

巨噬细胞在急性心肌梗死发展和治疗中的研究进展

全金海 李上海 梁伟钧

(广东医科大学附属医院, 广东 湛江 524000)

【摘要】 急性心肌梗死(AMI)及其诱发的心力衰竭是全球主要致残和致死原因之一。虽然血运重建与药物治疗技术不断提升,但 AMI 的致死率仍居高不下。炎症在这一过程中扮演着重要角色,其中,单核细胞与巨噬细胞作为先天免疫系统的多效性细胞,在损伤初始炎症反应与后续愈合中起着关键作用。因此,深入理解巨噬细胞在 AMI 发展中的作用,对于治疗和改善患者预后至关重要。现对巨噬细胞在 AMI 发展中的作用及治疗研究进展进行综述。

【关键词】 心肌梗死;巨噬细胞;免疫反应;炎症

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2025.04.011

Role of Macrophages in the Development and Treatment of Acute Myocardial Infarction

QUAN Jinhai, LI Shanghai, LIANG Weijun

(The Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, Guangdong, China)

【Abstract】 Acute myocardial infarction (AMI) and its induced heart failure are one of the leading causes of death and disability worldwide. Despite increasing revascularization and drug therapy, the mortality of AMI remains high. Inflammation plays an important role in this process, in which monocytes and macrophages, as pleiotropic cells of the innate immune system, play a key role in the initial inflammatory response to injury and subsequent healing. Therefore, a deeper understanding of the role of macrophages in the development of AMI is essential both for treating patients and for improving patient outcomes. This paper will review the role of macrophages in the development of acute myocardial infarction and the progress of therapeutic research.

【Keywords】 Myocardial infarction; Macrophage; Immunological reaction; Inflammation

尽管心脏介入治疗和药物治疗可显著降低心肌梗死(myocardial infarction, MI)后的发病率与死亡率,但患者在短期至长期内仍面临复发心血管事件的高风险。此外,心肌再灌注本身可能引发并加剧心肌细胞损伤和死亡,因此,急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)相关的发病率和死亡率仍较高,迫切需要新的治疗策略来减小梗死面积,防止不良的左心室重塑。

心脏巨噬细胞源自构成单核吞噬细胞系统的先天性免疫细胞,由 Metchnikoff 于 1882 年首次发现,被认为能吞噬入侵的病原体^[1]。已经证实,巨噬细胞参与细胞因子产生、胞葬细胞增多协调、肉芽组织形成及器官特异性稳态等过程^[2]。存在于心脏中的巨噬细胞可分为 2 种常见的亚型:CCR2⁺和 CCR2⁻,CCR2⁺可能来源于循环单核细胞,称为单核源性巨噬细胞,CCR2⁻来源于卵黄囊,称为驻留型心脏巨噬细胞

(resident cardiac macrophages, RCMs); CCR2⁺巨噬细胞被认为是促炎性的,而 CCR2⁻巨噬细胞通常被认为是防止过度炎症的主要调节者^[3]。

心脏是免疫细胞高度富集的器官,大量研究^[4]表明,心肌缺血后的炎症反应需要巨噬细胞参与。巨噬细胞是具有吞噬功能的免疫细胞,先天性免疫反应是 AMI 的重要调节因素,由炎症、增殖和成熟 3 个阶段组成^[5]。单核细胞和巨噬细胞在这 3 个阶段均发挥核心作用。

1 巨噬细胞参与 AMI 病理机制过程

1.1 巨噬细胞与 AMI 后炎症

炎症贯穿 AMI 各阶段,单核细胞与巨噬细胞在 AMI 后的炎症进展与修复过程中起关键作用,炎症反应的转归直接影响心脏组织的修复与瘢痕形成^[1,6],炎症长期不完全消退,可能导致有害的心脏重构,最终导致心脏功能受损^[7]。而巨噬细胞是 AMI 病情进

