

## 巨噬细胞治疗缺血心肌的研究进展

黄爱宝 张少衡

(暨南大学附属广州红十字会医院, 广东 广州 510000)

**【摘要】** 心血管疾病是全球主要死因,而 M2 巨噬细胞在心血管疾病中起着主导作用。了解 M2 巨噬细胞的作用机制有助于制定相应的治疗策略。M2 巨噬细胞具有消除炎症和修复心肌的能力,在心肌梗死后,减小梗死灶的大小,减少梗死后的纤维化,改善心肌重构。许多研究发现,通过调节细胞间的通信、巨噬细胞相关基因和蛋白的表达,以及药物靶向作用,M2 巨噬细胞在心肌梗死中的炎症调节作用可得到增强,从而进一步改善心肌修复,减少心肌梗死后并发症的发生。现重点综述 M2 巨噬细胞在缺血心肌治疗中的进展。

**【关键词】** 心肌梗死;巨噬细胞;细胞治疗

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.06.015

## Macrophage Therapy for Ischemic Myocardium

HUANG Aibao, ZHANG Shaoheng

(Guangzhou Red Cross Hospital of Jinan University, Guangzhou 510000, Guangdong, China)

**【Abstract】** Cardiovascular disease is the leading cause of death worldwide, and M2 macrophages play a dominant role in cardiovascular diseases. Understanding the mechanisms of M2 macrophages are beneficial for developing corresponding treatment strategies. M2 macrophages have the ability to eliminate inflammation and repair the myocardium after myocardial infarction, reducing infarct size, fibrosis after infarction, and improving myocardial remodeling. Many studies have found that the inflammatory regulation role of M2 macrophages in myocardial infarction can be enhanced by regulating cell communication, the expression of macrophage-related genes and proteins, as well as drug targeting, which could further improve myocardial repair and reduce the occurrence of complications after myocardial infarction. This review focused on the progress of M2 macrophages in the treatment of ischemic myocardium.

**【Keywords】** Myocardial infarction; Macrophage; Cell therapy

在全球范围内,心血管疾病是首要的疾病死亡原因,给社会造成巨大的负担<sup>[1]</sup>。当心脏血液供应减少或停止时,心肌梗死(myocardial infarction, MI)就会发生,心肌细胞出现坏死<sup>[2]</sup>。随之产生炎症反应,引起心肌纤维化,形成瘢痕和不良重塑,引起心力衰竭和死亡的发生。尽管目前对 MI 的治疗已有巨大突破,但其死亡率仍很高,使得有必要进一步探索其生理及分子机制,以开发新的治疗方案<sup>[3]</sup>。

### 1 心肌巨噬细胞的类别

心肌含有常驻巨噬细胞(约占所有非心肌细胞的 8%),主要来源于卵黄囊或胎儿肝脏,具有免疫监测和调节心脏功能的作用<sup>[4]</sup>。同时这些巨噬细胞在稳态下,可增殖而维持自身数量的稳定,但出现心肌损伤后,它们会迅速被耗尽<sup>[5]</sup>。在心肌损伤中,心脏常驻巨噬细胞中 C-C 基序趋化因子受体 2 (C-C motif

chemokine receptor 2, CCR2) 阳性细胞(CCR2<sup>+</sup>)可促进炎症反应,而 CCR2 阴性细胞(CCR2<sup>-</sup>)起保护作用,促进冠状动脉新生和心肌再生<sup>[6]</sup>。MI 后,心脏内皮细胞上调黏附分子和细胞因子,特别是 C-C 基序趋化因子配体 2 (C-C motif chemokine ligand 2, CCL2),后者可招募单核细胞到心肌中,随后分化为巨噬细胞,介导炎症的发生、发展和消退<sup>[7]</sup>。这种免疫反应在 MI 的发病机制中起着至关重要的作用<sup>[8]</sup>。在 MI 导致的炎症反应过程中,分化而成的巨噬细胞参与 MI 后炎症和纤维化。募集的巨噬细胞在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)或与辅助性 T 细胞 1(helper T cell 1, Th1)细胞因子[如  $\gamma$  干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)]联合极化为 M1 巨噬细胞,产生促炎细胞因子,如白细胞介素(interleukin,

基金项目:广州市科技计划项目(202002030081)

