

巨噬细胞在糖尿病心肌病中的研究进展

欧小鹏¹ 张倩¹ 张月梅¹ 陈永清²

(1. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省中心医院心血管内科, 甘肃 兰州 730050)

【摘要】 糖尿病心肌病(DCM)是糖尿病患者的一种严重并发症。尽管对 DCM 的致病机制和治疗靶点进行了大量研究,但目前尚缺乏有效的预防和治疗方法。DCM 的致病机制包括心脏炎症、胰岛素抵抗和心肌纤维化及其他病理过程。巨噬细胞作为人类先天免疫系统的重要成分,在这些病理过程中发挥着重要作用。因此,靶向巨噬细胞的药物在治疗 DCM 方面具有良好的前景。现概述巨噬细胞如何促进 DCM 的发展,以及可能用于靶向巨噬细胞治疗 DCM 的药物。

【关键词】 巨噬细胞;糖尿病心肌病;炎症;纤维化

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2025.04.012

Macrophages in Diabetic Cardiomyopathy

OU Xiaopeng¹, ZHANG Qian¹, ZHANG Yuemei¹, CHEN Yongqing²

(1. *The First Clinical Medical School, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu, China*;
2. *Department of Cardiology, Gansu Provincial Central Hospital, Lanzhou 730050, Gansu, China*)

【Abstract】 Diabetic cardiomyopathy (DCM) is a serious complication in diabetic patients. Despite extensive research on the pathogenesis and therapeutic targets of DCM, effective prevention and therapeutic approaches are currently lacking. The pathogenesis of DCM include cardiac inflammation, insulin resistance, and myocardial fibrosis. Macrophages, as an important component of the human innate immune system, play important roles in these pathological processes. Therefore, drugs targeting macrophages are promising in the treatment of DCM. This article will provide an overview of how macrophages contribute to DCM development and potentially the drugs used to target macrophages for DCM therapy.

【Keywords】 Macrophage; Diabetic cardiomyopathy; Inflammation; Fibrosis

糖尿病作为一种全球性的健康问题,影响着约 4.63 亿人。预计到 2045 年,患病人数可能会增至 7 亿^[1]。糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)是糖尿病患者心源性猝死的主要原因之一^[2]。DCM 是指在糖尿病存在的情况下出现心肌收缩或舒张功能障碍。通常,糖尿病并非导致心肌功能障碍的唯一原因,而是与其他因素如肥胖、高血压、慢性肾脏病及冠状动脉疾病相关,协同造成心肌损害^[3]。免疫细胞,尤其是巨噬细胞,具备非特异性免疫功能。它们在调节血管吞噬作用、免疫监视、炎症和重构方面发挥着至关重要的作用^[4]。此外,在微环境刺激和信号转导的影响下,巨噬细胞表现出特定的表型和功能。通常情况下,巨噬细胞根据其功能和活化状态分为两类:经典活化的 M1 型巨噬细胞和选择性活化的 M2 型巨噬细胞。M1 型巨噬细胞不仅释放促炎性细胞因子,如肿

瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 和 IL-6,促进炎症、氧化应激和心肌细胞凋亡,还可以通过招募其他免疫细胞来增强炎症反应。相对而言,M2 型巨噬细胞通过释放抗炎细胞因子[如 IL-10 和转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)]来调节组织修复,促进组织重构和血管生成^[5],体现了巨噬细胞在维持组织平衡与修复中的双向作用。研究^[6]发现,糖尿病通过多种途径促进巨噬细胞在心肌中的浸润,并改变其功能,这种作用对心脏健康产生深远的影响。具体而言,心肌中的巨噬细胞通过分泌促炎性细胞因子以及黏附分子,导致更多免疫细胞的聚集,从而引发局部组织的炎症。同时,巨噬细胞还抑制胰岛素代谢信号,这一机制进一步损害了心脏功能。此外,巨噬细胞分泌的促纤维化介质能够促进心脏成纤维细胞的增殖并诱

