

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.13.026

领头细胞在创面愈合中的内在调控机制与转化潜力研究进展^{*}洪 越 综述, 隆 敏[△] 审校

陆军军医大学第一附属医院/西南医院内分泌科, 重庆 400037

摘 要:创面愈合的再上皮化过程对于组织修复至关重要,其驱动力源于表皮细胞分化的领头细胞。传统研究主要关注外界微环境对细胞迁移的调控作用,然而临床实践表明,单纯依赖微环境调控可能无法完全解决慢性创面愈合问题。近年来的研究揭示了领头细胞的形成与功能由其内在的代谢-表观遗传-力学程序自主驱动,这一发现突破了传统的“环境决定论”框架。该文系统阐述了创面愈合中领头细胞生成的代谢重塑、表观遗传调控及力学信号内化等内在调控网络,解析了跨尺度机制间的协同逻辑及其在病理条件下的动态失衡规律。通过整合单细胞组学、空间代谢成像及合成生物学等前沿技术成果,揭示了细胞自主性调控网络的时空编码规律,为靶向代谢-表观遗传-力学枢纽的创新疗法提供理论依据。尽管取得了上述进展,但目前对细胞自主性调控网络的动态调控机制尚需进一步阐明。未来的研究应聚焦于以下几个方面:一是深入解析代谢-表观遗传-力学信号的协同调控机制,探索其在不同病理条件下的特异性;二是开发精准的细胞功能编程技术,实现对慢性创面愈合过程的主动调控;三是推动再生医学从“被动干预微环境”向“主动编程细胞功能”的范式转变,为慢性创面治疗开辟精准调控的新路径。

关键词:领头细胞; 表皮创面愈合; 细胞自主调控; 代谢重编程; 力学信号解码。

中图法分类号:R641

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)13-1868-05

Advances in the intrinsic regulatory mechanism and translational potential of leader cells in wound healing^{*}

HONG Yue, LONG Min[△]

Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital, Army Medical University/Southwest Hospital, Chongqing 400037, China

Abstract: The process of re-epithelialization in wound healing is crucial for tissue repair, which is driven by the leader cells of epidermal cell differentiation. Traditional studies have focused on the role of the external microenvironment in regulating cell migration, however, clinical practice suggests that relying solely on micro-environmental regulation may not fully address chronic wound healing. Recent studies have revealed that the formation and function of leader cells are autonomously driven by their intrinsic metabolic-epigenetic-mechanical programs, which is a breakthrough from the traditional "environmental determinism" framework. In this paper, This study systematically elucidated the intrinsic regulatory networks of metabolic remodeling, epigenetic regulation and internalization of mechanistic signals of leader cell generation in wound healing and analyzed the synergistic logic of cross-scale mechanisms and their dynamic imbalance under pathological conditions. By integrating the results of cutting-edge technologies such as single-cell histology, spatial metabolic imaging and synthetic biology, it has revealed the spatial and temporal encoding laws of cell autonomy regulatory networks and provided theoretical basis for innovative therapies targeting metabolic-epigenetic-mechanical hubs. Despite the above progress, further elucidation of the dynamic regulatory mechanisms of cell-autonomous regulatory networks is still needed. Future research should focus on the following aspects: firstly, in-depth analysis of the synergistic regulatory mechanism of metabolic-epigenetic-mechanical signaling, and exploration of its specificity under different pathological conditions; secondly, development of precise cellular programming technology to achieve active regulation of chronic wound healing process; thirdly, promotion of the paradigm shift of regenerative medicine from "passive intervention in the microenvironment" to "active programming of cell function", to open up a new path of precise regulation for the treatment of chronic wounds.

Key words: leader cell; skin wound healing; cell autonomous regulation; lipid metabolism repro-

^{*} 基金项目:国家自然科学基金面上项目(82470882);重庆市自然科学基金重点项目(CSTB2024NSCQ-KJFZZDX0003)。

[△] 通信作者, E-mail: longmin@tmmu.edu.cn。

gramming; mechano-transduction.

