

本文引用: 孙帝力, 肖纯, 杨向东. 心血管疾病的血管生成及巨噬细胞调控策略[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(11): 981-988. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.11.008.

[文章编号] 1007-3949(2025)33-11-0981-08

· 文献综述 ·

## 心血管疾病的血管生成及巨噬细胞调控策略

孙帝力<sup>1</sup>, 肖纯<sup>2</sup>, 杨向东<sup>1</sup>

1. 复旦大学附属中山医院上海市心血管病研究所, 上海市 200032; 2. 广州医科大学附属惠州医院  
广东省惠州市第三人民医院心脏中心, 广东省惠州市 516003

**[摘要]** 血管生成是心脏缺血性损伤治疗中的关键过程, 巨噬细胞在其中发挥重要作用。本文综述了巨噬细胞通过分泌关键因子及与其他细胞相互作用调节血管生成的研究进展。M1型巨噬细胞在早期通过分泌促血管生成因子促进血管生成, 而M2型巨噬细胞则主要在血管重塑和稳态维持中发挥作用。本文还探讨了几种新的促血管生成策略, 包括直接注射巨噬细胞、调节巨噬细胞表型及功能, 以及利用巨噬细胞来源的外泌体。大量研究表明, 巨噬细胞在血管生成中具有多重功能, 靶向巨噬细胞为促进血管生成和治疗缺血性疾病提供了新的治疗靶点和方向。

**[关键词]** 血管生成; 动脉粥样硬化性心血管疾病; 巨噬细胞; 纳米材料; 损伤修复

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Strategies for modulating angiogenesis and macrophage function in cardiovascular diseases

SUN Dili<sup>1</sup>, XIAO Chun<sup>2</sup>, YANG Xiangdong<sup>1,2</sup>

1. Institute of Cardiovascular Disease, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Huizhou Hospital Affiliated to Guangzhou Medical University & Center of Cardiovascular Medicine, the Third People's Hospital of Huizhou, Huizhou, Guangdong 516003, China

**[ABSTRACT]** Angiogenesis is a critical process in the treatment of cardiac ischemic injury, and numerous research findings indicate that macrophages play a vital role in angiogenesis. This review summarizes how macrophages regulate angiogenesis through the secretion of key factors and the interactions with other cells. M1 macrophages promote new blood vessel formation in the early stages by secreting pro-angiogenic factors, while M2 macrophages are involved in vascular remodeling and maintaining vessel homeostasis. This review also discusses several new therapeutic strategies for promoting angiogenesis, including direct injection of macrophages, modulation of macrophage phenotype and function, and the use of macrophage-derived exosomes. Numerous studies have shown that macrophages have multiple functions in angiogenesis, and targeting macrophages provides new therapeutic targets and directions for promoting angiogenesis and treating ischemic diseases.

**[KEY WORDS]** angiogenesis; atherosclerotic cardiovascular diseases; macrophage; nanomaterials; injury repair

泛血管疾病是一类以动脉粥样硬化为主要病理特征, 累及心、脑、肾及四肢等多器官的重要血管疾病。其共同特征是由动脉粥样硬化引起的血管壁病变, 进而导致一系列严重后果, 其中以冠状动

脉疾病、缺血性中风和外周动脉疾病为代表<sup>[1]</sup>。动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular diseases, ASCVD) 作为此类疾病的核心, 已成为全球范围内威胁人类健康的主要因素之一。动

[收稿日期] 2025-01-03

[修回日期] 2025-02-09

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82170258); 广东省基础与应用基础研究基金项目(2022A1515140176)

[作者简介] 孙帝力, 博士研究生, 主要从事血管生成基础及临床转化研究, E-mail: 22111210041@m.fudan.edu.cn。通信作者肖纯, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要从事动脉粥样硬化性心血管疾病的发生与防治研究, E-mail: hyxiaoc@medmail.com.cn。通信作者杨向东, 研究员, 博士研究生导师, 主要从事动脉粥样硬化性心血管疾病发病机制与防治研究, E-mail: yangxiangdong@zs-hospital.sh.cn。

