

本文引用: 杨 梦, 胡思远, 李 琳, 等. 巨噬细胞极化在心血管疾病中的作用及中药干预研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(3): 261-270. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.03.012.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-03-0261-10

· 文献综述 ·

巨噬细胞极化在心血管疾病中的作用及中药干预研究进展

杨 梦, 胡思远, 李 琳, 王 菲, 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] 巨噬细胞具有异质性及可塑性, 微环境是影响巨噬细胞表型变化的关键因素。在心血管疾病中, 巨噬细胞可随所处的微环境极化为不同表型(M1、M2 型等)。它们分别表达不同的表面受体, 释放不同的细胞因子, 受多种信号通路和转录的调控, 在心血管疾病发展中行使不同的功能。其中 M1 型通过分泌促炎因子, 负责启动和维持炎症反应; M2 型通过分泌抗炎因子, 参与炎症消退和组织修复。中药多具有扶正、活血化瘀、清热解毒之功效, 通过调控 JAK/STAT、PI3K/Akt、Toll 受体等信号通路, 减少巨噬细胞聚集, 促进巨噬细胞向 M2 极化或恢复 M1/M2 之间的动态平衡, 以改善炎性微环境, 延缓疾病进展。文章主要从巨噬细胞的起源、极化诱导因素及亚型分类、调控机制、巨噬细胞极化在心血管疾病中的作用及中药干预进行系统梳理, 为心血管疾病防治提供理论指导。

[关键词] 心血管疾病; 巨噬细胞极化; 调控机制; 中药干预

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The role of macrophage polarization in cardiovascular disease and Chinese medicine intervention

YANG Meng, HU Siyuan, LI Lin, WANG Fei, YANG Yang, HU Zhixi

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

[ABSTRACT] Macrophages are heterogeneous and plastic, and the microenvironment is a key factor affecting the phenotypic changes of macrophages. In cardiovascular disease, macrophages can polarize into different phenotypes (M1, M2, et al) depending on their microenvironment. They express different surface receptors, release different cytokines, are regulated by a variety of signaling pathways and transcriptions, and perform different functions in the development of cardiovascular diseases. M1 is responsible for initiating and maintaining inflammatory responses by secreting pro-inflammatory factors; M2 is involved in inflammation resolution and tissue repair by secreting anti-inflammatory factors. Traditional Chinese medicines have the functions of strengthening the body, promoting blood circulation and removing blood stasis, clearing heat and detoxifying. By regulating JAK/STAT, PI3K/Akt, Toll receptors and other signaling pathways, it reduces the aggregation of macrophages, promotes the polarization of macrophages to M2 or restores M1/M2 homeostasis to improve the inflammatory microenvironment and delay disease progression. This paper mainly systematically sorts out the origin of macrophages, the polarization and regulation mechanism of macrophages, the role of macrophage polarization in cardiovascular diseases and the intervention of traditional Chinese medicine, and provides theoretical guidance for clinical prevention and treatment of cardiovascular diseases.

[KEY WORDS] cardiovascular disease; macrophage polarization; regulatory mechanism; traditional Chinese medicine intervention

心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)是一类严重危害人类健康和生命的重大疾病, 常见的

CVD 有冠心病、心肌梗死和高血压等。据调查显示, 2017 年中国有 CVD 患者 2.9 亿人, 住院总费用

[收稿日期] 2022-07-11

[修回日期] 2022-10-19

[基金项目] 国家自然科学基金项目(8227153518); 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); 湖南省教育厅重点项目(21A0230); 湖南中医药大学研究生创新课题校级项目(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, 博士, 教授, 博士研究生导师, 从事心血管疾病证本质与诊治规律研究, E-mail: 515800272@qq.com。

超过 705 亿元^[1]。《中国心血管健康与疾病报告 2020》统计表明,CVD 的发病率和病死率仍处于上升阶段,其死亡占城乡居民总死亡原因的首位^[2]。炎症浸润学说与 CVD 的发生发展密切相关^[3]。巨噬细胞是免疫系统的重要效应细胞,亦是调控心脏炎症微环境的主导^[4]。它具有可塑性、异质性,以不同的方式参与 CVD 的发生发展,如 M1 型具有细胞毒性,通过分泌炎症细胞因子,促进炎症反应,加重病情;M2 型通过分泌抗炎因子,促进组织修复,恢复机体内平衡^[5]。两者比例失衡在高血压、心肌梗死、动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)等 CVD 中具有重要作用^[6]。如在 As 过程中,M1、M2 细胞比例在一定程度上决定了炎症的发展方向及斑块的不稳定性,直接影响 As 的进程^[7]。本文主要从巨噬细胞的起源、巨噬细胞极化及调控机制、巨噬细胞极化在 CVD 中的作用及中药干预进行系统梳理,以期对疾病防治提供新思路及新策略。

1 巨噬细胞起源

巨噬细胞对心脏损伤后修复至关重要,它的来源主要有两种:(1)胚胎时期原始造血期间的卵黄囊及终末造血期间的肝脏单核细胞;(2)成人时期终末造血来源。在健康成年小鼠心脏中,常驻心肌巨噬细胞占非心肌细胞总数的 6%~8%,起源于胚胎卵黄囊和胎肝祖细胞^[8],主要为趋化因子受体 2 (chemokine receptor-2, CCR2) 阴性巨噬细胞,即 CCR2⁻MHC II^{high}、CCR2⁻MHC II^{low},通过自我更新来维持心肌巨噬细胞的相对稳定,其增殖能力随年龄增长而降低^[9],而血液单核细胞对于稳态下心肌中的巨噬细胞的贡献相对较小。在心脏等大多数器官中,常驻巨噬细胞从胚胎发育开始,一直持续到成年,具有免疫监视和组织稳态功能^[10]。心肌受损时,心脏中的巨噬细胞除了来源胚胎时期外,还源于成人骨髓中的单核巨噬细胞,即 CCR2 阳性巨噬细胞(CCR2⁺MHC II^{high}),位于心内膜,通过循环单核细胞的募集而恢复^[11]。随着年龄增长,常驻心肌巨噬细胞自我更新能力降低,单核细胞的贡献随之增加。