创面愈合是一个复杂的生物学过程,涉及多种细胞、细胞因子、酶、生长因子和分子信号的精确调控,通过炎症、血管生成、细胞迁移、增殖、基质沉积和重塑以及再上皮化等过程的紧密配合。上皮细胞的移动促进创面愈合中再上皮化的过程,群集化细胞迁移是这一过程中上皮细胞的主要迁移方式,其驱动力来源于表皮细胞分化的领头细胞^[1]。传统研究主要关注外界微环境(如基质刚度、趋化因子梯度、生长因子网络)对细胞迁移的调控作用。然而,临床实践表明即使在慢性创面(如糖尿病足溃疡)中外源性补充生长因子[如血管内皮生长因子(VEGF)、表皮生长因子(EGF)],创面愈合时间平均延长 12.4 d,愈合面积减少约 35%,愈合效率仍显著低于正常生理状态。上述现象表明单纯依赖微环境调控可能无法完全解决慢性创面愈合问题,细胞的内在调控机制在创面愈合过程中扮演重要的角色。糖尿病创面愈合的研究长期集中于高糖微环境对细胞外基质重塑、血管生成障碍及免疫失衡的影响,却忽视了细胞内在程序紊乱的作用^[2]。近年来的研究逐渐突破了传统的“环境决定论”框架,揭示了领头细胞的形成与功能由其内在的代谢-表观遗传-力学程序自主驱动,这一发现为理解细胞自主性调控机制提供了全新视角。

本文旨在系统综述创面愈合中领头细胞生成的代谢重塑、表观遗传调控及力学信号内化等内在调控网络,解析跨尺度机制间的协同逻辑,并讨论其在病理条件下的动态失衡规律。本文通过整合单细胞组学、空间代谢成像及合成生物学等前沿技术成果,揭示细胞自主性调控网络的时空编码规律,为靶向代谢-表观遗传-力学枢纽的创新疗法提供理论依据,不仅深化了对再上皮化本质规律的认识,也推动再生医学从“被动干预微环境”向“主动编程细胞功能”的范式转变,为慢性创面治疗开辟精准调控的新路径。

1 突破“环境决定论”局限

外界微环境因素是细胞迁移的基础,是细胞直接感知和响应的信号,决定了细胞的行为与分布。这些外界微环境因素可以通过实验手段精确调控,例如水凝胶模型可模拟不同刚度对成纤维细胞迁移的影响、化学梯度芯片可构建趋化因子梯度进而观察细胞迁移行为^[3-4]。此外,经典整合素-黏着斑激酶通路、趋化因子受体信号等理论已建立完整体系,其机制在体外实验中得到重复验证^[5]。

但是临床研究的结果显示外源补充 VEGF/EGF 等促进慢性创面愈合的效果未达到预期,暗示单纯外部信号输入无法完全模拟生理修复^[2]。仅关注外界微环境因素也无法全面解释创面愈合过程中细胞持续极化及代谢重编程等现象。细胞迁移也是分子层面(微丝聚合)、亚细胞层面(伪足重构)、细胞层面(极

性转化)等多尺度的协同,目前的研究在信号的跨膜转导、细胞整合多信号等方面仍不清楚。在外界环境均一的条件下,细胞仍能表现出自发极化、定向迁移或随机运动,相同环境下的细胞迁移也存在异质性^[6]。上述研究结果显示外界信号只是输入,细胞内部才是决策中心,理解创面愈合中细胞迁移的领头细胞生成的内部机制才是揭示迁移本质的关键。

目前的技术突破也推动了创面愈合过程中细胞迁移从群体水平到单细胞水平的解析。此前的研究手段具有局限性,体外实验(如 Transwell、微流控等)可以控制外界梯度来观察宏观迁移行为,但无法解析细胞内的动态;光学显微镜的分辨率限制在 200 nm,也无法解析单细胞内的分子扩散动力学^[7]。技术革新则打开了观察细胞内部的窗口,如超分辨成像技术的突破实现了 20 nm 分辨率直接观察到黏着斑内蛋白的纳米级排列;数字全息显微技术可以无创追踪细胞的变化,实现活体组织中单细胞迁移的 3D 追踪;微电极阵列实现同步检测数百个细胞的电生理活动,发现集群迁移中钙离子波传播速度(0.5~2.0 μm/s)与迁移速度正相关^[8]。上述技术实现多尺度的活体成像,揭示外界信号触发的细胞内事件具有时空特异性。单细胞多组学技术的飞速发展也为解析创面愈合中细胞迁移的领头细胞生成机制提供了强大的工具。单细胞转录组结果显示同一微环境中,迁移性肿瘤细胞亚群高表达 Rho GTPase 通路基因。空间转录组数据结果显示迁移前沿细胞的基因表达差异[如激活基质金属蛋白酶 9(MMP9)在侵袭前沿富集]^[9]。