通信作者:张少衡, E-mail: shaohengzh67@163.com

IL)-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$  等。而募集的巨噬细胞在 IL-4 和 IL-13 刺激下可分化为 M2 巨噬细胞,产生 IL-10 和转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 等抗炎细胞因子(图 1)<sup>[9]</sup>。在心肌修复过程中,巨噬细胞介导两个不同阶段的炎症反应,第一阶段在缺血性损伤期间开始,坏死心肌释放趋化因子/细胞因子,促进中性粒细胞和促炎性 M1 巨噬细胞清除坏死组织;在第二阶段,随着组织修复的开始,梗死区的巨噬细胞从炎症功能表型的 M1 巨噬细胞向具有抗炎和促修复功能表型 M2 巨噬细胞转变,介导炎症后恢复和组织修复<sup>[10]</sup>。适当调控巨噬细胞 M1/M2 表型转化是 MI 后组织修复的一种有前景的治疗策略。

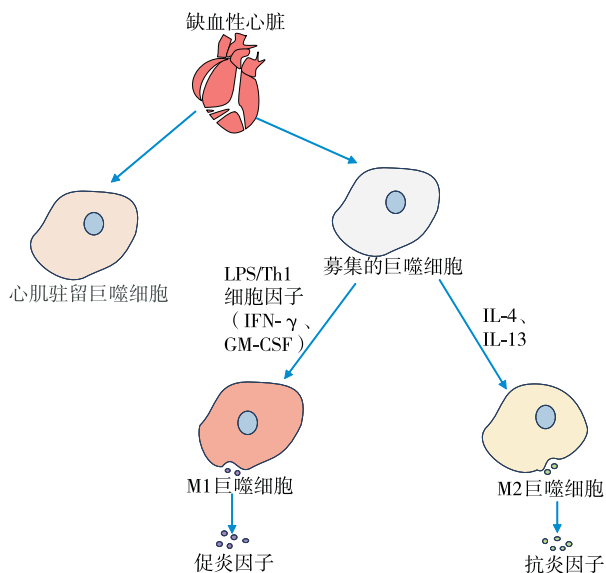


图 1 心肌巨噬细胞的类别

## 2 巨噬细胞主导修复缺血心肌的作用方式

巨噬细胞通过胞葬作用吞噬死亡细胞和碎片,实现炎症的消退,此过程可分为三个主要步骤:第一步,由凋亡细胞释放“fine-me”信号吸引巨噬细胞<sup>[11]</sup>,通过死亡细胞上的细胞间黏附分子 3 与巨噬细胞上的 CD14 相互作用,以及血小板反应蛋白与 CD36 相互作用,促进巨噬细胞对死亡细胞的识别;第二步,是凋亡细胞表面的“eat-me”信号(如磷脂酰丝氨酸),可促进巨噬细胞对其特异性识别作用;第三步,可溶性配体与受体结合后,通过膜内陷,在质膜内裂解包含受体和配体的囊泡,降解凋亡细胞等物质<sup>[12]</sup>。

MI 后,巨噬细胞不仅通过胞葬作用吞噬凋亡的心肌细胞,还可促进心肌细胞增殖和再生,CCR2<sup>-</sup>巨噬细胞通过黏着斑复合体标记物(如整合素  $\beta$ )与心肌细胞相互作用,增加左心室及心肌壁压力。这些机械刺激激活瞬时受体电位香草酸受体亚型 4 (transient receptor potential vanilloid 4, TRPV4),激发巨噬细胞生长因子表达,促进缺血心肌修复<sup>[13]</sup>。在心肌愈合阶

段,巨噬细胞产生血管紧张素 II,后者可与肌成纤维细胞的血管紧张素 II 1 型受体结合,上调 TGF- $\beta$ 1,促进缺血心肌修复<sup>[14]</sup>。在冠状动脉发育方面,CCR2<sup>-</sup>巨噬细胞可被募集到冠状动脉血管中,通过胰岛素样生长因子促进巨噬细胞发挥促血管生成特性,改善冠状动脉重构,增加心肌供血<sup>[15]</sup>。在心脏淋巴管形成方面,巨噬细胞可分泌血管内皮生长因子 C,促进淋巴管生成,改善缺血心肌功能<sup>[16]</sup>。综上所述,越来越多研究表明,在急性 MI 后,巨噬细胞可调节炎症反应,修复缺血心肌和重塑组织,降低心肌损伤程度和改善 MI 预后。

