

## 巨噬细胞在心肌梗死后的作用

蔡佳玥 胡新央

浙江大学医学院附属第二医院心血管实验室, 杭州 310009

通信作者: 胡新央, Email: hxy0507@zju.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2024.11.031

根据 2017 年至 2020 年美国国家卫生与营养检查调查 (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) 的数据, 20 岁以上成年人心血管疾病 (包括冠心病、心力衰竭、中风和高血压等) 患病率高达 48.6%, 且这一比例随年龄增长而逐步上升<sup>[1]</sup>。心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 作为一种常见的心血管疾病, 由于成人心脏缺乏再生能力, 受损心肌组织往往被成纤维细胞形成的瘢痕组织所替代, 进而可能导致心力衰竭。MI 的病理过程大致分为炎症期和修复期, 在这两个过程中, 免疫细胞均扮演着关键角色<sup>[2]</sup>。在炎症期, 冠状动脉血栓形成或闭塞会导致心肌细胞坏死, 并释放出一系列损伤相关分子模式 (damage associated molecular patterns, DAMPs)。这些 DAMPs 作为信号分子能够吸引大量免疫细胞 (如中性粒细胞、修复性巨噬细胞、B 细胞和 T 细胞等) 聚集到受损区域, 以清除坏死的心肌细胞, 为后续的修复过程创造一个有利于组织再生的免疫微环境。进入修复期后, 修复性巨噬细胞成为主导, 被大量募集至损伤部位, 并促进成纤维细胞向肌成纤维细胞转化, 这是心脏组织修复和重构的重要过程<sup>[2-3]</sup>。在正常情况下, 巨噬细胞对于维持心肌环境的稳定以及调节心脏损伤后的免疫反应至关重要。MI 后, 骨髓和脾脏中的单核细胞会被迅速募集到心脏缺血区域及其边界, 这些单核细胞随后在局部微环境中分化为巨噬细胞, 替代受损的常驻心脏巨噬细胞群。这些新分化的巨噬细胞在清除坏死组织碎片、促进组织修复、抑制炎症反应以及促进血管新生等方面发挥着不可或缺的作用<sup>[4]</sup>。本综述将深入分析巨噬细胞在 MI 中的具体功能及其作用机制, 以期对 MI 的治疗和预防提供新的思路。

### 1 巨噬细胞与炎症因子的相互作用

心肌巨噬细胞是一类具有高度可塑性的异质性细胞群体, 它们能够根据心肌损伤 (如缺血) 后心脏微环境的变化, 作出从促炎 (M1 型) 到修复 (M2 型) 的不同表型激活状态。

MI 发生后, 巨噬细胞不仅负责清除坏死的心肌细胞, 还通过分泌多种炎症因子来影响心肌纤维化的进程。这些炎症因子与巨噬细胞表面的特异性受体相结合, 能够精确调控巨噬细胞的转分化、数量、极化状态以及激活程度, 从而对 MI 后的纤维化产生影响<sup>[5]</sup>。表 1 详细列出了不同炎症因子与巨噬细胞相互作用的具体方式。

炎症因子, 包括白细胞介素及生长因子等, 通过与巨噬细胞表面的受体结合, 影响 MI 的预后。白细胞介素 -5 (interleukin-5, IL-5) 通过 IL-4/STAT6 信号通路促进嗜酸性粒细胞的积累和 CD206<sup>+</sup> 巨噬细胞的极化, 进而有助于 MI 后心功能的恢复<sup>[6]</sup>。IL-7 则通过调节巨噬细胞的浸润和极化过程, 加重心肌缺血 - 再灌注损伤<sup>[7]</sup>。IL-13 作用于巨噬细胞上的白细胞介素 4 受体 (IL-4R), 激活巨噬细胞, 并诱导其高表达白细胞介素 1 受体 2 (interleukin-1 receptor 2, IL-1R2)。IL-1R2 能够与介导炎症的 IL-1R 竞争结合 IL-1, 从而减轻炎症反应并促进心功能的恢复<sup>[8]</sup>。此外, IL-38 具有介导促炎性的 M1 型巨噬细胞向修复性的 M2 型巨噬细胞转化的作用, 从而在心肌缺血 - 再灌注损伤治疗中发挥作用<sup>[9]</sup>。细胞和组织对低氧环境的适应, 会促进缺氧诱导因子 -1 (hypoxia inducible factor 1, HIF-1) 的转录, 这是机体应对缺氧状态的一种重要生理反应。该系列基因参与血管生成、铁代谢、葡萄糖代谢和细胞增殖以及存活。缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor 1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 和缺氧诱导因子 2 $\alpha$  (hypoxia inducible factor 2 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$ ) 通过抑制线粒体活性氧 (mitochondrial reactive oxygen species, mROS) 的生成, 有效抑制巨噬细胞的坏死, 从而保护 MI 后的心功能<sup>[10]</sup>。乳脂球表皮生长因子 8 (milk fat globule-epidermal growth factor, MFG-E8) 通过抑制钙调素依赖性蛋白激酶 II (CaMK II) 的活性, 减少 M1 型巨噬细胞的极化, 并促进 M2 型巨噬细胞的极化, 这一过程有助于促进心脏的修复<sup>[11]</sup>。转化生长因子 - $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ s) 通过 Smad2 和 Smad3 对巨噬细胞功能产生影响。其中,

