[文章编号]　1007-3949(2021)29-10-0917-04　·文献综述·

巨噬细胞在心肌梗死后的作用研究进展

叶晓妙，杭燕雯，胡 伟
(复旦大学附属中山医院闵行分院心血管内科,上海市 201100)

[关键词]　巨噬细胞；　心肌梗死；　炎症

[摘　要]　心肌梗死后会在缺血区域引发强烈的炎症反应,各种炎性细胞浸润其中发挥作用。巨噬细胞作为固有免疫反应中重要组成,在心肌损伤后组织修复过程中至关重要。随着心肌梗死的发展,巨噬细胞可以分化成各种亚型,在吞噬凋亡细胞、血管新生、纤维化及瘢痕成熟等各个方面发挥作用。研究巨噬细胞对心肌梗死的影响,有助于探索改善心肌梗死预后及其诊治。本篇综述将围绕心肌梗死后巨噬细胞浸润、极化及功能变化展开讨论。

[中图分类号]　R541　　[文献标识码]　A

Research progress on the role of macrophages after myocardial infarction

YE Xiaomiao, HANG Yanwen, HU Wei
(*Department of Cardiology*, *Minhang Branch of Zhongshan Hospital*, *Fudan University*, *Shanghai* 201100, *China*)

[**KEY WORDS**]　macrophage;　myocardial infarction;　inflammation

[**ABSTRACT**]　After myocardial infarction, there will be a strong inflammatory reaction in the ischemic area, in which a variety of inflammatory cells play a role.　Macrophages, as an important component of innate immune response, are very important in the process of tissue repair after myocardial injury.　With the development of myocardial infarction, macrophages can differentiate into various subtypes and play a role in phagocytosis of apoptotic cells, angiogenesis, fibrosis and scar maturation.　To study the influence of macrophages on myocardial infarction is helpful to explore the improvement of prognosis and diagnosis and treatment of myocardial infarction.　This review will focus on the infiltration, polarization and functional changes of macrophages after myocardial infarction.

近 10 年来,心肌梗死(myocardial infarction,MI)是中国乃至全世界最主要的死亡原因,甚至超过了肿瘤引起的死亡率[1]。随着技术的发展和普及,MI 后早期血管再通,限制了梗死面积,有效降低了死亡率,但是血管再通导致了心肌缺血再灌注(ischemia/reperfusion,I/R)损伤,其损伤效应可能占据最终梗死面积的一半[2]。目前针对改善 MI 预后的基础研究的临床转化结果并不理想,因此我们需要进一步探索 MI 和 I/R 的相关机制。

MI 和 I/R 后,梗死心肌要经历炎症、增生和成熟阶段,而巨噬细胞通过表型转化在各个阶段中都扮演重要的角色。本篇综述将围绕 MI 后巨噬细胞浸润、极化及具体功能展开讨论。

1　单核巨噬细胞浸润

心脏中的巨噬细胞包括心脏原位巨噬细胞和单核细胞分化的巨噬细胞。心脏原位巨噬细胞主要是由胚胎时期的卵黄囊发育而来,随着时间的推移,循环血中的单核细胞穿过血管壁进入心肌,分化为巨噬细胞,逐渐取代部分原位巨噬细胞[3]。在稳定状态下,心脏原位巨噬细胞主要通过局部增殖维持细胞数目;在 MI 后,缺血心脏会引发强烈的炎症反应,释放各种趋化因子,动员脾脏和骨髓中的单核细胞,通过血液循环浸润到梗死心肌及其周边分化成巨噬细胞,取代不同亚型的原位巨噬细胞[4]。

