

本文引用: 胡伊蕾, 马至言, 周曼丽, 等. 基于正邪理论探讨巨噬细胞极化在动脉粥样硬化过程中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(12): 1084-1090. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.12.011.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2023)31-12-1084-07

基于正邪理论探讨巨噬细胞极化在动脉粥样硬化过程中的作用

胡伊蕾^{1,2}, 马至言^{1,2}, 周曼丽^{1,2}, 高翎薇^{1,2}, 简维雄^{1,2}, 蔡磊¹

(1. 湖南中医药大学中医学学院, 2. 湖南中医药大学国家重点学科中医诊断学湖南省重点实验室, 湖南省长沙市 410208)

[摘要] 巨噬细胞是一类与动脉粥样硬化(As)密切相关的免疫细胞,随着机体内环境的变化,巨噬细胞会极化成不同表型。在生理环境下,巨噬细胞极化处于动态平衡;在As的状态下,极化平衡遭到破坏,分化出相应表型的巨噬细胞,在As各环节起不同作用。正邪交争存在于As形成发展的全过程,而巨噬细胞极化贯穿于As证型变化的全阶段。基于此,该综述通过正邪理论探讨巨噬细胞极化与As之间的关联,提出临床防治As应注意宏观结合微观,并可通过调控巨噬细胞极化,控制炎症反应、稳定斑块,为As的中医药治疗提供新兴靶点。

[关键词] 动脉粥样硬化; 巨噬细胞极化; 正邪理论

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The role of macrophage polarization in the process of atherosclerosis based on the theory of Zheng and Xie

HU Yilei^{1,2}, MA Zhiyan^{1,2}, ZHOU Manli^{1,2}, GAO Lingwei^{1,2}, JIAN Weixiong^{1,2}, CAI Lei¹

(1. College of Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, 2. National Key Discipline of TCM Diagnostics, Hunan Provincial Key Laboratory, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

[ABSTRACT] Macrophage is a kind of immune cell which is closely related to atherosclerosis (As). With the change of internal environment, macrophage can polarize into different phenotype. Under the physiological environment, the polarization of macrophages is in dynamic balance. In the As state, the polarization balance is destroyed and the corresponding phenotypic macrophages are differentiated, which play different roles in each stage of As. The debate between Zheng and Xie exists in the whole process of As formation and development, while macrophage polarization runs through the whole stage of As syndrome differentiation and change. On account of this, this paper discusses the relationship between macrophage polarization and As based on the theory of Zheng and Xie, and propose that attention should be paid to the combination of macro and micro in the clinical prevention and treatment of As, and it can control the inflammatory response and stabilize plaque by regulating the macrophage polarization, thus providing an emerging target for the treatment of As with traditional Chinese medicine.

[KEY WORDS] atherosclerosis; macrophage polarization; theory of Zheng and Xie

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一类表现为局部动脉管壁炎症与脂质沉积的慢性血管疾病,发病机制非常复杂^[1]。巨噬细胞属于一类重要的固有免疫细胞,具有强烈吞噬与呈递抗原的作用,同时也是参与炎症反应的重要细胞,在As发生发展的各环节扮演关键角色^[2]。巨噬细胞能随所处环境分化成具有不同功能的细胞亚型,通过释放不同

的生物信号,在As的炎症反应、脂质代谢、能量代谢等方面发挥作用^[3]。

正邪理论是中医发病学的核心。巨噬细胞具有吞噬病原体及体内坏死或凋亡细胞等表现为抵御邪气的正气特点,此外,正常内环境中的巨噬细胞表型分化处于动态平衡,在物质能量代谢出现异常、受到不良因素刺激后,平衡逐步被破坏,出现免

[收稿日期] 2023-06-07

[修回日期] 2023-07-13

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81973753);湖南省自然科学基金项目(2022JJ30433);湖南省研究生科研创新项目(CX20220781)

[作者简介] 胡伊蕾,硕士研究生,研究方向为中医心病证治机制研究,E-mail:765851305@qq.com。通信作者简维雄,教授,博士研究生导师,研究方向为中医心病证治机制研究,E-mail:daxiong20001977@163.com。

疫失调,这与正邪理论中“正虚邪袭”“正气御邪”的观念一致^[4-5]。基于此,该综述将从正邪理论的角度探究巨噬细胞极化在 As 中的作用,以期通过调整巨噬细胞极化平衡为防治 As 提供一定的临床指导。