表 1 不同炎症因子与巨噬细胞的相互作用及其对心肌梗死的影响

炎症因子	与巨噬细胞相关机制	对 MI 的作用
IL-5	促进 CD206 <sup>+</sup> 巨噬细胞极化	促进 MI 后心功能恢复
IL-13	通过竞争性结合 IL-1 受体抑制炎症	促进 MI 后心功能恢复
IL-38	介导 M1 型巨噬细胞向 M2 型转化	促进心肌缺血 - 再灌注损伤后心功能恢复
HIF-1 $\alpha$ /HIF-2 $\alpha$	抑制巨噬细胞坏死	保护 MI 后的心功能
MFG-E8	抑制 MI 后 M1 型巨噬细胞极化, 促进 M2 型巨噬细胞极化	促进心脏修复
TGF- $\beta$ s	刺激巨噬细胞吞噬作用, 促进抗炎巨噬细胞转化	促进心脏修复
IL-37	减轻巨噬细胞浸润引起的组织损伤	改善 MI 后的损伤
CXCR7	抑制巨噬细胞向 M1 型极化	改善 MI 后的损伤
IL-1 $\alpha$	增加巨噬细胞浸润	促进 MI 后纤维化
CTRP1	与 TLR4 结合, 促进 M1 型巨噬细胞活化	抑制 MI 后心功能恢复
IL-34	促进炎症巨噬细胞极化	加重缺血 - 再灌注损伤后的心脏结构改变和心力衰竭
IL-6	促进巨噬细胞对心肌细胞浸润	扩大 MI 后梗死面积, 抑制 MI 后心功能恢复
IL-7	调节巨噬细胞的浸润和极化	加重心肌缺血 - 再灌注损伤

注: MI 为心肌梗死; HIF 为缺氧诱导因子; MFG-E8 为乳脂球表皮生长因子 8; TGF- $\beta$ s 为转化生长因子- $\beta$  家族; CXCR7 为趋化因子受体 7; CTRP1 为 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 1; TLR4 为 Toll 样受体 4

Smad3 能够增强巨噬细胞的吞噬能力, 并促进梗死心脏中抗炎巨噬细胞的转化<sup>[12]</sup>。IL-37 可减轻小鼠 MI 后促炎巨噬细胞浸润引起的组织损伤和胶原沉积<sup>[3]</sup>。此外, 趋化因子受体 7 (C-X-C chemokine receptor type 7, CXCR7) 下调对 MI 后的心脏具有保护作用: CXCR7 通过 ERK1/2 信号调控 M1 极化巨噬细胞功能来影响 MI 后的损伤<sup>[13]</sup>。