基金项目:甘肃省自然科学基金(23JRRA1377);兰州市科技计划项目(2022-5-84)

通信作者:陈永清, E-mail: chyqmd@163.com

导纤维化反应,这一过程显著加速了 DCM 的进展。因此,对巨噬细胞在 DCM 中的作用进行深入研究,对于理解其病理机制及开发新的治疗策略具有重要意义。

1 巨噬细胞在 DCM 中的作用

1.1 心脏炎症

先天免疫系统及炎症反应参与 DCM 的发展^[7]。在链脲佐菌素诱导的 2 型糖尿病动物模型中,心脏组织中出现慢性低度炎症,与心脏内免疫细胞(如 T 淋巴细胞和巨噬细胞)显著聚集紧密联系。这一现象加速了疾病的进展,并导致心肌细胞在结构和功能上发生显著变化^[8]。巨噬细胞是免疫系统关键细胞之一,其中 M1 型与 M2 型巨噬细胞的平衡对于维持炎症状态的稳定性至关重要。研究^[9]发现,在糖尿病的心脏组织中,促炎性 M1 型巨噬细胞的极化上调,而抗炎性 M2 型巨噬细胞反应则受到抑制,进一步促进炎症反应和纤维化,加重心肌病的病情。

多个因素共同导致了 DCM 中巨噬细胞的极化失调。持续的高血糖状态和胰岛素抵抗会引发以促炎性细胞因子产生增加为特征的炎症反应。一方面,趋化因子可以激活巨噬细胞,使其浸润心脏组织并传导炎症信号^[10-11];另一方面,这也促使巨噬细胞向促炎性 M1 型巨噬细胞表型极化^[12]。有研究^[13]证明,在糖尿病模型小鼠的心脏组织中,巨噬细胞的模式识别受体树突状细胞相关性 C 型凝集素-1 (dendritic cell-associated C-type lectin-1, Dectin-1) 的表达上调,这种上调激活了脾酪氨酸激酶 (spleen tyrosine kinase, Syk)/核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 信号通路。高葡萄糖环境不仅刺激巨噬细胞半乳凝集素-3 (galectin-3) 的表达,还导致活性氧水平的上升,它们共同作用激活 NF- κ B 信号通路。NF- κ B 的激活促使分泌趋化因子,诱导巨噬细胞浸润心脏并促进 M1 型巨噬细胞的极化^[14-15]。M1 型巨噬细胞通过分泌多种促炎性细胞因子,激活 JNK/NF- κ B 信号通路,促进 IL-1 β 、TNF- α 和单核细胞趋化蛋白-1 等因子的产生,从而导致诱生型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 的表达增加^[16]。这一系列的生物学过程共同作用,显著促进了胰岛素抵抗的发生。然而,当血清中的内脏脂肪组织来源的丝氨酸蛋白酶抑制剂 (visceral adipose tissue-derived serpin, Vaspain) 促进 M2 型巨噬细胞的极化时,发现 M2 型抑制了 M1 型巨噬细胞的极化,从而改善胰岛素抵抗,降低炎症因子的释放,并提高抗炎因子的水平^[17]。

此外,糖尿病所引起的代谢紊乱,如血脂异常和

糖毒素[晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end product, AGE)],进一步影响了巨噬细胞的极化状态。血脂异常促进促炎脂质介质的产生,例如氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, oxLDL),导致 M1 型巨噬细胞的极化^[18]。AGE 由非酶蛋白糖基化形成,能够激活巨噬细胞中 NF- κ B 信号通路,其激活会诱导炎症因子的产生,进而使巨噬细胞被激活为促炎性表型,从而加重心脏的炎症反应^[9]。综上所述,M1 型巨噬细胞在 DCM 的炎症过程中起着主导作用。通过调控巨噬细胞的极化状态,可能为 DCM 的治疗提供新的思路。