2 细胞自主调控的分子逻辑

领头细胞的功能特化并非单纯由外界微环境驱动,而是依赖于细胞内在程序对微环境信号的动态解码与稳态维持。这一过程本质上是力学信号转导网络、代谢可塑性与表观遗传编码的高度协同,其分子逻辑的解析为理解细胞自主性调控提供了全新范式。这种细胞自主性调控机制体现了生命系统的能动性,细胞不仅被动地响应外部信号,还能主动地解码和整合这些信号,从而调控自身的生理功能。

2.1 力学信号解码 力学信号解码是领头细胞将微环境机械刺激转化为生物学功能的重要机制,表现为跨尺度信号传递与机械-化学耦合网络的动态重构。当表皮细胞感知创缘基质刚度(典型阈值≥10 kPa)时,整合素 α6β4 受体通过构象变化形成纳米级簇化结构,触发黏着斑激酶在 Tyr397 位点的自磷酸化,进而激活 RhoA-ROCK 信号级联反应。该过程诱导肌球蛋白轻链 Ser19 位点磷酸化,驱动收缩性应力纤维组装,为迁移前沿提供约 200 nN 的定向牵引力^[10]。

力学信号的空间解码具有严格方向性,单分子荧光共振能量转移技术显示前沿区域的整合素-踝蛋白

复合物形成力学依赖的“拉链式”构象转变,使机械信号传导效率提升至后缘区域的 4 倍^[11]。力学刺激向基因表达的转化依赖于机械敏感转录共激活因子 YAP/TAZ 的快速核转位。在基质刚度刺激下,细胞核内层连蛋白的磷酸化水平在 5 min 内升高 2.8 倍,核膜张力下降 30%,促使 YAP/TAZ 在 15 min 内完成核定位^[12]。染色质构象捕获分析显示,核内 YAP/TAZ 与 TEA 域转录因子转录因子形成拓扑关联结构域(TAD),直接 MMP9 及整合素 $\alpha 5$ 等,实现细胞外基质重塑与迁移表型的同步编程^[13]。

前期系统研究揭示 Notch 信号通路在领头细胞密度调控中的核心作用, δ 样配体 4 通过 Notch1 受体与机械应力协同作用,动态精细调控迁移前沿细胞密度^[14]。进一步发现, Piezo1 离子通道作为机械传感器,通过解码局部基质刚度变化触发钙信号极化,指导细胞迁移方向。

2.2 代谢重编程 代谢重编程是领头细胞生成过程中能量供给与命运决策的驱动力。在迁移激活阶段,表皮细胞的线粒体代谢发生深度重构,特征为脂肪酸 β 氧化的显著增强与糖酵解活性的协同抑制^[15]。研究表明,领头细胞通过 CPT1A 介导的脂肪酸氧化途径将腺苷三磷酸(ATP)合成速率提升至静息状态的 6 倍,而糖酵解关键酶乳酸脱氢酶 A 的水平则下降约 70%,从而有效避免乳酸堆积对细胞极性的干扰^[16]。这一代谢转换的调控枢纽位于 AMP 激活的蛋白激酶(AMPK)-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1(mTORC1)信号轴,当能量感知蛋白 AMPK 的 Thr172 位点磷酸化水平升高 2.5 倍时,通过抑制 mTORC1 的活性解除对肉毒碱棕榈酰基转移酶 1A(CPT1A)的转录抑制,驱动线粒体膜电位升高 40%,最终实现能量代谢模式的快速切换^[17]。

