

·综述·

# 巨噬细胞在周围神经损伤中的作用研究进展

黄善敏<sup>1,2</sup>,许林杰<sup>2</sup>,谢翠梅<sup>2</sup>,钱长晖<sup>2</sup>

**摘要** 周围神经损伤是临床常见的损伤,影响患者的生活质量,严重者会导致永久性残疾,因此深入研究神经损伤的修复具有重要现实意义。许多研究表明巨噬细胞在周围神经损伤与修复中扮演重要的角色。本文主要从巨噬细胞的迁移、吞噬、极化和分泌功能以及其对血管生成和施万细胞活性影响的角度出发,阐述其在周围神经损伤与修复中发挥的调控作用。

**关键词** 巨噬细胞;周围神经损伤;综述

**中图分类号** R741;R741.02;R745 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20230354

**本文引用格式:** 黄善敏,许林杰,谢翠梅,钱长晖.巨噬细胞在周围神经损伤中的作用研究进展[J].神经损伤与功能重建,2023,18(10): 597-600.

**Progress in the Study of the Role of Macrophages in Peripheral Nerve Injury** HUANG Shanmin<sup>1,2</sup>, XU Linjie<sup>2</sup>, XIE Cuimei<sup>2</sup>, QIAN Changhui<sup>2</sup>. 1. Institute of Integrated Chinese and Western Medicine, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China; 2. College of Integrated Chinese and Western Medicine, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China

**Abstract** Peripheral nerve injury (PNI) is a common clinical injury that affects patients' quality of life and can result in permanent disability in severe cases. Therefore, it is important to deeply study the repair of nerve injuries. Many studies have shown that macrophages play an important role in PNI and repair. This review mainly discusses the regulatory role of macrophages in PNI and repair from the perspectives of macrophage migration, phagocytosis, polarization, secretion function, and its effects on angiogenesis and Schwann cell activity.

**Keywords** macrophages; peripheral nerve injury; review

周围神经损伤主要是由于压迫、牵拉、缺血等原因造成,通常表现为运动、感觉功能障碍,常伴随神经性疼痛,影响患者的生活质量。临幊上常用的治疗方法包括神经缝合术、生物刺激和物理刺激等<sup>[1]</sup>,但疗效并不理想。周围神经损伤修复仍然是需要攻克的医学难题。近来,巨噬细胞在周围神经损伤修复中的调控作用受到关注。当周围神经损伤或修复时,巨噬细胞能够迁移至损伤区域、吞噬髓鞘碎片,并活化成为不同亚型,分泌促炎、抗炎等细胞因子,诱导血管生成,影响施万细胞活性,积极参与损伤修复进程<sup>[2,3]</sup>。本文收集了近5年的相关研究文献,对巨噬细胞在周围神经系统中的分布以及在神经损伤后的迁移、吞噬、极化和分泌等功能变化及其对血管生成和施万细胞活性影响等方面进行综述。

## 1 巨噬细胞在周围神经系统中扮演重要作用

巨噬细胞发育于胚胎和成人骨髓来源细胞,在体内广泛分布,是造血系统中最具可塑性和功能多样性的细胞群体,在机体的发育以及内环境的平衡中发挥重要作用。巨噬细胞广泛存在于神经系统、肺、肝等部位,在维持机体稳态、修复伤口、组织再生中起着关键作用<sup>[4,5]</sup>。在周围神经系统中,巨噬细胞可以划分为常驻巨噬细胞和浸润性巨噬细胞,常驻巨噬细胞在神经系统中稳定存在,浸润性巨噬细胞