1 巨噬细胞极化

巨噬细胞是一类高可塑性的异质细胞群,在 As 的炎症反应、免疫调节等环节中起重要作用^[6]。血液中单核细胞接收血管内皮损伤的信号后,开始募集并活化为巨噬细胞,与组织定居巨噬细胞共同吞噬脂质,形成泡沫细胞,释放炎症因子,促进炎症反应,形成 As^[7]。此外,巨噬细胞还在血栓形成、斑块内出血(intra-plaque hemorrhage, IPH)等病理环节中发挥作用^[8]。巨噬细胞极化,即巨噬细胞受微环境中趋化因子、细胞因子等生物活性物质的刺激后,分化出不同表型的过程^[9]。巨噬细胞在 As 中的作用与其特色的极化过程密不可分。常见的巨噬细胞表型包括经典活化的 M1 型、替代活化的 M2 型,以及 M4、M(Hb)、Mox 三类新表型。五种表型均参与了 As 的病理过程,其中以 M1、M2 型占主要地位。

2 不同表型的巨噬细胞与 As

As 形成初期,在过量脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、白细胞介素 1(interleukin-1, IL-1)等因素刺激下, M1 型巨噬细胞形成^[10]。M1 型巨噬细胞主要依靠脂肪酸合成、有氧糖酵解以维持炎症反应,并清除血液中多余脂质,形成泡沫细胞,释放白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等炎症因子,加剧血管内皮的炎症反应^[11]。M1 型巨噬细胞参与 Th1 型细胞免疫反应,具有强吞噬能力和促炎功能^[12]。多项研究^[13-17]证实, M1 型巨噬细胞对 As 有促进作用:一方面, M1 型巨噬细胞分泌多种炎症因子,加剧 As 中的炎症反应;另一方面, M1 型巨噬细胞可调控脂肪酸代谢,加强脂肪酸摄取,促进细胞泡沫化,进一步激活炎症小体,促进炎症发展;最后, M1 型巨噬细胞还能引起病变坏死核内的 Ca⁺ 沉积,释放基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)1、3、9,水解纤维帽中的胶原纤维,增强斑块的不稳定性^[18-19]。

As 中期,极化趋向于 M2 型巨噬细胞, M2 型巨噬细胞在 IL-4、IL-13、免疫复合物、Toll 样受体(Toll-

like receptor, TLR) 配体等因素的诱导下极化,主要参与 Th2 型细胞免疫反应,发挥抑制炎症反应、加速炎症消退和促纤维化、修复组织的作用^[19]。M2 型巨噬细胞能分泌 IL-10、TGF- β 等多种抗炎因子与生长因子,高表达甘露糖受体 206 与趋化因子 CCL17,是抗 As 的主要表型^[15]。此外, M2 型巨噬细胞还能参与 As 斑块的炎症消退^[3]。斑块处浸润以 M2 为主的巨噬细胞群,发挥消除炎症反应、促组织修复、促纤维化的作用;当 As 出现内皮急性损伤后,转变为 M1 为主的短暂浸润,诱发炎症反应,进一步损害内皮,机体在抗炎-促炎过程中逐渐形成纤维斑块。

As 后期粥样斑块形成,巨噬细胞不同表型分布于斑块的不同位置, M1 型巨噬细胞多位于粥样斑块肩部,分泌 MMP,增强斑块的不稳定性; M2 型巨噬细胞远离脂质,分布在细胞富集区,分泌促纤维因子并诱导钙沉积,以稳定斑块^[20]; M4 型巨噬细胞分布在斑块中膜、外膜处,分泌促炎因子,加重炎症反应^[21]。M4 型巨噬细胞在 CXC 趋化因子配体 4 刺激下诱导形成,是极化的一种促炎表型,通过分泌 IL-6、TNF- α 等炎症因子起促 As 作用^[21]。As 出现 IPH 后, ox-LDL 诱导生成 Mox 型巨噬细胞^[22],血红蛋白复合物诱导生成 M(Hb) 型巨噬细胞。Mox 型巨噬细胞经氧化磷脂刺激形成,分泌 IL-1 β 等炎症因子,发挥促炎功能;另外, Mox 具有较低吞噬能力,能通过清除 ox-LDL 起到抗 As 斑块的作用,在 As 中进行双向调节^[23]。M(Hb) 型巨噬细胞在血红素或血红蛋白-结合珠蛋白复合物的刺激下极化形成,能够调节机体铁代谢,分泌 IL-10;同时, M(Hb) 型巨噬细胞还能激活单磷酸腺苷活化蛋白激酶信号通路,增加胆固醇外流、脂肪酸氧化,发挥抗 As 作用^[24-25]。此外, M(Hb) 型巨噬细胞通过 HIF1 α /VAGF-A/VCAM 通路增加内皮脆性、通透性,促进斑块进展;并与脂蛋白相关磷脂酶 A2(lipoprotein-associated phospholipase A, Lp-PLA2)、软骨寡聚基质蛋白(cartilage oligomeric matrix protein, COMP) 等斑块不稳定因子共定位,起间接促 As 作用^[26-28]。