MI 后巨噬细胞、内皮细胞、脾脏中单核细胞和髓细胞基因表达改变及释放的各种细胞因子都会调节梗死心肌中单核巨噬细胞的浸润。MI 后心肌

[收稿日期]　2020-04-30　　[修回日期]　2020-07-15
[基金项目]　上海市闵行区自然科学研究课题专项资金项目(2019MHZ021)
[作者简介]　叶晓妙,硕士研究生,研究方向为心肌缺血再灌注损伤的作用机制,E-mail 为 18211360002@fudan.edu.cn。通信作者胡伟,博士,主任医师,研究方向为心肌缺血再灌注损伤的作用机制,E-mail 为 18918169120@163.com。

细胞会释放再生胰岛衍生蛋白(regenerating islet-derived protein, Reg),这是一类保守的 C 型凝集素家族蛋白,包括 Reg3β、Reg3c 和 Reg4。Reg3β 会调控 MI 后早期损伤心肌处巨噬细胞的浸润,且对不同的巨噬细胞亚群作用不同,Reg3β 高表达促进主要组织相容性复合体Ⅱ(major histocompatibility complex-Ⅱ^{high}, MHC-Ⅱ^{high}) Ly-6C^{low} 和 MHC-Ⅱ^{low}Ly-6C^{low} 巨噬细胞募集,抑制 Ly-6C^{high} 巨噬细胞浸润[5]。MI 后神经生长因子释放入血,激活破骨细胞,增加基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)和干细胞因子的释放,动员骨髓中的 c-kit^{+}祖细胞归巢到缺血心脏[6]。

心脏中 CC 趋化因子受体 2(CC chemokine receptor 2, CCR2)阳性巨噬细胞通过髓样分化因子 88 依赖的途径释放单核细胞趋化因子以招募、动员单核细胞,而 CCR2 阴性巨噬细胞抑制单核细胞招募[7]。

髓易位基因 16(myeloid translocation gene on chromosome 16, Mtg16)也可以调节骨髓中 CCR2 阳性造血干细胞和祖细胞活化。Mtg16 敲除鼠会抑制单核细胞的动员,减少梗死心肌中浸润的单核巨噬细胞数目[8]。髓细胞表达的 β2 肾上腺素受体(β2-adrenergic receptor, β2AR)在 MI 后单核细胞招募的过程中起重要作用,β2AR 活化后通过 β 抑制蛋白抑制脾脏中白细胞表达血管细胞黏附分子 1,动员脾脏中的单核细胞[9]。交感神经激活后亦能促进脾脏中单核细胞的动员[10]。

另外,当心脏发生缺血性损伤的时候,心包腔中的 Gata 结合蛋白 6 阳性的巨噬细胞会穿过心外膜到达损伤部位,并表现出抗纤维的修复反应[11]。

2 巨噬细胞极化

传统上讲,巨噬细胞可以分为 M1 型和 M2 型巨噬细胞,M1 型巨噬细胞分泌促炎因子,而 M2 型巨噬细胞发挥抗炎促修复作用[12]。

MI 及 I/R 后巨噬细胞表面的蛋白分子及其微小 RNA(miRNA)表达改变从而调节巨噬细胞极化。MI 后巨噬细胞表面高表达 Dectin-1、CXC 趋化因子受体 7、膜连蛋白 A1 及白细胞分化簇 226(cluster of differentiation 226, CD226)可促进巨噬细胞朝 M1 型极化,增强 MI 后中性粒细胞、γδT 细胞的浸润[13-16],而前列腺素 D2 受体亚型 1 与前列腺素 D2 结合后活化,抑制巨噬细胞朝 M1 型极化[17]。巨噬细胞活化后 miR-375 表达升高可促进巨噬细胞朝 M1 型极化[18],而 miR-155 抑制其朝 M1 型极化[19]。