部分炎症因子在与巨噬细胞相互作用后, 反而会加剧巨噬细胞的炎症反应, 进而可能导致 MI 后心脏破裂等不良预后。例如, IL-1 $\alpha$  能使巨噬细胞和中性粒细胞在 MI 区域过度浸润。这种聚集现象在 MI 后会进一步加剧炎症反应, 并加速纤维化进程, 对心脏功能造成不利影响<sup>[14]</sup>。类似地, C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 1 (CTRP1) 通过与巨噬细胞上的 Toll 样受体 4 (toll-like receptor4, TLR4) 结合, 不仅加速巨噬细胞向 M1 型活化, 还加剧了 MI 后的心脏重构, 从而抑制了心脏功能的恢复<sup>[15]</sup>。IL-34 通过持续激活核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 信号通路, 上调趋化因子 2 (C-C motif ligand 2, CCL2) 的表达, 进而加速巨噬细胞的浸润和分化。这一过程加剧了缺血 - 再灌注损伤后的心脏结构改变, 并可能引发心力衰竭<sup>[16]</sup>。Hoelt 等<sup>[17]</sup>的研究发现了一类以 Spp1、Fn1 和 Arg1 表达为特征的纤维化巨噬细胞, 称为 Spp1 巨噬细胞。这类细胞在慢性肾脏疾病和心力衰竭患者中数量增多, 会加剧纤维化过程。此外, 免疫反应基因 1 (immune responsive gene 1, IRG1) 通常在机体受到炎症刺激后由巨噬细胞产生。研究人员发现, 在小鼠 MI 模型中, 敲除 IRG1 基因的小鼠, 其心脏 F4/80<sup>+</sup> 巨噬细胞会产生更多的 IL-6, 从而加剧炎症反应, 对心脏修复产生不利影响<sup>[18-19]</sup>。

在 MI 的早期和晚期阶段, 不同表面标志物的巨噬细胞发挥着不同的作用。当炎症巨噬细胞持续被招募、激活、

浸润后, 它们会加剧炎症反应, 这一过程可能导致心室壁变薄, 进而减弱心功能。然而, 某些炎症因子, 如 IL-5、IL-38 和 MFG-E8, 能够促进巨噬细胞向修复性巨噬细胞转化, 这种转化有助于减轻 MI 后的炎症反应, 进而改善心脏重构和心功能。因此, 抑制促炎巨噬细胞极化的炎症因子分泌或促进修复性巨噬细胞极化的炎症因子分泌, 将成为治疗 MI 后纤维化、促进心脏功能恢复的重要手段。

## 2 巨噬细胞与其他细胞的相互作用

在 MI 的病理进程中, 心肌细胞会释放出 DAMPs, 能够招募大量的炎症细胞至心肌损伤部位, 从而触发一系列复杂的炎症反应。在 MI 后, 各类细胞的异质性和它们之间的相互作用对于心脏后续的修复过程起着重要的作用。

### 2.1 嗜碱性粒细胞与巨噬细胞的关系

IL-4 能够增加修复性巨噬细胞的数量, 进而促进心功能的恢复。值得注意的是, 嗜碱性粒细胞在这一过程中也扮演着关键角色。嗜碱性粒细胞的缺失会减少 IL-4 及 IL-13 的产生, 从而可能影响到 MI 的预后。嗜碱性粒细胞过度浸润会导致心肌梗死后疤痕变薄, 在梗死心脏中, 嗜碱性粒细胞的缺失会促进修复性 Ly6C<sup>lo</sup> 巨噬细胞向炎症 Ly6C<sup>hi</sup> 单核细胞转化的增加, 从而抑制心梗后心功能<sup>[20]</sup>。

### 2.2 中性粒细胞与巨噬细胞

中性粒细胞影响着 MI 的发生和发展。在 MI 的早期阶段, 中性粒细胞被招募至受损的心脏部位, 负责清除坏死细胞<sup>[22]</sup>。若小鼠体内的中性粒细胞数量减少或耗竭, 将会导致心功能恶化, 纤维化程度加剧, 最终可能发展成心力衰竭。因此, 中性粒细胞对于 MI 的预后至关重要。一方

面, 中性粒细胞可以吞噬清除坏死细胞; 另一方面, 抗炎性的中性粒细胞可以通过分泌因子来促进修复型巨噬细胞的极化, 并诱导巨噬细胞表达吞噬相关受体, 从而增强其吞噬功能<sup>[22-23]</sup>。此外, 研究发现, 当体内缺乏 EGF 样重复盘状结构 I 样域蛋白 3 (EDIL3) 时, 中性粒细胞会更多地聚集在受损的心脏区域。这种聚集现象会促使中性粒细胞胞外陷阱 (NET) 介导的促炎性骨髓-上皮-生殖酪氨酸激酶/主要组织相容性复合体 II (Mertk-MHC-II<sup>lo-im</sup>) 巨噬细胞发生极化。这一系列变化在缺血-再灌注损伤中尤为重要, 因为它们能够加速心肌碎片的清除过程, 从而有助于改善心脏功能<sup>[24]</sup>。