3 正邪理论

正邪理论肇端于《黄帝内经》,《素问·上古天真论》中记载:“真气从之,精神内守,病安从来。”《素问·评热论篇》言:“邪之所凑,其气必虚。”书中多次提及,正气与邪气的盛衰是决定疾病发生发展及预后的关键。正气,分为广义的四时正气与狭义的人体正气。《素问·五运行大论》言:“五气更主,

各有所先,当其位正”,即指四时正气,四季更迭中对应五脏之气,四时主气分别是春日主木、夏日主火、长夏主土、秋日主金、冬日主水,长夏即为季夏;王冰言:“所谓长夏者,六月也。”然而,正邪理论的核心之一,是为狭义正气。狭义正气,即人体在内外环境影响下,维持机体正常运行的重要功能,包括御邪于外、修复损伤、生成并维持脏腑气血津精充足的作用。邪气,即会破坏人体内外环境平衡的一切不利因素。东汉仲景言:“血弱气尽腠理开,邪气因入,与正气相搏”,表达了正虚邪袭、正邪相争致病的观点。《诸病源候论·邪注候》亦记载:“凡云邪者,不正之气也;谓人之腑脏血气为正气”,指正常人体的脏腑、气血等功能如常有赖正气护持,若脏气亏虚、气血不足,则六淫等邪气便趁机入侵人体,与正气相害,故而发病。研究表明,中医理论中的正气与现代医学的免疫系统有一定相似性,二者都具有对抗病原体、维持内环境稳态的作用,正气虚损,免疫系统能力降低,病原微生物等外邪较易穿透防御屏障,机体部分功能也会发生改变,有因虚损生成内邪的机会^[29]。因此,正气是稳定机体内环境的关键,也是调节阳平衡、气血通畅的根本。邪气入侵,正气迅速响应,与之相搏,正气调节气血阴阳的能力受到影响,若邪气尚弱,正气仍能勉力维持机体平衡;若邪气强劲,正气奋起相争,则无暇顾及脏腑气血的功能周转,则机体内环境发生失衡。因此,拨乱反正,以平为期,是正邪理论治疗疾病核心理念。

4 正邪理论与 As

As 的演变分为脂质斑纹期、纤维斑块期、粥样斑块期三个阶段。中医认为,As 形成的整个病理环节都伴随着正邪的交争、进退。

As 形成的第一阶段,物质能量代谢失调,发生炎症反应,损伤血管内皮、引发血管内皮功能障碍^[30-31];吸烟、高脂等外邪不断刺激,血管内皮遭受机械或化学损伤,升高的血压对管道内壁的应力增强,局部血脂浓度升高,进入受损的内皮,进行氧化修饰形成 ox-LDL,ox-LDL 激活血液中的趋化因子及黏附因子,募集血液来源的巨噬细胞与组织定居巨噬细胞共同识别并吞噬脂质,形成泡沫细胞,此阶段证属脾虚生痰,脾虚运化无力,过量脂质开始附着脉管,形成痰湿^[32]。脾为气血生化之源,乃后天之本,能运化水湿;若脾气亏虚,又遇外邪入侵,则

脉道受损,痰湿壅塞脉管^[33]。

As 进展的第二阶段,外邪持续刺激,内皮损伤程度加重,血管内皮细胞分泌炎症因子,血液中可见物质层流破坏,血小板聚集性升高,血液凝固性增强。同时,血管平滑肌细胞发生增殖、迁移,释放炎症信号与促细胞增殖因子^[34]。此阶段证属痰瘀互结,脂质与血流变等异常的存在引发持续的脉道不利,炎症反应剧烈,表现为瘀毒损伤脉络,入侵脉道深处。脉为血府,痰湿聚集脉道,继发气滞,气滞则血滞,瘀血遂生;瘀结脉道,酿久生毒,毒邪入侵脉管,则煎熬营血,病情加重。

As 进展的第三阶段,脂质在病变处持续沉积,纤维帽不断增生变厚,形成稳定性斑块。As 持续发展,稳定性斑块在反复的炎症等刺激下,发展成不稳定性斑块,出现 IPH、斑块内血管增生等病理反应^[35]。若斑块破裂形成内出血后,将渗漏大量红细胞,形成血栓,同时加重氧化应激,进一步损伤内皮^[36-37]。此阶段正虚邪实,由于痰、瘀、毒久稽脉壁,伤营耗血,杀伐正气,形成复杂的病理局面。虚甚则邪更实,痰瘀程度加重,表现为稳定性斑块发展成体积更大的不稳定性斑块;邪实则更欺正,邪气影响下脉管血气严重受损,表现为 IPH,形成血肿、血栓,阻塞血管并加重氧化应激、脂质过氧化等促 As 过程,进一步损害内皮。

As 进展的每个病理环节都围绕痰、瘀、毒为代表的邪气与正气相争。As 的证型演变也由初期的脾虚生痰,逐步发展到痰瘀互结,再到晚期的正虚邪实。因此,正邪理论与 As 的发生发展密切相关,是指导临床的重要理论。