在梗死心肌中浸润的其他细胞及基质蛋白也会影响巨噬细胞极化,且随 MI 的进程发生改变。在 MI 急性期,中性粒细胞耗竭的小鼠会抑制脾脏中 Ly-6C^{high} 单核细胞的动员并促进心脏原位巨噬细胞的增生,使得梗死心肌中浸润的 Ly-6C^{high} 单核细胞减少,M2 样巨噬细胞增多,但其表面 Mer 原癌基因酪氨酸蛋白激酶(tyrosine-protein kinase Mer, MerTK)表达水平降低,从而使得梗死部位凋亡细胞增多。中性粒细胞会分泌嗜中性粒细胞明胶酶相关的脂蛋白,它可以逆转中性粒细胞耗竭引起的 MerTK 的低表达,促使巨噬细胞朝 M2 型极化[20-21]。MI 后心脏中浸润的白细胞分泌的信号素 3A,会抑制单核细胞的浸润,诱导 M1 型巨噬细胞凋亡,促进其朝修复型极化,增强其胞葬功能[22]。心脏中巢蛋白阳性的间充质干细胞通过表达骨膜蛋白减少缺血心肌中浸润的总巨噬细胞数目,但 M2 型巨噬细胞增多[23]。细胞黏合素 C 是一种细胞外基质蛋白,MI 后其表达水平升高,通过 Toll 样受体 4 促进巨噬细胞朝 M1 型极化,减弱干扰素调节因子 4 的表达从而抑制巨噬细胞朝 M2 型极化[24]。

在慢性重塑过程中,巨噬细胞分泌的血管生成素 2(angiopoietin 2, Ang2)促进巨噬细胞朝 M1 型极化,使得梗死部位的炎症反应持续时间延长,心功能进一步受损[25]。

3 巨噬细胞具体功能变化

3.1 发挥胞葬作用

包括巨噬细胞在内的专职吞噬细胞和包括上皮细胞在内的非专职吞噬细胞可以通过识别凋亡细胞表达的“找到我”和“吃掉我”的信号,发挥胞吞作用清除凋亡细胞,从而减轻炎症反应,维持内环境稳定[26]。

MerTK 是巨噬细胞表面的蛋白分子,在 MI 后早期心脏修复过程中结合凋亡细胞表面的磷酯酰丝氨酸,介导胞葬及分泌抗炎因子的作用,有助于减小梗死面积[27]。I/R 后产生的活性氧等物质会水解 MerTK,形成稳定的可溶性 Mer(soluble Mer, solMer),从而破坏 MerTK 的功能[28]。在 ST 段抬高型心肌梗死的病人中发现,其血浆中 solMer 表达水平升高。动物实验发现,I/R 后心脏中聚集的 CCR2^{+}单核细胞会促进 MerTK 的水解,减少 MHC-Ⅱ^{low} 巨噬细胞的数目,下调抗炎因子的分泌,而抑制 MerTK 剪切能改善 I/R 后的心脏修复,减少 I/R 后第 3 天心脏中浸润的 Ly-6C^{high} 单核巨噬细胞数目,增强抗炎作用[27]。MI 后心肌组织中浸润的 Ly-6C^{high} 单核巨噬细胞高表达的白细胞分化簇 36

(cluster of differentiation 36,CD36)可以通过核受体亚家族 4A 组成员 1 上调 MerTK 的表达,从而增强巨噬细胞的吞噬功能[29]。乳脂球表皮生长因子Ⅷ也是巨噬细胞表面与胞葬相关的受体,可以和 MerTK 发挥协同作用。双敲除小鼠胞葬减弱的同时,促进巨噬细胞朝 M1 型极化,并抑制血管内皮生长因子 A 的释放,使得新生血管减少,心功能明显恶化[30]。

