

本文引用: 杨梦, 胡思远, 梁昊, 等. 巨噬细胞极化在心肌纤维化中的作用及 Notch 信号通路相关研究[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(10): 905-912. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2022.10.011.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-10-0905-08

· 文献综述 ·

巨噬细胞极化在心肌纤维化中的作用及 Notch 信号通路相关研究

杨梦, 胡思远, 梁昊, 李琳, 王梓仪, 杨漾, 胡志希

(湖南中医药大学中医学院, 湖南省长沙市 410208)

[摘要] 巨噬细胞是一类免疫功能多样且具有高度异质性的细胞群体, 在不同微环境的刺激下, 可极化为两个亚群: M1 型和 M2 型, 且在心肌纤维化发展不同阶段其极化表型及功能存在显著差异。即在心肌纤维化早期, M1 型比例升高以促进炎症进展; 在心肌纤维化后期, M2 型比例升高以缓解心肌纤维化。Notch 信号通路可调控巨噬细胞极化, 与心肌纤维化的发展有关, 尤其是在心肌梗死、心力衰竭等心血管疾病中。故阻断 Notch 信号通路有利于调控巨噬细胞极化, 进而有助于抑制或逆转心肌纤维化进程。

[关键词] 巨噬细胞极化; 心肌纤维化; Notch 信号通路

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The role of macrophage polarization in myocardial fibrosis and related research on Notch signaling pathway

YANG Meng, HU Siyuan, LIANG Hao, LI Lin, WANG Ziyi, YANG Yang, HU Zhixi

(College of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

[ABSTRACT] Macrophages are a group of cells with diverse immune functions and high heterogeneity. Under the stimulation of different microenvironments, macrophages can be polarized into two subgroups: M1 and M2. There are significant differences in polarization phenotypes and function at different stages of myocardial fibrosis. That is, in the early stage of myocardial fibrosis, the proportion of M1 type increased to promote the progression of inflammation; in the later stage of myocardial fibrosis, the proportion of M2 type increased to alleviate myocardial fibrosis. The Notch signaling pathway can regulate macrophage polarization, which is related to the development of myocardial fibrosis, especially in cardiovascular diseases such as myocardial infarction and heart failure. Therefore, blocking the Notch signaling pathway is beneficial to regulating macrophage polarization, which is helpful to inhibit or reverse the process of myocardial fibrosis.

[KEY WORDS] macrophage polarization; myocardial fibrosis; Notch signaling pathway

心肌纤维化(myocardial fibrosis, MF)是多种心脏疾病的共同病理环节, 主要表现为细胞外基质异常沉积和心肌运动僵硬, 导致心肌结构改变及功能受损, 严重时会引起心力衰竭(heart failure, HF)而突发心脏骤停, 增加死亡率^[1]。巨噬细胞是机体重要的免疫细胞^[2], 与心脏炎症、纤维化的形成密切

相关, 在不同微环境的刺激下, 可极化为 M1 型和 M2 型, 且在疾病发展不同阶段其极化表型及功能存在显著差异^[3]。如在心肌纤维化早期, 巨噬细胞以 M1 型为主, 可分泌各种细胞因子和趋化因子, 以加重炎症的进程; 在心肌纤维化后期, 以 M2 型为主, 可下调促炎因子及上调抗炎因子, 促进组织修

[收稿日期] 2021-11-23

[修回日期] 2022-01-05

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81774208); 广东省重点领域研发项目(2020B1111100001); 湖南省自然科学基金面上项目(2020JJ4062); 湖南省自然科学基金青年基金项目(2019JJ50447、2020JJ5408); 湖南省学位与研究生教改重大项目(2020JGZX012); 湖南省科技创新计划项目(2020RC2061); 湖南中医药大学研究生创新课题(2021CX06)

[作者简介] 杨梦, 博士研究生, 研究方向为心血管疾病证本质与诊治规律, E-mail: 941438021@qq.com。通信作者胡志希, 医学博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心血管疾病证本质与诊治规律, E-mail: 515800272@qq.com。

复,改善心肌纤维化^[4]。Notch 信号通路参与调节细胞生长、增殖及炎症等过程,是调控巨噬细胞极化的关键调节器^[5],对心脏再生、心肌纤维化及修复具有重要的调控作用^[6]。激活其通路能促进巨噬细胞向 M1 型极化,促进纤维化的发展,抑制则相反。故本文以心肌纤维化为载体,旨在总结巨噬细胞极化及 Notch 信号通路在其发展进程中的作用,为心肌纤维化的临床治疗提供新思路。