5 正邪理论与巨噬细胞极化

巨噬细胞吞噬病原体、坏死或凋亡细胞与其他代谢废物的功能对维持内环境稳态具有重要作用,这与正邪理论中正气抗邪的概念相似^[38]。同时,不良习惯、异常代谢产物堆积等影响机体内环境稳态的致病因素,与邪气致病概念一致。有研究表明,脾虚状态下,巨噬细胞的能量代谢受到影响,发生糖酵解,从而诱导巨噬细胞增殖、活化,促进炎症反应,这可能是诱发 As 的始动因素^[32]。因此,以巨噬细胞的清除、吞噬能力为代表的正气,在机体转变为脾虚为主的正虚状态时,巨噬细胞糖代谢启动重编程,募集并启动巨噬细胞极化,诱发炎症反应;同时,机体受到痰、瘀、毒等外界刺激及代谢废物为代表的邪气长期影响,正邪的交争、进退中逐渐形成

了 As 的病理状态。

巨噬细胞极化在生理环境下,其表型分化的数量相对可控,机体会在抗炎促炎机制中保持平衡^[39],保证在吞噬病原体、驱动炎症反应保护宿主的同时,避免因炎症反应过度伤害正常组织与细胞;同时也将新生血管、促纤维化等功能控制在合理范围内等^[40]。但随邪气逐渐强盛,巨噬细胞极化的动态平衡遭到破坏。

As 初期正虚邪弱,极化平衡尚未打破,脂质斑纹处于可逆性病变阶段,脾虚引起以糖代谢为主的能量代谢异常,发生瓦博格效应,促进巨噬细胞增殖,诱发 M1 型巨噬细胞极化,炎症反应不甚剧烈;As 中期正邪激争,极化平衡向 M1 型分化趋势显著,急性炎症反应发生,损伤范围变大,程度变重,急性炎症过后巨噬细胞转换为修复型的 M2 极化为主,浸润内皮损伤处,进行抗炎、促修复与纤维化,直到下一次急性炎症反应出现。如此反复,该阶段形成纤维斑块,同期出现的 M4 型巨噬细胞与 M1 型巨噬细胞一同释放炎症因子;As 后期,稳定性斑块形成,巨噬细胞的吞噬能力明显下降^[41]。斑块中 M1 型巨噬细胞主要分布于易破裂的斑块肩部, M2 型巨噬细胞则集中分布于远离脂质的细胞富集区。As 持续进展,稳定性斑块在反复的炎症反应等刺激下,将发展成以 M1 型巨噬细胞浸润为主,脂质核心更大,斑块体积更大的不稳定性斑块。研究表明,不稳定性斑块或急性发作的患者病变处 M1 型巨噬

细胞比例显著升高,稳定型斑块或稳定期患者斑块内则以 M2 型巨噬细胞为主^[42]。有研究证实,诱导 M1 型向 M2 型巨噬细胞极化会显著缩小粥样斑块的面积,降低斑块破裂及出血的风险^[43]。因此,调节 M1/M2 型巨噬细胞的数量及分布平衡可以成为治疗 As 和稳定斑块的新策略。另外,IPH 后极化会产生 Mox、M(Hb) 型巨噬细胞^[12]。二者吞噬、趋化能力较弱,是 As 晚期正虚勉力支撑,为了清除内外邪气分化得出的亚型。Mox 型巨噬细胞弥补其他巨噬细胞吞噬脂质能力低下的同时, M(Hb) 型巨噬细胞清除 IPH 后渗漏的红细胞、血红蛋白复合物。二者对 As 有双向调节作用,调节二者的促 As/抗 As 平衡,抑制促 As 作用的路径,降低其表达;同时激活二者抗 As 作用的路径,将 Mox、M(Hb) 型巨噬细胞的抗 As 作用最大化,是保护 As 斑块预后良好的新思路。目前关于 M1/M2 型巨噬细胞的研究较多,对于 Mox、M(Hb) 型巨噬细胞的研究较少,存在很大的研究空间。

因此,巨噬细胞极化趋势的变化遵循正邪相争在疾病不同时期的发病特征。调节巨噬细胞表型平衡,驱除邪气、恢复正气,是防治 As 的重要思路。在 As 早期应当主以扶正健脾,稍去痰湿立法;As 中期应主以攻邪,逐瘀豁痰,辅以益气补脾;As 后期应扶正祛邪并重,使祛邪不伤正,扶正不助邪。总则以协调阴阳为要,调节巨噬细胞极化,恢复机体内环境平衡(图 1)。