3.2 调节血管形成

巨噬细胞通过表面受体或分泌相关蛋白与血管内皮细胞相互作用,调节血管形成。MI 后梗死心肌中骨髓来源的单核巨噬细胞会分泌内质网膜蛋白复合物亚基 10,通过小 G 蛋白 P21 激活激酶 2(P21-activated kinase1,PAK2)/P38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase,p38 MAPK)/MAPK 激活蛋白激酶 2 通路促进肌动蛋白聚合和内皮细胞迁移,从而促进血管形成,改善左心室重塑[31]。MI 后升高的前列腺素 E2 与巨噬细胞上的前列腺素 E 受体 3 结合,上调转化生长因子 β1 的表达,诱导 CX3C 趋化因子受体 1 和血管内皮生长因子的表达,促进梗死区域周边血管新生和 Ly-6C^{low} 巨噬细胞浸润[32]。巨噬细胞分泌的 Ang2 会与内皮细胞表面的整合素 α5β1 结合,激活下游细胞外调节蛋白激酶信号通路,促进血管负性重塑[25]。另外,巨噬细胞分泌的含 miR-155 的外泌体会被内皮细胞摄取,同时靶向抑制去乙酰化酶 1/腺嘌呤核糖核苷酸依赖的蛋白激酶催化亚基 α2/内皮一氧化氮合酶通路和小 GTP 酶 Rac1/PAK2 信号通路,从而减弱内皮细胞的血管形成能力[33]。

3.3 影响纤维化及瘢痕形成

巨噬细胞可以直接分化成成纤维细胞样细胞介导 MI 后纤维化,巨噬细胞耗竭后梗死心肌中浸润的成纤维细胞样细胞数量减少,纤维化减轻[34]。此外,巨噬细胞通过膜蛋白直接与成纤维细胞发生相互作用,或分泌蛋白间接与成纤维细胞发生相互作用,调节 MI 后纤维化。

巨噬细胞表达的膜连蛋白 A1 会与心肌成纤维细胞表面的膜连蛋白 A1 受体结合,减轻心脏纤维化和心脏重塑[15]。梗死交界区的巨噬细胞会分泌两性调节蛋白,激活表皮生长因子受体及其下游基因,从而刺激心脏中成纤维细胞迁移、增殖及胶原合成;敲除该基因后会提高 MI 后的生存率,减轻 MI 后心脏纤维化[35]。成纤维细胞本身不编码 miR-155,但是会摄取巨噬细胞分泌的外泌体,使得 miR-155 水平升高,抑制成纤维细胞内的非七激酶子和细胞因子信号抑制因子 1 的表达,促使 Smad 蛋白家族成员 4 磷酸化,抑制成纤维细胞增殖,上调白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 等炎性因子的表达,使得 MI 后心脏更易破裂[36]。

4 小结及展望

综上所述,巨噬细胞在 MI 整个过程中起重要作用,无论是心脏原位巨噬细胞,还是由动员募集的单核细胞分化而来的巨噬细胞,接收其他细胞传递的信号后,通过分泌细胞因子或者表达膜蛋白向机体其他组织细胞传递信号,同时促进自身表型转化,在胞葬、血管形成、纤维化及瘢痕形成等方面发挥作用。随着对巨噬细胞的深入研究,也逐渐引发一些思考。目前骨髓移植(bone marrow transplantation,BMT)的方法广泛应用于研究巨噬细胞在 MI 中的作用,有研究表明 BMT 会明显改变组织巨噬细胞表型以及对 MI 的反应,从而改善心功能[37]。在药物开发过程中,会出现某靶点的特异性抑制剂效果与基因敲除后的结果完全相反[38]。因此在研究过程中,我们需要慎重地评估实验结果,对机制的源头需要更深入的研究,例如,明确 MI 后分泌的何种物质与巨噬细胞表面的一些特异性受体结合,从而激活下游信号。未来在药物研发的过程中,可以根据巨噬细胞的作用机制,选择合适的靶标,有望开发出明显改善 MI 预后的药物。

[参考文献]

[1] 马丽媛, 吴亚哲, 陈伟伟.《中国心血管病报告 2018》要点介绍[J]. 中华高血压杂志, 2019, 27(8): 712-716.

[2] YELLON D M, HAUSENLOY D J. Myocardial reperfusion injury[J]. N Engl J Med, 2007, 357(11): 1121-1135.

[3] EPELMAN S, LAVINE K J, BEAUDIN A E, et al. Embryonic and adult-derived resident cardiac macrophages are maintained through distinct mechanisms at steady state and during inflammation[J]. Immunity, 2014, 40(1): 91-104.