### 2.3 其他细胞与巨噬细胞

血小板和单核细胞分泌的趋化因子 CXCL4 (C-X-C chemokine receptor type 4, CXCL4) 能够促进 Spp1+ 巨噬细胞的分化。这类巨噬细胞通过表达 Spp1、Fn1 和 Sema3 等分子, 协调并激活成纤维细胞, 从而加重纤维化<sup>[17]</sup>。在心肌细胞特异性 G 蛋白偶联受体激酶 5 (GRK5) 过表达的转基因小鼠中, MI 后期心肌细胞中 GRK5 的上调会导致 M1 促炎性巨噬细胞数量显著增加, 这一变化加剧了左心室的重构过程<sup>[25]</sup>。来自人胚胎干细胞的心内膜细胞能够通过抑制 MI 诱导的炎症细胞浸润和细胞因子释放, 进而促进修复性巨噬细胞的极化, 从而改善心功能<sup>[26]</sup>。在 MI 小鼠模型中, 通过心肌内注射间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 可以显著减少促炎性巨噬细胞的浸润, 并且诱导 M1 巨噬细胞向具有抗炎和促进修复功能的 M2 巨噬细胞转化, 从而改善 MI 的预后<sup>[27-28]</sup>。

内皮细胞通过分泌 S1pr1 来调控 F4/80+Ly6C<sup>high</sup> 修复性巨噬细胞的增殖, 从而改善 MI 后心脏重构<sup>[29]</sup>。心肌缺血损伤后, 心脏微血管内皮细胞会释放大量的巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony-stimulating factor, MCSF) 来吸引单核细胞向心脏迁移。在 MCSF 的诱导下, 单核细胞分化为巨噬细胞, 并转化为促炎性的 M1 表型, 释放大量的炎症因子和 CCL2。CCL2 又能进一步刺激 CCR2+ 巨噬细胞向修复性的 M2 表型转化, 释放 TGF- $\beta$  促进成纤维细胞向肌成纤维细胞转化, 并释放大量的细胞外基质, 从而导致心脏纤维化的发生<sup>[30]</sup>。此外, 巨噬细胞在 MI 过程中能够直接转化为成纤维细胞, 参与胶原沉积的过程<sup>[31-34]</sup>。

### 2.4 细胞外囊泡与巨噬细胞的关系

细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 作为膜结合的囊泡, 在生理和病理过程中发挥着重要作用。它们不仅是内分泌信号分子的载体, 还能介导心血管系统不同细胞群之间的通信, 从而调控正常组织功能或在心血管疾病中传

递损伤信号<sup>[35]</sup>。在 MI 的小鼠模型中, 巨噬细胞 M1 极化的增加和 NF- $\kappa$ B 通路的激活可通过骨髓间充质干细胞外泌体 (bone mesenchymal stem cells-derived exosomes, BMSCs-Exo) 的治疗得到逆转。BMSCs-Exo 通过传递细胞因子, 诱导含 SH2 蛋白 (cytokine-inducible SH2 domain-containing protein, CISH) 的表达, 进而抑制 NF- $\kappa$ B 的活化, 并诱导巨噬细胞向 M2 极化转变, 从而减轻 MI<sup>[36]</sup>。此外, EVs 介导的靶向递送生长分化因子 15 (growth differentiation factor-15, GDF-15) 可以通过下调脂肪酸结合蛋白 4 (fatty acid-binding protein 4, FABP4) 的表达, 促进 Smad2/3 的磷酸化, 进而对心肌损伤后的巨噬细胞进行重编程, 最终促进心肌的修复<sup>[37]</sup>。

在缺氧诱导的条件下, 心肌细胞外泌体会高表达 HIF-1 $\alpha$  蛋白和 TGF- $\beta$ 。这些因子能够促进 M2 巨噬细胞的极化, 从而减少心肌细胞的凋亡, 最终改善 MI 的预后<sup>[7]</sup>。值得注意的是, 与普通外泌体相比, 经过脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 处理的外泌体在体外促进 M2 巨噬细胞极化, 从而有效减轻梗死后炎症和心肌细胞凋亡<sup>[38]</sup>。