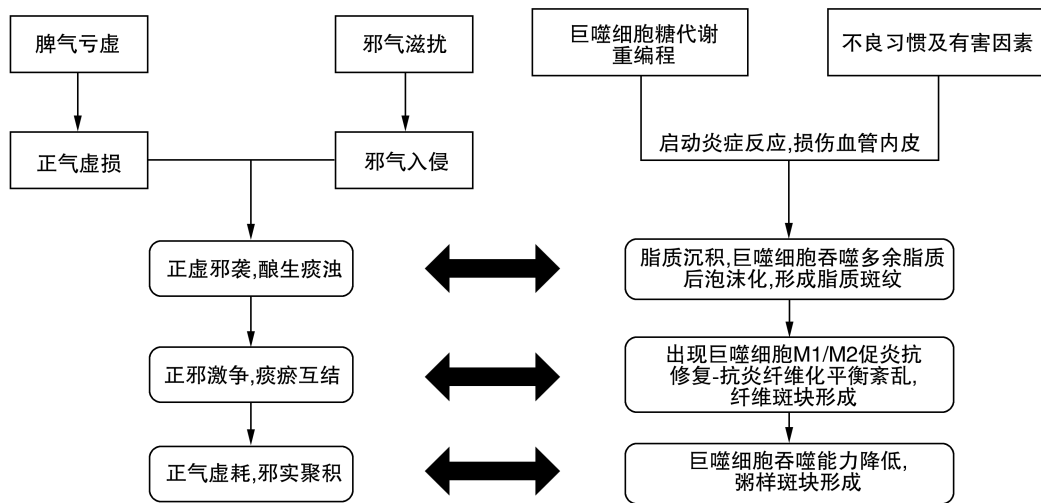


图 1. 正邪理论致病在 As 中的体现

Figure 1. Manifestation of the theory of Zheng and Xie in As

6 小 结

巨噬细胞是维持血管内环境稳态的重要细胞,

对微环境的改变迅速做出响应,极化出具有不同功能的细胞表型,在 As 中发挥相应作用。在 As 中起主要作用的巨噬细胞亚型是促炎 M1 型和抗炎 M2

型, M1/M2 的平衡对 As 的发展及预后有重要作用。在 As 的不同阶段, 随着正邪的盛衰变化, M1/M2 间的极化平衡也随之发生变化。相对于 M1 型、M2 型来说, 其他亚型在 As 中占据的极化比例较低, 产生的主要作用是在 M1 型、M2 型作用的基础上协同或拮抗。如 M4 型能与促炎 M1 型共同表达炎症反应, 而 Mox 型和 M(Hb) 型与 IPH 相关, 对 As 的调控具有双向性, 可助 M1 型促 As, 又能与 M2 型协同抗 As。

现阶段巨噬细胞极化在 As 中的作用受到广泛关注, 但巨噬细胞极化调控 As 相关机制研究尚有不足。极化过程有多种细胞因子、趋化因子及信号通路参与, 目前除 M2 型外, 其他巨噬细胞表型诱导的机制是否不同、是否也能细分亚型不甚明了。另外, 相关中医药通过巨噬细胞极化干预 As 的研究虽然不多, 但相关研究仍在逐年增加。有研究表明, 单体中药提取物丹参酮 II A 可以通过减少巨噬细胞向 M1 型极化, 同时增加 M2 型极化的巨噬细胞以延缓 As 进展^[44]。另外, 姜黄素也能通过抑制极化的 M1 型巨噬细胞数量从而起到抗 As 作用^[45]。此外, 经研究发现, 中药复方黄连解毒汤可以通过增加 M2 型特异性甘露糖 CD206 及相关基因表达升高 M2 型巨噬细胞的极化比例, 同时抑制 M1 型巨噬细胞的产生, 以达到抗 As 的目的; 中成药血管软化丸也能通过影响 TLR 的表达, 调节巨噬细胞极化平衡, 控制 As 进展^[46-47]。中医药治疗 As 的验方众多, 还有许多方剂、中药单体有待研究。中医正邪理论与 As 中的巨噬细胞极化存在高度相似性, 为中医认识巨噬细胞极化提供了新思路, 是实现中医理论现代化的一个参考。临床防治 As 应注意宏观结合微观, 调控巨噬细胞极化, 控制炎症、稳定斑块, 以此提高临床疗效。

[参考文献]