2 巨噬细胞极化诱导因素及亚型分类

巨噬细胞是心脏的主要炎症细胞,对心脏的发育及维持稳态十分重要^[12]。在心肌损伤后,其数量

显著增加^[13]。研究表明,巨噬细胞具有异质性和分化潜能,微环境是影响巨噬细胞表型及功能的关键因素^[14]。在不同组织微环境中,巨噬细胞可发生表型、功能的极化,即经典激活型 M1 和交替激活型 M2^[15-16]。其中 M1 型为“促炎型”,在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 或 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 等刺激下产生,通过释放白细胞介素 1 (interleukin-1, IL-1)、IL-6、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α) 等促炎因子及诱导型一氧化氮合酶 (induced nitric oxide synthase, iNOS),加剧机体炎症反应;M2 型为“抗炎型”,在 IL-4 或 IL-13 等信号刺激下产生,高表达精氨酸酶 1 (arginase-1, Arg-1)、CD206、IL-10 等分子,具有抗炎、促组织修复的作用^[17]。

根据诱导方式的不同,M2 型还可分为以下 4 个亚群:(1)M2a 亚型,由 IL-4 和 IL-13 诱导激活,高表达 Arg-1、IL-10、转化生长因子 β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 等分子,具有抗炎和组织修复的作用^[18]。(2)M2b 亚型,由免疫复合物和 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 激动剂或 IL-1 受体配体诱导激活,高表达 CD86、组织相容性复合体 (major histocompatibility complex II, MHC II)、IL-10 等分子,具有促进 Th2 活化和抗炎作用。(3)M2c 亚型,由糖皮质激素和 IL-10 诱导激活,高表达 CD163、CD206、IL-10 和细胞外基质分子,在抗炎和修复方面发挥作用^[19]。(4)M2d 亚型,由 TLR 激动剂通过腺苷 A2A 受体诱导激活,产生 IL-10、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等因子,参与血管生成,促进肿瘤发生及转移^[20]。巨噬细胞极化的表型、机制和功能^[21]详见表 1。

3 巨噬细胞极化调控机制

巨噬细胞是一个异质性细胞池,在外界信号(微环境、炎症阶段及接触细胞因子等)的影响下迅速改变表型^[22]。其极化和功能调节受多种因素调节,涉及多种信号通路转导和转录网络的调控,目前已知的主要通路有 Notch、Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)、Janus 蛋白酪氨酸激酶/信号转导因子和转录激活因子 (Janus protein-tyrosine kinase/signal transducers and activators of transcription, JAK/STAT)、磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 等^[23]。

表 1. 巨噬细胞极化的表型、机制和功能
Table 1. Phenotype, mechanism and function of macrophage polarization

巨噬细胞表型	诱导因素	标志物	细胞因子	机制	功能
M1	脂多糖、 γ 干扰素、粒细胞集落刺激因子	CD80、CD86、CD16/32、MHC II、iNOS	IL-1 β 、IL-6、IL-12、IL-23、TNF- α 、趋化因子受体 (CXCR) 1 ~ 3、CXCL8 ~ 10、CCL2 ~ 5、CCL11	TLR4/NF- κ B、IRF5、JAK/STAT1、Notch	抗原呈递、Th1 免疫反应、促炎
M2					
M2a	IL-4、IL-13	CD206、MHC II、IL-1R、Dectin-1	Arg-1、IL-10、TGF- β 、CCL17、CCL22	JAK/STAT6、IRF4	抗炎、促进组织修复
M2b	免疫复合物和 TLR 激动剂或 IL-1 受体配体	CD206、MHCII、CD86	CD86、MHC II、IL-1 β	IL-10、TLR4、PI3K	促进 Th2 活化、抗炎
M2c	糖皮质激素和 IL-10	CD206、CD163	IL-10、TGF- β 、Arg-1、CX-CL13	JAK/STAT3、NF- κ B	抗炎、促进组织修复
M2d	TLR 激动剂通过腺苷 A2A 受体	CD206	IL-10、VEGF	TLR4、NF- κ B	促肿瘤、血管生成

3.1 TLR4 信号通路

TLR4 作为一种病原模式识别受体,在巨噬细胞炎症反应的发生、发展中至关重要^[24]。TLR4 复合体通过与募集的细胞内和细胞外适配器分子(如 LPS)结合,经髓系分化因子 88(myeloid differentiation factor 88,MyD88)依赖性途径或干扰素调节因子 3(interferon regulatory factor-3,IRF-3)活化核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B),以促进炎症因子的表达,诱导巨噬细胞极化^[25]。其次,TLR4 通路与其他信号途径存在交叉联系,如 LPS 诱导的 TLR4 通路激活 JAK2/STAT 是介导 M1 极化的重要途径^[26]。故临床可通过干预此通路,调控巨噬细胞极化。如左西孟旦通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路,诱导巨噬细胞向 M2 型极化,减轻 As^[27]。

3.2 Notch 信号通路

Notch 信号通路参与调控细胞的分化、增殖、生存和发育。该通路由 Notch 受体(Notch1 ~ 4)、配体(Delta 样配体 1、3 和 4,Jagged1 和 Jagged2)、细胞内效应分子等组成^[28-29]。Notch 激活是由配体结合引起,在金属蛋白酶和 γ 分泌酶复合物的作用下进行两次裂解,释放出 Notch 胞内结构域(Notch intracellular domain,NICD),使 NICD 移至细胞核,并在 J κ 位点与纤维素合成酶样(cellulose synthase-like, CSL)蛋白和其他核蛋白结合,从而启动 Notch 下游靶基因的转录^[30]。Notch 信号通路参与调控巨噬细胞极化。研究表明,M1 型巨噬细胞的 Notch1 受体高表达,当其抑制后 M1 极化减弱,M2 极化增强^[31]。Dll4/Notch1 轴通过激活下游的解整合素金

属蛋白酶(adisintegrin and metalloprotease, ADAM)和 γ 分泌酶的调节作用,使 NICD 入核,与重组信号结合蛋白 J(recombination signal-binding protein-J, RBP-J)相互作用,促进 M1 型极化^[32],同时抑制巨噬细胞向 M2 型极化^[33]。

3.3 JAK/STAT 信号通路

JAK/STAT 信号通路参与细胞增殖、分化和免疫调节等生物学过程。巨噬细胞的极化与 JAK/STAT 通路有关。M1 型巨噬细胞与 STAT1 的磷酸化密切相关,M2 型极化主要依赖于 STAT3、STAT6 和细胞因子信号转导抑制因子(suppressor of cytokine signaling, SOCS)的表达增加^[21]。通常,IFN- γ 与其受体结合并激活 JAK,从而诱导 STAT1 的磷酸化,介导 M1 型极化;IL-4 通过 JAK1/3 和 STAT6 的激活介导 M2 型极化^[34]。