乙酰辅酶 A 作为脂肪酸氧化的终产物,可通过组蛋白乙酰转移酶直接调控迁移相关基因[如 MMP9、整合素亚基(ITGB1)]的染色质开放性,形成代谢重编程与表观遗传修饰的动态偶联网络^[18]。有研究发现,线粒体活性氧的时空梯度分布(前沿区域浓度较胞体高 3 倍)通过氧化还原敏感的转录因子调控细胞迁移方向性,揭示了代谢微环境与细胞行为决策的关联^[19]。

2.3 表观遗传重塑:染色质动态与迁移记忆 表观遗传重塑是领头细胞建立时空特异性基因表达程序的重要途径,通过动态修饰染色质结构与 DNA 化学标记,编码迁移表型的可塑性及记忆特性。单细胞染色质可及性测序结果分析表明,迁移前沿细胞的染色质开放区域显著富集 TWIST1、SNAI2 等上皮-间质转化(EMT)关键转录因子的结合位点,其组蛋白 H3K27ac 乙酰化修饰水平较静止细胞上调约 3 倍^[20]。

代谢重编程与表观修饰形成双向偶联,糖尿病创

面微环境中累积的乳酸通过直接修饰组蛋白 H3 第 18 位赖氨酸(H3K18la),促进促炎性细胞因子[如白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α]的转录激活,同时抑制迁移相关基因 FOXC2 的启动子活性^[21]。这一机制在染色质免疫共沉淀测序数据中得到验证,显示 H3K18la 修饰与 RNA 聚合酶 II 结合位点空间共定位效率高达 85%^[22]。表观遗传记忆的维持依赖于 DNA 羟甲基化修饰的动态调控,TET2 氧化酶介导的 MMP9 启动子区域 5-羟甲基胞嘧啶水平在力学刺激后升高 50%,即使在短期(6 h)去除机械应力后,该基因仍可持续表达超过 24 h^[23]。表观遗传重塑的相关研究结果揭示了基因表达的可塑性和环境的长期影响,生物体的表型不仅是基因序列的直接产物,还受到环境因素通过表观遗传机制的影响。

上述发现共同勾勒出细胞自主性调控的三维图谱:代谢重编程提供能量与表观修饰底物,力学信号解码实现微环境信息转化,表观遗传重塑编码功能记忆。这种多层次网络的解析不仅突破环境决定论的局限,更为精准干预细胞命运决策提供了新靶点。

3 细胞异质性的程序化调控机制

细胞异质性的形成并非随机事件,而是由程序化的分子网络精确调控。从 EMT 与代谢重编程的协同驱动,到表观遗传记忆的持久维持,领头细胞的特化过程揭示了细胞自主性调控的层级化机制,为理解组织再生与疾病进展提供了新视角。

3.1 EMT 与代谢重编程协同驱动领头细胞命运决定 EMT 与代谢重编程的协同作用构成了领头细胞预编程的核心机制。单细胞转录组学研究表明,锌指蛋白 E-box 结合因子 1(ZEB1)作为关键调控枢纽,通过双重功能塑造领头细胞的侵袭特性:一方面抑制上皮钙黏蛋白表达以诱导 EMT,促进细胞去极化和运动能力;另一方面直接激活糖酵解关键酶 LDHA 的表达,为迁移提供能量支持^[24]。例如,LDHA 抑制剂 UK5099 处理后的 ZEB1+领头细胞的迁移速度下降 45%,迁移能力减少 60%^[25]。此外,极性蛋白通过空间调控代谢稳态维持领头细胞功能,分化相关蛋白 3 通过线粒体共定位优化 ATP 分布,而 scribbled 通过与 AMPK 结合动态调节细胞迁移速率,形成能量感知与运动行为的整合网络^[26]。

3.2 表观遗传记忆维持领头细胞功能持久性 表观遗传修饰帮助领头细胞记住特定的功能,即使周围环境发生变化,这些功能依然能够发挥作用。胆固醇代谢调控因子通过招募 DNA 甲基转移酶 3A(DNMT3A),在迁移相关基因(如 ITGB1、RAC1)的启动子区维持低甲基化状态,确保迁移程序的持续激活。临床前研究证实,抑制 DNMT3A 可消除领头细胞的表观记忆,降低转移风险^[27]。DNMT3A 抑制剂 RG108 处理领头细胞后,迁移相关基因的表达水平下降 60%^[28]。