- [1] ACHMAD H, ALMAJIDI Y Q, ADEL H, et al. The emerging crosstalk between atherosclerosis-related microRNAs and Bermuda triangle of foam cells: cholesterol influx, trafficking, and efflux[J]. *Cell Signal*, 2023, 106: 110632.
- [2] CHEN Y, WANG Z, XIAN X, et al. Eukaryotic initiation factor 6 repression mitigates atherosclerosis progression by inhibiting macrophages expressing Fasn[J]. *IUBMB Life*, 2023, 75(5): 440-452.
- [3] 刘思文, 李建国. 巨噬细胞极化表型在动脉粥样硬化中的研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(2): 254-256.
LIU S Y, LI J G. Research progress of macrophage polarization phenotype in atherosclerosis[J]. *Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovasc Dis*, 2022, 20(2): 254-256.
- [4] 烟建华, 张俐敏. 《黄帝内经》“邪”概念内涵的学术解读[J]. *中华中医药杂志*, 2007, 22(8): 507-510.
YAN J H, ZHANG L M. Academic connotation of “pathogenic factors” in Huang Di Nei Jing[J]. *CJTCMP*, 2007, 22(8): 507-510.
- [5] 石翎笙, 贺娟. 《黄帝内经》“正气”概念内涵辨析[J]. *北京中医药大学学报*, 2020, 43(6): 469-474.
SHI L S, HE J. Analysis of the concept of “Zhengqi” in Huangdi Neijing[J]. *J Beijing Univ Chin Med*, 2020, 43(6): 469-474.
- [6] FERNANDES-BRAGA W, AGUILAR E C, NAVIA-PEL-AEZ J M, et al. The atheroprotective role of fucoidan involves the reduction of foam cell formation by altering cholesterol flux-associated factors in macrophages[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 650: 21-29.
- [7] FAN X, ZHANG L, LA X, et al. Salvianolic acid A attenuates inflammation-mediated atherosclerosis by suppressing GRP78 secretion of endothelial cells[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 308: 116219.
- [8] FINN A V, NARULA J. Intraplaque hemorrhage: most dangerous is the wound that bleeds inwardly[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2012, 5(8): 856-858.
- [9] KHALLOU-LASCHET J, VARTHAMAN A, FORNASE G, et al. Macrophage plasticity in experimental atherosclerosis[J]. *PLoS One*, 2010, 5(1): e8852.
- [10] TAVAKOLI S, ZAMORA D, ULLEVIG S, et al. Bioenergetic profiles diverge during macrophage polarization: implications for the interpretation of 18F-FDG PET imaging of atherosclerosis[J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(9): 1661-1667.
- [11] VAN INGEN E, FOKS A C, WOUDEMBERG T, et al. Inhibition of microRNA-494-3p activates Wnt signaling and reduces proinflammatory macrophage polarization in atherosclerosis[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 26: 1228-1239.
- [12] SAHA S, PROFUMO E, TOGNA A R, et al. Lupeol counteracts the proinflammatory signalling triggered in macrophages by 7-keto-cholesterol: new perspectives in the therapy of atherosclerosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 1232816.
- [13] WANG Z, LI C, SUN X, et al. Hypermethylation of miR-181b in monocytes is associated with coronary artery disease and promotes M1 polarized phenotype via PIAS1-KLF4 axis[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2020, 10(4): 738-751.
- [14] 王艳红, 田继华, 杨佳, 等. 中介素通过激活 AMPK 信号通路对脂多糖诱导巨噬细胞极化的影响[J]. *中国药理学通报*, 2022, 38(2): 196-201.