会在周围神经损伤后被趋化因子吸引进入损伤区域和远端神经节段<sup>[6]</sup>。周围神经系统在遭受损伤后,按严重程度可分为神经失用、轴突断裂、神经断裂3种类型<sup>[7]</sup>。轴突断裂时损伤部位远端残端的轴突需要被清除才能促进轴突再生,巨噬细胞通过吞噬此类轴突碎片及髓鞘、并分泌细胞因子和生长因子参与轴突再生的进程<sup>[8,9]</sup>。神经断裂的神经残端之间间隙较大,修复困难,巨噬细胞能够在安装的移植物和神经引导导管修复受损神经时发挥有利作用。有研究表明在人工修复受损神经时,巨噬细胞募集而且向M2型转化显著增强了周围神经再生的能力<sup>[10,11]</sup>。

## 2 巨噬细胞在神经损伤、修复和神经再生中的作用

周围神经损伤后的神经修复再生和功能恢复受损伤区域微环境的变化影响。华勒变性继发于神经损伤,是轴突自主远端变性的过程,在此过程中会产生大量的轴突碎片和髓鞘并引起炎症反应,需要适当清除髓鞘碎片才能促进损伤神经修复、再生<sup>[12,13]</sup>。周围神经系统中的巨噬细胞是控制这一过程的关键细胞之一,它们会迅速响应、激活并聚集至损伤神经处,吞噬碎片和崩解的髓鞘,为神经再生创造条件<sup>[14,15]</sup>。有文献表明在华勒变性期间,浸润性的巨噬细胞主要负责髓鞘剥离和清除,常驻的巨噬细胞则主要参与轴突再生<sup>[16]</sup>。巨噬细胞参与神经再生主要

### 作者单位

1. 福建中医药大学中西医结合研究院  
福州 350122  
2. 福建中医药大学中西医结合学院  
福州 350122

### 基金项目

国家自然科学基金项目(No. 81873167);  
福建省自然科学基金(No. 2023J01147)

### 收稿日期

2023-05-16

### 通讯作者

钱长晖  
chanqian168@163.com

有以下几个方面：在神经损伤初期，主要以M1型巨噬细胞为主，促炎反应占主导；在神经损伤中后期，逐渐被M2型巨噬细胞取代，通过分泌细胞因子，抑制炎症反应，促进神经再生；另外，巨噬细胞可以促进血管生成，修复神经损伤后的血-神经屏障，并且还可以作用于施万细胞，为轴突再生提供更有利的环境<sup>[17,18]</sup>。由此可见，这些过程都与巨噬细胞的迁移、吞噬、分化等活性密不可分。因此，本文着重从巨噬细胞活性改变以及其对血管生成和施万细胞的影响来探讨其在周围神经损伤、修复中的作用。

### 3 周围神经损伤后巨噬细胞应答情况

周围神经损伤后，巨噬细胞会募集到神经损伤区域，吞噬轴突碎片和演变髓鞘成分。巨噬细胞能极化成为不同表型，分泌相关的促炎、抗炎细胞因子参与周围神经损伤或修复的进程。

#### 3.1 巨噬细胞的迁移

巨噬细胞迁移是一种功能性免疫反应，在炎症疾病的发生和发展过程中发挥着重要作用。湿润性巨噬细胞募集迁移至炎症部位，清除损伤神经残留的髓鞘碎片，有利于神经再生微环境的改善。Qiao P<sup>[19]</sup>认为抑制巨噬细胞的增殖和迁移能够减缓神经再生。Xu J<sup>[20]</sup>同样认为巨噬细胞迁移、吞噬功能的减弱影响华勒变性进程，从而阻碍坐骨神经再生。但并非巨噬细胞迁移活动都是有利于神经损伤修复。湿润性巨噬细胞的迁移进入有可能造成更多的促炎因子被释放，从而刺激局部微环境，进一步引起组织的破坏。巨噬细胞还可通过释放促炎致痛介质，加剧神经性疼痛。有研究表明巨噬细胞向背根神经节的迁移湿润减少后会导致局部区域的促炎因子白细胞介素-6(interleukin, IL-6)水平降低，从而使神经性机械性疼痛减轻，提示巨噬细胞迁移会促进周围神经损伤后的神经性疼痛<sup>[21]</sup>。另外，有研究发现调控巨噬细胞的骨架重塑和迁移，如信号脂质受体G2A的缺失能够减少迁移至受损部位的巨噬细胞数量，减弱其介导的外周敏化程度，从而减轻急性神经损伤引起的周围神经性疼痛的超敏反应<sup>[22]</sup>。