1 巨噬细胞与心肌纤维化

1.1 巨噬细胞的亚型及功能

根据巨噬细胞分泌的炎症因子、表面抗原的不同,可分为两种不同亚型,即经典激活型 M1 型和替代激活型 M2 型^[7]。在脂多糖及干扰素 γ 的影响下,可产生 M1 型巨噬细胞,该细胞分泌各种细胞因子^[8],如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 1β (interleukin- 1β , IL- 1β) 等促炎因子、趋化因子等,发挥促炎作用^[9]。M2 型在白细胞介素 4 (interleukin-4, IL-4) 和白细胞介素 13 (interleukin-13, IL-13) 的刺激下产生,分泌血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 等抗炎因子,减轻炎症及促进组织修复^[10]。M2 型还可进一步分为三类,即 M2a、M2b 和 M2c^[11]。M2a 由 IL-4 和/或 IL-13 诱导,又称为“组织修复型巨噬细胞”,分泌大量的抗炎因子,参与组织重塑及血管形成;M2b 由免疫复合物或 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 及 IL-1R 诱导,可分泌抗炎因子和促炎因子,为调节性巨噬细胞,参与体液免疫和 Th2 细胞分化,降低免疫反应并减轻心肌纤维化^[12];M2c 主要由糖皮质激素和 TGF- β 诱导,可分泌白细胞介素 10 (interleukin-10, IL-10)、TGF- β 等抗炎因子,抑制炎症反应^[13]。巨噬细胞具有高度异质性,在不同微环境的影响下,M1、M2 表型之间可相互转化^[14],两者比例的动态变化决定心肌纤维化的进程及严重程度,靶向巨噬细胞极化可起到治疗心肌纤维化的作用。

1.2 巨噬细胞在心肌纤维化中的作用

巨噬细胞为机体天然免疫系统的关键部分,对炎症、体内平衡和组织再生/修复具有重要作用^[15]。研究已证实,巨噬细胞已被确定为肺、肝和心脏等多个器官纤维化的关键调节因子^[16-17]。在心脏中,

来自常驻组织巨噬细胞和骨髓祖细胞的不同巨噬细胞群在纤维化反应的启动、维持和解决中进行合作,参与心肌纤维化的发生发展^[16]。目前巨噬细胞在心肌纤维化的研究主要集中在心肌梗死 (myocardial infarction, MI)、心力衰竭等疾病中。

1.2.1 心肌梗死 巨噬细胞是先天免疫细胞,在心肌组织损伤和修复过程中起着关键作用,参与心肌梗死后心室重构的全过程,在炎症反应起始阶段到纤维化重塑阶段均发挥重要的调控作用^[18]。心肌梗死后心脏重构与修复过程可分为 3 个时期:急性炎症期、纤维修复期和稳定增殖期^[19]。心肌梗死后巨噬细胞早期表现为促炎 M1 型,之后显示抗炎 M2 型,这些表型呈时间依赖性模式,在心肌梗死后的不同阶段发挥不同甚至相反的作用。如心肌梗死后的急性炎症期(1~3 天),心肌细胞发生缺血坏死,引发机体炎症反应,此阶段以 M1 型为主,该细胞可分泌各种促炎因子,帮助清除细胞碎片和降解细胞外基质^[20]。心肌梗死后给予巨噬细胞集落刺激因子干预,可使巨噬细胞浸润明显增多,从而改善心功能,增强梗死区修复能力^[21]。但炎症持续存在会导致梗死面积扩大,阻碍炎症和瘢痕形成的消退。心肌梗死后 3~7 天,即纤维修复期和稳定增殖期,此阶段以抗炎 M2 型为主,该细胞通过拮抗 M1 巨噬细胞,分泌抗炎、促血管生成和修复因子 (IL-10、VEGF 和 TGF- β 1),参与心肌纤维化的生成及组织修复^[22]。如在 IL-13 敲除的心肌梗死小鼠中,M2 型巨噬细胞减少,心肌纤维化程度增加,心功能恶化^[23];心肌梗死后心肌组织干扰素调节因子 5 (interferon regulatory factor 5, IRF5) 含量显著增加,促进巨噬细胞向 M1 型转化,加重心肌梗死后心肌炎症反应、纤维化程度及心肌重构^[24]。综上所述,巨噬细胞从炎性 (M1) 到修复性 (M2) 的转变是心肌梗死后潜在的心脏保护机制^[25]。但 M2 型巨噬细胞活化时间过长,可导致心脏广泛的心肌纤维化,引起心脏舒张功能障碍。因此,巨噬细胞极化从促炎阶段到修复阶段的早期转变对心脏的修复至关重要^[26]。

目前主要通过细胞因子、药物、免疫调节、干细胞移植及外泌体等方法,以调节巨噬细胞极化来改善心肌纤维化及恢复心功能。如 Yes 相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP)/具有 PDZ 结合基序的转录共激活因子 (transcriptional coactivator with PDZ-binding motif, TAZ) 通过调节巨噬细胞极化来

减轻心肌梗死后炎症和心肌纤维化,改善心室重构,防止疾病进一步发生^[27]。虾青素通过调节巨噬细胞极化(以 M2 型为主)来改善急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)后炎症和心肌纤维化,以缓解心脏重构^[28]。低剂量松弛素通过介导 M2 型巨噬细胞的表达和产生来降低心肌梗死后室性心动过速的快速发病率^[29]。IL-10 是一种抗炎细胞因子,体内输注 IL-10 可改善心肌梗死后心脏生理机能,增加 M2 型巨噬细胞极化和成纤维细胞活化,减轻胶原蛋白沉积,改善纤维化^[30]。敲除 IL-6、沉默 Dectin-1 可显著促进巨噬细胞向修复型 M2 极化,降低 M1/M2 比值,以发挥减轻心肌损伤、纤维化等作用^[31]。地塞米松通过调节 M1 型巨噬细胞向 M2 型转化,减轻 AMI 大鼠的心肌组织炎症反应及心室重构^[32]。综上所述,中药基于巨噬细胞极化调控心肌梗死后心肌纤维化的实验研究较少,目前以细胞因子、免疫调节等治疗为主,且主要集中在促进巨噬细胞向 M2 型极化,其具体机制尚未进行系统性研究。因此,未来可进一步挖掘其潜在机制,靶向巨噬细胞极化,改善心肌纤维化及心肌重构,防止病情进一步恶化。

