Expert opinion on therapeutic targets, 2024, 28(1-2): 45-56.

[28] YAN L F, WANG J, CAI X, et al. Macrophage plasticity: signaling pathways, tissue repair, and regeneration[J]. MedComm, 2024, 5(8): e658.

[29] ONYISHI C U, DESANTI G E, WILKINSON A L, et al. Toll-like receptor 4 and macrophage scavenger receptor 1 crosstalk regulates phagocytosis of a fungal pathogen[J]. Nature communications, 2023, 14: 4895.

[30] LIU L Y, STOKES J V, TAN W, et al. An optimized flow cytometry panel for classifying macrophage polar-

ization[J]. Journal of immunological methods, 2022, 511:113378.

[31] LUO L H, WANG S J, HU Y L, et al. Precisely regulating M2 subtype macrophages for renal fibrosis resolution[J]. ACS nano, 2023, 17(22):22508-22526.

[32] KISELEVA V, VISHNYAKOVA P, ELCHANINOV A, et al. Biochemical and molecular inducers and modulators of M2 macrophage polarization in clinical perspective[J]. International immunopharmacology, 2023, 122: 110583.

[33] CUI Y, CHEN C, TANG Z Q, et al. TREM2 deficiency aggravates renal injury by promoting macrophage apoptosis and polarization via the JAK-STAT pathway in mice[J]. Cell death & disease, 2024, 15(6):401.

[34] ZHANG Y A, LI F W, DONG Y X, et al. PPAR-γ regulates the polarization of M2 macrophages to improve the microenvironment for autologous fat grafting[J]. The FASEB journal, 2024, 38(8):e23613.

[35] NYLUND P, NIKKARINEN A, EK S, et al. Empowering macrophages: the cancer fighters within the tumour microenvironment in mantle cell lymphoma[J]. Frontiers in immunology, 2024, 15:1373269.

[36] DUSSOLD C, ZILINGER K, TURUNEN J, et al. Modulation of macrophage metabolism as an emerging immunotherapy strategy for cancer[J]. Journal of clinical investigation, 2024, 134(2):e175445.

[37] TIAN S N, TAN S Y, FAN M J, et al. Hypoxic environment of wounds and photosynthesis-based oxygen therapy[J]. Burns & trauma, 2024, 12:tkae012.

[38] DO NASCIMENTO J X Jr, SOLA-PENNA M, ZANCAN P. Clotrimazole reverses macrophage M2 polarization by disrupting the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Biochemical and biophysical research communications, 2024, 696:149455.

[39] GONG S Y, ZHAI M, SHI J Y, et al. TREM2 macrophage promotes cardiac repair in myocardial infarction by reprogramming metabolism via SLC25A53[J]. Cell death & differentiation, 2024, 31(2):239-253.

[40] LI L, JIANG W F, YU B J, et al. Quercetin improves cerebral ischemia/reperfusion injury by promoting microglia/macrophages M2 polarization via regulating PI3K/Akt/NF-κB signaling pathway[J]. Biomedicine & pharmacotherapy, 2023, 168:115653.

[41] LI H J, LI D Q, ZHANG Y L, et al. Modulation of gut microbiota alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by inhibiting M1 polarization of microglia[J]. Frontiers in pharmacology, 2023, 14:1123387.

[42] CHEN X X, TANG J, SHUAI W Z, et al. Macrophage polarization and its role in the pathogenesis of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome[J]. Inflammation research, 2020, 69(9):883-895.

[43] LI T, ZENG H S, XIAN W J, et al. Maresin1 alleviates liver ischemia/reperfusion injury by reducing liver macrophage pyroptosis[J]. Journal of translational medicine, 2023, 21(1):472.

[44] WANG Y, ZHANG M H, BI R, et al. ACSL4 deficiency confers protection against ferroptosis-mediated acute kidney injury[J]. Redox biology, 2022, 51:102262.

[45] DU H, YOU X T, ZHANG J H, et al. CAR macrophages engineered *in vivo* for attenuating myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Circulation research, 2025, 137(6): 846-859.

[46] LUO Q, LI Z B, SUN W, et al. Myocardia-injected synergistically anti-apoptotic and anti-inflammatory poly(amino acid) hydrogel relieves ischemia-reperfusion injury[J]. Advanced materials, 2025, 37(11):2420171.

[47] BLONDEEL J, GILBO N, DE BONDT S, et al. Stem cell derived extracellular vesicles to alleviate ischemia-reperfusion injury of transplantable organs. a systematic review[J]. Stem cell reviews and reports, 2023, 19(7): 2225-2250.

[48] NØRGÅRD M Ø, SVENNINGSEN P. Acute kidney injury by ischemia/reperfusion and extracellular vesicles[J]. International journal of molecular sciences, 2023, 24(20):15312.

[49] SALYBEKOV A A, OKAMURA S, OHTAKE T, et al. Extracellular vesicle transplantation is beneficial for acute kidney injury[J]. Cells, 2024, 13(16):1335.

[50] YANG X Y, CHEN H, SHEN W, et al. FGF21 modulates immunometabolic homeostasis via the ALOX15/15-HETE axis in early liver graft injury[J]. Nature communications, 2024, 15:8578.

[51] WANG Y, CHEN Z, LUO J, et al. Salidroside postconditioning attenuates ferroptosis-mediated lung ischemia-reperfusion injury by activating the Nrf2/SLC7A11 signaling axis[J]. International immunopharmacology, 2023, 115:109731.

[52] YANG Y, XU L, ATKINS C, et al. Novel IL-4/HB-EGF-dependent crosstalk between eosinophils and macrophages controls liver regeneration after ischaemia and reperfusion injury[J]. Gut, 2024, 73(9):1543-1553.

（责任编辑：李晓炜）