1.2 心肌纤维化

越来越多的研究^[19]表明,单核细胞和巨噬细胞在纤维化反应的启动和发展过程中扮演着重要角色。相关研究^[20]发现,使用链脲佐菌素诱导的 2 型糖尿病动物模型表现出显著的心肌纤维化和组织损伤。这一过程中,单核细胞和巨噬细胞的不同亚群可能通过向肌成纤维细胞分化,作为细胞因子和具有成纤维特性的生长因子的来源,进一步分泌参与基质重构的各种蛋白酶,共同参与成纤维细胞的激活和转化,从而加剧 DCM 的心肌纤维化。

首先,在长期高血糖的刺激下,巨噬细胞分泌多种炎症因子和促纤维化介质,如 TGF- β 、血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)、IL-10、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和生长分化因子-15 (growth differentiation factor-15, GDF-15)。这些因子通过 PDGF 受体、TGF- β 受体、VEGF 受体及其他受体,直接诱导成纤维细胞的激活和增殖,促进心肌纤维化的发生^[21-23]。同样,巨噬细胞也可以分泌降解细胞外基质的基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)。在 DCM 中,TGF- β -Smad 信号通路的激活可诱导 MMP 和胶原蛋白的产生,MMP 与巨噬细胞的活化和表型转化有关,会进一步加重心肌纤维化^[24]。Liu 等^[25]在糖尿病模型鼠中发现,早期纤维沉积出现常伴随 MMP2 表达的显著升高,因此将其作为 DCM 心肌纤维化的生物靶点。

其次,DCM 的发展通常伴随着肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin angiotensin aldosterone system, RAAS) 的激活,尤其是血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 和醛固酮,在 DCM 的发病机制中起到关键作用^[26]。Wang 等^[27]发现,Ang II 通过诱导巨噬细胞转化为肌成纤维细胞、上调 Lp-PLA2 基因表达以及增强

CCL24 的趋化作用,促进了心肌纤维化。而抑制这些分子途径可以显著减轻心肌纤维化的症状。此外,有研究^[28]表明,醛固酮在巨噬细胞和血管内皮细胞中诱导 galectin-3 的表达,导致血管和心肌纤维化。醛固酮通过拮抗巨噬细胞盐皮质激素受体,对心血管重构具有显著的保护作用。

最后,巨噬细胞作为先天免疫系统中不可或缺的组成部分,具备吞噬和清除能力,能够有效清除病原体 and 细胞碎片等外来物质,这一过程被称为胞葬作用。有研究^[29]发现,当巨噬细胞的胞葬作用增强时,可以加速炎症和纤维化的消退。然而,当巨噬细胞的胞葬作用受到损害时,心肌组织中的异常线粒体、凋亡的心肌细胞以及代谢产物的清除将受到阻碍,导致这些物质在细胞外积聚,严重影响心室的结构和功能。综上所述,巨噬细胞在 DCM 纤维化中通过促炎作用、分泌纤维化介质、调控心肌成纤维细胞的转化及对微环境的影响等多个方面发挥着重要作用,是导致心肌纤维化和心脏功能障碍的重要因素。

2 巨噬细胞在 DCM 中的治疗

2.1 靶向治疗

微 RNA (microRNA, miRNA) 已被证明参与 DCM 的发生与发展。这些 miRNA 在单核细胞向巨噬细胞分化的关键阶段及巨噬细胞功能调控中发挥着核心作用,尤其在调控免疫细胞(如单核细胞、巨噬细胞)的极化、分化、炎症和吞噬功能方面^[30-31]。有研究^[32]发现,在用 AGE 处理的 db/db 小鼠的骨髓衍生巨噬细胞以及体外培养的细胞中,miR-471-3p 显著上调。抑制 miR-471-3p 可降低巨噬细胞的炎症极化。同样,miR-155 通过调节 oxLDL 诱导的 MEK/ERK/NF- κ B 信号通路,参与巨噬细胞中 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 的激活^[33]。其他 miRNA (如 miR-9、miR-127 和 miR-155) 因其在促进 M1 型巨噬细胞的极化及影响各种炎症和细胞凋亡途径中的重要作用而受到广泛关注。相反,miR-124、miR-223 和 let-7c 等 miRNA 有利于 M2 型巨噬细胞的极化,突出了它们在调节抗炎反应方面的潜力^[34]。