1.2.2 心力衰竭 心力衰竭具有高发病率、高死亡率的特点,其病理特征为心脏重塑(心肌肥大、纤维化)和心功能受损^[33]。巨噬细胞参与炎症反应过程中的心肌损伤、修复和纤维化过程^[34],其过度活化可释放出作用于邻近常驻细胞的促炎细胞因子和生长因子,吞噬坏死和/或凋亡的心肌细胞,在心

力衰竭炎症和纤维化过程中发挥关键作用^[35]。如在心力衰竭组织炎症的第一阶段,巨噬细胞获得“经典激活”(M1 型)状态,表达 CC 趋化因子受体 2(CC chemokine receptor 2, CCR2),参与促炎细胞因子的释放,以加剧炎症过程。在后期阶段,巨噬细胞转化为 M2 型,通过释放基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)来调节细胞外基质成分的降解;通过分泌 TGF- β 刺激心脏成纤维细胞活化为分泌胶原蛋白的肌成纤维细胞,促进瘢痕形成和心脏纤维化^[36](图 1)。在高血压患者、压力超负荷小鼠模型中,当出现心力衰竭症状时,可伴随心肌单核细胞/巨噬细胞积聚,这表明心脏巨噬细胞扩张是向失代偿性心力衰竭过渡的一个重要特征^[37-38],且会释放单核细胞趋化因子 1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、TNF- α 和 TGF- β 等趋化因子来介导炎症过程,后者又加重炎症及纤维化进展,形成恶性循环^[39];在主动脉缩窄术的心力衰竭小鼠中,肿瘤坏死因子样细胞凋亡弱诱导剂(tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis, TWEAK)通过与其受体成纤维细胞生长因子诱导分子 14(fibroblast growth factor-inducible 14, Fn14)信号激活核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B),促进 MCP-1 分泌,从而诱导心肌巨噬细胞过度浸润,最终导致心脏纤维化及心脏功能受损^[33]。故调节巨噬细胞极化是预防心肌纤维化的潜在策略。如芪参颗粒通过 TGF- β 1/Smad3 信号通路干预 M1 型巨噬细胞激活,抑制纤维化^[40]。

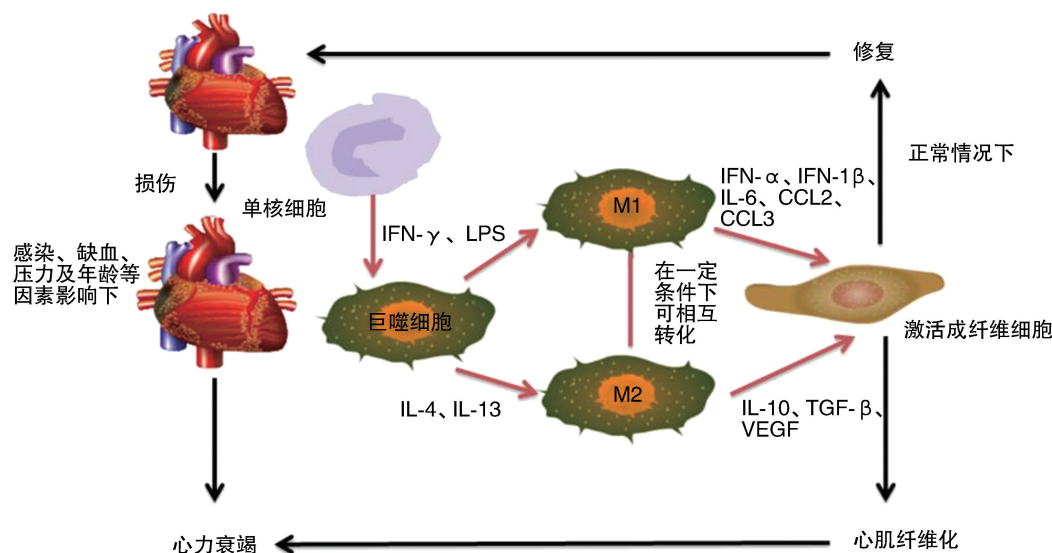


图 1. 巨噬细胞介导的心肌纤维化机制

Figure 1. Mechanism of macrophage mediated myocardial fibrosis

2 Notch 信号通路与心肌纤维化

2.1 Notch 信号通路与巨噬细胞极化

Notch 信号是一种主要的细胞间短程协调机制,在整个进化过程中高度保守,涉及细胞分化、增殖、凋亡和上皮间质转化^[41-42]。它主要由 Notch1-4、Jagged 1、Jagged 2 和 Delta-like 1、3、4 构成^[43],参与心脏再生、抑制成纤维细胞向肌成纤维细胞转化^[44]。研究已证实,Notch 信号通路是巨噬细胞生物学功能激活的关键调节器^[45]。该信号通路的活化可促进 M1 型巨噬细胞极化,同时抑制 M2 型巨噬细胞极化,如 Delta 样配体 4 (Delta-like ligand 4, DLL4)/Notch1 轴^[46]。在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 等刺激因素下,敲除大鼠重组信号结合蛋白 J κ (recombinant signal binding protein-J κ , RBP-J κ) 可抑制 Notch 信号通路,促进巨噬细胞向 M2 型极化^[47]。