3.4 PI3K/Akt 信号通路

PI3K/Akt 信号通路调节巨噬细胞的基因表达,在炎症和巨噬细胞极化中起重要作用。研究表明,敲除 Akt1 基因,细胞以 M1 型极化为主;敲除 Akt2 基因后,细胞以 M2 型极化为主^[35]。其具体机制为:①Akt1 上调 miR-155 mRNA 表达,激活转录因子 p65/活化 B 细胞核因子 kappa 轻链增强子(RelA/NF- κ B)通路,抑制 SOCS1,诱导 M1 型极化^[36]。②Akt2^{-/-}抑制 miR-155,激活 CAAT/整合性增强子蛋白 β (CCAAT/enhancer binding protein β , C/EBP β),介导 M2 型极化^[36]。③骨形态发生蛋白 7(bone morphogenetic protein-7,BMP-7)上调 2 型骨形态发生蛋白受体(bone morphogenetic protein re-

ceptor-2, Bmpr-2), 诱导 SMAD1/5/8 磷酸化, 激活 PI3K, 激活 Akt1, 诱导巨噬细胞向 M2 型极化^[37]。

详见图 1。

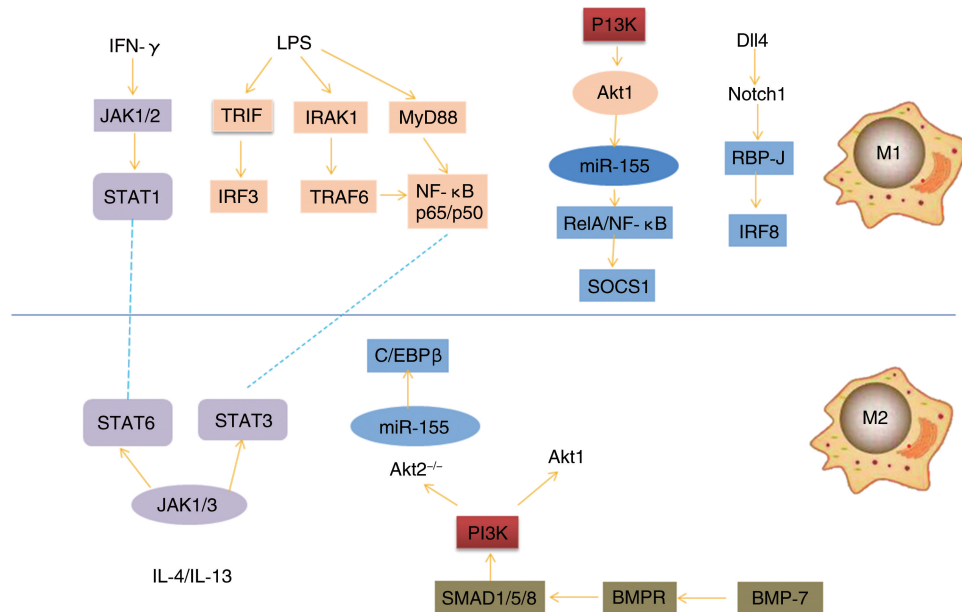


图 1. 巨噬细胞极化调控机制^[5,38]

实线为促进, 虚线为抑制。TRIF; TIR 结构域衔接蛋白; IRAK1; 白细胞介素 1 受体相关激酶 1; TRAF6; 肿瘤坏死因子受体相关因子 6; SMAD1/5/8; SMAD 蛋白 1/5/8。

Figure 1. The regulation mechanism of macrophage polarization

4 巨噬细胞极化在心血管疾病中的作用

巨噬细胞极化在炎症、组织修复和代谢等病理生理过程中至关重要。这些病理过程亦存在 CVD 中, 说明巨噬细胞极化与心肌梗死、冠心病、高血压等 CVD 的发展演变密切相关。

4.1 高血压

高血压是一种以全身血管病变为主的慢性炎症性疾病, 是全球 CVD 发病和死亡的重要危险因素^[39]。长期血压增高可致全身多个器官结构和功能发生进行性损害, 如心脏、肾脏等, 并可见巨噬细胞大量浸润, 其功能恶化程度与巨噬细胞亚型比例及浸润程度有关^[40]。巨噬细胞通过产生炎症细胞因子 (TNF-α 和 IL-1β) 和活性氧, 直接损害血管内皮和平滑肌功能, 导致血管收缩和高血压^[41]。且 M1/M2 比值在高血压的发病过程中至关重要, 其特征是巨噬细胞以 M1 型为主, 通过释放出损害心脏功能的促炎因子, 加重病情, 严重时可诱发心功能衰竭^[42], 故促炎类 M1 型被认为是导致高血压的罪魁祸首^[43]。M2 型则能够调节炎症反应, 有效降低血压, 在一定程度上缓解组织病理性损伤, 促进组织愈合。故促进巨噬细胞向 M2 型极化可能成为治

疗高血压的新策略。

4.2 动脉粥样硬化

As 是 CVD 发生发展的重要病理基础。它的发生以多种免疫细胞聚集、炎症因子释放、脂质和坏死核心的形成为特征^[44], 其特点是内膜脂质积聚, 动脉管壁增厚, 管腔变小, 在动脉内膜上积聚呈黄色粥样样的 As 斑块^[45]。巨噬细胞是动脉斑块中主要的免疫细胞群, 通过参与炎症反应和泡沫细胞的形成^[44], 贯穿于 As 发展的各个阶段, 已成为 As 的一种临床表现^[46]。它通过释放多种炎症介质, 在 As 新生内膜中构建炎症环境, 导致近端动脉损伤加重^[47]。在 As 病变中, M1、M2 型巨噬细胞主要来源于循环的单核细胞和常驻组织增殖^[48]。M1 型主要来自炎性 Ly6C^{high} 血单核细胞亚群, 分布于不稳定性斑块中, 增加糖酵解, 通过分泌单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、IL-12 和 TNF-α 等炎症因子, 参与 As 炎症及血栓形成; M2 型通常来源于 Ly6C^{low} 亚群, 分布于斑块中富含胶原的纤维部分, 影响脂肪酸氧化, 通过分泌 IL-10、Arg-1 和趋化因子, 参与 As 炎症的缓解和消退, 增强斑块的稳定性^[49]。故 As 的发生发展与巨噬细胞 M1/M2 表型极化不平衡有关^[50], 促进巨噬细胞向