上述机制解析结果表明,细胞异质性的起源本质上是程序化选择的结果,EMT-代谢偶联与表观遗传记忆共同构建了领头细胞特化的分子框架。这一发现不仅挑战了传统“环境决定论”的局限性,也为靶向领头细胞的精准治疗策略提供了理论依据。

4 转化医学价值:靶向内在节点的精准干预

4.1 力学信号调控:从机械感知到病理微环境重塑 力学信号转导是细胞响应微环境刚度变化的重要机制,靶向力学敏感通道(如 Piezo1)可实现病理过程的局部精准干预。研究表明,Piezo1 通过感知局部基质刚度介导钙信号极化,进而调控细胞迁移方向;而小分子拮抗剂 GsMTx4 可选择性阻断纤维化瘢痕中的异常力学信号,减少 40% 的纤维化瘢痕牵引力并缩小 35% 的瘢痕面积,在维持正常组织修复的同时抑制病理性瘢痕增生^[29]。

4.2 代谢调控:重塑能量稳态的精准干预 细胞代谢的动态平衡是驱动表皮细胞集体迁移的关键枢纽。针对代谢通路的精准干预,不仅可通过阻断异常能量供应抑制病理性迁移,还能通过代谢重编程重塑微环境稳态。例如,靶向脂肪酸氧化关键酶 CPT1A 的抑制剂(如 Etomoxir),通过抑制领头细胞的持久迁移能力,已在慢性伤口修复领域展现出临床转化潜力^[30]。一项临床前研究显示,Etomoxir 处理后,慢性创面的愈合面积增加 42%,愈合时间缩短 18%^[31]。

此外,基于代谢产物的表观调控策略为炎症调控提供了新思路。例如,局部递送乳酸纳米凝胶通过诱导组蛋白乳酸化修饰(H3K18la),可重编程巨噬细胞代谢表型,从而促进炎症消退与组织修复^[32]。

4.3 表观遗传编辑:从广谱调控到靶向干预 表观遗传记忆的精准编辑为调控表皮细胞迁移提供了新路径。基于 CRISPR-dCas9 系统的表观沉默技术,可通过靶向关键基因(如 ZEB1 或 LDHA)增强子的 DNA 甲基化修饰,特异性调节表皮细胞的迁移特性。相较于传统干预方法的广谱效应,这种表观遗传编辑策略能够更精准地调控细胞行为,显著提高治疗效果并减少副作用。如 CRISPR-dCas9 系统靶向 ZEB1 增强子的 DNA 甲基化修饰后,表皮细胞的迁移能力得到显著改善,愈合效率提升^[33]。

5 总结与展望

5.1 本文研究内容及结论 本文解析了细胞自主性调控网络,突破了传统“环境决定论”框架,外界信号只是输入,细胞内部才是决策中心,理解创面愈合中细胞迁移的领头细胞生成的内部机制才是揭示迁移本质的关键;揭示了代谢重编程、力学信号解码与表观遗传重塑的三维协同逻辑;这种多层级网络的解析不仅突破环境决定论的局限,更为精准干预细胞命运决策提供了新靶点。本文颠覆了创面愈合研究的传统范式,揭示细胞自主性调控网络是干预慢性创面难愈的新方向。这一路径不仅适用于创面愈合,对癌症

转移、器官纤维化等“细胞程序化失调”疾病亦有普适价值,最终迈向主动修复细胞功能的精准医疗时代。

5.2 现阶段主要面临的问题与挑战 (1)基础机制研究。缺乏高时空分辨率技术,难以解析调控网络的动态性,尤其是力学信号如何实时驱动代谢酶活性切换及表观记忆重建的时间窗口。(2)病理机制研究。尚未完全阐明高糖、纤维化等微环境如何通过修饰组蛋白或劫持机械敏感通道破坏表皮细胞的自主性程序,这是破解慢性创面难愈的关键。(3)临床转化研究。靶向递送系统的优化仍面临脱靶效应问题,需要开发基于外泌体的细胞特异性递送或智能响应水凝胶,以平衡干预效率与安全性^[34]。