展中炎症反应的核心^[8-9],已成为 AMI 后平衡促炎和抗炎反应的有前景的治疗靶点^[4]。在 AMI 早期,经典活化的巨噬细胞(M1 型巨噬细胞)被招募至受损心肌^[10]。它们释放多种促炎性细胞因子、趋化因子和酶,引发组织炎症,随着疾病进展和炎症持续,巨噬细胞可转变为替代激活的巨噬细胞(M2 型巨噬细胞)。这些 M2 型巨噬细胞释放抗炎细胞因子,启动修复性愈合过程,该过程包括解决炎症和促进组织修复,最终减轻不良重构和组织损伤^[10-11]。

巨噬细胞是 MI 后浸润的白细胞中最丰富的群体,占 CD45⁺细胞总数的 58.7%^[12]。它们在 MI 时间连续上动态变化,在平衡炎症反应中起关键作用。巨噬细胞比例在 MI 后第 1 天骤降(24.9%),但自第 3 天起逐渐回升(66.8%),第 7 天达峰值(84.0%)^[12]。更有趣的是,巨噬细胞在疾病进展过程中展现出表型的时间多样性。巨噬细胞的极化状态在很大程度上决定了其在 MI 不同阶段的病理功能和影响。在小鼠模型中,MI 早期(1~3 d),巨噬细胞被招募至损伤部位,清除坏死组织,同时释放促炎性细胞因子,增强炎症反应。一旦坏死碎片被清除,MI 后期(5 d 至数月),抗炎巨噬细胞取代促炎巨噬细胞,为伤口愈合和炎症消退铺路。在此过程中,巨噬细胞释放抗炎细胞因子,通过转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)级联刺激胶原蛋白释放,促进瘢痕形成^[13-14]。巨噬细胞的转变应在合适的时机发生,以适当解决炎症。

1.2 巨噬细胞与 AMI 后心肌纤维化

在成年哺乳动物中,MI 后大量心肌细胞死亡,超过了其再生能力,心肌的结构完整性由活化的成纤维细胞维持,这些表型转化的平滑肌肌动蛋白 α 微丝表达细胞被称为肌成纤维细胞。心肌再生后期,肌成纤维细胞引发愈合反应,包括胶原纤维生成,瘢痕组织形成^[15]。

虽然早期修复性纤维化对防止心室壁破裂十分重要,但梗死及梗死周围区域的过度纤维化会导致过大的瘢痕组织,进而逐渐损害心脏功能,最终导致心力衰竭^[16-17]。因此,调控纤维化以改善 MI 的预后至关重要。在伤口愈合过程中,募集的巨噬细胞调节损伤区域内的纤维化。这些表达肾素和血管紧张素转换酶的巨噬细胞,通过自分泌作用产生血管紧张素 II,上调并激活 TGF- β 1,从而诱导肌成纤维细胞。血管紧张素 II 与肌成纤维细胞上的血管紧张素 II 受体 1 结合,进一步上调 TGF- β 1,调节基质蛋白沉积,抑制基质降解,促进组织修复和瘢痕形成^[16]。

除了经典的肾素-血管紧张素-醛固酮系统和 TGF-

β 1 外,巨噬细胞亚群还能产生大量的促纤维化生长因子,如白细胞介素-10、胰岛素样生长因子 I、血小板衍生生长因子和成纤维细胞生长因子^[18]。研究^[19]发现,富含亮氨酸重复序列 G 蛋白偶联受体 4 是一种富含亮氨酸重复序列的 G 蛋白偶联受体,在炎症巨噬细胞中,它通过增强环磷腺苷效应元件结合蛋白介导的原癌基因 FOS、FOS 样抗原 1 和 FOSB 蛋白抗体反式激活,促进激活蛋白 1 的活化。