抗炎 M2 型极化可作为潜在治疗策略。如瑞舒伐他汀通过调节巨噬细胞向 M2 型极化,改善患者的血脂紊乱、降低高敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein,hs-CRP)水平,延缓病情进展^[51]。

4.3 心肌梗死

心肌梗死(myocardial infarction,MI)是心血管疾病发病和死亡的主要原因。炎症反应在 MI 发展过程中至关重要,适度的炎症可能是 MI 后心肌损伤、愈合的先决条件;持续的过度炎症可致左心室重塑和心力衰竭^[52]。MI 后心肌的主要病理变化分为三个阶段:炎性阶段、增殖阶段、成熟阶段。巨噬细胞参与其全过程。在 MI 炎性阶段,M1 型巨噬细胞占主导地位,通过分泌促炎因子(TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6),募集至心肌梗死部位,加重心肌损伤。如干扰素调节因子 5(interferon regulatory factor 5,IRF5)在 MI 组织中高表达,通过促进巨噬细胞向 M1 型极化,加重炎症反应;在增殖、成熟阶段,M2 型巨噬细胞占主导地位,通过分泌 IL-10、Arg-1 等抗炎因子,促进组织愈合^[53]。如过表达 BTB(POZ)结构域 7 [BTB(POZ)domain containing 7,KBTBD7]或沉默 C 型相关性植物血凝素 1(dendritic cell-associated C-type lectin-1,Dectin-1)可促进 MI 小鼠巨噬细胞向抗炎性 M2 型极化,抑制 NF- κ B 信号通路,以减轻 MI 后的炎症,改善心脏功能障碍^[54-55]。故 M1/M2 型极化的转变在 MI 后炎症发展过程中扮演重要角色,其表型的不适当调整和炎症的延长均会损害心肌组织,导致心脏重塑^[55]。且研究已证实,M1 型在 MI 后 1~3 天占优势,至第 3 天达到高峰;M2 型在 5 天后炎症消退过程中逐渐占优势^[56]。早期 M1 型到 M2 型巨噬细胞的表型转化可促进 MI 伤口愈合,故在第 3 天时及时转化为 M2 表型是减少 MI 后不良左心室重构的治疗关键^[57]。

4.4 心力衰竭

心力衰竭(heart failure,HF)是许多心血管疾病的严重终末期,其发生均与炎症信号级联的局部和全身激活有关^[58],先天性和适应性免疫系统均参与。

在 HF 过程中,心脏长期处于微炎症状态,各种炎症介质增加,导致心肌结构改变和功能恶化,并形成恶性循环。心脏中免疫细胞占非心肌细胞数量的 8%~10%,其中 80%~90% 为心脏特异性巨噬细胞^[59]。如在射血分数保留性心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction,HFpEF)的小鼠中,心肌巨噬细胞增殖并产生 IL-10 而加重 HF,

且 IL-10 与 TGF- β 相协同,间接促进胶原沉积^[59]。在心肌缺血早期,巨噬细胞以 M1 型为主,通过分泌促炎因子,加重 HF 进程;在修复期阶段,巨噬细胞以 M2 型为主,通过释放抗炎因子(IL-10),抑制炎症反应,促进组织修复^[60-61]。故单核/巨噬细胞炎症反应调控失衡是 HF 发病的关键机制^[62]。其次,心-脾轴引起的炎症反应是 HF 炎症损伤的主导因素。HF 时,脾脏动员 Ly6C^{high} 使单核细胞归巢于心脏,在巨噬细胞集落刺激因子刺激下分化为 M1 型巨噬细胞,发挥促炎和吞噬功能,进一步加重炎症损伤,促进纤维化、心室重构等病理改变^[63]。故脾脏在 HF 后单核/巨噬细胞调控中具有重要作用。心-脾轴的免疫调节将成为 CVD 治疗新靶点。

5 中药对巨噬细胞极化的影响及其对心血管疾病的作用

慢性炎症是 CVD 发生发展的重要原因。心肌损伤后,血液中的单核细胞募集至心肌损伤部位,加重炎症反应。中药通过调控 JAK/STAT、PI3K/Akt、Toll 样受体等信号通路,减少巨噬细胞聚集,促进巨噬细胞向 M2 型极化,以发挥抗炎作用,恢复 M1/M2 的动态平衡。

5.1 中药单体对巨噬细胞极化影响的机制

5.1.1 抑制 STAT1 或增强 STAT6 信号通路的活性

STAT1、STAT6 是决定巨噬细胞表型转化最关键的调控因子。中药可通过干预 STAT 等蛋白,调控巨噬细胞极化,减轻炎症作用。如人参皂苷 Rb1 通过增强 IL-4 和 IL-13 的分泌,激活 STAT6 途径,促进巨噬细胞向 M2 型极化,减轻炎症反应^[64]。丹皮酚通过降低 miR-155 的表达,上调 SOCS1 的蛋白表达,抑制 JAK1-STAT1 的蛋白磷酸化水平,降低细胞表面标志因子(F4/80、CD86)及炎症因子(IL-6、TNF- α)的表达,抑制巨噬细胞向 M1 型极化,达到治疗 As 的作用^[65]。丹参酮 II A 通过激活 p-STAT6 磷酸化,下调促炎因子(TNF- α 、IL-6)的表达,上调抗炎因子(TGF- β 、IL-10)的水平,诱导巨噬细胞向 M2 型极化,提高斑块稳定性^[66]。

5.1.2 抑制 PI3K/Akt 信号通路 木犀草素属于天然黄酮类植物化合物,具有抗炎、抗氧化、抑制凋亡等作用,通过部分抑制 PI3K/Akt 信号通路,促进巨噬细胞向 M2 型极化,降低巨噬细胞凋亡,发挥抗 As 的作用^[67]。牛蒡子苷元具有抑制炎症及氧化应激等作用,通过抑制 PI3K/Akt 通路,降低 IL-1 β 、

TNF- α 表达,促进 M1 型巨噬细胞向 M2 型转化^[68]。

5.1.3 抑制 Toll 样受体信号通路 TLR 与配体结合后迅速二聚化,通过募集大量衔接蛋白而活化受体,启动免疫系统。中药通过抑制 TLR,调控巨噬细胞极化。如姜黄素通过抑制 TLR4/丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)/NF- κ B 通路,降低 TNF- α 、IL-6 和 IL-12B (p40) 的表达,抑制 M1 型巨噬细胞极化,延缓 As 炎症病变的发展^[69]。