## 3 不同因素介导巨噬细胞修复缺血心肌的作用方式

### 3.1 干细胞修复缺血心肌的作用方式

目前已证实干细胞可修复梗死心肌,同时参与免疫调节作用。最近研究<sup>[17]</sup>表明,骨髓间充质干细胞和脂肪干细胞来源的趋化因子和外泌体可促进炎症细胞和干细胞之间的交流,诱导干细胞分化为组织再生或修复所需的细胞类型。巨噬细胞在诱导性多能干细胞增殖和心肌再生中发挥关键作用,通过改善肌小节结构、增加心肌收缩和离子转运相关基因的表达、增强线粒体呼吸,促进诱导性多能干细胞分化的心肌细胞成熟。M2 巨噬细胞在此过程中起到关键作用<sup>[18]</sup>。不同类型的干细胞调节 MI 后巨噬细胞的免疫作用并不一致,比如相较于间充质干细胞外囊泡而言,心球样细胞团-派生细胞外囊泡在调节免疫、保护宿主免受缺血心肌损伤和急性炎症作用上更具有优势<sup>[19]</sup>。有研究<sup>[20]</sup>表明在进行心肌修复的过程中,脂肪组织来源的间充质干细胞(adipose-derived mesenchymal stem cell, Ad-MSC)治疗可诱发单核巨噬细胞免疫反应。研究发现在第 3 天,Ad-MSC 治疗可上调血管生成相关基因的表达。第 7 天,与生理盐水组相比,Ad-MSC 治疗组 CCR2<sup>+</sup>和 CD38<sup>+</sup>巨噬细胞数量增加,单核巨噬细胞相关基因的表达上调。人诱导多能干细胞来源的血管祖细胞通过细胞外囊泡降低促炎细胞因子 IL-1 $\alpha$ 、IL-2 和 IL-6 表达,增加抗炎细胞因子 IL-10 表达,减少促炎单核细胞和 M1 巨噬细胞的数量,同时增加了抗炎 M2 巨噬细胞的数量,调节单核巨噬细胞,抑制炎症反应,为人血管内皮祖细胞来源的细胞外囊泡修复心脏的临床应用提供治疗靶点(图 2)<sup>[21]</sup>。骨皮质干细胞分泌的旁分泌因子处理巨噬细胞可增强其抗炎、吞噬能力,抑制成纤维细胞活化及增殖,减小瘢痕面积,改善缺血心肌功能<sup>[22]</sup>。不同类型的干细胞可通过细胞外囊泡或其他途径调节巨噬细胞相关炎症反应,促进心肌修复,这提示可通过调控巨噬细胞与干细胞的协同作用,增强心肌修复功能,改善心脏重构。

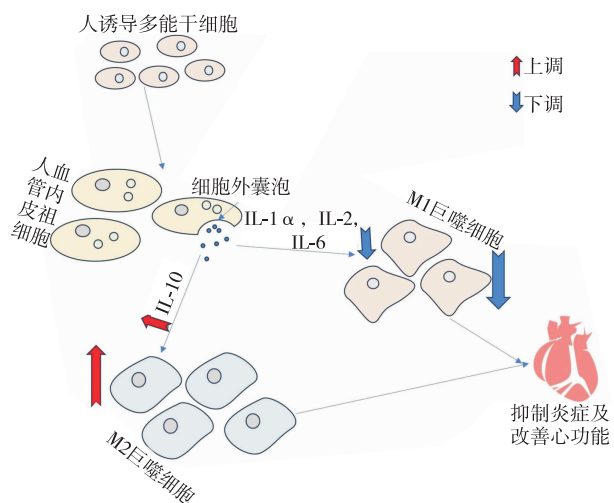
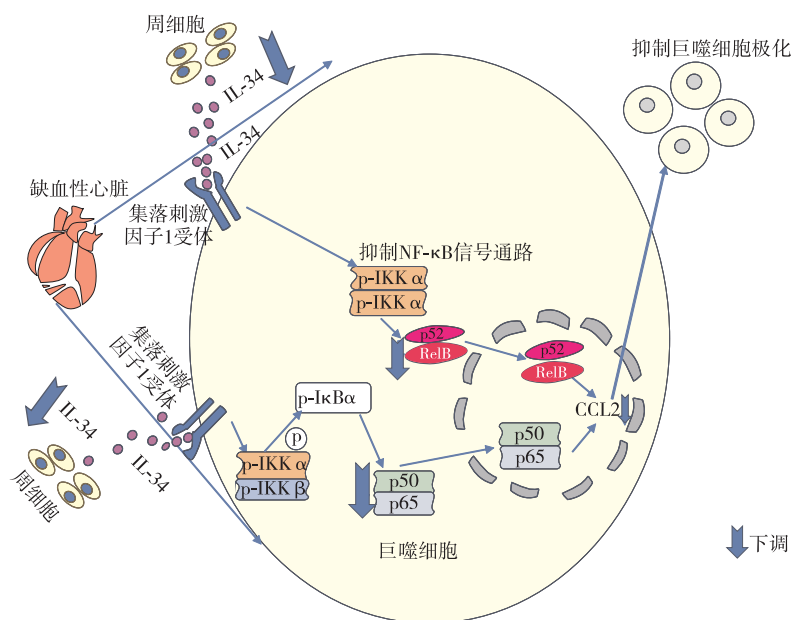