越来越多的研究关注巨噬细胞衍生的外泌体在纤维化中的作用。M2 型巨噬细胞激活 circUbe3a/miR-138-5p/Rhoc 信号轴,通过释放富含 circUbe3a 的内吞膜衍生小泡与成纤维细胞相互作用,该小泡通过传递蛋白质和 RNA 介导细胞内通信,这也可能影响 MI 后的心肌纤维化^[20]。如前所述,抑制纤维化对改善 MI 后的心脏功能至关重要。Abe 等^[21]发现,MI 后, Ly-6C^{high} 巨噬细胞分泌低氧诱导因子 1 靶向 OSM 基因,从而抑制 ERK1/2-Smad2-TGF- β 1 信号轴介导的心脏成纤维细胞活化。

值得注意的是,除了 RCMs 和 MI 后募集的单核细胞衍生巨噬细胞外, Gata6⁺ 心包腔巨噬细胞(Gata6⁺ pericardial cavity macrophages, GPCMs)也参与 MI 后的心肌纤维化,但其作用仍存在争议。Deniset 等^[22]发现,MI 后 GPCMs 逐渐被募集到梗死区,并改变了其表型。Gata6 基因敲除小鼠梗死区的不良纤维化增加。因此推测 GPCMs 在一定程度上可以预防 MI 后心肌纤维化。

1.3 巨噬细胞与 AMI 后血管再生

在临床中,再灌注治疗面临诸多挑战,如缺血再灌注损伤及错失治疗良机。治疗性血管生成可以促进 MI 的修复并防止不良的心室重塑。巨噬细胞与心脏内皮细胞间的交互在 MI 后血管重构中起关键调节作用^[23-24]。

MI 后巨噬细胞介导的血管生成机制是通过调节血管内皮生长因子水平。膜联蛋白 A1 在浸润受损组织的中性粒细胞中表达增加,刺激巨噬细胞向修复表型分化并释放大量血管内皮生长因子 A^[25]。血管生成可能通过 ROS/ER、ROS/STAT3 和 VEGFR-2/p38MAPK 信号传导等多种途径诱导^[25-27]。此外, Wong 等^[28]证实 RCMs 与成年小鼠心脏中相邻的心肌细胞通过瞬时感受器电位离子通道香草素受体 4 依赖性途径进行机械传感,调节了扩张型心肌病中 CCR2⁺ 心脏巨噬细胞中胰岛素样生长因子 I 的表达和冠状动脉的形成。

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)是一个锌依赖性内肽酶家族,与细胞外基质成分的降

解和周转密切相关。目前已知, MMP 通过各种因子(包括膜受体和生长因子)的蛋白水解过程直接或间接调节细胞行为和微环境^[29]。研究^[30]发现, 心肌巨噬细胞在 MI 后增加 MMP14(MT1-MMP)的表达, 激活 TGF- β 1-Smad 信号通路, 导致内皮细胞旁分泌 Smad2, 产生内皮-间充质转化。巨噬细胞特异性 MT1-MMP 的失活可减轻 MI 后的心脏功能障碍, 减少纤维化, 并保护心脏毛细血管网络。

2 巨噬细胞作为 AMI 治疗的靶点

2.1 巨噬细胞相关的药物与 AMI

他汀类药物是一类抑制肝酶羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶的药物, 除降低胆固醇外, 还具有抗血栓和抗炎作用, 这种作用可能跟巨噬细胞相关。

有研究^[31]证明, 普伐他汀能有效改善 MI 后心脏功能, 减轻动脉粥样硬化斑块生长, 增强斑块稳定性, 减小 MI 后的核心区域, 这可能与抑制单核细胞进入血液及巨噬细胞浸润有关。Wang 等^[32]在小鼠 MI 模型中发现, 阿托伐他汀通过干扰巨噬细胞激活丝裂原活化蛋白激酶途径, 从而改善 AMI 后心脏功能。

血管紧张素转化酶抑制剂也被视为潜在的心脏保护药物。研究^[33]表明, 其心脏保护作用与减少巨噬细胞聚集有关。在小鼠模型中, 雷米普利限制了炎症单核细胞对缺血性心肌的浸润, 从而改善血管内皮功能, 减轻血管炎症和氧化应激^[34]。另一项研究^[35]发现, MI 后给予替米沙坦, 减少髓系活性氧的产生, 抑制单核细胞和巨噬细胞的聚集和活化, 从而改善血管功能。