5.1.4 激活 PPAR γ 受体 PPAR 是核受体超家族中的一员,在单核细胞、巨噬细胞均有表达,具有强大的抗炎特性,调节免疫炎症反应^[70]。中药通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor gamma, PPAR γ),调控巨噬细胞极化。如姜黄素通过 TLR4/NF- κ B 通路,激活 PPAR γ ,诱导巨噬细胞向 M2 型极化,有助于抗 As^[70]。人参皂苷 Rg3 通过 PPAR γ 依赖性机制,促进 M1 型巨噬细胞向 M2 型极化来缓解 As^[14]。

5.2 中药复方对巨噬细胞极化影响的机制

黄连解毒汤具有抗菌、消炎、免疫调节等药理学作用。通过临床、动物及细胞实验表明,它能够

促进巨噬细胞向 M2 型极化,发挥抗 As 作用。如在急性心肌梗死介入术后患者,通过下调 M1/M2 比值,促进巨噬细胞向 M2 型极化,减少心肌损伤^[71];在高脂饮食导致的 ApoE^{-/-}小鼠中,通过降低外周血单核细胞亚群比例,促进巨噬细胞向 M2 型极化,减缓、抑制高脂血症引发的 As 发展^[72]。其含药血清能够激活 PPAR γ ,促进巨噬细胞向 M2 型转化,发挥抗炎、抗 As 的作用^[73]。清热活血方由黄芩、毛冬青、川芎、赤芍、降香、红花、丹参组成,具有活血化瘀、清热解毒之功效,通过抑制 PI3K/Akt 和 NF- κ B 信号通路调节巨噬细胞向 M2 型转化,减轻炎症反应,调节脂质稳定斑块^[74]。血管舒化丸由山楂、建曲、莱菔子、陈皮、清半夏等药组成,具有消积化痰、活血化瘀、平肝潜阳的功效,通过降低 TLR9 的表达,抑制其下游信号 NF- κ B 和 IRF7 的激活、调控巨噬细胞极化,使其向 M2 型转变,减少斑块浸润,抑制 As 的发生发展^[75]。芪参颗粒由黄芪、丹参、金银花、忍冬、玄参、甘草组成,通过调控 TLR4/MyD88/NF- κ B p65 信号通路,抑制脾单核细胞的释放,减少巨噬细胞向心脏的募集,减轻炎症反应,改善心功能,延缓 HF 的进展^[76]。具体作用机制见图 2。

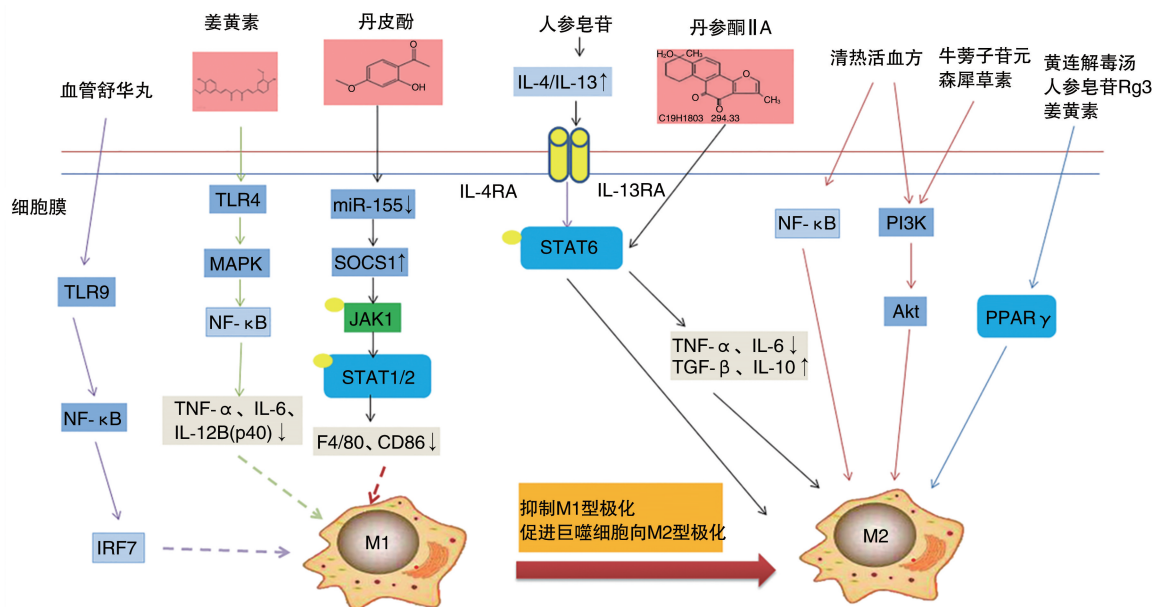


图 2. 中药调控巨噬细胞极化抗 CVD 炎症的作用靶点

实线为促进,虚线为抑制。

Figure 2. Targets of Chinese medicine regulating macrophage polarization and anti-CVD inflammation

6 总结与展望

综上所述,巨噬细胞极化过程在 CVD 的发生发展中具有重要作用,通过表型的转化对 CVD 后心脏

发挥不同的功能。M1 型主要发挥促炎作用,M2 型主要发挥抗炎作用,促进巨噬细胞向 M2 型转化或恢复 M1/M2 之间的动态平衡成为当前 CVD 免疫炎症防治的热点。目前巨噬细胞极化在 CVD 研究中

以高血压、As、MI、HF 等为主,其他 CVD 研究较少,未来应多方面、多阶段研究巨噬细胞极化的特点及机制,为临床防治 CVD 提供新思路与靶点。

中药多具有扶正、活血化瘀、清热解毒之功效,通过影响极化方向以缓解临床症状,达到治疗 CVD 的效果。本文综述了中药单体或复方调控巨噬细胞极化的最新研究,发现血管舒化丸、丹皮酚抑制巨噬细胞向 M1 型极化,发挥抗炎作用;人参皂苷(Rb1、Rg3)、丹参酮 II A、姜黄素、牛蒡子苷元、木犀草素、黄连解毒汤等通过促进巨噬细胞向 M2 型极化,促进组织修复。中药诱导巨噬细胞作用机制较为复杂,涉及多通路、多靶点,如通过抑制 STAT1 或增强 STAT6 信号通路的活性、抑制 Toll 样受体信号通路和 PI3K/Akt 信号通路、激活 PPAR γ 等。但文献报道的研究还存在一些不足:①总体研究数量比较少,证据可靠性不足;②中药单体或相关提取物研究多,复方相对较少;③CVD 临床病情复杂,多数集中于研究中药干预 As 机制,其他 CVD 研究较少;④CVD 病机复杂,证候多样,单一疗法难以取得成效,靶向干预巨噬细胞极化治疗 CVD 的研究方兴未艾。未来研究可集中于中药复方,将清热解毒、活血、扶正等疗法有机结合,从多环节、多靶点探究中药干预巨噬细胞极化抗炎的作用机制。