## 3 特定类型巨噬细胞的作用

巨噬细胞既可以来自心脏组织内的常驻群体, 也可以从循环单核细胞募集到心脏缺血组织。这些巨噬细胞具有感知周围环境变化、吞噬死亡心肌细胞成分、代谢重编程, 并最终促进心脏组织愈合的功能<sup>[39]</sup>。细胞功能特性取决于其表面分子标志物或其分泌的蛋白质, 因此, 特异性巨噬细胞在 MI 后的修复过程中起着重要的作用。Wang 等<sup>[40]</sup>通过单细胞测序技术发现, 在 MI 晚期, TREM2<sup>hi</sup> 巨噬细胞占据主导地位, 并表达高水平的抗炎基因。TREM2 是一种属于免疫球蛋白超家族的跨膜受体, 主要在脑内的小胶质细胞中表达, 在调节中枢神经系统的炎症反应和清除细胞碎片方面发挥着核心作用。TREM2 巨噬细胞对纤维化过程具有重要影响: 在系统性硬化症中, 敲除 TREM2 巨噬细胞会加重皮肤纤维化和硬化, 而移植 TREM2<sup>hi</sup> 巨噬细胞则能改善和减轻皮肤的纤维化状况<sup>[41]</sup>。髓系细胞触发受体 2 (triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2) 还能通过调节巨噬细胞中烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD<sup>+</sup>) 的线粒体载体 SLC25A53 的表达, 来控制 NAD 的转运。巨噬细胞特异性缺失 TREM2 会导致 MI 后胞葬作用减弱, 从而会影响 MI 后心脏功能的修复<sup>[42]</sup>。

## 4 巨噬细胞发挥作用的下游机制

巨噬细胞一般通过配体与其表面受体的结合来激活下游信号通路, 促进其分泌蛋白的生物活性。在巨噬细胞

中, 小亚基钙蛋白酶 1 (recombinant calpain, small subunit 1, Capns1) 的缺失能够通过维持线粒体稳态并抑制炎症小体 NLRP3 信号通路的激活来减轻 MI 损伤。Capns1 作为 Calpain-1 和 Calpain-2 的共同调控亚基, 对于催化亚基的稳定性和活性具有至关重要的作用。研究表明, 钙蛋白酶可能在线粒体与炎症小体 NLRP3 之间起介质作用<sup>[39]</sup>。Caspase 募集结构域家族成员 9 (caspase recruitment domain protein 9, CARD9) 在先天免疫中作为介导促炎信号级联转导的受体。巨噬细胞 CARD9 能够促进脂蛋白相关磷脂酶 A2 (lipocalin 2, LCN2) 的表达, 进而影响基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP9) 的水平, 这一过程最终可能导致 MI 后心功能的恶化和不良的心脏重构<sup>[43]</sup>。髓系相关免疫球蛋白样受体 II (myeloid-associated immunoglobulin-like receptor II, MAIR- II) 可能通过 Toll 样受体 9 (toll-like receptor 9, TLR9) 介导的 MI 巨噬细胞活化来增强炎症, 从而导致不良的心脏重构和预后<sup>[44]</sup>。EDIL3 的缺陷能够增强中性粒细胞的募集, 并通过介导的促炎性 MERTK-MHC-II<sup>lo-int</sup> 巨噬细胞的极化, 有效促进 MI 碎片的清除, 从而改善心功能<sup>[24]</sup>。巨噬细胞特异性缺失 Axis 抑制蛋白 2 (axis inhibition protein 2, AXIN2) 则通过调节淋巴系统, 减轻 MI 后细胞衰老, 并上调淋巴管内皮受体 -1 (lymphatic vessel endothelial receptor-1, LYVE1) 的水平, 这些变化可以共同促进了 MI 后的心功能恢复<sup>[45]</sup>。核磷蛋白 1 (NPM1) 是一种高度保守的蛋白质, 它参与多种生物过程, 包括核糖体合成和 DNA 损伤修复。巨噬细胞特异性缺失 NPM1 能够促使心脏巨噬细胞向修复表型极化, 从而改善 MI 后的心功能并促进组织修复<sup>[46]</sup>。