2.2 M2 型巨噬细胞刺激物与 AMI

针对 AMI 的巨噬细胞活性治疗策略, 可利用靶向相关细胞信号分子(如趋化因子、细胞因子或抗体)的药物干预来实现, 这类药物有助于提升抗炎巨噬细胞的数量, 从而缓解炎症, 同时降低促炎信号和减轻不良重构^[11]。此外, M2b 型巨噬细胞的移植已被证实能显著减少缺血-再灌注损伤小鼠模型中的纤维化并防止不良重构, 为其在心脏重构中的治疗潜力提供了有力的证据^[36]。

研究^[37]发现, 透明质酸衍生的短寡糖通过增强 M2 型巨噬细胞的功能, 从而减小 MI 后小鼠模型的梗死面积和抑制细胞凋亡, 并改善血管生成。在动脉粥样硬化和 MI 小鼠模型中, 组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylase, HDAC)9 抑制促进了修复性巨噬细胞极化并减少了炎症, 进一步证明了 HDAC 在巨噬细胞活化中的关键作用^[38]。

2.3 巨噬细胞特异性富集的微 RNA 与 AMI

微 RNA(microRNA, miRNA)是研究最广泛的非核

心核糖核酸之一。近期, 对于心脏主要细胞成分的 miRNA 组(miR-Nome)的全面分析揭示了数种心脏巨噬细胞特异性富集的 miRNA。研究^[39]表明, 在健康和患病的心脏巨噬细胞中, miR-21 的表达量最高(分别占有所有 miRNA 的 25% 和 43%)。此外, miR-21 被认为是心脏巨噬细胞促纤维化功能的关键调节因子, 促进疾病相关的纤维化^[39]。在压力超负荷诱导的小鼠心力衰竭模型中, 巨噬细胞特异性 miR-21 基因缺失可调节纤维化和心脏功能障碍^[39]。同样, 在心肌缺血再灌注小鼠模型中, 富含 miR-182 的间充质干细胞能靶向巨噬细胞, 使其从促炎表型转变为抗炎表型, 从而减少炎症和梗死面积^[40]。巨噬细胞衍生的 miR-155 作为旁分泌调节因子, 影响成纤维细胞增殖和炎症。miR-155 通过抑制成纤维细胞增殖和放大炎症增加心脏破裂的风险。在 MI 小鼠模型中, 抑制 miR-155 展现出治疗潜力, 降低了小鼠的室性心律失常发生率并改善了心脏功能^[41]。这些发现凸显了巨噬细胞衍生的 miRNA 作为心血管疾病的生物标志物和治疗靶点的潜力。

此外, 在基因治疗领域, 利用组织或细胞特异性启动子使治疗效果仅作用于特定细胞, 已成为公认的策略。例如, CD68 启动子是最常用的一种, 可通过病毒载体在体内精确地将转基因传递给巨噬细胞。同时, 研发针对巨噬细胞的新型药物等策略, 有望实现临床转化。

巨噬细胞被认为是主要的吞噬免疫细胞, 在维持心脏稳态中的角色日益明确。特别是, 清除急性期死亡心肌细胞以及在组织修复过程中的增殖与再生, 均涉及炎症、纤维化、血管生成的调控。鉴于巨噬细胞在 MI 后的炎症、增殖及组织修复中发挥关键作用, 因此, 它们是一个潜在的治疗靶点。例如, 巨噬细胞靶向基因治疗在损伤重构部位的微环境和逆转炎症部位的损伤方面具有很大的应用前景。