图2 人诱导多能干细胞来源的人血管内皮祖细胞外囊泡作用过程

### 3.2 核因子 $\kappa$ B 信号通路介导巨噬细胞修复缺血心肌的作用方式

核因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 信号通路可调节心脏 MI 和缺血再灌注损伤中巨噬细胞参与的炎症反应<sup>[23]</sup>。最近研究<sup>[24]</sup>表明, IL-34 缺陷抑制了经典和非经典 NF- $\kappa$ B 信号通路, 显著降低磷酸化核因子  $\kappa$ B

抑制蛋白激酶  $\beta$  和磷酸化核因子  $\kappa$ B 抑制蛋白激酶  $\alpha$  水平, 下调 NF- $\kappa$ B p65、RelB、p52 表达, 下调 CCL2 表达, 抑制了巨噬细胞募集和极化, 减轻心肌再灌注损伤(图3)。TGF- $\beta$ 1 可诱导巨噬细胞产生神经肽 Y, 神经肽 Y 可通过神经肽 Y1 受体信号传导抑制 p38/NF- $\kappa$ B 介导的 M1 巨噬细胞活化, 促进 M1 巨噬细胞向 M2 巨噬细胞转化, 促进血管生成及缓解心脏功能恶化<sup>[25]</sup>。炎症反应在 MI 过程中发挥重要作用, 在此过程中, 巨噬细胞被募集到缺血心肌组织中, 参与炎症反应与心肌修复<sup>[26]</sup>。NF- $\kappa$ B p65 通路可启动脾脏和心肌组织炎症反应, 加重心肌组织炎症损伤<sup>[27]</sup>。芪参颗粒可通过抑制 TLR4-MyD88-NF- $\kappa$ B p65 信号通路, 减少 MI 小鼠脾脏单核细胞释放, 调节 MI 区 M1/M2 巨噬细胞比例, 减轻心肌细胞炎症损伤<sup>[28]</sup>。这提示调节抗炎和维持巨噬细胞极化的平衡是 MI 后修复的关键。NF- $\kappa$ B 信号通路在调节抗炎作用中发挥极为重要的作用。诸多研究证明, 药物等物质可通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路相关基因表达, 调节 MI 区 M1/M2 巨噬细胞比例, 促进心肌修复。在心肌炎症反应中, 除了 NF- $\kappa$ B 信号通路外, 仍有许多其他信号通路参与, 有待进一步探讨。



注: p-IKK, 磷酸化核因子  $\kappa$ B 抑制蛋白激酶; p-IκB $\alpha$ , 磷酸化核因子  $\kappa$ B 抑制蛋白  $\alpha$ ;  $\textcircled{P}$ , 磷酸基团。

图3 IL-34 通过 NF- $\kappa$ B 信号通路调节炎症反应过程<sup>[24]</sup>

### 3.3 药物介导巨噬细胞修复缺血心肌的作用方式

在巨噬细胞修复心肌的相关研究中, 除了干细胞和相关信号通路介导的修复作用外, 药物在增强巨噬细胞调节 MI 后炎症反应的作用方面有着广泛应用前景。最近研究<sup>[29]</sup>表明, 常用降血糖药二甲双胍可显著减少小鼠 MI 后纤维化和 CD68<sup>+</sup> 细胞数量, 同时可抑