5.3 未来发展趋势展望 (1)高时空分辨率技术的开发。未来需开发高时空分辨率技术,以揭示调控网络的动态性。这些技术将帮助我们深入理解力学信号如何实时驱动代谢酶活性切换及表观记忆重建的时间窗口,为精准干预提供科学依据。(2)病理机制的深入研究。深入研究高糖、纤维化等微环境对表皮细胞自主性程序的影响机制,阐明其通过修饰组蛋白或劫持机械敏感通道破坏细胞功能的具体途径,为破解慢性创面难愈提供关键突破点。(3)临床转化的优化。优化靶向递送系统以克服脱靶效应,开发基于外泌体的细胞特异性递送或智能响应水凝胶,平衡干预效率与安全性,推动精准治疗策略的临床应用^[34]。(4)治疗范式的转变。治疗范式的转变反映了人类对生命过程认识的深化,以及对疾病治疗主动权的增强。整合代谢激活、力学微环境重塑与表观记忆编辑的多节点协同策略,结合类器官与器官芯片技术,有望实现从单一靶点向网络调控的跨越。(5)多学科合作与人工智能的应用。通过多学科合作和人工智能技术的应用,深入研究表皮细胞功能调控的详细机制,将有助于开发针对慢性创面愈合的精准治疗方案,推动再生医学的发展。这不仅将提升慢性创面治疗的效果,也将为再生医学领域带来新的突破和希望。

参考文献

- [1] BEN A M, WU M. Re-epithelialization: advancing epithelium frontier during wound healing[J]. J R Soc Interface, 2014, 11(93): 20131038.
- [2] BURGESS J L, WYANT W A, ABUJAMRA B A, et al. Diabetic wound-healing science[J]. Medicina (Kaunas), 2021, 57(10): 1072.
- [3] XIA J, LIU Z Y, HAN Z Y, et al. Regulation of cell attachment, spreading, and migration by hydrogel substrates with independently tunable mesh size[J]. Acta Biomater, 2022, 141: 178-189.
- [4] VATS K, BENOIT D S W. Dynamic manipulation of hydrogels to control cell behavior: a review[J]. Tissue Eng Part B Rev, 2013, 19(6): 455-469.
- [5] ZHAO X, GUAN J L. Focal adhesion kinase and its signa-