且 Notch1 还通过干扰素调节因子 8 (interferon regulatory factor 8, IRF8) 和 NF- κ B 转录途径促进巨噬细胞极化^[48]。Huang 等^[49]研究证实,miR-148-3p 在 Notch1 激活后表达并促进 M1 型巨噬细胞极化,同时抑制 M2 型巨噬细胞极化。在 ApoE^{-/-}小鼠中,miR-181b 直接靶向 Notch1 来调节巨噬细胞极化^[50]。当单核细胞 (THP-1) 给予 DAPT 干预后,阻断 Notch 信号通路可使炎症因子 (TNF- α 、IL-10) 和促炎介质一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的表达明显减少,而 IL-10 的生成却明显增加。IL-10 主要由 M2 型巨噬细胞产生,这进一步证实阻断 Notch 通路可抑制 LPS 诱导的巨噬细胞向 M1 型极化^[51]。该通路还可抑制心肌梗死后大鼠梗死区域的巨噬细胞向促炎 M1 型极化,而对抗炎 M2 型极化没有影响,表明阻断巨噬细胞的 Notch 信号通路可抑制炎症反应,改善心肌纤维化,促进心功能恢复^[52] (图 2)。

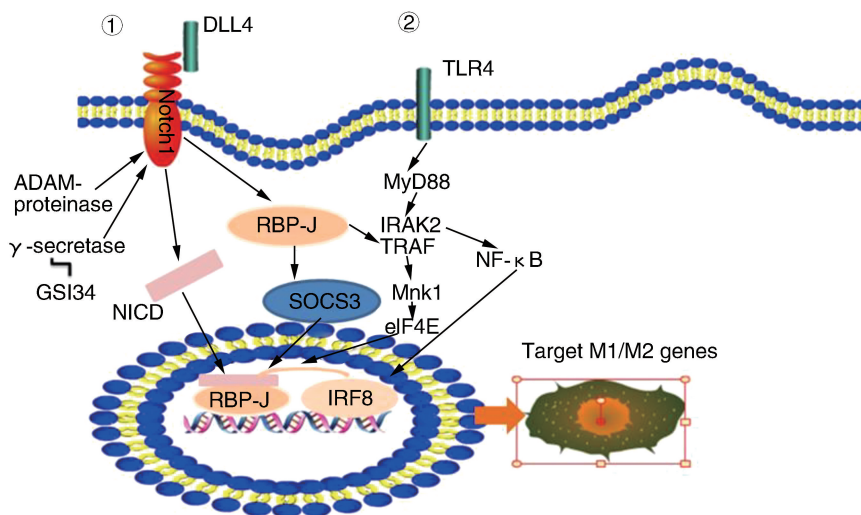


图 2. Notch 参与巨噬细胞活化的调控机制

①DLL4 结合 Notch1,形成的复合物活化下游双整合素和金属蛋白酶 (A disintegrin and metalloproteinase, ADAM)、 γ 分泌酶,使 Notch 胞内结构域 (Notch intracellular domain, NICD) 入细胞核,与 RBP-J 相互作用,促进巨噬细胞向 M1 型极化,抑制 M2 型表达;②TLR4 依赖髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 活化白细胞介素 1 受体相关激酶 2 (interleukin-1 receptor-associated kinase 2, IRAK2)-丝裂原活化蛋白激酶相互作用激酶 1 (mitogen activated protein kinase interacting kinase 1, MNK1)-真核细胞翻译起始因子 4E (eukaryotic translation initiation factor 4E, eIF4E),促进体内 NF- κ B 表达,且增加 IRF8 合成,促进 M1 型极化。

Figure 2. Notch is involved in the regulatory mechanism of macrophage activation

2.2 Notch 信号通路在心肌纤维化中的作用

心肌纤维化是众多心脏病晚期的病理过程,可作为心肌替代纤维化发生,以防止心脏破裂,这是对心功能超负荷、缺血和心肌疾病引起的慢性损伤的适应。初期可作为心脏损伤的代偿机制,但从长期来看可引起心脏舒张功能障碍^[53]。在心脏发育中,Notch 通路参与维持心血管系统稳态,可作为新的靶标来防治心肌纤维化、心肌重塑等病理进

程^[54]。如 Notch 通路可在心肌细胞和间充质前体中被激活,诱导 Jagged1 表达以维持未成熟心肌细胞增殖^[55];抑制肌成纤维细胞分化参与对抗心脏纤维化^[56]。其次,Notch 信号途径其他通路、细胞因子之间存在串扰现象,影响疾病的发生发展,如 TGF- β 、VEGF、血小板源性生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 等^[57]。Notch1、Notch3 是心肌纤维化过程中的保护因子^[58-60]。如 Notch1 激活缓解了心