制衰竭心肌中促纤维化基因程序的激活, 减轻 MI 后心肌纤维化。常用降血脂药阿托伐他汀预处理的间充质干细胞来源的细胞外囊泡修复 MI 心脏效果显著, 其机制为通过上调 miR-139-3p 表达, 抑制 STAT1 通路的表达和活化, 促使巨噬细胞从 M1 向 M2 转化, 促进梗死后心脏修复<sup>[30]</sup>。在关注西药通过调节巨噬

细胞修复缺血心肌作用的同时,不应忘记中国博大精深中药宝库,正如中药提取物中的人参皂苷 Rd 可通过激活 Akt/mTOR 信号通路显著降低 CCL2/CCR2 蛋白表达,抑制心肌炎性 Ly6C<sup>high</sup> 单核细胞/巨噬细胞浸润,增强小鼠 MI 后 Ly6C<sup>high</sup> 单核细胞/巨噬细胞向 Ly6C<sup>low</sup> 单核细胞/巨噬细胞转化,促进梗死心脏修复<sup>[31]</sup>。姜黄素可通过巨噬细胞抑制 IL18-*p*-SMAD2/3 信号途径通路,抑制心肌纤维化<sup>[32]</sup>。诸多实验表明,通过药物介导巨噬细胞在心肌修复过程中调控炎症、抑制纤维化及改善心肌重构,为探索开发治疗 MI 的药物提供了一定的启发。

### 3.4 生物材料介导巨噬细胞修复缺血心肌的作用方式

MI 由于对重要器官的血液灌注不足,可导致致命的不良预后,为此科学家们开展了一项新的治疗方案——纳米材料的研究,其广泛应用于 MI 后的治疗,包括高精度检测、促血管生成、调节免疫稳态以及 miRNA 和干细胞递送载体,还存在一些有前景的其他研究热点,如将促血管生成元素与纳米颗粒结合构建药物载体,开发靶向梗死心肌或免疫细胞的纳米药物等<sup>[33]</sup>。最近研究<sup>[34]</sup>显示,α-gal 纳米颗粒通过激活补体和募集巨噬细胞,介导内源性干细胞归巢,修复和再生损伤心肌,在缺血损伤后心室壁注射 α-gal 纳米颗粒,几乎完全再生损伤心肌。双肽功能化的缩醛化葡聚糖基纳米颗粒可募集巨噬细胞,靶向作用于梗死的心脏组织,同时 M2 巨噬细胞可优先摄取该颗粒,修复缺血心肌<sup>[35]</sup>。此外,天然生物材料也有应用于心脏修复过程中,天然黑色素/海藻酸盐水凝胶通过清除活性氧基团保护心肌,免受氧化应激损伤,并通过激活 PI3K/Akt1/mTOR 信号通路诱导 M2 巨噬细胞极化,修复心脏<sup>[36]</sup>。树突状细胞来源的水凝胶负载外泌体通过延长树突状细胞源性外泌体在梗死区的存留时间并诱导调节性 T 细胞及巨噬细胞极化,改善心脏功能<sup>[37]</sup>。也有研究<sup>[38]</sup>通过将间充质干细胞来源的外泌体富集到弹性心肌包裹支架上,增强间充质干细胞的伤口愈合能力并正向调节 M2 巨噬细胞的抗炎作用。免疫补片也有应用于延长干细胞存活和增强细胞间通信。研究<sup>[39]</sup>表明,具有免疫代谢调节作用的 2-脱氧葡萄糖补片通过激活 M2 巨噬细胞减轻炎症反应,延长间充质干细胞的滞留时间,还可直接促进移植的间充质干细胞的旁分泌,增强其促血管生成和免疫调节作用。细胞膜片可促进人脐带间充质干细胞的生物学功能,提供人脐带间充质干细胞的局部滞留和存活,调节 MI 周边区域巨噬细胞炎症反应,抑制病理重构<sup>[40]</sup>。

现阶段,与巨噬细胞治疗 MI 相关的新兴研究主要集中在生物材料方面,包括可注射水凝胶、支架、明胶涂片及纳米材料等。生物材料作为一种药物载体或递送载体,可通过富集干细胞来源的外泌体,将外泌体递送到缺血心肌并延长外泌体存留时间,募集巨噬细胞,正向调节巨噬细胞炎症反应与修复心肌。未来,合成生物学、基因编辑技术、细胞-细胞间通信、药物靶向治疗在正向调节巨噬细胞参与心肌修复和再生中将会是极具前景的联合治疗研究方向。