[参考文献]

- [1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2017》概要[J].中国循环杂志,2018,33(1):1-8.
CHEN W W, GAO R L, LIU L S, et al. Outline of "China Cardiovascular Disease Report 2017" [J]. Chin Circ J, 2018, 33(1): 1-8.
- [2] 《中国心血管健康与疾病报告 2020》编写组.《中国心血管健康与疾病报告 2020》概述[J].中国心血管病研究,2021,19(7):582-590.
THE WRITING COMMITTEE OF THE REPORT ON CARDIOVASCULAR HEALTH AND DISEASES IN CHINA. Overview of "China Cardiovascular Health and Disease Report 2020" [J]. Chin Cardiovasc Res, 2021, 19(7): 582-590.
- [3] SWIRSKI F K, NAHRENDORF M. Cardioimmunology: the immune system in cardiac homeostasis and disease[J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(12): 733-744.
- [4] HALADE G V, LEE D H. Inflammation and resolution signaling in cardiac repair and heart failure[J]. E Bio Medicine, 2022, 79: 103992.
- [5] 周琦,孙慧娟,于栋华,等.巨噬细胞 M1/M2 型极化在不同疾病中的作用机制[J].中国药理学通报,2020,36(11):1502-1506.
- [6] ZHOU Q, SUN H J, YU D H, et al. Mechanisms of M1/M2 macrophage polarization in different diseases [J]. Chin Pharmacol Bull, 2020, 36(11): 1502-1506.
- [7] SUSIC D, FROHLICH E D. Salt consumption and cardiovascular, renal, and hypertensive diseases: clinical and mechanistic aspects [J]. Curr Opin Lipidol, 2012, 23(1): 11-16.
- [8] 孟董超,王东,宋娟,等.巨噬细胞极化在冠状动脉粥样硬化发生发展中的作用研究进展[J].长治医学院学报,2017,31(2):156-160.
MENG D C, WANG D, SONG J, et al. Research progress on the role of macrophage polarization in the development of coronary atherosclerosis [J]. J Changzhi Med Coll, 2017, 31(2): 156-160.
- [9] MA Y, MOUTON A J, LINDSEY M L. Cardiac macrophage biology in the steady-state heart, the aging heart, and following myocardial infarction[J]. Transl Res, 2018, 191: 15-28.
- [10] WEINBERGER T, SCHULZ C. Myocardial infarction: a critical role of macrophages in cardiac remodeling [J]. Front Physiol, 2015, 6: 107.
- [11] KIM A J, XU N, YUTZEY K E. Macrophage lineages in heart valve development and disease[J]. Cardiovasc Res, 2021, 117(3): 663-673.
- [12] 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.
- [13] PINTO A R, PAOLICELLI R, SALIMOVA E, et al. An abundant tissue macrophage population in the adult murine heart with a distinct alternatively-activated macrophage profile[J]. PLoS One, 2012, 7(5): e36814.
- [14] SWIRSKI F K, NAHRENDORF M. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure [J]. Science, 2013, 339(6116): 161-166.
- [15] LIN P, JI H H, LI Y J, et al. Macrophage plasticity and atherosclerosis therapy [J]. Front Mol Biosci, 2021, 8: 679797.
- [16] WANG J, LIU M, WU Q, et al. Human embryonic stem cell-derived cardiovascular progenitors repair infarcted hearts through modulation of macrophages via activation of signal transducer and activator of transcription 6[J]. Antioxid Redox Signal, 2019, 31(5): 369-386.
- [17] CHEN B, FRANGOGIANNIS N G. The role of macrophages in nonischemic heart failure[J]. JACC Basic Transl Sci, 2018, 3(2): 245-248.
- [18] YANG M, SONG L, WANG L, et al. Deficiency of GATA3-positive macrophages improves cardiac function fol-