#### 3.2 巨噬细胞的吞噬

巨噬细胞具有强大的吞噬能力，能够有效、快速地清除异物或坏死组织等。周围神经损伤后，残留的髓鞘碎片会抑制轴突生长，巨噬细胞清除碎片是神经修复的关键环节。有文献研究表示抑制巨噬细胞的吞噬作用会阻碍体内髓鞘碎片的清除，不利于神经损伤的功能修复；另外，促红细胞生成素、Sirtuin 6在周围神经损伤中的作用机制是它们能够促进M2型巨噬细胞极化，加强吞噬施万细胞和髓鞘碎片的能力，促进抗炎作用从而改善神经功能<sup>[23-25]</sup>。但有研究认为巨噬细胞的吞噬作用可能参与了神经性疼痛的进程，如巨噬细胞吞噬作用的持续存在会增加功能障碍、慢性炎症和慢性疼痛的发生率<sup>[26]</sup>。同样，Kozlowski M<sup>[27]</sup>认为治疗神经性疼痛的镇痛药物、抗惊厥药物发挥作用的原因之一是调节免疫活性，减弱巨噬细胞的吞噬作用、减少促炎因子的释放。

#### 3.3 巨噬细胞的极化

巨噬细胞极化对周围神经损伤修复起到重要作用。M1型巨噬细胞能够分泌IL-6、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor, TNF-α)、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)等多种成分；M2型巨噬细胞分为M2a、M2b、M2c、M2d等亚型，能够分泌IL-4、IL-10、转化生长因子-β(transforming growth factor, TGF-β)以及血管内皮生长因子等多种细胞因子<sup>[28-30]</sup>。通常认为M1型巨噬细胞在损伤前期较为活跃，参与华勒变性等进程，M2型巨噬细胞更多地参与神经损伤修复和再生进程。研究表明M1型和M2型巨噬细胞的极化调控与过氧化物酶体增殖物激活受体、丝裂原活化蛋白激酶、核因子激活的B细胞的κ-轻链增强、肌细胞增强因子2C、长非编码RNA(lncRNA)-MM2P等分子因素相关<sup>[31,32]</sup>。

#### 3.4 巨噬细胞的分泌

周围神经损伤后，巨噬细胞被激活并迁移至损伤部位，M1和M2型巨噬细胞能够分泌促炎或抗炎的细胞因子参与神经损伤修复进程。在周围神经损伤时，慢性持续性炎症会加重神经损伤后的功能障碍，这与M1型巨噬细胞释放的促炎因子密不可分<sup>[33]</sup>。M1型巨噬细胞通过高表达TNF-α、IL-6、IL-1β等促炎细胞因子参与周围神经损伤后的神经炎症和疼痛的发生发展<sup>[34]</sup>。TNF-α能够为自然杀伤细胞、T细胞和B细胞等细胞类型提供信号，促进免疫介导的神经损伤，造成炎症性神经病变<sup>[35]</sup>。研究表明降低M1型巨噬细胞释放的TNF-α、IL-6、IL-1β等促炎细胞因子有助于减缓炎症反应，如富血小板生长因子、热休克蛋白能够抑制M1型巨噬细胞活化，减少促炎因子释放，从而减弱炎症反应和促进神经再生<sup>[36,37]</sup>。有研究发现IL-17F为一种炎症细胞因子，能增强巨噬细胞中一氧化氮合酶2、IL-1b和IL-6促炎因子的表达，诱导巨噬细胞向M1型极化，从而抑制神经再生<sup>[38]</sup>。