[4] DICK S A, MACKLIN J A, NEJAT S, et al. Self-renewing resident cardiac macrophages limit adverse remodeling following myocardial infarction[J]. Nat Immunol, 2019, 20(1): 29-39.

[5] LORCHNER H, HOU Y, ADRIAN-SEGARRA J M, et al. Reg proteins direct accumulation of functionally distinct macrophage subsets after myocardial infarction[J]. Cardiovasc Res, 2018, 114(12): 1667-1679.

[6] MELONI M, CESSELLI D, CAPORALI A, et al. Cardiac nerve growth factor overexpression induces bone marrow-derived progenitor cells mobilization and homing to the infarcted heart[J]. Mol Ther, 2015, 23(12): 1854-1866.

[7] BAJPAI G, BREDEMEYER A, LI W, et al. Tissue resident CCR2$^-$ and CCR2$^+$ cardiac macrophages differentially orchestrate monocyte recruitment and fate specification following myocardial injury[J]. Circ Res, 2019, 124(2): 263-278.

[8] DUTTA P, SAGER H B, STENGEL K R, et al. Myocardial infarc-

tion activates CCR2$^+$ hematopoietic stem and progenitor cells[J]. Cell Stem Cell, 2015, 16(5): 477-487.

[9] GRISANTI L A, GUMPERT A M, TRAYNHAM C J, et al. Leukocyte-expressed beta 2-adrenergic receptors are essential for survival after acute myocardial injury[J]. Circulation, 2016, 134(2): 153-167.

[10] SUN X, WEI Z, LI Y, et al. Renal denervation restrains the inflammatory response in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Basic Res Cardiol, 2020, 115(2): 15.

[11] DENISET J F, BELKE D, LEE W Y, et al. Gata6$^+$ pericardial cavity macrophages relocate to the injured heart and prevent cardiac fibrosis[J]. Immunity, 2019, 51(1): 131-140.

[12] SICA A, MANTOVANI A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas[J]. J Clin Invest, 2012, 122(3): 787-795.

[13] FAN Q, TAO R, ZHANG H, et al. Dectin-1 contributes to myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating macrophage polarization and neutrophil infiltration[J]. Circulation, 2019, 139(5): 663-678.

[14] ZHANG J, ZHANG Y, XIN S, et al. CXCR7 suppression modulates macrophage phenotype and function to ameliorate post-myocardial infarction injury[J]. Inflamm Res, 2020, 69(5): 523-532.

[15] QIN C X, FINLAYSON S B, AL-SHAREA A, et al. Endogenous annexin-A1 regulates haematopoietic stem cell mobilisation and inflammatory response post myocardial infarction in mice in vivo[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 16615.

[16] LI J, SONG Y, JIN J Y, et al. CD226 deletion improves post-infarction healing via modulating macrophage polarization in mice[J]. Theranostics, 2020, 10(5): 2422-2435.

[17] KONG D, SHEN Y, LIU G, et al. PKA regulatory Ⅱ alpha subunit is essential for PGD2-mediated resolution of inflammation[J]. J Exp Med, 2016, 213(10): 2209-2226.

[18] GARIKIPATI V, VERMA S K, JOLARDARASHI D, et al. Therapeutic inhibition of miR-375 attenuates post-myocardial infarction inflammatory response and left ventricular dysfunction via PDK-1-Akt signalling axis[J]. Cardiovasc Res, 2017, 113(8): 938-949.

[19] HU J, HUANG C X, RAO P P, et al. MicroRNA-155 inhibition attenuates endoplasmic reticulum stress-induced cardiomyocyte apoptosis following myocardial infarction via reducing macrophage inflammation[J]. Eur J Pharmacol, 2019, 857: 172449.

[20] 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.

[21] FRODERMANN V, NAHRENDORF M. Neutrophil-macrophage cross-talk in acute myocardial infarction[J]. Eur Heart J, 2017, 38(3): 198-200.