脉粥样硬化会逐渐导致血管管腔狭窄甚至完全闭塞,进而引发心肌或脑组织的缺血和缺氧,严重时还可能引发组织坏死,最终导致心脏功能或神经功能显著受损<sup>[2]</sup>。在临床治疗中,经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)作为一种关键手段,能够快速恢复梗死相关冠状动脉的血流,挽救濒临坏死的心肌。然而,这种治疗方法在改善心肌灌注的同时,也可能引发一系列与再灌注相关的损伤。例如,远端动脉粥样硬化血栓的栓塞、血细胞阻塞、微血管血栓形成以及由血管外压迫引起的微血管损伤,都可能导致微血管阻塞,进一步限制缺血区域的血流恢复<sup>[3-4]</sup>。因此,针对梗死后血管生成过程中的作用及其调控机制的深入研究,不仅有助于揭示微血管损伤的本质,还为开发特异性治疗策略提供了重要方向<sup>[5]</sup>。通过精准靶向血管生成的调控机制,可以有效促进心肌缺血区域的血液供应,减轻组织损伤,改善患者的预后,同时也为其他相关泛血管疾病的防治提供新的视角和思路。

## 1 血管生成

### 1.1 血管生成概述

在缺血性疾病患者中,侧支动脉的形成作为一种维持功能的血流代偿机制,通常可通过血管造影进行检测,这一机制能够有效减轻心绞痛和缺血相关并发症的发生<sup>[6]</sup>。目前的研究提出两种侧支血管形成的机制:一种为动脉生成,认为侧支动脉是通过快速腔道打开和血管壁增厚,从先前存在的动脉形成的,形成的血管为大直径动脉,对缺血心肌供应氧合血液至关重要<sup>[7]</sup>;第二种为动脉化,认为侧支血管生长的方式是从毛细血管床通过血管生成形成新的侧支动脉,随后通过血管重塑和招募周细胞与血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)的过程<sup>[8]</sup>。近年来随着谱系示踪技术的发展,确定了在心肌梗死边缘区和梗死区剩余的冠状动脉源自先前存在的冠状动脉,而非来自Apln-CreER<sup>+</sup>毛细血管,表明在成人心脏中,大多数大直径和小直径侧支动脉是通过动脉生成而不是动脉化形成的,动脉生成是心肌梗死后侧支动脉形成的主要机制<sup>[9]</sup>。

### 1.2 心脏血管生成过程

1.2.1 血管内皮细胞的起源 心脏的冠状循环系统由多个来源组成,包括前心外膜器官、心外膜、

心室心内膜和静脉窦等<sup>[10]</sup>。有研究指出,心内膜可以贡献于多种细胞谱系,包括冠状动脉内皮细胞、周细胞或平滑肌细胞、成纤维细胞、脂肪细胞和心肌细胞<sup>[11]</sup>。但是,Tang等<sup>[12]</sup>发现,虽然心内膜细胞在胚胎或新生阶段贡献了冠状动脉内皮细胞,但在成人阶段生成血管的潜力显著降低。而心肌梗死后新生血管的形成是来源于原有内皮细胞的扩展,还是由非内皮细胞的谱系转化,一直是研究的热点。He等<sup>[13]</sup>采用遗传谱系示踪技术证明,在成年小鼠心脏中,新的冠状血管主要由原有的内皮细胞生成,而其他细胞来源通过细胞谱系转分化对冠状血管的形成几乎没有贡献。Li等<sup>[14]</sup>根据功能将内皮细胞分为10个基因表达谱不同的亚群。心肌梗死后,某些优先表达与芽生长相关或与细胞周期调控相关基因的亚群出现增大现象。多色谱系追踪研究证实,心肌梗死后克隆性扩展的内皮细胞可能源自局部具有干细胞特性的内皮细胞,这些组织驻留的血管内皮干细胞在受损后可通过扩增生成大量成熟的内皮细胞。Lin等<sup>[15]</sup>的研究指出,在人类和小鼠血管中,与成熟内皮细胞相比,具有较高ATP结合盒亚家族G成员2(ATP binding cassette subfamily G member 2, ABCG2)表达的内皮细胞表现出更高的克隆增殖潜力和体内血管形成能力,在心脏组织发育及心肌梗死后的血管组织再生过程中为动脉、静脉和毛细血管的形成作出贡献。

1.2.2 内皮细胞外基质重构 细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是血管周围微环境的主要组成部分,包括基质蛋白和介导其降解的金属蛋白酶,在静息状态下为血管提供机械支持及屏障功能;而在血管生长过程中发生动态变化,包括基质蛋白组成的改变、基质金属蛋白酶介导的降解、ECM蛋白翻译后修饰和ECM的结构特性等。近年来,ECM的机械力学已被确立为组织微环境中调节细胞功能的重要因素。例如,基质刚度增加会促进细胞迁移;基质弹性增强有助于内皮尖端细胞突破现有血管;YAP/TAZ通路可以通过基质重构影响迁移和丝状伪足的形成,并进一步支持ECM的形成以促进血管的稳定等。Lee等<sup>[16]</sup>研究表明,特定的机械条件与小分子联合使用可以显著增强Smad2和YAP介导的信号通路的激活,进而增加同时表达与周细胞和内皮细胞相关标志物的间充质干细胞群体,有效改善皮下植入和下肢缺血模型中的血管形成,并且这些效应涉及血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)家族受体、转化生长因子β(transforming growth factor-β,