M2型巨噬细胞通常被认为有利于周围神经损伤的修复。M2型巨噬细胞的极化驱动过程与炎症的消退密切相关。M2型巨噬细胞通过高表达IL-10、TGF-β等抗炎细胞因子减轻炎症<sup>[39,40]</sup>。研究表明维生素B增强M2型巨噬细胞分泌抗炎细胞因子的能力，减轻神经损伤引起的炎症反应，并促进神经修复<sup>[41]</sup>。周围神经损伤后，若M1型巨噬细胞诱导极化成为M2型巨噬细胞，能够分泌更多对神经具有保护作用的TGF-β，抑制神经炎症微环境，从而促进神经再生<sup>[42]</sup>。IL-4是介导周围神经再生的关键细胞因子，在神经系统内，M2型巨噬细胞能够被IL-4募集至受损部位发挥作用，积累于受损部位的M2型巨噬细胞也能够提高IL-4的表达水平，进一步促进轴突再生和伤后恢复<sup>[43]</sup>。

### 4 周围神经损伤后巨噬细胞对血管生成和施万细胞的影响

周围神经损伤后，局部缺氧和继发于炎症的组织坏死阻碍神经的修复和再生。其中，巨噬细胞响应缺氧反应诱导血管生成提供营养物质、并促进施万细胞迁移和增殖以清除坏死组织的能力对周围神经系统损伤修复和再生具有重要意义。

#### 4.1 巨噬细胞对血管生成的影响

巨噬细胞在发育、稳态、组织修复和疾病中起调节作用，在

周围神经损伤后,为神经提供营养、氧气和清除废物的血管系统受损,促进损伤部位的血管生成是受损神经再生的另一关键因素,新生成的血管在轴突再生中起积极作用。血管生成为神经损伤修复提供营养支持,有助于长距离周围神经缺损恢复,是周围神经修复的潜在治疗靶点,其中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF-A)是外周轴突生长所必需的血管生成因子,而巨噬细胞则是VEGF-A的重要来源。有研究表明,在神经损伤和修复中,血源性巨噬细胞的募集、巨噬细胞衍生的VEGF-A能够启动血管生成并增加血管通透性,促进内皮细胞的增殖、迁移来增强血运重建的能力,这对于神经损伤后的运动恢复和轴突再生至关重要<sup>[44,45]</sup>。除此之外,巨噬细胞还能够上调内皮细胞与萌芽血管生成有关的基因,以及在工程血管重塑和与宿主脉管系统吻合中发挥积极作用<sup>[46]</sup>。

#### 4.2 巨噬细胞对施万细胞的迁移和增殖的影响

周围神经内的施万细胞具有显著的再生潜力,是华勒变性中的关键细胞之一,它能够支持神经元存活,促进轴突再生,激活局部间充质干细胞,并与其它细胞类型相互作用从而促进损伤后修复,其中包括了巨噬细胞与施万细胞间的相互作用。有文献研究表明,巨噬细胞分泌的生长停滞特异性蛋白6(Gas6)、以及极化为M2表型后都能够促进施万细胞的迁移、增殖、成熟和髓鞘再生以及轴突延伸<sup>[47,48]</sup>。神经损伤后,巨噬细胞通常比施万细胞更早渗入损伤区域,构建再生轨道,它通过上调轴突引导分子Plexin-B2控制神经桥中的细胞外基质,为神经残端的施万细胞定向迁移提供适当的底物<sup>[49]</sup>。另外,神经桥内的轴突延伸具有方向性,巨噬细胞衍生的狭缝引导配体3(Slit3)可以与再生轴突上的Robo1相互作用,调节施万细胞在神经桥内的迁移,维持正常的迁移方向以帮助修复神经损伤<sup>[50]</sup>。

### 5 展望

目前,周围神经损伤修复机制是医学研究的热点。巨噬细胞作为机体重要的免疫细胞,在周围神经损伤、修复再生过程中发挥着重要作用。巨噬细胞的迁移、吞噬、分化和分泌等活性改变为治疗周围神经损伤提供了新的视角,其对损伤神经后的血管生成、以及施万细胞的增殖、迁移功能影响也值得重视,见图1。未来仍需深入研究巨噬细胞在周围神经损伤修复过程中的作用机制,为临床运用基于巨噬细胞的免疫疗法治疗周围神经损伤提供一定的理论依据。