- lowing myocardial infarction or pressure overload hypertrophy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(8): 885-904.
- [18] CHISTIakov D A, BOBRYshev Y V, NIKIFOROV N G, et al. Macrophage phenotypic plasticity in atherosclerosis: the associated features and the peculiarities of the expression of inflammatory genes [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 184: 436-445.
- [19] PASTORE M, GRIMAUDO S, PIPITONE R M, et al. Role of myeloid-epithelial-reproductive tyrosine kinase and macrophage polarization in the progression of atherosclerotic lesions associated with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 604.
- [20] 贾瑞, 惠毅, 闫曙光, 等. 巨噬细胞 M1/M2 型极化与免疫炎症性疾病关系的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(22): 2791-2797.
- JIA R, HUI Y, YAN S G, et al. Research progress on relationship between macrophage M1/M2 polarization and immune inflammatory diseases [J]. *Chin J Immunol*, 2021, 37(22): 2791-2797.
- [21] CHENG W, CHENG M, LIHONG G, et al. Macrophage polarization and its role in liver disease[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 803037.
- [22] NAHRENDORF M. Myeloid cell contributions to cardiovascular health and disease[J]. *Nat Med*, 2018, 24(6): 711-720.
- [23] ZHOU D, HUANG C, LIN Z, et al. Macrophage polarization and function with emphasis on the evolving roles of coordinated regulation of cellular signaling pathways[J]. *Cell Signal*, 2014, 26(2): 192-197.
- [24] 杨帆, 童婧涵, 李会, 等. BTK 抑制剂 GDC-0853 通过 TLR4/NF- κ B 通路抑制 M1 巨噬细胞极化并改善 UUO 肾损伤[J]. *免疫学杂志*, 2021, 37(2): 107-114.
- YANG F, TONG J H, LI H, et al. BTK inhibitor GDC-0853 inhibits M1 macrophage polarization and alleviates UUO kidney injury via TLR4/NF- κ B pathway[J]. *J Immunol*, 2021, 37(2): 107-114.
- [25] PORTA C, RIBOLDI E, IPPOLITO A, et al. Molecular and epigenetic basis of macrophage polarized activation [J]. *Semin Immunol*, 2015, 27(4): 237-248.
- [26] OH H, PARK S H, KANG M K, et al. Asaronic acid attenuates macrophage activation toward M1 phenotype through inhibition of NF- κ B pathway and JAK-STAT signaling in glucose-loaded murine macrophages[J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(36): 10069-10078.
- [27] 冯伟, 魏海燕, 师艳艳. 基于 TLR4/NF- κ B 途径探究左西孟旦调控巨噬细胞极化减轻动脉粥样硬化的作用[J]. *药物评价研究*, 2021, 44(12): 2578-2586.
- FENG W, WEI H Y, SHI Y Y. Exploring effect of levosimendan in regulating macrophage polarization and reducing atherosclerosis based on TLR4/NF- κ B pathway [J]. *Drug Evaluat Res*, 2021, 44(12): 2578-2586.
- [28] KOPAN R, ILAGAN M X. The canonical Notch signaling pathway: unfolding the activation mechanism[J]. *Cell*, 2009, 137(2): 216-233.
- [29] 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.
- YANG M, HU S Y, LIANG H, et al. The role of macrophage polarization in myocardial fibrosis and related research on Notch signaling pathway[J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(10): 905-912.
- [30] NAKANO T, FUKUDA D, KOGA J, et al. Delta-like ligand 4-Notch signaling in macrophage activation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(10): 2038-2047.
- [31] PAGIE S, GÉRARD N, CHARREAU B. Notch signaling triggered via the ligand DLL4 impedes M2 macrophage differentiation and promotes their apoptosis [J]. *Cell Commun Signal*, 2018, 16(1): 4.
- [32] XU H, ZHU J, SMITH S, et al. Notch-RBP-J signaling regulates the transcription factor IRF8 to promote inflammatory macrophage polarization[J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(7): 642-650.
- [33] MINTER L M, OSBORNE B A. Canonical and non-canonical Notch signaling in CD4⁺ T cells[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2012, 360: 99-114.
- [34] LIU Y, GIBSON S A, BENVENISTE E N, et al. Opportunities for translation from the bench: therapeutic intervention of the JAK/STAT pathway in neuroinflammatory diseases[J]. *Crit Rev Immunol*, 2015, 35(6): 505-527.
- [35] VERGADI E, IERONYMAKI E, LYRONI K, et al. Akt signaling pathway in macrophage activation and M1/M2 polarization[J]. *J Immunol*, 2017, 198(3): 1006-1014.
- [36] ARRANZ A, DOXAKI C, VERGADI E, et al. Akt1 and Akt2 protein kinases differentially contribute to macrophage polarization[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(24): 9517-9522.
- [37] ROCHER C, SINGLA D K. SMAD-PI3K-Akt-mTOR pathway mediates BMP-7 polarization of monocytes into M2 macrophages[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e84009.
- [38] 张洁, 田艾. M2 巨噬细胞参与骨再生相关信号通路的作用与机制[J]. *中国组织工程研究*, 2023, 27(2): 314-321.
- ZHANG J, TIAN A. Advances in the signaling pathway of M2 macrophages involved in bone regeneration[J]. *Chin Tissue Engineer Res*, 2023, 27(2): 314-321.
- [39] MARTÍNEZ-CASALES M, HERNÁNZ R, ALONSO M J. Vascular and macrophage heme oxygenase-1 in hypertension: a mini-review[J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 643435.