## 5 RNA 调控巨噬细胞

长链非编码 RNA (lncRNA) Malat1 在心脏组织中高表达。在 MI 后, 它通过促进巨噬细胞分泌 IL-1 $\beta$ 、IL-6 以及肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 来调控心脏的重构过程。在巨噬细胞中, Malat1 可以直接与 EZH2 直接结合, 形成 Malat1/EZH2 复合物, 这一复合物进一步促进 H3K27me3 的表达, 从而增加过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) 的数量, 最终导致炎症反应加剧<sup>[47]</sup>。MicroRNA (miRNA) 作为一种单链短非编码 RNA, 通过降解或抑制靶信使 RNA (mRNA) 来调节多种生物过程。miR-146 家族是第一个被报道参与哺乳动物免疫调节的 microRNA 家族成员。miR-146b-5p 能够干扰巨噬细胞旁分泌信号。在 MI 模型中, 局部递送 miR-146b-5p 拮抗剂能够显著减少纤维化和细胞死亡, 同时上调梗死心肌区域中的毛细血管数量和修复性巨噬细胞, 从而有效恢复心脏的重

塑和功能<sup>[48]</sup>。

综上所述, 巨噬细胞在 MI 后通过分泌炎症因子、与其他细胞发生相互作用等多种方式, 对心功能产生影响。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. American Heart Association council on epidemiology and prevention statistics committee and stroke statistics subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2023 Update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2023,147(8):e93-e621. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001123.
- [2] Jung M, Dodsworth M, Thum T. Inflammatory cells and their non-coding RNAs as targets for treating myocardial infarction[J]. *Basic Res Cardiol*, 2018, 114(1): 4. DOI: 10.1007/s00395-018-0712-z.
- [3] Wang YM, Zhang JJ, Wu BW, et al. IL-37 improves mice myocardial infarction via inhibiting YAP-NLRP3 signaling mediated macrophage programming[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 934: 175293. DOI: 10.1016/j.ejphar.2022.175293.
- [4] Mentkowski KI, Mursleen A, Snitzer JD, et al. CDC-derived extracellular vesicles reprogram inflammatory macrophages to an arginase 1-dependent proangiogenic phenotype[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020,318(6):H1447-H1460. DOI:10.1152/ajpheart.00155.2020.
- [5] Liu SJ, Chen J, Shi J, et al. M1-like macrophage-derived exosomes suppress angiogenesis and exacerbate cardiac dysfunction in a myocardial infarction microenvironment[J]. *Basic Res Cardiol*, 2020, 115(2): 22. DOI: 10.1007/s00395-020-0781-7.
- [6] Xu JY, Xiong YY, Tang RJ, et al. Interleukin-5-induced eosinophil population improves cardiac function after myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(9): 2165-2178. DOI: 10.1093/cvr/cvab237.
- [7] Zhang ZL, Xu YY, Cao C, et al. Exosomes as a messenger to regulate the crosstalk between macrophages and cardiomyocytes under hypoxia conditions[J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(5): 1486-1500. DOI: 10.1111/jcmm.17162.
- [8] Alvarez-Argote S, Paddock SJ, Flinn MA, et al. IL-13 promotes functional recovery after myocardial infarction via direct signaling to macrophages[J]. *JCI Insight*, 2024, 9(2): e172702. DOI: 10.1172/jci.insight.172702.
- [9] Li ZY, Ding Y, Peng YD, et al. Effects of IL-38 on macrophages and myocardial ischemic injury[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 894002. DOI: 10.3389/fimmu.2022.894002.
- [10] DeBerge M, Lantz C, Dehn S, et al. Hypoxia-inducible factors individually facilitate inflammatory myeloid metabolism and