### 参考文献

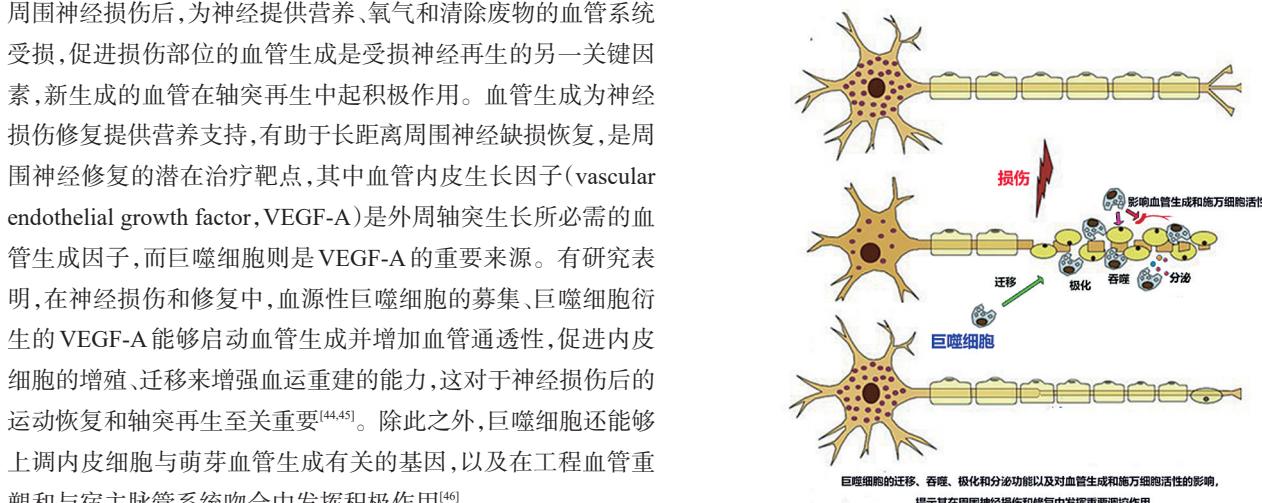


图1 巨噬细胞在周围神经损伤、修复再生过程中的调控作用

- [5] Sreejit G, Fleetwood AJ, Murphy AJ, et al. Origins and diversity of macrophages in health and disease[J]. *Clin Transl Immunology*, 2020, 9(12): e1222.
- [6] Zigmond RE, Echevarria FD. Macrophage biology in the peripheral nervous system after injury[J]. *Prog Neurobiol*, 2019, 173:102-173:121.
- [7] Raza C, Riaz HA, Anjum R, et al. Repair strategies for injured peripheral nerve: Review[J]. *Life Sci*, 2020, 243: 117308.
- [8] Jha MK, Passero JV, Rawat A, et al. Macrophage monocarboxylate transporter 1 promotes peripheral nerve regeneration after injury in mice [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(21): e141964.
- [9] Kalinski AL, Yoon C, Huffman LD, et al. Analysis of the immune response to sciatic nerve injury identifies efferocytosis as a key mechanism of nerve debridement[J]. *Elife*, 2020, 9: e60223.
- [10] Fang Y, Wang C, Liu Z, et al. 3D printed conductive multiscale nerve guidance conduit with hierarchical fibers for peripheral nerve regeneration [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(12): e2205744.
- [11] Dong X, Wu P, Yan L, et al. Oriented nanofibrous P(MMD-co-LA)/Deferoxamine nerve scaffold facilitates peripheral nerve regeneration by regulating macrophage phenotype and revascularization[J]. *Biomaterials*, 2022, 280: 121288.
- [12] Zhang K, Jiang M, Fang Y. The drama of wallerian degeneration: the cast, crew, and script[J]. *Annu Rev Genet*, 2021, 55: 93-113.
- [13] Llobet Rosell A, Neukomm LJ. Axon death signalling in Wallerian degeneration among species and in disease[J]. *Open Biol*, 2019, 9(8): 190118.
- [14] Forese MG, Pellegatta M, Canevazzi P, et al. Prostaglandin D2 synthase modulates macrophage activity and accumulation in injured peripheral nerves[J]. *Glia*, 2020, 68(1): 95-110.
- [15] Hsu AY, Hsieh ST. Role of Dectin-1 in peripheral nerve injury[J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 810647.
- [16] Boissonnas A, Louboutin F, Laviron M, et al. Imaging resident and recruited macrophage contribution to Wallerian degeneration[J]. *J Exp Med*, 2020, 217(11): e20200471.
- [17] Tomlinson JE, Žygelytė E, Grenier JK, et al. Temporal changes in macrophage phenotype after peripheral nerve injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 185.
- [18] Quan Q, Hong L, Wang Y, et al. Hybrid material mimics a hypoxic environment to promote regeneration of peripheral nerves[J]. *Biomaterials*, 2021, 277: 121068.
- [19] Qiao P, Zhu J, Lu X, et al. miR-140-3p suppresses the proliferation and migration of macrophages[J]. *Genet Mol Biol*, 2022, 45(2): e20210160.
- [20] Xu J, Wen J, Fu L, et al. Macrophage-specific RhoA knockout delays Wallerian degeneration after peripheral nerve injury in mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 234.
- [21] Bravo-Caparrós I, Ruiz-Cantero MC, Perazzoli G, et al. Sigma-1 receptors control neuropathic pain and macrophage infiltration into the