2.2 药物治疗

糖尿病患者 RAAS 激活导致炎症、心肌纤维化和氧化应激,这些因素都可能对心脏结构和功能造成损伤。同时,心脏炎症反应又通过多种途径反馈激活 RAAS,加剧心脏损伤和重构^[35]。因此,阻断

RAAS 或抑制炎症反应对治疗心血管疾病具有重要的意义。氯沙坦通过 NF- κ B/MAPK 信号通路调节巨噬细胞从 M1 到 M2 亚型的极化,从而维持心肌细胞中的线粒体动态平衡,减少氧化应激和心肌细胞凋亡^[36]。

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i) 可减少糖基化蛋白,并提高胰岛素敏感性^[37]。SGLT2i 治疗已被证明可以降低 2 型糖尿病患者发生心血管疾病的风险^[38]。研究^[39]发现,SGLT2i 具有减少炎症反应、心肌纤维化、胰岛素抵抗和氧化应激的潜力,使其成为治疗 DCM 的有前途的选择。同样,胰高血糖素样肽-1 受体激动剂不仅可以减弱巨噬细胞浸润,抑制 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的表达^[40],还可以抑制巨噬细胞极化为 M1 促炎表型,并促进其极化为 M2 抗炎表型^[41]。研究^[42]发现,利拉鲁肽治疗的 DCM 大鼠炎症、心肌纤维化和细胞凋亡有所减轻;使用艾塞那肽治疗 DCM 小鼠可显著改善血清脑利钠肽水平、心肌纤维化及心肌脂质沉积。此外,二甲双胍不仅通过抑制人单核细胞分化为 M1 型巨噬细胞,还可以通过激活 AMP 活化的蛋白质激酶限制巨噬细胞活性氧的产生,从而减少氧化应激和炎症反应^[43]。二甲双胍还可以通过调节 AMPK/mTOR 信号通路发挥抗炎作用,抑制 NLRP3 炎症小体的激活,并有助于巨噬细胞向 M2 表型极化^[44]。因此,降血糖药具有减少巨噬细胞积累、抑制促炎巨噬细胞极化,以及诱导向抗炎巨噬细胞表型转化的作用,有助于减轻炎症并改善 DCM 的病情。

3 结论与展望

本文探讨了巨噬细胞促进 DCM 发生发展的作用机制(见图 1),以及现有治疗策略对这些细胞的影响,证实了巨噬细胞作为治疗靶点的潜力,可将巨噬细胞治疗 DCM 纳入重点研究。已确定在糖尿病中心脏巨噬细胞的表型更倾向于 M1 型,M1 型的巨噬细胞通过分泌促炎性细胞因子,以及招募其他免疫细胞,形成炎症级联反应,进一步加剧心肌损伤。此外,巨噬细胞还可以影响成纤维细胞的激活和转化,促进心肌纤维化。目前,针对 DCM 的治疗策略在调控血糖的基础上,正逐步转向靶向巨噬细胞极化调控及抗炎干预。然而,M2 型巨噬细胞的极化、表观遗传调控和炎症调节等方面仍值得进一步研究。这为糖尿病心血管并发症的预防和治疗提供了新的视角和策略,从而提高糖尿病患者的生活质量和预后。