TGF- $\beta$  受体 1 型和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 受体 2 之间的串联作用。Wei $\beta$  等<sup>[17]</sup> 构建了一个模拟血管芽生过程的可调合成水凝胶模型, 发现内皮细胞能够感知周围基质对蛋白酶裂解的抵抗力, 并据此调整其迁移表型。内皮细胞遇到的阻力受到基质共价交联数量、交联降解性以及细胞蛋白酶活性的影响。当基质阻力较高时, 细胞从集体迁移模式切换为依赖肌动蛋白-肌球蛋白收缩性的单细胞迁移模式, 并伴随细胞骨架显著重组, 压力纤维不再可见, 而 F-肌动蛋白聚集成大的点状簇, 是细胞骨架重塑的新机制。

**1.2.3 新生血管的吻合及成熟** 内皮细胞通过克隆型扩展, 内皮尖端细胞相互接触以建立新的回路, VE-钙黏蛋白介导的连接使其结构更为稳固<sup>[18]</sup>。周细胞则通过直接的细胞-细胞接触, 与毛细血管及未成熟血管中的内皮细胞相互作用。此外, VSMC 覆盖于动脉和静脉表面, 通过基质与内皮细胞间接相连。这些机制共同促进了新生血管的成熟与稳定<sup>[19]</sup>。近年来对心脏新生血管成熟的研究有了新的进展。Kocjan 等<sup>[20]</sup> 研究发现, 成年哺乳动物心脏的血管生成潜力较低可能是血管成熟受阻所导致的。尽管在骨骼肌中, 血管生成刺激能够诱导少数内皮细胞表达 Apelin, 并通过萌芽生成成熟的新血管, 但在心脏中, Apelin 阳性细胞无法支持高效的血管生成, 其机制可能是由于 VEGFR1 和 DLL4/Notch1 信号在骨骼肌和心肌内皮细胞中的调控不同, 导致心脏中特异的芽尖细胞与干细胞沟通障碍, 不能增殖并形成成熟和有结构的血管。Iqbal 等<sup>[21]</sup> 测试了内皮集落形成细胞 (endothelial colony-forming cells, ECFC) 和具有内皮细胞与周细胞特性的胎儿第一妊娠期人脐带血管周细胞 (first-trimester human umbilical cord perivascular cells, FTM HUCPVC) 的作用, 并发现两者能够通过血管生成素 2 (angiopoietin 2, ANGPT2)、血小板源性生长因子  $\beta$  (platelet-derived growth factor- $\beta$ , PDGF- $\beta$ ) 和 VEGF-C 介导的周细胞-内皮相互作用, 在左心室中形成有灌注的血管, 减少纤维化和心肌细胞凋亡。Alex 等<sup>[22]</sup> 利用谱系示踪技术, 在心肌梗死后的小鼠心脏中发现了一群短暂表达成纤维细胞标志物的周细胞。这些周细胞在修复增殖阶段约占血小板源性生长因子受体 (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)  $\alpha^+$  梗死成纤维细胞的 4%, 其活性较其他来源的成纤维细胞更高, 并表达更多的 ECM 基因、整合素、基质细胞蛋白和生长因子。此外, 另一部分周细胞通过特异性 TGF- $\beta$  信号参与梗死血管的成

熟, 介导新生血管周围细胞外套层的形成。

### 1.3 调控血管生成的关键因素

**1.3.1 促血管生成信号** 经典的促血管生成信号包括 VEGF 家族与 VEGFR 通路、PDGF 家族与 PDGFR 通路、纤生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 家族与成纤生长因子受体 (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 通路、Notch 受体-配体系统、血管生成素家族与 TIE1 和 TIE2 受体通路, 以及肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 等, 分别通过直接激活内皮细胞进行运动或形态学修饰或间接产生促血管生成化学物质来发挥促血管生成作用<sup>[23]</sup>。近年来, 其调控机制的研究更加精细化。例如, 小泛素样修饰物特异性蛋白酶 (sentrin-specific protease, SENP) 调控的 FGFR1 泛素化和去泛素化可以通过控制成纤维细胞生长因子受体底物 2 $\alpha$  (fibroblast growth factor receptor substrate 2 $\alpha$ , FRS2 $\alpha$ ) 在 FGFR1 和 VEGFR2 之间的竞争性募集, 调节内皮细胞以适应在低氧和常氧的不同血管生成环境<sup>[24]</sup>。分泌卷曲相关蛋白 2 (secreted frizzled related protein 2, sFRP2) 可以通过内质网应激信号通路、激活转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6) 和结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 介导血管生成和动脉生成, 从而保护心脏免受心肌缺血损伤<sup>[25]</sup>。