- dorsal root ganglion after peripheral nerve injury[J]. *Faseb J*, 2020, 34(4): 5951-5966.
- [22] Osthuus T, Zimmer B, Rimola V, et al. The Lipid Receptor G2A (GPR132) mediates macrophage migration in nerve injury-induced neuropathic pain[J]. *Cells*, 2020, 9(7): 1740.
- [23] Govindappa PK, Elfar JC. Erythropoietin promotes M2 macrophage phagocytosis of Schwann cells in peripheral nerve injury[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(3): 245.
- [24] Zou Y, Zhang J, Xu J, et al. SIRT6 inhibition delays peripheral nerve recovery by suppressing migration, phagocytosis and M2-polarization of macrophages[J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1): 210.
- [25] Elberg G, Liraz-Zaltsman S, Reichert F, et al. Deletion of SIRP  $\alpha$  (signal regulatory protein- $\alpha$ ) promotes phagocytic clearance of myelin debris in Wallerian degeneration, axon regeneration, and recovery from nerve injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1).
- [26] Rau J, Weise L, Moore R, et al. Intrathecal minocycline does not block the adverse effects of repeated, intravenous morphine administration on recovery of function after SCI[J]. *Exp Neurol*, 2023, 359: 114255.
- [27] Kozlowski M, Nazimek K, Nowak B, et al. Analgesic adjuvants modulate morphine-induced immune effects in mice[J]. *Pharmacol Rep*, 2019, 71(4): 573-582.
- [28] 张少波, 温春虹, 何杰, 等. 巨噬细胞极化分型与创伤修复的研究进展[J]. 东南国防医药, 2018, 20(4): 390-393.
- [29] Shapouri-Moghadam A, Mohammadian S, Vazini H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 6425-6440.
- [30] Viola A, Munari F, Sánchez-Rodríguez R, et al. The metabolic signature of macrophage responses[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1462.
- [31] Wang LX, Zhang SX, Wu HJ, et al. M2b macrophage polarization and its roles in diseases[J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 106(2): 345-358.
- [32] Zhao X, Di Q, Liu H, et al. MEF2C promotes M1 macrophage polarization and Th1 responses[J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(4): 540-553.
- [33] Chen T, Li Y, Ni W, et al. Human neural stem cell-conditioned medium inhibits inflammation in macrophages via Sirt-1 signaling pathway in vitro and promotes sciatic nerve injury recovery in Rats[J]. *Stem Cells Dev*, 2020, 29(16): 1084-1095.
- [34] Kiguchi N, Kobayashi D, Saika F, et al. Pharmacological regulation of neuropathic pain driven by inflammatory macrophages[J]. *Int J Mol Sci*, 2017; 18(11): 2296.
- [35] Wang Y, Guo L, Yin X, et al. Pathogenic TNF- $\alpha$  drives peripheral nerve inflammation in an Aire-deficient model of autoimmunity[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(4): e2114406119.