- [40] FEHRENBACH D J, ABAIS B M, DASINGER J H, et al. Salt-sensitive increase in macrophages in the kidneys of Dahl SS rats[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 317(2): F361-F374.
- [41] JUSTIN R A, CROWLEY S D. The role of macrophages in hypertension and its complications[J]. *Pflugers Arch*, 2017, 469(3/4): 419-430.
- [42] PAULUS W J, TSCHÖPE C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(4): 263-271.
- [43] 苑莉莉, 何 峥. 巨噬细胞在高血压中的作用[J]. *实用老年医学*, 2021, 35(12): 1219-1221.
- YUAN L L, HE Z. The role of macrophages in hypertension[J]. *Pract Geriatric Med*, 2021, 35(12): 1219-1221.
- [44] PARK I, KASSITERIDI C, MONACO C. Functional diversity of macrophages in vascular biology and disease[J]. *Vascul Pharmacol*, 2017, 99: 13-22.
- [45] 阎 雨, 何阳阳, 方莲花, 等. 巨噬细胞在动脉粥样硬化中的研究进展[J]. *中国药理学杂志*, 2014, 49(1): 7-10.
- YAN Y, HE Y Y, FANG L H, et al. Research progress of the roles of macrophages in atherosclerosis[J]. *Chin Pharm J*, 2014, 49(1): 7-10.
- [46] HANSSON G K, LIBBY P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword[J]. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6(7): 508-519.
- [47] CHEN Q, LV J, YANG W, et al. Targeted inhibition of STAT3 as a potential treatment strategy for atherosclerosis[J]. *Theranostics*, 2019, 9(22): 6424-6442.
- [48] TABAS I, BORNFELDT K E. Macrophage phenotype and function in different stages of atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 653-667.
- [49] LINTON M F, MOSLEHI J J, BABAEV V R. Akt signaling in macrophage polarization, survival, and atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): 2703.
- [50] STÖGER J L, GIBBELS M J, VAN DER VELDEN S, et al. Distribution of macrophage polarization markers in human atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 225(2): 461-468.
- [51] 郑 霄, 胡晓晨. 瑞舒伐他汀对高血压伴颈动脉硬化的疗效及对外周巨噬细胞极化的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2017, 22(9): 1035-1039.
- ZHENG X, HU X S. Effects of rosuvastatin on hypertension with carotid atherosclerosis and its influence on peripheral macrophage polarization[J]. *Chin Clin Pharmacol Therap*, 2017, 22(9): 1035-1039.
- [52] LE H, TONG W, BING W C, et al. Puerarin inhibits apoptosis and inflammation in myocardial cells via PPAR α expression in rats with chronic heart failure[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(5): 3347-3356.
- [53] CHENG Y, FENG Y, XIA Z, et al. ω -Alkynyl arachidonic acid promotes anti-inflammatory macrophage M2 polarization against acute myocardial infarction via regulating the cross-talk between PKM2, HIF-1 α and iNOS[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2017, 1862(12): 1595-1605.
- [54] 刘 帅, 李 原, 苏亚坤, 等. KBTBD7 促进抗炎性巨噬细胞 M2 极化改善心肌梗死后的过度炎症和心脏功能障碍[J]. *免疫学杂志*, 2021, 37(12): 1021-1028.
- LIU S, LI Y, SU Y K, et al. KBTBD7 promotes anti-inflammatory macrophage M2 polarization to alleviate the excessive inflammation and cardiac dysfunction after myocardial infarction[J]. *J Immunol*, 2021, 37(12): 1021-1028.
- [55] 李文华, 张一馨, 赵 迪, 等. Dectin-1 通过调节巨噬细胞极化影响心肌梗死后的心脏重塑[J]. *免疫学杂志*, 2021, 37(8): 692-697.
- LI W H, ZHANG Y X, ZHAO D, et al. Dectin-1 affects heart remodeling after myocardial infarction by regulating macrophage polarization[J]. *J Immunol*, 2021, 37(8): 692-697.
- [56] GU C, LI T, JIANG S, et al. AMP-activated protein kinase sparks the fire of cardioprotection against myocardial ischemia and cardiac ageing[J]. *Ageing Res Rev*, 2018, 47: 168-175.
- [57] LIU M, YIN L, LI W, et al. C1q/TNF-related protein-9 promotes macrophage polarization and improves cardiac dysfunction after myocardial infarction[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 18731-18747.
- [58] HANNA A, FRANGOIANNIS N G. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2020, 34(6): 849-863.
- [59] 倪世豪. 基于单细胞测序探索慢性心力衰竭相关炎症型 CMFs 亚群并筛选暖心康调控成分[D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
- NI S H. Explore inflammatory macrophage subsets associated with CHF based on single-cell sequencing and screen regulatory components of Nuanxinkang[D]. Guangzhou: Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [60] 卢文吉. 芪参颗粒调控脾脏 AT1-心脏 MCP-1/CCR2 通路抑制心衰的机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- LU W J. Qishen granules regulate spleen AT1-study on the mechanism of cardiac MCP-1/CCR2 pathway inhibiting heart failure[D]. Beijing: Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2020.
- [61] 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 Form, 2022, 28(5): 219-226.
- [62] TOEDA K, NAKAMURA K, HIROHATA S, et al. Versican is induced in infiltrating monocytes in myocardial infarction[J]. Mol Cell Biochem, 2005, 280(1/2): 47-56.
- [63] 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.
- [64] XUE Z, MING HL, LEI Q, et al. Ginsenoside Rb1 enhances atherosclerotic plaque stability by skewing macrophages to the M2 phenotype[J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(1): 409-416.
- [65] 孙颖, 刘玲, 施晓艳, 等. 丹皮酚通过下调 miR-155/JAK1-STAT1 通路抑制巨噬细胞 M1 极化[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(9): 2158-2164.
- SUN Y, LIU L, SHI X Y, et al. Paeonol inhibits macrophage M1 polarization by down-regulating miR-155/JAK1-STAT1 pathway[J]. China J Tradit Chin Med, 2020, 45(9): 2158-2164.
- [66] 陈萍, 陈文娜. 丹参酮 II A 通过调控巨噬细胞极化抗动脉粥样硬化的机制研究[J]. 辽宁医学杂志, 2019, 33(6): 70-74.
- CHEN P, CHEN W N. Tanshinone II A regulating macrophage polarization to anti-atherosclerosis and its potential mechanism[J]. Liaoning Med J, 2019, 33(6): 70-74.
- [67] 潘德锋. 木犀草素通过 PI3K/Akt 途径调节巨噬细胞表型转化抑制凋亡的机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- PAN D F. Luteolin regulates macrophage polarization via the PI3K/Akt pathway to inhibit the apoptosis stimulated by angiotensin II [D]. Nanjing: Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 2017.
- [68] 祝甜甜, 段菊, 张刘强, 等. 巨噬细胞极化在动脉粥样硬化中的作用和药物靶标[J]. 中国药理学通报, 2014, 30(6): 748-751.
- ZHU T T, DUAN J, ZHANG L Q, et al. Role of macrophage polarization in atherosclerosis and its drug target[J]. Chin Pharmacol Bull, 2014, 30(6): 748-751.
- [69] ZHOU Y, ZHANG T, WANG X, et al. Curcumin modulates macrophage polarization through the inhibition of the Toll-like receptor 4 expression and its signaling pathways[J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 36(2): 631-641.
- [70] 石茗西, 江丽萍, 陈金智, 等. 动脉粥样硬化中巨噬细胞表型调控的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(4): 364-368.
- SHI M X, JIANG L P, CHEN J Z, et al. Progress in the regulation of macrophage phenotype in atherosclerosis[J]. Chin J Arterioscler, 2022, 30(4): 364-368.
- [71] 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 Coll, 2021, 27(23): 1775-1780.
- [72] 李彤, 韩俊燕, 王蓓蓓, 等. 黄连解毒汤调控单核巨噬细胞及泡沫细胞分化的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(9): 1096-1102.
- LI T, HAN J Y, WANG B B, et al. Huanglianjiadu decoction regulated and controlled differentiation of monocytes macrophages, and foam cells: an experimental study[J]. Chin J Integr Chin West Med, 2014, 34(9): 1096-1102.
- [73] 盛蒙, 许滔, 于红红, 等. 黄连解毒汤含药血清激活 PPAR γ 诱导 RAW264.7 源性泡沫细胞向 M2 表型极化[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(3): 277-281.
- SHENG M, XU T, YU H H, et al. Activation of PPAR γ by Huanglianjiadu decoction serum induced RAW264.7-derived foam cells to polarization of M2 phenotype[J]. Chin J Immunol, 2020, 36(3): 277-281.
- [74] 金政. 基于巨噬细胞极化 PI3K/Akt 和 NF- κ B 通路探讨清热活血方对 As 的影响[D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
- JIN Z. Study on the effect of Qingrehuoxue decoction on atherosclerosis based on macrophage polarization and PI3K/Akt and NF- κ B signal pathway [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [75] 秦合伟, 李彦杰, 任锟, 等. 基于 TLR9 介导巨噬细胞极化效应探讨血管软化丸抗动脉粥样硬化的作用机制[J]. 中医药信息, 2018, 35(4): 46-51.
- QIN H W, LI Y J, REN K, et al. Action mechanism of vascular softening pill on anti-atherosclerosis based on TLR9 mediating macrophage polarization[J]. Chin Med Inform, 2018, 35(4): 46-51.
- [76] 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- κ B p65 pathway in heart failure mice [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 850187.
- (此文编辑 许雪梅)