脏缺血性损伤的程度,促进血管重建,改善心功能;还可拮抗 TGF- β /Smad3 信号通路,改善纤维化^[54,59]。Notch3 通过抑制 RhoA/Rho 激酶(Rho-kinase, ROCK)/缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)信号通路促进细胞凋亡,减轻心肌梗死诱导的心肌纤维化^[61]。因此,靶向 Notch 途径可能是一种有意义的心肌纤维化治疗策略。如 DAPT 通过抑制 Notch 信号通路可显著降低促纤维化因子(IL-4、IL-6)的表达,降低脯氨酸含量,防止甚至逆转纤维化^[62]。氧化苦参碱通过抑制 Notch 信号通路蛋白的表达(Notch1、Jagged1、DLL4 和 Hes-1)发挥抗纤维化的作用^[63]。紫檀芪通过干预真核翻译起始因子 3a(eukaryotic initiation factor 3a, eIF3a)、Notch1 蛋白的表达抑制心肌纤维化,改善 AMI 大鼠心室重构^[64]。松弛素通过 Notch 介导的信号传导内皮细胞-间充质细胞转化(endothelial-to-mesenchymal transition, EndMT)降低 I、III 型胶原含量,增加心肌微血管密度,从而抑制心脏纤维化^[58]。

3 小结与展望

心肌纤维化是众多心血管疾病(心肌梗死、高血压等)的病理基础,可引起心功能受损,严重时诱导心力衰竭、心律失常,甚至引发心源性猝死。治疗心肌纤维化有助于减轻心室重构,防止病情进一步加重。巨噬细胞是心肌纤维化发生发展的关键免疫性细胞,是各种促炎因子、生长因子的重要来源,不仅参与炎症的启动和消退,还参与组织修复及血管生成,靶向巨噬细胞极化可能成为防治心肌纤维化的新靶点。上述文献表明,目前基于巨噬细胞极化在心血管疾病的研究主要集中在心肌梗死、心力衰竭等疾病中,主要从炎症、心肌纤维化及心室重构等方面探讨其相关作用,临床可通过调控巨噬细胞极化起到抗心肌纤维化的作用,主要有以下方法:①维持巨噬细胞 M1/M2 型的动态平衡;②促进促炎型(M1)向抗炎表型(M2)转化。巨噬细胞极化是一个动态过程,目前心肌纤维化研究只探讨某个固定时间内巨噬细胞极化的特点,无时效性研究;且相关实验多以大小鼠为研究对象,采集的巨噬细胞与人类中的巨噬细胞存在差异,可考虑以人源化小鼠为实验动物,缩小由不同采集来源所带来的差异,对临床及早防治心肌纤维化具有重要的指导意义。因此,未来可进一步深入研究巨噬细胞极化在心肌纤维化中的病理机制及中药作用靶点,恢复 M1、M2 之间的动态平衡,改善心肌纤维化,逆转

心室重构。

多种信号通路参与巨噬细胞极化过程,如酪氨酸蛋白激酶/信号转导及转录激活因子(Janus protein tyrosine kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)、Notch 通路等。研究已证实,M1 型细胞的活化常伴随着 Notch 受体(Notch1、Notch2、Notch3)和配体(DLL1、DLL4 和 Jagged1)表达的增加^[65]。在一定范围内,巨噬细胞极化与 Notch 信号可相互影响,如 Notch 通路的活化可促进巨噬细胞转化为 M1 型,巨噬细胞相关炎症因子的释放可上调 Notch 通路中的受体及配体。上述文献均表明 Notch 信号通路在巨噬细胞极化的调控中具有重要的意义,但仍存在一些不足:①不同的 Notch 配体和受体在巨噬细胞极化中发挥的作用、调控的机制及不同信号通路之间的串扰作用尚未阐明;②中药是否可通过 Notch 信号通路干预巨噬细胞极化发挥治疗心肌纤维化的作用等问题还需进一步探索;③目前 Notch 信号通路、巨噬细胞极化及心肌纤维化三方面的研究较少。故明确巨噬细胞亚型在心肌纤维化不同阶段的变化及极化机制,有助于抑制心肌纤维化的进展。因此,从 Notch 通路、巨噬细胞极化之间的相互作用为切入点,研究它们在心肌纤维化中的作用及机制,有望为防治和/或逆转心肌纤维化提供新靶点。

巨噬细胞极化机制复杂,涉及多种诱导因子、信号通路、转录因子、外泌体及表观遗传等^[66]。目前研究初步探讨了心肌纤维化中 M1、M2 巨噬细胞的表达情况,缺乏具体机制研究。且中药在调节巨噬细胞极化治疗心肌纤维化的作用显著,不良反应小,应用前景广阔,但目前基于巨噬细胞极化探讨心肌纤维化相关研究还并不充分。未来可从基因、蛋白等水平多维度、多角度阐明中药对巨噬细胞表型影响及极化机制,为临床中药防治心肌纤维化提供更多的实验依据,推动中药的研发及应用。

[参考文献]

- [1] LV S, YUAN P, DONG J, et al. QiShenYiQi pill improves the reparative myocardial fibrosis by regulating autophagy [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(19): 11283-11293.
- [2] LAFUSE W P, WOZNIAK D J, RAJARAM M. Role of cardiac macrophages on cardiac inflammation, fibrosis and tissue repair [J]. Cells, 2020, 10(1): 51.
- [3] 杨梦, 李琳, 梁昊, 等. 基于阴阳学说探讨巨噬细胞极化在心力衰竭炎症中的作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(5): 219-226.