- WANG Y H, TIAN J H, YANG J, et al. Intermedin inhibits lipopolysaccharide-induced polarization of macrophage by activating AMPK signaling pathway[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2022, 38(2): 196-201.
- [15] 董鑫, 温蕊嘉, 江佳林, 等. 暖心康改善心肌缺血再灌注后心衰的作用和机制[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(12): 166-170.
- DONG X, WEN R J, JIANG J L, et al. Effect and mechanism of Nuanxinkang on heart failure after myocardial ischemia-reperfusion[J]. *Chin Archiv Tradit Chin Med*, 2022, 40(12): 166-170.
- [16] GONG C, QI Y, XU Y, et al. Parecoxib improves atherosclerotic plaque stability by suppressing inflammation and inhibiting matrix metalloproteinases production[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 138: 111423.
- [17] OLEJARZ W, ŁACHETA D, KUBIAK-TOMASZEWSKA G. Matrix metalloproteinases as biomarkers of atherosclerotic plaque instability[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 3946.
- [18] 曹云祥, 刘健, 陶艳红, 等. 新风胶囊通过调控巨噬细胞极化改善活动期类风湿关节炎患者炎症反应及生活质量的研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2022, 28(9): 1466-1470.
- CAO Y X, LIU J, TAO Y H, et al. Study on Xinfeng capsule improving inflammatory reaction and quality of life of patients with active rheumatoid arthritis by regulating macrophage polarization[J]. *J Basic Med*, 2022, 28(9): 1466-1470.
- [19] DE PAOLI F, STAELS B, CHINETTI-GBAGUIDI G. Macrophage phenotypes and their modulation in atherosclerosis[J]. *Circ J*, 2014, 78(8): 1775-1781.
- [20] OTSUKA F, ZHAO X, TROUT H H, et al. Community-based statins and advanced carotid plaque: role of CD163 positive macrophages in lipoprotein-associated phospholipase A2 activity in atherosclerotic plaque[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 267: 78-89.
- [21] HULTMAN K, EDSFELDT A, BJÖRKBÄCKA H, et al. Cartilage oligomeric matrix protein associates with a vulnerable plaque phenotype in human atherosclerotic plaques[J]. *Stroke*, 2019, 50(11): 3289-3292.
- [22] ZHANG Y, VERWILLIGEN R, VAN ECK M, et al. PRMT5 inhibition induces pro-inflammatory macrophage polarization and increased hepatic triglyceride levels without affecting atherosclerosis in mice[J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 27(8): 1056-1068.
- [23] LI L, MOU J, HAN Y, et al. Calenduloside e modulates macrophage polarization via KLF2-regulated glycolysis, contributing to attenuates atherosclerosis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 117: 109730.
- [24] BOYLE J J, JOHNS M, LO J, et al. Heme induces heme oxygenase 1 via Nrf2: role in the homeostatic macrophage response to intraplaque hemorrhage[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(11): 2685-2691.
- [25] JAGER N A, WESTRA J, GOLESTANI R, et al. Folate receptor- β imaging using ^{99m}Tc -folate to explore distribution of polarized macrophage populations in human atherosclerotic plaque[J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(12): 1945-1951.
- [26] ERBEL C, TYKA M, HELMES C M, et al. CXCL4-induced plaque macrophages can be specifically identified by co-expression of MMP7 $^{+}$ S100A8 $^{+}$ *in vitro* and *in vivo* [J]. *Innate Immun*, 2015, 21(3): 255-265.
- [27] 陆闽侨, 李碧澄, 田野, 等. 血细胞对动脉粥样硬化出血斑块炎症环境及转归的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(9): 819-824.
- LU M Q, LI B C, TIAN Y, et al. Effect of blood cells on inflammatory environment and prognosis of atherosclerotic hemorrhagic plaque[J]. *Chin J Atheroscler*, 2021, 29(9): 819-824.
- [28] 罗之晟, 王超, 刘家汝, 等. Mhem/M(Hb)型巨噬细胞极化在动脉粥样硬化病变中的作用[J]. *心血管病学进展*, 2021, 42(12): 1120-1123.
- LUO Z S, WANG C, LIU J R, et al. Role of Mhem/M(Hb) macrophage polarization in atherosclerosis[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2021, 42(12): 1120-1123.
- [29] 刘又嘉, 龙承星, 贺璐, 等. 中医正邪理论的微生态学思考[J]. *中国微生态学杂志*, 2017, 29(3): 367-369.
- LIU Y J, LONG C X, HE L, et al. Microecological view of Chinese medicine theory of Zheng and Xie[J]. *Chin J Microecol*, 2017, 29(3): 367-369.
- [30] 吕美君, 杨关林, 贾连群, 等. 从“脾-肠道菌群-巨噬细胞焦亡”新视角探讨“痰瘀论治”动脉粥样硬化科学内涵[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(11): 46-49.
- LYU M J, YANG G L, HE L Q, et al. Exploration of scientific connotation of treating atherosclerosis with phlegm and blood stasis from new perspective of “spleen-intestinal microflora-pyoptosis”[J]. *Chin Archiv Tradit Chin Med*, 2021, 39(11): 46-49.
- [31] 巢汝, 黄靓, 屈顺林, 等. 巨噬细胞能量代谢与动脉粥样硬化[J]. *生命的化学*, 2018, 38(3): 478-482.
- CHAO R, HUANG L, QU S L, et al. Macrophage energy metabolism and atherosclerosis[J]. *Chem Life*, 2018, 38(3): 478-482.
- [32] 高晓宇, 杨关林, 张哲, 等. 基于“脾虚生痰”探讨糖代谢重编程驱动巨噬细胞炎症反应在动脉粥样硬化中的作用[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(10): 5865-5868.
- GAO X Y, YANG G L, ZHANG Z, et al. Discussion on the role of macrophage inflammatory response driven by reprogramming of glucose metabolism in atherosclerosis based on ‘spleen deficiency generating phlegm’[J].