### 4 总结与展望

巨噬细胞在 MI 的免疫调节中具有重要作用,可与干细胞及其分泌的外泌体协同,发挥抗炎、改善心肌纤维化和心肌修复作用。同时巨噬细胞在机体内可通过调控 NF-κB 等诸多信号通路相关基因、蛋白表达,促进其在梗死区聚集并向 M2 巨噬细胞转化,改善心肌修复过程。此外,药物在增强巨噬细胞调节 MI 后炎症反应的作用上有着广泛应用前景。但考虑药物的半衰期及给药方式对药物疗效的影响,纳米技术与药物构建的载体、生物材料与细胞分泌的外泌体结合等措施具有广泛的应用前景。未来,合成生物学、基因编辑技术、细胞-细胞间通信、药物靶向治疗在巨噬细胞参与心肌修复和再生中极具前景。

然而,目前的研究仍处于早期阶段,需进一步探索和研究,克服一些挑战与困难,如巨噬细胞如何精准作用于 MI 区域,巨噬细胞的数量、存活,外泌体的递送等。此外,安全性和有效性也需认真考虑。尽管如此,巨噬细胞在治疗缺血心肌中仍存在巨大潜力,有待进一步展开研究。

### 参考文献

- [1] GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet*, 2020, 396 (10258): 1204-1222.
- [2] Weissman D, Maack C. Mitochondrial function in macrophages controls cardiac repair after myocardial infarction [J]. *J Clin Invest*, 2023, 133 (4): e167079.
- [3] 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.
- [4] Chen R, Zhang S, Liu F, et al. Renewal of embryonic and neonatal-derived cardiac-resident macrophages in response to environmental cues abrogated their potential to promote cardiomyocyte proliferation via Jagged-1-Notch1 [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13 (1): 128-141.
- [5] Kologrivova I, Shtatolkina 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.
- [6] Li L, Cao J, Li S, et al. M2 macrophage-derived sEV regulate pro-inflammatory CCR2<sup>+</sup> macrophage subpopulations to favor post-AMI cardiac repair [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10 (14): 2202964.