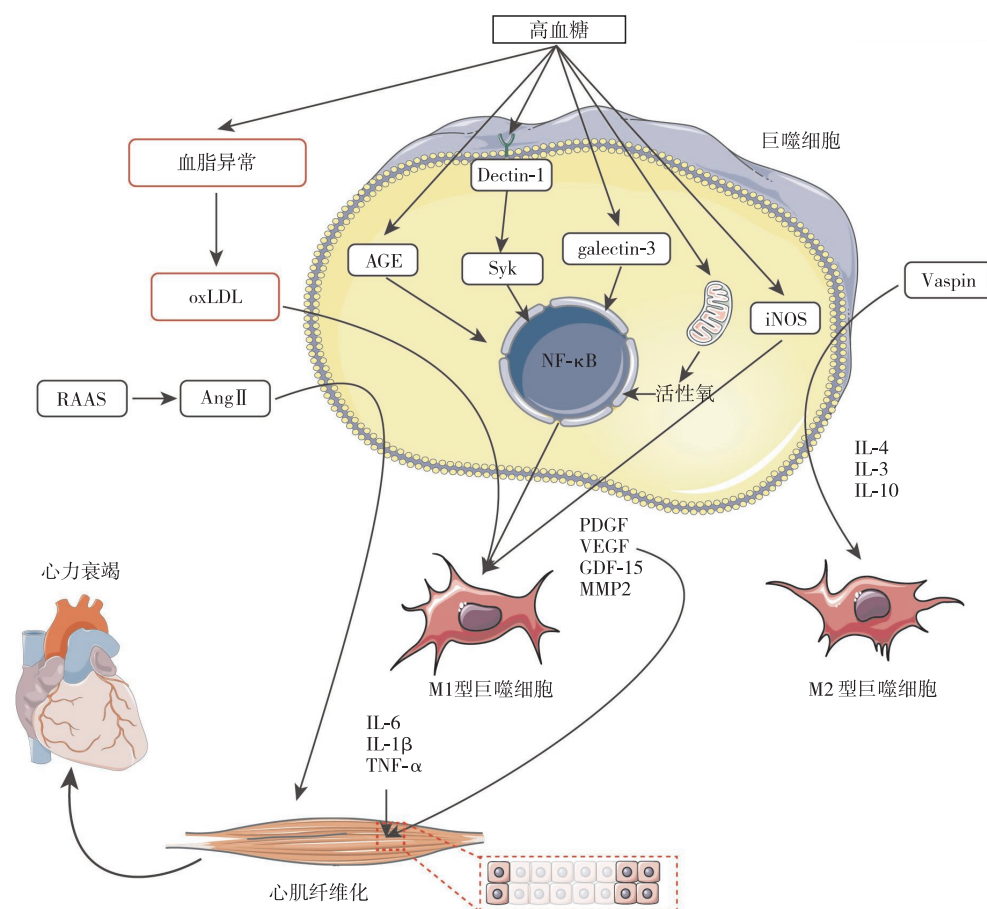


图1 巨噬细胞在 DCM 中的作用

参考文献

- [1] Wu H, Liu Y, Liu C. The interregulatory circuit between non-coding RNA and apoptotic signaling in diabetic cardiomyopathy[J]. *Noncoding RNA Res*, 2024, 9(4):1080-1097.
- [2] Mavrogeni SI, Bacopoulou F, Markousis-Mavrogenis G, et al. Cardiovascular magnetic resonance as pathophysiologic tool in diabetes mellitus[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12:672302.
- [3] Seferović PM, Paulus WJ, Rosano G, et al. Diabetic myocardial disorder. A clinical consensus statement of the Heart Failure Association of the ESC and the ESC Working Group on Myocardial & Pericardial Diseases[J]. *Eur J Heart Fail*, 2024, 26(9):1893-1903.
- [4] Chen R, Zhang H, Tang B, et al. Macrophages in cardiovascular diseases: molecular mechanisms and therapeutic targets[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1):130.
- [5] Salvatore T, Pafundi PC, Galiero R, et al. The diabetic cardiomyopathy: the contributing pathophysiological mechanisms[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8:695792.
- [6] Liu W, Yu M, Xie D, et al. Melatonin-stimulated MSC-derived exosomes improve diabetic wound healing through regulating macrophage M1 and M2 polarization by targeting the PTEN/AKT pathway[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1):259.
- [7] Kaur N, Guan Y, Raja R, et al. Mechanisms and therapeutic prospects of diabetic cardiomyopathy through the inflammatory response[J]. *Front Physiol*, 2021, 12:694864.
- [8] Kanamori H, Naruse G, Yoshida A, et al. Morphological characteristics in diabetic cardiomyopathy associated with autophagy[J]. *J Cardiol*, 2021, 77(1):30-40.