参考文献

- [1] Heifets L. Centennial of Metchnikoff's discovery[J]. *J Reticuloendothel Soc*, 1982, 31(5):381-391.
- [2] Peet C, Ivetic A, Bromage DI, et al. Cardiac monocytes and macrophages after myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(6):1101-1112.
- [3] Dick SA, Macklin JA, Nejat S, et al. Self-renewing resident cardiac macrophages limit adverse remodeling following myocardial infarction[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(1):29-39.
- [4] Kim Y, Nurkhaev S, Nurkesh A, et al. Macrophage polarization in cardiac tissue repair following myocardial infarction[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5):2715.
- [5] Nahrendorf M. Myeloid cell contributions to cardiovascular health and disease[J]. *Nat Med*, 2018, 24(6):711-720.
- [6] Zhang Q, Wang L, Wang S, et al. Signaling pathways and targeted therapy for

- myocardial infarction[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):78.
- [7] Halade GV, Lee DH. Inflammation and resolution signaling in cardiac repair and heart failure[J]. *EBioMedicine*, 2022, 79:103992.
- [8] Koenig AL, Shchukina I, Amrute J, et al. Single-cell transcriptomics reveals cell-type-specific diversification in human heart failure[J]. *Nat Cardiovasc Res*, 2022, 1(3):263-280.
- [9] Molenaar B, Timmer LT, Droog M, et al. Single-cell transcriptomics following ischemic injury identifies a role for B2M in cardiac repair[J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1):146.
- [10] Lafuse WP, Wozniak DJ, Rajaram MVS. Role of cardiac macrophages on cardiac inflammation, fibrosis and tissue repair[J]. *Cells*, 2020, 10(1):51.
- [11] Zhang Z, Tang J, Cui X, et al. New insights and novel therapeutic potentials for macrophages in myocardial infarction[J]. *Inflammation*, 2021, 44(5):1696-1712.
- [12] Jung SH, Hwang BH, Shin S, et al. Spatiotemporal dynamics of macrophage heterogeneity and a potential function of Trem2^{hi} macrophages in infarcted hearts[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):4580.
- [13] Duncan SE, Gao S, Sarhene M, et al. Macrophage activities in myocardial infarction and heart failure[J]. *Cardiol Res Pract*, 2020, 2020:4375127.
- [14] Molinaro C, Scalise M, Leo I, et al. Polarizing macrophage functional phenotype to foster cardiac regeneration[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(13):10747.
- [15] Liu M, López de Juan Abad B, Cheng K. Cardiac fibrosis: myofibroblast-mediated pathological regulation and drug delivery strategies[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 173:504-519.
- [16] Alex L, Frangogiannis NG. Pericytes in the infarcted heart[J]. *Vasc Biol*, 2019, 1(1):H23-H31.
- [17] Kologrivova I, Shtatolkin M, Suslova T, et al. Cells of the immune system in cardiac remodeling: main players in resolution of inflammation and repair after myocardial infarction[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:664457.
- [18] Al Sadoun H. Macrophage phenotypes in normal and diabetic wound healing and therapeutic interventions[J]. *Cells*, 2022, 11(15):2430.
- [19] Huang CK, Dai D, Xie H, et al. Lgr4 governs a pro-inflammatory program in macrophages to antagonize post-infarction cardiac repair[J]. *Circ Res*, 2020, 127(8):953-973.
- [20] Wang Y, Li C, Zhao R, et al. CircUbe3a from M2 macrophage-derived small extracellular vesicles mediates myocardial fibrosis after acute myocardial infarction[J]. *Theranostics*, 2021, 11(13):6315-6333.
- [21] Abe H, Takeda N, Isagawa T, et al. Macrophage hypoxia signaling regulates cardiac fibrosis via oncostatin-M[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):2824.
- [22] Deniset JF, Belke D, Lee WY, et al. Gata6⁺ pericardial cavity macrophages relocate to the injured heart and prevent cardiac fibrosis[J]. *Immunity*, 2019, 51(1):131-140. e5.
- [23] Liu S, 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.