- YANG M, LI L, LIANG H, et al. Discussion on role of macrophage polarization in inflammation of heart failure based on Yin-yang theory[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formul*, 2022, 28(5): 219-226.
- [4] ZHANG J, HUANG F, CHEN L, et al. Sodium lactate accelerates M2 macrophage polarization and improves cardiac function after myocardial infarction in mice[J]. *Cardiovasc Ther*, 2021; 5530541.
- [5] 刘晓聪, 温俊杰, 郭家定, 等. Notch 信号通路在肿瘤微环境中的调控作用[J]. *中国肿瘤*, 2020, 29(1): 48-54.
- LIU X C, WEN J J, GUO J D, et al. Regulation of Notch signaling pathways in tumor microenvironment[J]. *Chin Cancer*, 2020, 29(1): 48-54.
- [6] 卢彦珍, 王佳, 宋娟, 等. NOTCH1 信号通路介导白藜芦醇抗肝缺血/再灌注所致大鼠心脏损伤保护作用的机制研究[J]. *中国应用生理学杂志*, 2016, 32(4): 351-355.
- LU Y Z, WANG J, SONG J, et al. A study on preventive mechanisms of resveratrol on injured heart during hepatic ischemia/reperfusion injury in rats by regulating Notch signaling pathway[J]. *Chin J Appl Physiol*, 2016, 32(4): 351-355.
- [7] DUNCAN S E, GAO S, SARHENE M, et al. Macrophage activities in myocardial infarction and heart failure[J]. *Cardiol Res Pract*, 2020; 4375127.
- [8] 陈羽斐, 沈伟, 施海明. 巨噬细胞免疫代谢与动脉粥样硬化的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(1): 74-80.
- CHEN Y F, SHEN W, SHI H M. Advances in studies on macrophage immunometabolism and atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2020, 28(1): 74-80.
- [9] O'ROURKE S A, DUNNE A, MONAGHAN M G. The role of macrophages in the infarcted myocardium: orchestrators of ECM remodeling[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2019, 6: 101.
- [10] LEE H, FESSLER M B, QU P, et al. Macrophage polarization in innate immune responses contributing to pathogenesis of chronic kidney disease[J]. *BMC Nephrol*, 2020, 21(1): 270.
- [11] ZHOU P, LI Q, SU S, et al. Interleukin 37 suppresses M1 macrophage polarization through inhibition of the Notch1 and nuclear factor kappa B pathways[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 56.
- [12] YUE Y, HUANG S, LI H, et al. M2b macrophages protect against myocardial remodeling after ischemia/reperfusion injury by regulating kinase activation of platelet-derived growth factor receptor of cardiac fibroblast[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(21): 1409.
- [13] PEET C, IVETIC A, BROMAGE D, et al. Cardiac monocytes and macrophages after myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(6): 1101-1112.
- [14] KIM R, SONG B W, KIM M, et al. Regulation of alternative macrophage activation by MSCs derived hypoxic conditioned medium, via the TGF- β 1/Smad3 pathway[J]. *BMB Rep*, 2020, 53(11): 600-604.
- [15] 杨帅涛, 廖杰, 杜以梅. 巨噬细胞在心室重塑中的作用[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(4): 304-308.
- YANG S T, LIAO J, DU Y M. The role of macrophages in ventricular remodeling[J]. *J Clin Cardiol*, 2021, 37(4): 304-308.
- [16] ISMAHIL M A, HAMID T, BANSAL S S, et al. Remodeling of the mononuclear phagocyte network underlies chronic inflammation and disease progression in heart failure; critical importance of the cardiosplenic axis[J]. *Circ Res*, 2014, 114(2): 266-282.
- [17] MISHARIN A V, MORALES-NEBRED A L, REYFMAN P A, et al. Monocyte-derived alveolar macrophages drive lung fibrosis and persist in the lung over the life span[J]. *J Exp Med*, 2017, 214(8): 2387-2404.
- [18] FRODERMANN V, NAHRENDORF M. Macrophages and cardiovascular health[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(4): 2523-2569.
- [19] 覃宇燕, 吴茜, 余细勇. 单核/巨噬细胞调控心梗后心肌纤维化的研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(8): 1521-1525.
- QIN Y Y, WU Q, YU X Y. Progress in monocytes/macrophages regulating cardiac fibrosis after myocardial infarction[J]. *Chin J Pathophysiol*, 2020, 36(8): 1521-1525.
- [20] ZHANG Y, WEN W, LIU H. The role of immune cells in cardiac remodeling after myocardial infarction[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 76(4): 407-413.
- [21] 郭俊, 王夜明, 孙有祖. 巨噬细胞分化在急性心肌梗死后心脏重构中的作用[J]. *中国热带医学*, 2017, 17(2): 182-184.
- GUO J, WANG Y M, SUN Y Z. Macrophage differentiation role in cardiac remodeling after acute myocardial infarction[J]. *Chin Trop Med*, 2017, 17(2): 182-184.
- [22] FRANGOGIANNIS N G, KOVACIC J C. Extracellular matrix in ischemic heart disease, part 4/4: JACC focus seminar[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(17): 2219-2235.
- [23] HOFMANN U, KNORR S, VOGEL B, et al. Interleukin-13 deficiency aggravates healing and remodeling in male mice after experimental myocardial infarction[J]. *Circ Heart Fail*, 2014, 7(5): 822-830.
- [24] 卢煜, 贾立昕, 张文美, 等. 干扰素调节因子 5 通过调节 M1 型巨噬细胞极化促进小鼠心肌梗死后心脏重构[J]. *心肺血管病杂志*, 2018, 37(12): 1118-1124.