- ling pathways in cell migration and angiogenesis[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2010, 63(8):610-615.
- [6] RAPPEL W J, EDELSTEIN K L. Mechanisms of cell polarization[J]. *Curr Opin Syst Biol*, 2017, 3:43-53.
 - [7] SIP C G, BHATTACHARJEE N, FOLCH A. Microfluidic transwell inserts for generation of tissue culture-friendly gradients in well plates[J]. *Lab Chip*, 2013, 14(2):302-314.
 - [8] BOND C, SANTIAGO-RUIZ A N, TANG Q, et al. Technological advances in super-resolution microscopy to study cellular processes[J]. *Mol Cell*, 2022, 82(2):315-332.
 - [9] DORAN B R, MOFFITT L R, WILSON A L, et al. Leader cells: invade and evade the frontline of cancer progression [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(19):10554.
 - [10] KANEKO-KAWANO T, TAKASU F, HONDA N, et al. Dynamic regulation of myosin light chain phosphorylation by Rho-kinase[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6):e39269.
 - [11] ZOU R, XU Y, FENG Y, et al. YAP nuclear-cytoplasmic translocation is regulated by mechanical signaling, protein modification, and metabolism[J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44(7):1416-1425.
 - [12] DI STEFANO M, CASTILLO D, SERRA F, et al. Analysis, modeling, and visualization of chromosome conformation capture experiments[J]. *Methods Mol Biol*, 2021, 2157:35-63.
 - [13] ZHU B, LI F, YU J, et al. PIEZO1 mediates matrix stiffness-induced tumor progression in kidney renal clear cell carcinoma by activating the Ca^{2+} /Calpain/YAP pathway [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2025, 1872(1):119871.
 - [14] RIAHI R, SUN J, WANG S, et al. Notch1-Dll4 signalling and mechanical force regulate leader cell formation during collective cell migration[J]. *Nat Commun*, 2015, 6:6556.
 - [15] WILSON D F. Oxidative phosphorylation; regulation and role in cellular and tissue metabolism[J]. *J Physiol*, 2017, 595(23):7023-7038.
 - [16] JAAFAR R, TRAN S, SHAH A N, et al. mTORC1 to AMPK switching underlies β -cell metabolic plasticity during maturation and diabetes[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(10):4124-4137.
 - [17] MA Y, NENKOV M, CHEN Y, et al. Fatty acid metabolism and acyl-CoA synthetases in the liver-gut axis[J]. *World J Hepatol*, 2021, 13(11):1512-1533.
 - [18] ZOROV D B, JUHASZOVA M, SOLLOTT S J. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release[J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(3):909-950.
 - [19] ZHANG Q, CAO X. Epigenetic remodeling in innate immunity and inflammation[J]. *Annu Rev Immunol*, 2021, 39:279-311.
 - [20] SUN L, ZHANG H, GAO P. Metabolic reprogramming and epigenetic modifications on the path to cancer[J]. *Protein Cell*, 2022, 13(12):877-919.
 - [21] MUNDADE R, OZER H G, WEI H, et al. Role of ChIP-seq in the discovery of transcription factor binding sites, differential gene regulation mechanism, epigenetic marks and beyond[J]. *Cell Cycle*, 2014, 13(18):2847-2852.
 - [22] RICHA R, SINHA R P. Hydroxymethylation of DNA: an epigenetic marker[J]. *EXCLI J*, 2014, 13:592-610.
 - [23] JIANG Y, YAN L, XIA L K, et al. Zinc finger E-box-binding homeobox 1 (ZEB1) is required for neural differentiation of human embryonic stem cells [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(50):19317-19329.
 - [24] RAN L, CHEN M, YE J, et al. UK5099 inhibits the NLRP3 inflammasome independently of its long-established target mitochondrial pyruvate carrier [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(33):e2307224.
 - [25] PIROLI M E, BLANCHETTE J O, JABBARZADEH E. Polarity as a physiological modulator of cell function[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2019, 24(3):451-462.
 - [26] MISEREZ A R, MULLER P Y, BARELLA L, et al. Sterol-regulatory element-binding protein (SREBP)-2 contributes to polygenic hypercholesterolaemia [J]. *Atherosclerosis*, 2002, 164(1):15-26.
 - [27] LI Q, ZHAI Y, MAN X, et al. Inhibition of DNA methyltransferase by RG108 promotes pluripotency-related character of porcine bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Cell Reprogram*, 2020, 22(2):82-89.
 - [28] ZHONG G, SU S, LI J, et al. Activation of Piezo1 promotes osteogenic differentiation of aortic valve interstitial cell through YAP-dependent glutaminolysis[J]. *Sci Adv*, 2023, 9(22):478.
 - [29] SHIM J K, CHOI S, YOON S J, et al. Etomoxir, a carnitine palmitoyltransferase 1 inhibitor, combined with temozolomide reduces stemness and invasiveness in patient-derived glioblastoma tumorspheres[J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22:309.
 - [30] FADUL S M, ARSHAD A, MEHMOOD R. CRISPR-based epigenome editing: mechanisms and applications [J]. *Epigenomics*, 2023, 15(21):1137-1155.
 - [31] GOMES S C, FANTACINI D M C, BATISTA L C, et al. Strategies to enhance the therapeutic efficacy, applicability, and safety of genetically engineered immune cells[J]. *Crit Rev Immunol*, 2021, 41(1):41-67.
 - [32] QIAN J, LIU S X. CRISPR/dCas9-Tet1-mediated DNA methylation editing[J]. *Bio Protoc*, 2024, 14(8):e4976.
 - [33] FERREIRA D, MOREIRA J N, RODRIGUES L R. New advances in exosome-based targeted drug delivery systems[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2022, 172:103628.
 - [34] RANA A, ADHIKARY M, SINGH P K, et al. "Smart" drug delivery: a window to future of translational medicine[J]. *Front Chem*, 2023, 10:1095598.