- [36] Yadav A, Ramasamy TS, Lin SC, et al. Autologous platelet-rich growth factor reduces M1 macrophages and modulates inflammatory microenvironments to promote sciatic nerve regeneration[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(8): 1991.
- [37] Lim EF, Hoghooghi V, Hagen KM, et al. Presence and activation of pro-inflammatory macrophages are associated with CRYAB expression in vitro and after peripheral nerve injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 82.
- [38] Chen F, Liu W, Zhang Q, et al. IL-17F depletion accelerates chitosan conduit guided peripheral nerve regeneration[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2021, 9(1): 125.
- [39] 胡涛涛, 常树森, 魏在荣. 损伤周围神经的微环境中巨噬细胞极化成M2表型可有效促进其再生[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(14): 2285-2290.
- [40] Im DS. Pro-Resolving effect of ginsenosides as an anti-inflammatory mechanism of panax ginseng[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(3): 444.
- [41] Ehmedah A, Nedeljkovic P, Dacic S, et al. Vitamin B complex treatment attenuates local inflammation after peripheral nerve injury[J]. *Molecules*, 2019, 24(24): 4615.
- [42] Ye Z, Wei J, Zhan C, et al. Role of transforming growth factor beta in peripheral nerve regeneration: cellular and molecular mechanisms[J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 917587.
- [43] Pan D, Schellhardt L, Acevedo-Cintron JA, et al. IL-4 expressing cells are recruited to nerve after injury and promote regeneration[J]. *Exp Neurol*, 2022, 347: 113909.
- [44] Lu CY, Santosa KB, Jablonka-Shariff A, et al. Macrophage-derived vascular endothelial growth factor-A is integral to neuromuscular junction reinnervation after nerve injury[J]. *J Neurosci*, 2020, 40(50): 9602-9616.
- [45] Pan D, Acevedo-Cintron JA, Sayanagi J, et al. The CCL2/CCR2 axis is critical to recruiting macrophages into acellular nerve allograft bridging a nerve gap to promote angiogenesis and regeneration[J]. *Exp Neurol*, 2020, 331: 113363.
- [46] Graney PL, Ben-Shaul S, Landau S, et al. Macrophages of diverse phenotypes drive vascularization of engineered tissues[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(18): eaay6391.
- [47] Dong X, Liu S, Yang Y, et al. Aligned microfiber-induced macrophage polarization to guide schwann-cell-enabled peripheral nerve regeneration [J]. *Biomaterials*, 2021, 272: 120767.
- [48] Stratton JA, Holmes A, Rosin NL, et al. Macrophages regulate Schwann cell maturation after nerve injury[J]. *Cell Rep*, 2018, 24(10): 2561-2572.
- [49] Li Y, Kang S, Halawani D, et al. Macrophages facilitate peripheral nerve regeneration by organizing regeneration tracks through Plexin-B2[J]. *Genes Dev*, 2022, 36(3-4): 133-148.
- [50] Dun XP, Parkinson DB. Classic axon guidance molecules control correct nerve bridge tissue formation and precise axon regeneration[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(1): 6-9.

(本文编辑:唐颖馨)