- LU Y, JIA L X, ZHANG W M, et al. Interferon regulatory factor 5 promotes cardiac remodeling after myocardial infarction by regulating M1 macrophage polarization[J]. J Cardiovasc Pulm Dis, 2018, 37(12): 1118-1124.
- [25] COURTIES G, HEIDT T, SEBAS M, et al. *In vivo* silencing of the transcription factor IRF5 reprograms the macrophage phenotype and improves infarct healing[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(15): 1556-1566.
- [26] HAREL-ADAR T, BEN M T, AMSALEM Y, et al. Modulation of cardiac macrophages by phosphatidylserine-presenting liposomes improves infarct repair[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(5): 1827-1832.
- [27] MIA M M, CIBI D M, ABDUL G S, et al. YAP/TAZ deficiency reprograms macrophage phenotype and improves infarct healing and cardiac function after myocardial infarction[J]. PLoS Biol, 2020, 18(12): e3000941.
- [28] PAN X, ZHANG K, SHEN C, et al. Astaxanthin promotes M2 macrophages and attenuates cardiac remodeling after myocardial infarction by suppression inflammation in rats[J]. Chin Med J (Engl), 2020, 133(15): 1786-1797.
- [29] BEIERT T, KNAPPE V, TIYERILI V, et al. Chronic lower-dose relaxin administration protects from arrhythmia in experimental myocardial infarction due to anti-inflammatory and anti-fibrotic properties[J]. Int J Cardiol, 2018, 250: 21-28.
- [30] JUNG M, MA Y, IYER R P, et al. IL-10 improves cardiac remodeling after myocardial infarction by stimulating M2 macrophage polarization and fibroblast activation[J]. Basic Res Cardiol, 2017, 112(3): 33.
- [31] 龚兆会, 褚庆民, 卿立金, 等. 清热解毒法对热毒证急性心肌梗死介入术后患者巨噬细胞极化的影响[J]. 海南医学院学报, 2021, 27(23): 1775-1780.
- GONG Z H, CHU Q M, QING L J, et al. Effect of clearing heat and detoxification method on macrophages polarization in patients with acute myocardial infarction and heat toxin syndrome after intervention[J]. J Hainan Med Univ, 2021, 27(23): 1775-1780.
- [32] 宋吉哲, 刘成林, 杜爱玲. 地塞米松对大鼠心肌梗死后巨噬细胞极化及心功能的影响[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(14): 1892-1896.
- SONG J Z, LIU C L, DU A L. Effects of dexamethasone on macrophage polarization and cardiac function after myocardial infarction in rats[J]. J Pract Med, 2020, 36(14): 1892-1896.
- [33] UNUDURTHI S D, NASSAL D M, PATEL N J, et al. Fibroblast growth factor-inducible 14 mediates macrophage infiltration in heart to promote pressure overload-induced cardiac dysfunction[J]. Life Sci, 2020, 247: 117440.
- [34] WYSOCZYNSKI M, KIM J, MOORE JB 4th, et al. Macrophage long non-coding RNAs in pathogenesis of cardiovascular disease[J]. Noncoding RNA, 2020, 6(3): 28.
- [35] MOUTON A J, LI X, HALL M E, et al. Obesity, hypertension, and cardiac dysfunction: novel roles of immunometabolism in macrophage activation and inflammation[J]. Circ Res, 2020, 126(6): 789-806.
- [36] BACI D, BOSI A, PARISI L, et al. Innate immunity effector cells as inflammatory drivers of cardiac fibrosis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(19): 7165.
- [37] JUSTIN R A, CROWLEY S D. The role of macrophages in hypertension and its complications[J]. Pflugers Arch, 2017, 469(3/4): 419-430.
- [38] SHAHID F, LIP G Y, SHANTSILA E. Role of monocytes in heart failure and atrial fibrillation[J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(3): e007849.
- [39] ARMSTRONG E J, MORROW D A, SABATINE M S. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes: part I: introduction and cytokines[J]. Circulation, 2006, 113(6): e72-e75.
- [40] LU W, WANG Q, SUN X, et al. Qishen granule improved cardiac remodeling via balancing M1 and M2 macrophages[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 1399.
- [41] HUANG J, QI Z. MiR-21 mediates the protection of kaempferol against hypoxia/reoxygenation-induced cardiomyocyte injury via promoting Notch1/PTEN/AKT signaling pathway[J]. PLoS One, 2020, 15(11): e0241007.
- [42] YAMAGUCHI K, YISIREYILI M, GOTO S, et al. Indoxyl sulfate-induced vascular calcification is mediated through altered notch signaling pathway in vascular smooth muscle cells[J]. Int J Med Sci, 2020, 17(17): 2703-2717.
- [43] LIU B, WANG D, XIONG T, et al. Inhibition of notch signaling promotes the differentiation of epicardial progenitor cells into adipocytes[J]. Stem Cells Int, 2021: 8859071.
- [44] ZHU P, YANG M, HE H, et al. Curcumin attenuates hypoxia/reoxygenation induced cardiomyocyte injury by downregulating Notch signaling[J]. Mol Med Rep, 2019, 20(2): 1541-1550.
- [45] NI X Q, ZHANG Y R, JIA L X, et al. Inhibition of Notch1-mediated inflammation by intermedin protects against abdominal aortic aneurysm via PI3K/Akt signaling pathway[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(4): 5164-5184.
- [46] 王艳桥, 郑自力, 雷欣, 等. Notch 信号通路配体 DLL4 通过促进 M1 型巨噬细胞分化加重糖尿病肾病免疫损伤[J]. 免疫学杂志, 2020, 36(11): 926-934.
- WANG Y Q, ZHENG Z L, LEI X, et al. Notch signaling pathway ligand DLL4 aggravates diabetic nephropathy immune damage by promoting M1 macrophage differentiation[J]. Immunol J, 2020, 36(11): 926-934.
- [47] PALAGA T, BURANARUK C, RENGPIPAT S, et al.