- [24] Hausenloy DJ, Chilian W, Crea F, et al. The coronary circulation in acute myocardial ischaemia/reperfusion injury: a target for cardioprotection[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(7):1143-1155.
- [25] Zou J, Fei Q, Xiao H, et al. VEGF-A promotes angiogenesis after acute myocardial infarction through increasing ROS production and enhancing ER stress-mediated autophagy[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10):17690-17703.
- [26] Hu C, Wu Z, Huang Z, et al. Nox2 impairs VEGF-A-induced angiogenesis in placenta via mitochondrial ROS-STAT3 pathway[J]. *Redox Biol*, 2021, 45:102051.
- [27] Pignata P, Apicella I, Cicatiello V, et al. Prolyl 3-hydroxylase 2 is a molecular player of angiogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8):3896.
- [28] Wong NR, Mohan J, Kopecky BJ, et al. Resident cardiac macrophages mediate adaptive myocardial remodeling[J]. *Immunity*, 2021, 54(9):2072-2088. e7.
- [29] Nudelman A, Shenoy A, Allouche-Amor H, et al. Proteolytic vesicles derived from salmonella enterica serovar typhimurium-infected macrophages: enhancing MMP-9-mediated invasion and EV accumulation[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(2):434.
- [30] Alonso-Herranz L, Sahun-Espanol A, Paredes A, et al. Macrophages promote endothelial-to-mesenchymal transition via MT1-MMP/TCFβ1 after myocardial infarction[J]. *Elife*, 2020, 9:e57920.
- [31] Chen Y, Zhang H, Hu L, et al. Pravastatin attenuates atherosclerosis after myocardial infarction by inhibiting inflammatory Ly6C^{high} monocytes in apolipoprotein E knockout mice[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(7):300060520932816.
- [32] Wang Q, Qu X, Zheng L, et al. Atorvastatin improves cardiac function of mice with acute myocardial infarction by interfering in macrophages to activate mitogen-activated protein kinase pathway[J]. *Paininerva Med*, 2021, 63(2):236-237.
- [33] Chen XS, Cui JR, Meng XL, et al. Angiotensin-(1-7) ameliorates sepsis-induced cardiomyopathy by alleviating inflammatory response and mitochondrial damage through the NF-κB and MAPK pathways[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1):2.
- [34] Rudi WS, Molitor M, Garlapati V, et al. ACE inhibition modulates myeloid hematopoiesis after acute myocardial infarction and reduces cardiac and vascular inflammation in ischemic heart failure[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(3):396.
- [35] Molitor M, Rudi WS, Garlapati V, et al. Nox2⁺ myeloid cells drive vascular inflammation and endothelial dysfunction in heart failure after myocardial infarction via angiotensin II receptor type 1[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(1):162-177.
- [36] Yue Y, Huang S, Wang L, et al. M2b macrophages regulate cardiac fibroblast activation and alleviate cardiac fibrosis after reperfusion injury[J]. *Circ J*, 2020, 84(4):626-635.
- [37] Wang N, Liu C, Wang X, et al. Hyaluronic acid oligosaccharides improve myocardial function reconstruction and angiogenesis against myocardial infarction by regulation of macrophages[J]. *Theranostics*, 2019, 9(7):1980-1992.
- [38] Kimbrough D, Wang SH, Wright LH, et al. HDAC inhibition helps post-MI healing by modulating macrophage polarization[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 119:51-63.
- [39] Ramanujam D, Schön AP, Beck C, et al. MicroRNA-21-dependent macrophage-to-fibroblast signaling determines the cardiac response to pressure overload[J]. *Circulation*, 2021, 143(15):1513-1525.
- [40] Zhao J, Li X, Hu J, et al. Mesenchymal stromal cell-derived exosomes attenuate myocardial ischaemia-reperfusion injury through miR-182-regulated macrophage polarization[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(7):1205-1216.
- [41] Yang HT, Li LL, Li SN, et al. MicroRNA-155 inhibition attenuates myocardial infarction-induced connexin 43 degradation in cardiomyocytes by reducing pro-inflammatory macrophage activation[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2022, 12(3):325-339.

收稿日期:2024-06-29