**1.3.2 抗血管生成信号** Wnt 家族成员是一组分泌蛋白, 通过与 Frizzled 受体及其共受体结合, 激活靶细胞中的经典 ( $\beta$ -连环蛋白依赖) 和非经典信号通路, 抑制血管生成<sup>[26]</sup>。白细胞介素 12 (interleukin-12, IL-12) 是由髓系细胞分泌的抗血管生成因子, 通过刺激单核细胞中促炎和抗血管生成基因的表达来发挥作用<sup>[27]</sup>。硫酸乙酰肝素 (heparan sulfate, HS) 蛋白多糖是一类存在于 ECM 中的糖基化蛋白, 可作为生长因子及其他生物活性蛋白的储存库。两个细胞外硫酸酯酶 (SULF1 和 SULF2) 可以控制 HS 结合生长因子的活性, 通过减少 VEGFA 与 HS 的相互作用以增强 VEGFR2 的活化, 从而促进血管生成<sup>[28]</sup>。来源于 ColVa1 的 HEPV 可通过调控内皮细胞的可塑性抑制 FGF2 介导的血管生成<sup>[29]</sup>。KAI1 (CD82) 主要在周细胞中表达, 通过 Src/p53 通路诱导白血病抑制因子 (leukemia inhibitory factor, LIF) 的产生, 抑制内皮细胞和周细胞内的血管生成因子, 也可以直接与 VEGF 和 PDGF 结合, 抑制其受体的激活, 进而抑制血管生成<sup>[30]</sup>。

## 2 巨噬细胞在血管生成中发挥重要调控作用

巨噬细胞作为一种具备高度可塑性的免疫细胞,能够定向迁移至损伤部位,并通过分泌关键调节因子及直接参与细胞间的相互作用,全面参与调控血管生成的各个阶段(图1)。

### 2.1 分泌调节血管生成的关键因子

M1型巨噬细胞会分泌包括VEGFA和FGF2在内的多种促血管生成的生长因子,M2a型巨噬细胞则表达高水平的PDGF- $\beta$ ,对周细胞的募集起关键作用<sup>[31]</sup>。巨噬细胞可通过调节关键内皮细胞连接分子(如VE-钙黏蛋白)间接调控血管通透性<sup>[32]</sup>。巨噬细胞可分泌基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9),切割并重塑周围的ECM,为内皮尖端细胞提供通路<sup>[33]</sup>。巨噬细胞可分泌信号素,为新生血管提供方向引导和存活信号<sup>[34]</sup>。巨噬细胞能够表达典型的促炎标志物,如白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS),还可表达抗炎相关的

Tie2受体。此外,巨噬细胞还可分泌抗血管生成的调节因子,例如内皮抑素,通过抑制VEGFR2信号来阻碍内皮细胞的增殖和存活<sup>[35]</sup>。

### 2.2 与其他细胞的相互作用

巨噬细胞能够通过与内皮尖端细胞直接相互作用,为新血管的形成提供引导,在血管吻合过程中发挥关键作用<sup>[36]</sup>。内皮尖端细胞中的叉头框蛋白O1(forkhead box protein 1, FOXO1)促进PDGF-B的表达,吸引PDGFR $\beta^+$ 的周细胞祖细胞到血管生成的前端,并通过SEMA3C(Semaphorin 3C)吸引视网膜巨噬细胞到血管周围区域,进而激活巨噬细胞依赖的TGF- $\beta$ 1信号通路,导致周细胞向VSMC的转化启动,在视网膜血管发育过程中发挥关键作用<sup>[37]</sup>。巨噬细胞还能够清除损伤早期具有抗血管生成作用的中性粒细胞,这些中性粒细胞直接与血管尖端相互作用,并表达抑制血管生成的可溶性VEGFR1<sup>[38-39]</sup>。在损伤后期,巨噬细胞也可以通过吞噬内皮细胞来进行血管的修剪和重塑<sup>[40]</sup>。