- Notch signaling is activated by TLR stimulation and regulates macrophage functions[J]. *Eur J Immunol*, 2008, 38(1): 174-183.
- [48] XIA Z, WANG J, YANG S, et al. Emodin alleviates hypertrophic scar formation by suppressing macrophage polarization and inhibiting the Notch and TGF- β pathways in macrophages[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2021, 54(8): e11184.
- [49] HUANG F, ZHAO J L, WANG L, et al. miR-148a-3p mediates Notch signaling to promote the differentiation and M1 activation of macrophages[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1327.
- [50] XU J, CHI F, GUO T S, et al. NOTCH reprograms mitochondrial metabolism for proinflammatory macrophage activation[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(4): 1579-1590.
- [51] SINGLA R D, WANG J, SINGLA D K. Regulation of Notch 1 signaling in THP-1 cells enhances M2 macrophage differentiation[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 307(11): H1634-H1642.
- [52] 历志. Notch 信号调控巨噬细胞参与心梗重塑的作用和分子机制研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2013: 76-82.
- LI Z. Study on the role and molecular mechanism of Notch signal regulating macrophages in myocardial infarction remodeling[D]. Xi'an: the Fourth Military Medical University, 2013: 76-82.
- [53] TRAVERS J G, KAMAL F A, ROBBINS J, et al. Cardiac fibrosis: the fibroblast awakens[J]. *Circ Res*, 2016, 118(6): 1021-1040.
- [54] FERRARI R, RIZZO P. The Notch pathway: a novel target for myocardial remodelling therapy[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(32): 2140-2145.
- [55] NEMIR M, METRICH M, PLAISANCE I, et al. The Notch pathway controls fibrotic and regenerative repair in the adult heart[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(32): 2174-2185.
- [56] FAN Y H, DONG H, PAN Q, et al. Notch signaling may negatively regulate neonatal rat cardiac fibroblast-myofibroblast transformation[J]. *Physiol Res*, 2011, 60(5): 739-748.
- [57] LI Y, HIROI Y, LIAO J K. Notch signaling as an important mediator of cardiac repair and regeneration after myocardial infarction[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2010, 20(7): 228-231.
- [58] ZHOU X, CHEN X, CAI J J, et al. Relaxin inhibits cardiac fibrosis and endothelial-mesenchymal transition via the Notch pathway[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 4599-4611.
- [59] ZHANG M, PAN X, ZOU Q, et al. Notch3 ameliorates cardiac fibrosis after myocardial infarction by inhibiting the TGF- β 1/Smad3 pathway[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2016, 16(4): 316-324.
- [60] LONCAR G, OBRADOVIC D, THIELE H, et al. Iron deficiency in heart failure[J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(4): 2368-2379.
- [61] SHI J, XIAO P, LIU X, et al. Notch3 modulates cardiac fibroblast proliferation, apoptosis, and fibroblast to myofibroblast transition via negative regulation of the RhoA/ROCK/Hif1 α axis[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 669.
- [62] DEES C, ZERR P, TOMCIK M, et al. Inhibition of notch signaling prevents experimental fibrosis and induces regression of established fibrosis[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(5): 1396-1404.
- [63] ZHAO L, XU Y, TAO L, et al. Oxymatrine inhibits transforming growth factor β 1 (TGF- β 1)-induced cardiac fibroblast-to-myofibroblast transformation (FMT) by mediating the Notch signaling pathway in vitro[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 6280-6288.
- [64] 赵玮, 吴悠扬, 林丛, 等. 紫檀芪对急性心肌梗死大鼠心肌功能、心肌纤维化和炎症反应的作用及对 Notch1/eIF3a 信号通路的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2020, 25(5): 498-504.
- ZHAO W, WU Y Y, LIN C, et al. Effects of pterostilbene on myocardial function, myocardial fibrosis and inflammatory response in rats with acute myocardial infarction and on Notch1/eIF3a signaling pathway[J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther*, 2020, 25(5): 498-504.
- [65] KEEWAN E, NASER S. The role of Notch signaling in macrophages during inflammation and infection: implication in rheumatoid arthritis[J]. *Cells*, 2020, 9(1): 111.
- [66] 刘丽萍, 张焱皓, 李茂, 等. 调控巨噬细胞极化的相关信号通路及其调节机制研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(6): 747-753.
- LIU L P, ZHANG Y H, LI M, et al. Advances in related signaling pathways and their regulatory mechanisms of macrophage polarization[J]. *Chin J Immunol*, 2021, 37(6): 747-753.

(此文编辑 文玉珊)