[22] RIENKS M, CARAI P, BITSCH N, et al. Sema3A promotes the resolution of cardiac inflammation after myocardial infarction[J]. Basic Res Cardiol, 2017, 112(4): 42.

[23] LIAO Y, LI G, ZHANG X, 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.

[24] KIMURA T, TAJIRI K, SATO A, et al. Tenascin-C accelerates adverse ventricular remodelling after myocardial infarction by modulating macrophage polarization[J]. Cardiovasc Res, 2019, 115(3): 614-624.

[25] LEE S J, LEE C K, KANG S, et al. Angiopoietin-2 exacerbates cardiac hypoxia and inflammation after myocardial infarction[J]. J Clin Invest, 2018, 128(11): 5018-5033.

[26] BOADA-ROMERO E, MARTINEZ J, HECKMANN B L, et al. The clearance of dead cells by efferocytosis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(7): 398-414.

[27] DEBERGE M, YEAP X Y, DEHN S, et al. MerTK cleavage on resident cardiac macrophages compromises repair after myocardial ischemia reperfusion injury[J]. Circ Res, 2017, 121(8): 930-940.

[28] THORP E, VAISAR T, SUBRAMANIAN M, et al. Shedding of the Mer tyrosine kinase receptor is mediated by ADAM17 protein through a pathway involving reactive oxygen species, protein kinase Cδ, and p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK)[J]. J Biol Chem, 2011, 286(38): 33335-33344.

[29] DEHN S, THORP E B. Myeloid receptor CD36 is required for early phagocytosis of myocardial infarcts and induction of Nr4a1-dependent mechanisms of cardiac repair[J]. FASEB J, 2018, 32(1): 254-264.

[30] HOWANGYIN K Y, ZLATANOVA I, PINTO C, et al. Myeloid-epithelial-reproductive receptor tyrosine kinase and milk fat globule epidermal growth factor 8 coordinately improve remodeling after myocardial infarction via local delivery of vascular endothelial growth factor[J]. Circulation, 2016, 133(9): 826-839.

[31] REBOLL M R, KORF-KLINGEBIEL M, KLEDE S, et al. EMC10 (endoplasmic reticulum membrane protein complex subunit 10) is a bone marrow-derived angiogenic growth factor promoting tissue repair after myocardial infarction[J]. Circulation, 2017, 136(19): 1809-1823.

[32] TANG J, SHEN Y, CHEN G, et al. Activation of E-prostanoid 3 receptor in macrophages facilitates cardiac healing after myocardial infarction[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 14656.

[33] 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.

[34] HAIDER N, BOSCA L, ZANDBERGEN H R, et al. Transition of macrophages to fibroblast-like cells in healing myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(25): 3124-3135.

[35] LIU L, JIN X, HU C F, et al. Amphiregulin enhances cardiac fibrosis and aggravates cardiac dysfunction in mice with experimental myocardial infarction partly through activating EGFR-dependent pathway[J]. Basic Res Cardiol, 2018, 113(2): 12.

[36] WANG C, ZHANG C, LIU L, et al. Macrophage-derived miR-155-containing exosomes suppress fibroblast proliferation and promote fibroblast inflammation during cardiac injury[J]. Mol Ther, 2017, 25(1): 192-204.

[37] PROTTI A, MONGUE-DIN H, MYLONAS K J, et al. Bone marrow transplantation modulates tissue macrophage phenotype and enhances cardiac recovery after subsequent acute myocardial infarction[J]. J Mol Cell Cardiol, 2016, 90: 120-128.

[38] IYER R P, DE CASTRO B L, PATTERSON N L, et al. Early matrix metalloproteinase-9 inhibition post-myocardial infarction worsens cardiac dysfunction by delaying inflammation resolution[J]. J Mol Cell Cardiol, 2016, 100: 109-117.

(此文编辑　曾学清)