- [9] Chen G, Jiang H, Yao Y, et al. Macrophage, a potential targeted therapeutic immune cell for cardiomyopathy[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10:908790.
- [10] Lei XT, Pu DL, Shan G, et al. Atorvastatin ameliorated myocardial fibrosis by inhibiting oxidative stress and modulating macrophage polarization in diabetic cardiomyopathy[J]. *World J Diabetes*, 2024, 15(6):1070-1073.
- [11] Phang RJ, Ritchie RH, Hausenloy DJ, et al. Cellular interplay between cardiomyocytes and non-myocytes in diabetic cardiomyopathy[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(3):668-690.
- [12] Luo W, Zhou Y, Wang LY, et al. Interactions between myoblasts and macrophages under high glucose milieu result in inflammatory response and impaired insulin sensitivity[J]. *World J Diabetes*, 2024, 15(7):1589-1602.
- [13] Yang N, Wang M, Lin K, et al. Dectin-1 deficiency alleviates diabetic cardiomyopathy by attenuating macrophage-mediated inflammatory response[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2023, 1869(6):166710.
- [14] Zhu N, Zhu L, Huang B, et al. Galectin-3 inhibition ameliorates streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy in mice[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:868372.
- [15] Zhang B, Yang Y, Yi J, et al. Hyperglycemia modulates M1/M2 macrophage polarization via reactive oxygen species overproduction in ligature-induced periodontitis[J]. *J Periodontol Res*, 2021, 56(5):991-1005.
- [16] Peng Y, Qiao S, Wang H, et al. Enhancement of macrophage immunity against chlamydial infection by natural killer T cells[J]. *Cells*, 2024, 13(2):133.
- [17] 庞少博. Vaspin 通过调控脂肪组织巨噬细胞极化改善 2 型糖尿病大鼠的胰岛素敏感性[D]. 山西:山西医科大学, 2023.
- [18] Takaoka M, Zhao X, Lim HY, et al. Early intermittent hyperlipidaemia alters tissue macrophages to fuel atherosclerosis[J]. *Nature*, 2024, 634(8033):