- [7] Li R, Frangogiannis NG. Chemokines in cardiac fibrosis[J]. *Curr Opin Physiol*, 2021, 19:80-91.
- [8] Ohayon L, Zhang X, Dutta P. The role of extracellular vesicles in regulating local and systemic inflammation in cardiovascular disease[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 170:105692.
- [9] 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.
- [10] Wagner MJ, Khan M, Mohsin S. Healing the broken heart; the immunomodulatory effects of stem cell therapy[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:639.
- [11] Chen W, Li L, Wang J, et al. The ABCA1-efferocytosis axis: a new strategy to protect against atherosclerosis[J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 518:1-8.
- [12] Jia D, Chen S, Bai P, et al. Cardiac resident macrophage-derived legumain improves cardiac repair by promoting clearance and degradation of apoptotic cardiomyocytes after myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2022, 145(20):1542-1556.
- [13] Wong NR, Mohan J, Kopecky BJ, et al. Resident cardiac macrophages mediate adaptive myocardial remodeling[J]. *Immunity*, 2021, 54(9):2072-2088. e7.
- [14] Ma X, Meng Q, Gong S, et al. IL-27 promotes cardiac fibroblast activation and aggravates cardiac remodeling post myocardial infarction[J]. *Heliyon*, 2023, 9(6):e17099.
- [15] Zeng B, Liao X, Liu L, et al. Thyroid hormone mediates cardioprotection against postinfarction remodeling and dysfunction through the IGF-1/PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Life Sci*, 2021, 267:118977.
- [16] Grinton KE, Ma W, Lantz C, et al. Macrophage-produced VEGFC is induced by efferocytosis to ameliorate cardiac injury and inflammation[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(9):e140685.
- [17] Kawaguchi N, Nakanishi T. Stem cell studies in cardiovascular biology and medicine: a possible key role of macrophages[J]. *Biology (Basel)*, 2022, 11(1):122.
- [18] Long C, Guo R, Han R, et al. Effects of macrophages on the proliferation and cardiac differentiation of human induced pluripotent stem cells[J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1):108.
- [19] Walravens AS, Smolgovsky S, Li L, et al. Mechanistic and therapeutic distinctions between cardiosphere-derived cell and mesenchymal stem cell extracellular vesicle non-coding RNA[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):8666.
- [20] Follin B, Hoege C, Højgaard LD, et al. The initial cardiac tissue response to cryopreserved allogeneic adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells in rats with chronic ischemic cardiomyopathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21):11758.
- [21] Lima Correa B, El Harane N, Gomez I, et al. Extracellular vesicles from human cardiovascular progenitors trigger a reparative immune response in infarcted hearts[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(1):292-307.
- [22] Hobby ARH, Berretta RM, Eaton DM, et al. Cortical bone stem cells modify cardiac inflammation after myocardial infarction by inducing a novel macrophage phenotype[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2021, 321(4):H684-H701.
- [23] Yao Y, Li F, Zhang M, et al. Targeting CaMK II-89 ameliorates cardiac ischemia/reperfusion injury by inhibiting myocardial inflammation[J]. *Circ Res*, 2022, 130(6):887-903.
- [24] Zhuang L, 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.
- [25] Qin YY, Huang XR, Zhang J, et al. Neuropeptide Y attenuates cardiac remodeling and deterioration of function following myocardial infarction[J]. *Mol Ther*, 2022, 30(2):881-897.
- [26] Jian Y, Zhou X, Shan W, et al. Crosstalk between macrophages and cardiac cells after myocardial infarction[J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1):109.
- [27] Wang X, Guo D, Li W, et al. Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) restricts MD2/TLR4-MyD88 complex formation and signalling in acute myocardial infarction-induced heart failure[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(18):10677-10692.
- [28] Li Y, Li X, Chen X, et al. Qishen granule (QSG) inhibits monocytes released from the spleen and protect myocardial function via the TLR4-MyD88-NF- $\kappa$ B p65 pathway in heart failure mice[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:850187.
- [29] Loi H, Kramar S, Laborde C, et al. Metformin attenuates postinfarction myocardial fibrosis and inflammation in mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17):9393.
- [30] Ning Y, Huang P, Chen G, et al. Atorvastatin-pretreated mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles promote cardiac repair after myocardial infarction via shifting macrophage polarization by targeting microRNA-139-3p/Stat1 pathway[J]. *BMC Med*, 2023, 21(1):96.
- [31] Zhao T, Wang X, Liu Q, et al. Ginsenoside Rd promotes cardiac repair after myocardial infarction by modulating monocytes/macrophages subsets conversion[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16:2767-2782.
- [32] Zhao J, Chen Y, Chen Q, et al. Curcumin ameliorates cardiac fibrosis by regulating macrophage-fibroblast crosstalk via IL18-p-SMAD2/3 signaling pathway inhibition[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12:784041.
- [33] Shi HT, Huang ZH, Xu TZ, et al. New diagnostic and therapeutic strategies for myocardial infarction via nanomaterials[J]. *EBioMedicine*, 2022, 78:103968.
- [34] Galili U, Goldufsky JW, Schaefer GL.  $\alpha$ -Gal nanoparticles mediated homing of endogenous stem cells for repair and regeneration of external and internal injuries by localized complement activation and macrophage recruitment[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19):11490.
- [35] Torrieri G, Fontana F, Figueiredo P, et al. Dual-peptide functionalized acetalated dextran-based nanoparticles for sequential targeting of macrophages during myocardial infarction[J]. *Nanoscale*, 2020, 12(4):2350-2358.
- [36] Zhou J, Liu W, Zhao X, et al. Natural melanin/alginate hydrogels achieve cardiac repair through ROS scavenging and macrophage polarization[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(20):2100505.
- [37] Zhang Y, Cai Z, Shen Y, et al. Hydrogel-load exosomes derived from dendritic cells improve cardiac function via Treg cells and the polarization of macrophages following myocardial infarction[J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1):271.
- [38] Chachques JC, Gardin C, Lila N, et al. Elastomeric cardiowrap scaffolds functionalized with mesenchymal stem cells-derived exosomes induce a positive modulation in the inflammatory and wound healing response of mesenchymal stem cell and macrophage[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(7):824.
- [39] Xiao W, Chen M, Zhou W, et al. An immunometabolic patch facilitates mesenchymal stromal/stem cell therapy for myocardial infarction through a macrophage-dependent mechanism[J]. *Bioeng Transl Med*, 2023, 8(3):e10471.
- [40] Guo R, Wan F, Morimatsu M, et al. Cell sheet formation enhances the therapeutic effects of human umbilical cord mesenchymal stem cells on myocardial infarction as a bioactive material[J]. *Bioact Mater*, 2021, 6(9):2999-3012.

收稿日期:2023-11-16