- inefficient cardiac repair[J]. *J Exp Med*, 2021, 218(9): e20200667. DOI: 10.1084/jem.20200667.
- [11] Ding PW, Liu J, Meng YD, et al. MFG-E8 facilitates heart repair through M1/M2 polarization after myocardial infarction by inhibiting CaMK II [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 126: 111216. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.111216.
- [12] Chen BJ, Li RS, Hernandez SC, et al. Differential effects of Smad2 and Smad3 in regulation of macrophage phenotype and function in the infarcted myocardium[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2022, 171: 1-15. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2022.06.009.
- [13] Zhang JS, Zhang Y, Xin SF, et al. CXCR7 suppression modulates macrophage phenotype and function to ameliorate post-myocardial infarction injury[J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(5): 523-532. DOI: 10.1007/s00011-020-01335-z.
- [14] Eberhart T, Stanley FU, Ricci L, et al. ACOD1 deficiency offers protection in a mouse model of diet-induced obesity by maintaining a healthy gut microbiota[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(2): 105. DOI: 10.1038/s41419-024-06483-2.
- [15] Gu Y, Hu X, Ge PB, et al. CTRP1 aggravates cardiac dysfunction post myocardial infarction by modulating TLR4 in macrophages[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 635267. DOI: 10.3389/fimmu.2021.635267.
- [16] Zhuang LF, Zong X, Yang Q, et al. Interleukin-34-NF- $\kappa$ B signaling aggravates myocardial ischemic/reperfusion injury by facilitating macrophage recruitment and polarization[J]. *EBioMedicine*, 2023, 95: 104744. DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104744.
- [17] Hoeft K, Schaefer GJL, Kim H, et al. Platelet-instructed SPP1+ macrophages drive myofibroblast activation in fibrosis in a CXCL4-dependent manner[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(2): 112131. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.112131.
- [18] Duan XW, Hu ML, Yang LS, et al. IRG1 prevents excessive inflammatory responses and cardiac dysfunction after myocardial injury[J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 213: 115614. DOI: 10.1016/j.bcp.2023.115614.
- [19] Sicklinger F, Meyer IS, Li X, et al. Basophils balance healing after myocardial infarction via IL-4/IL-13[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(13): e136778. DOI: 10.1172/JCI136778.
- [20] Wang YL, Ma XX, Li RG, et al. T-cell mineralocorticoid receptor deficiency attenuates pathologic ventricular remodelling after myocardial infarction[J]. *Can J Cardiol*, 2023, 39(5): 593-604. DOI: 10.1016/j.cjca.2023.01.013.
- [21] Prabhu SD, Frangogiannis NG. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: from inflammation to fibrosis[J]. *Circ Res*, 2016, 119(1): 91-112. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303577.
- [22] Horckmans M, Ring L, Duchene J, et al. Neutrophils orchestrate post-myocardial infarction healing by polarizing macrophages towards a reparative phenotype[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(3): 187-197. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw002.
- [23] Mihaila AC, Ciortan L, Tucureanu MM, et al. Anti-inflammatory neutrophils reprogram macrophages toward a pro-healing phenotype with increased efferocytosis capacity[J]. *Cells*, 2024, 13(3): 208. DOI: 10.3390/cells13030208.
- [24] Wei XQ, Zou S, Xie ZH, et al. EDIL3 deficiency ameliorates adverse cardiac remodelling by neutrophil extracellular traps (NET)-mediated macrophage polarization[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(9): 2179-2195. DOI: 10.1093/cvr/cvab269.
- [25] de Lucia C, Grisanti LA, Borghetti G, et al. G protein-coupled receptor kinase 5 (GRK5) contributes to impaired cardiac function and immune cell recruitment in post-ischemic heart failure[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(1): 169-183. DOI: 10.1093/cvr/cvab044.
- [26] Luo XL, Jiang Y, Li Q, et al. hESC-derived epicardial cells promote repair of infarcted hearts in mouse and swine[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(27): e2300470. DOI: 10.1002/advs.202300470.
- [27] Liao Y, Li GL, Zhang XR, et al. Cardiac nestin+ mesenchymal stromal cells enhance healing of ischemic heart through periostin-mediated M2 macrophage polarization[J]. *Mol Ther*, 2020, 28(3): 855-873. DOI: 10.1016/j.ymthe.2020.01.011.
- [28] Liu XL, Li X, Zhu WW, et al. Exosomes from mesenchymal stem cells overexpressing MIF enhance myocardial repair[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(11): 8010-8022. DOI: 10.1002/jcp.29456.
- [29] Kuang YS, Li XL, Liu XX, et al. Vascular endothelial S1pr1 ameliorates adverse cardiac remodelling via stimulating reparative macrophage proliferation after myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(2): 585-599. DOI: 10.1093/cvr/cvaa046.
- [30] Shen SC, Xu J, Cheng C, et al. Macrophages promote the transition from myocardial ischemia reperfusion injury to cardiac fibrosis in mice through GMCSF/CCL2/CCR2 and phenotype switching[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, 45(5): 959-974. DOI: 10.1038/s41401-023-01222-3.
- [31] Wang YY, Jiang H, Pan J, et al. Macrophage-to-myofibroblast transition contributes to interstitial fibrosis in chronic renal allograft injury[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(7): 2053-2067. DOI: 10.1681/ASN.2016050573.
- [32] Kelly T, Huang Y, Simms AE, et al. Fibroblast activation protein- $\alpha$ : a key modulator of the microenvironment in multiple pathologies[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2012, 297: 83-116. DOI: 10.1016/B978-0-12-394308-8.00003-0.
- [33] Sugimoto H, Mundel TM, Kieran MW, et al. Identification of fibroblast heterogeneity in the tumor microenvironment[J]. *Cancer Biol Ther*, 2006, 5(12): 1640-1646. DOI: 10.4161/cbt.5.12.3354.
- [34] Yoo WJ, Ahn S, Chae B, et al. Computed tomography coronary