- 457-465.
- [19] Tuleta I, Frangogiannis NG. Fibrosis of the diabetic heart: clinical significance, molecular mechanisms, and therapeutic opportunities[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 176:113904.
 - [20] Udumula MP, Mangali S, Kalra J, et al. High fructose and streptozotocin induced diabetic impairments are mitigated by indirubin-3-hydrazone via downregulation of PKR pathway in Wistar rats[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):12924.
 - [21] Chan JSF, Tabatabaei Dakhili SA, Lorenzana-Carrillo MA, et al. Growth differentiation factor 15 alleviates diastolic dysfunction in mice with experimental diabetic cardiomyopathy[J]. *Cell Rep*, 2024, 43(8):114573.
 - [22] Buechler MB, Fu W, Turley SJ. Fibroblast-macrophage reciprocal interactions in health, fibrosis, and cancer[J]. *Immunity*, 2021, 54(5):903-915.
 - [23] 杨惠杰. 糖尿病对心脏巨噬细胞功能的影响[D]. 湖南:中南大学, 2023.
 - [24] Zhuang T, Chen MH, Wu RX, et al. ALKBH5-mediated m6A modification of IL-11 drives macrophage-to-myofibroblast transition and pathological cardiac fibrosis in mice[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):1995.
 - [25] Liu H, Yan W, Ma C, et al. Early detection of cardiac fibrosis in diabetic mice by targeting myocardiopathy and matrix metalloproteinase 2[J]. *Acta Biomater*, 2024, 176:367-378.
 - [26] Xie L, Zang D, Yang J, et al. Combination of ADAM17 knockdown with eplerenone is more effective than single therapy in ameliorating diabetic cardiomyopathy[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15:1364827.
 - [27] Wang Z, Xu H, Chen M, et al. CCL24/CCR3 axis plays a central role in angiotensin II-induced heart failure by stimulating M2 macrophage polarization and fibroblast activation[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2023, 39(4):1413-1431.
 - [28] Mansour AA, Krautter F, Zhi Z, et al. The interplay of galectins-1, -3, and -9 in the immune-inflammatory response underlying cardiovascular and metabolic disease[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1):253.
 - [29] Wang Y, Wang J, Zhang J, et al. Stiffness sensing via Piezo1 enhances macrophage efferocytosis and promotes the resolution of liver fibrosis[J]. *Sci Adv*, 2024, 10(23):eadj3289.
 - [30] Mittal A, Garg R, Bahl A, et al. Molecular mechanisms and epigenetic regulation in diabetic cardiomyopathy[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:725532.
 - [31] Duroux-Richard I, Apparailly F, Khoury M. Mitochondrial microRNAs contribute to macrophage immune functions including differentiation, polarization, and activation[J]. *Front Physiol*, 2021, 12:738140.
 - [32] Liu G, Yan D, Yang L, et al. The effect of miR-471-3p on macrophage polarization in the development of diabetic cardiomyopathy[J]. *Life Sci*, 2021, 268:118989.
 - [33] Yin R, Zhu X, Wang J, et al. MicroRNA-155 promotes the ox-LDL-induced activation of NLRP3 inflammasomes via the ERK1/2 pathway in THP-1 macrophages and aggravates atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice[J]. *Ann Palliat Med*, 2019, 8(5):676-689.
 - [34] Ridwan M, Dimiati H, Syukri M, et al. Potential molecular mechanism underlying cardiac fibrosis in diabetes mellitus: a narrative review[J]. *Egypt Heart J*, 2023, 75(1):46.
 - [35] Telesca M, de Angelis A, Donniacuo M, et al. Effects of sacubitril-valsartan on aging-related cardiac dysfunction[J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 978:176794.
 - [36] Chen XS, Wang SH, Liu CY, et al. Losartan attenuates sepsis-induced cardiomyopathy by regulating macrophage polarization via TLR4-mediated NF- κ B and MAPK signaling[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 185:106473.
 - [37] Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin resistance: from mechanisms to therapeutic strategies[J]. *Diabetes Metab J*, 2022, 46(1):15-37.
 - [38] Wang DD, Naumova AV, Isquith D, et al. Dapagliflozin reduces systemic inflammation in patients with type 2 diabetes without known heart failure[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2024, 23(1):197.
 - [39] Wu Q, Yao Q, Hu T, et al. Dapagliflozin protects against chronic heart failure in mice by inhibiting macrophage-mediated inflammation, independent of SGLT2[J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(12):101334.
 - [40] Ma X, Liu Z, Ilyas I, et al. GLP-1 receptor agonists (GLP-1RAs): cardiovascular actions and therapeutic potential[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(8):2050-2068.
 - [41] Yang L, Chen L, Li D, et al. Effect of GLP-1/GLP-1R on the polarization of macrophages in the occurrence and development of atherosclerosis[J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021:5568159.
 - [42] Trang NN, Chung CC, Lee TW, et al. Empagliflozin and liraglutide differentially modulate cardiac metabolism in diabetic cardiomyopathy in rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3):1177.
 - [43] Nassif RM, Chalhoub E, Chedid P, et al. Metformin inhibits ROS production by human M2 macrophages via the activation of AMPK[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(2):319.
 - [44] Sánchez ML, Valdez H, Conde M, et al. Polymers and bioactive compounds with a macrophage modulation effect for the rational design of hydrogels for skin regeneration[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(6):1655.

收稿日期:2024-09-29