- CJTCMP, 2022, 37(10): 5865-5868.
- [33] 田苗, 王洋, 孔德昭, 等. 基于“脾者主为卫”探讨巨噬细胞极化与 Th17/Treg 平衡影响动脉粥样硬化的研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(4): 209-212.
TIAN M, WANG Y, KONG D Z, et al. Discussion on mechanism of macrophage polarization and Th17/Treg balance influencing atherosclerosis based on theory of “spleen controlling defense function” [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2022, 49(4): 209-212.
- [34] 王阶, 邢雁伟, 姚魁武, 等. 冠心病“痰瘀滞虚”理论内涵与外延[J]. 中医杂志, 2019, 60(4): 280-284.
WANG J, XING Y W, YAO K W, et al. Connotation and extension of the theory of phlegm-blood stasis-stagnation-deficiency in coronary heart disease [J]. J Tradit Chin Med, 2019, 60(4): 280-284.
- [35] 唐晓晏, 申子刚, 张志仁. 炎症消退障碍与动脉粥样硬化不稳定斑块形成[J]. 免疫学杂志, 2017, 33(4): 364-368.
TANG X Y, SHEN Z G, ZHANG Z R, et al. The failure of inflammation resolution promotes the progression of atherosclerotic lesions into unstable plaques [J]. Immunol J, 2017, 33(4): 364-368.
- [36] 陈蓓蕾, 李军, 李晓波, 等. 颈部血管不稳定斑块的病理特点[J]. 中风与神经疾病杂志, 2014, 31(7): 619-621.
CHEN B L, LI J, LI X B, et al. Pathological characteristics of unstable carotid plaques [J]. J Apopl Nerv Dis, 2014, 31(7): 619-621.
- [37] 祝刚, 杨沙, 李爱华. 卒中高危人群糖化血红蛋白与颈动脉粥样硬化斑块的关系研究[J]. 中国卒中杂志, 2020, 15(9): 967-971.
ZHU G, YANG S, LI A H, et al. Association of glycohemoglobin level with carotid plaque in the population at high risk of stroke [J]. Chin J Stroke, 2020, 15(9): 967-971.
- [38] 赵益, 徐国良, 刘红宁, 等. 中药复方调节巨噬细胞极化的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(1): 297-301.
ZHAO Y, XU G L, LIU H Y, et al. Research progress of traditional Chinese medicine compounds in regulating macrophage differentiation [J]. CJTCMP, 2022, 37(1): 297-301.
- [39] 朱璐璐, 王汉裕, 吕东勇, 等. 基于中医阴阳学说探讨巨噬细胞极化在肝纤维化中的作用[J]. 中医杂志, 2019, 60(12): 1025-1029.
ZHU L L, WANG H Y, LV D Y, et al. Role of macrophages polarization in liver fibrosis based on the Yin and Yang theory of traditional Chinese medicine [J]. J Tradit Chin Med, 2019, 60(12): 1025-1029.
- [40] MANTOVANI A, GARLANDA C, LOCATI M. Macrophage diversity and polarization in atherosclerosis: a question of balance [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009, 29(10): 1419-1423.
- [41] MIAO J, YE P, LAN J, et al. Paeonol promotes the phagocytic ability of macrophages through confining HMGB1 to the nucleus [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 89(Pt B): 107068.
- [42] STACHOWICZ A, WIŚNIEWSKA A, KUŚ K, et al. Diminazene aceturate stabilizes atherosclerotic plaque and attenuates hepatic steatosis in apoE-knockout mice by influencing macrophages polarization and taurine biosynthesis [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11): 5861.
- [43] SHI W, HUANG Y, YANG Z, et al. Reduction of TMAO level enhances the stability of carotid atherosclerotic plaque through promoting macrophage M2 polarization and efferocytosis [J]. Biosci Rep, 2021, 41(6): BSR20204250.
- [44] 姚宇迪, 吴志婷, 王伟, 等. 丹参酮 II A 通过抑制 HDAC3 影响巨噬细胞极化的作用研究[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(9): 770-775.
YAO Y D, WU Z T, WANG W, et al. Effect of tanshinone IIA on macrophage polarization by inhibiting HDAC3 [J]. Chin J Atheroscler, 2021, 29(9): 770-775.
- [45] 黄科, 周瑶瑶. 姜黄素通过影响巨噬细胞的极性延缓动脉粥样硬化进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(5): 386-390.
HUANG K, ZHOU Y Y. Curcumin alleviates the progression of atherosclerosis through its action on macrophage polarization [J]. Chin J Atheroscler, 2019, 27(5): 386-390.
- [46] 秦合伟, 李彦杰, 任锟, 等. 基于 TLR3/TLR9 介导巨噬细胞自噬/极化效应探讨血管软化丸抗 AS 的作用机制[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(1): 156-160.
QIN H W, LI Y J, REN K, et al. Research of mechanism in vascular softening pills anti-atherosclerosis based on TLR3/TLR9-mediated autophagy/polarization [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2019, 46(1): 156-160.
- [47] 李弼仁, 李海怡, 朱泳, 等. 黄连解毒汤通过调控巨噬细胞极化防治动脉粥样硬化的机制[J]. 中国药房, 2021, 32(8): 939-944.
LI B R, LI H Y, ZHU Y, et al. Mechanism of Huanglian Jiedu decoction in preventing and treating atherosclerosis by regulating macrophage polarization [J]. Chin Pharm, 2021, 32(8): 939-944.

(此文编辑 文玉珊)