- angiography after excluding myocardial infarction: high-sensitivity troponin versus risk score-guided approach[J]. *World J Emerg Med*, 2023,14(6):428-433. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2023.094.
- [35] Omoto ACM, do Carmo JM, da Silva AA, et al. Immunometabolism, extracellular vesicles and cardiac injury[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 14: 1331284. DOI: 10.3389/fendo.2023.1331284.
- [36] Ouyang MZ, Yang Y, Yu GL, et al. BMSCs-derived exosome CISH alleviates myocardial infarction by inactivating the NF- $\kappa$ B pathway to stimulate macrophage M2 polarization[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2024, 24(4): 422-434. DOI: 10.1007/s12012-024-09847-4.
- [37] Xiao TT, Wei J, Cai DB, et al. Extracellular vesicle mediated targeting delivery of growth differentiation factor-15 improves myocardial repair by reprogramming macrophages post myocardial injury[J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2024, 172: 116224. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.116224.
- [38] Xu RQ, Zhang FC, Chai RJ, et al. Exosomes derived from pro-inflammatory bone marrow-derived mesenchymal stem cells reduce inflammation and myocardial injury via mediating macrophage polarization[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(11): 7617-7631. DOI: 10.1111/jcmm.14635.
- [39] Peet C, Ivetic A, Bromage DI, et al. Cardiac monocytes and macrophages after myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(6): 1101-1112. DOI: 10.1093/cvr/cvz336.
- [40] Wang HX, Ma JL, Li XL, et al. FDA compound library screening Baicalin upregulates TREM2 for the treatment of cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 969: 176427. DOI: 10.1016/j.ejphar.2024.176427.
- [41] Liang YS, Hu YF, Zhang J, et al. Dynamic pathological analysis reveals a protective role against skin fibrosis for TREM2-dependent macrophages[J]. *Theranostics*, 2024, 14(5): 2232-2245. DOI: 10.7150/thno.94121.
- [42] Gong SY, Zhai M, Shi JY, et al. TREM2 macrophage promotes cardiac repair in myocardial infarction by reprogramming metabolism via SLC25A53[J]. *Cell Death Differ*, 2024, 31(2): 239-253. DOI: 10.1038/s41418-023-01252-8.
- [43] Liu Y, Shao YH, Zhang JM, et al. Macrophage CARD9 mediates cardiac injury following myocardial infarction through regulation of lipocalin 2 expression[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 394. DOI: 10.1038/s41392-023-01635-w.
- [44] Yonebayashi S, Tajiri K, Murakoshi N, et al. MAIR- II deficiency ameliorates cardiac remodelling post-myocardial infarction by suppressing TLR9-mediated macrophage activation[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(24): 14481-14490. DOI: 10.1111/jcmm.16070.
- [45] Zheng Y, Wang YC, Qi BC, et al. Axin2 depletion in macrophages alleviated senescence and increased immune response after myocardial infarction[J]. *Inflamm Res*, 2024, 73(3): 407-414. DOI: 10.1007/s00011-023-01843-8.
- [46] Zhang S, Zhang YK, Duan XW, et al. Targeting NPM1 epigenetically promotes postinfarction cardiac repair by reprogramming reparative macrophage metabolism[J]. *Circulation*, 2024, 149(25): 1982-2001. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065506.
- [47] Chang FY, Wang CX, Zheng P, et al. Malat1 promotes macrophage-associated inflammation by increasing PPAR- $\gamma$  methylation through binding to EZH2 in acute myocardial infarction[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 123: 110695. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110695.
- [48] Liao YT, Li H, Cao H, et al. Therapeutic silencing miR-146b-5p improves cardiac remodeling in a porcine model of myocardial infarction by modulating the wound reparative phenotype[J]. *Protein Cell*, 2021, 12(3): 194-212. DOI: 10.1007/s13238-020-00750-6.

(收稿日期: 2024-10-09)

(本文编辑: 邵菊芳)