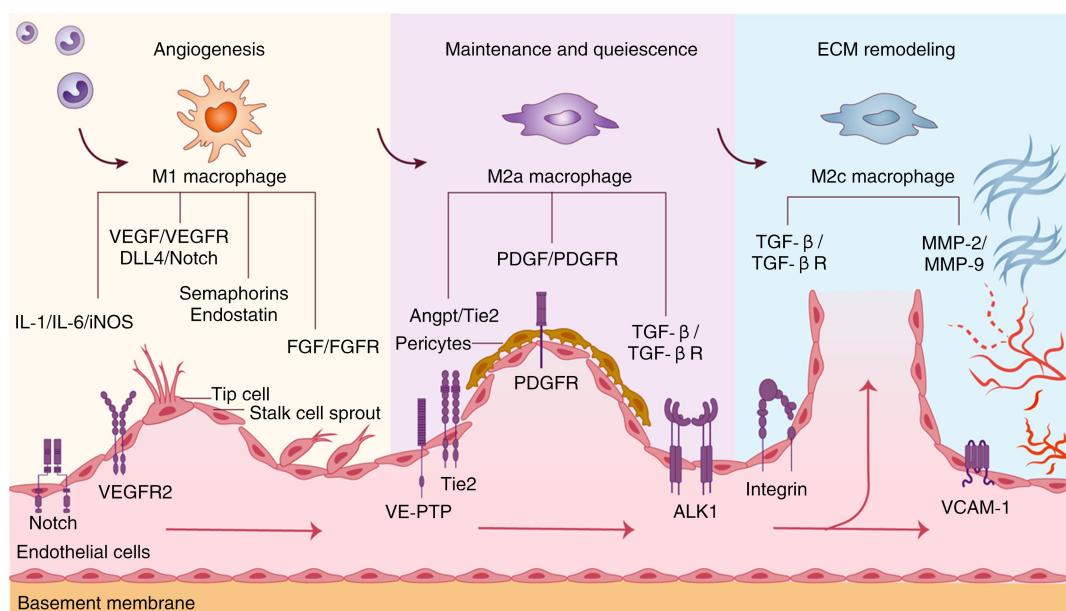


图1. 巨噬细胞参与血管生成机制示意图

Figure 1. Schematic diagram of macrophage involvement in angiogenesis mechanism

## 3 基于巨噬细胞的促血管生成的治疗新策略

近年来,巨噬细胞在血管生成中的关键作用为心脏缺血性疾病的治疗提供了新的策略。针对巨噬细胞的不同功能,研究者提出了多种基于巨噬细胞的治疗方法(表1)。

### 3.1 直接注射巨噬细胞

由于巨噬细胞具有促血管生成的功能,Leor等<sup>[41]</sup>研究者提出,将源自外周血的人巨噬细胞注入心肌梗死的大鼠体内,这些巨噬细胞会在梗死区域聚集,并通过分泌生长因子、血管生成介质和蛋白酶,参与抑制炎症损伤、保护心肌细胞以及促进心肌再生过程。Landau等<sup>[42]</sup>将源于人多能干细胞的

原始卵黄囊样巨噬细胞整合至具备血管化结构的心脏芯片平台中,发现巨噬细胞的引入显著改善了微血管化心脏组织在培养 2 周后的功能及可灌注性。巨噬细胞减轻了组织细胞毒性和细胞游离线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 的释放,同时上调了促血管生成、基质重塑和心脏保护细胞因子的分泌,主要表现为通过诱导胰岛素样生长因子结合蛋白 7 (insulin-like growth factor binding protein 7, IGFBP7) 和 HGF 的表达来促进血管基质细胞的发育。

### 3.2 调节巨噬细胞表型及功能

近来很多研究通过设计具有调节巨噬细胞表型和功能的纳米材料,能诱导巨噬细胞向促进血管生成的修复性表型转化,从而实现促进血管生成的作用。Duan 等<sup>[43]</sup>发现二氧化硅纳米颗粒能够显著降低斑马鱼中巨噬细胞活性相关基因、巨噬细胞迁移抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor, MIF) 和血管生成相关基因、VEGFR2 的表达,抑制血管生成。Li 等<sup>[44]</sup>设计了一种偶联 CD11b 抗体的负载 NGR1 的介孔二氧化硅纳米颗粒 (MSN-NGR1-CD11b 抗体),该颗粒能够以非侵入性的方式精确靶向心脏,调节巨噬细胞表型及炎症因子和趋化因子的表达,减少细胞凋亡,从而改善心功能和促进血管生成。Bejerano 等<sup>[45]</sup>开发了由透明质酸-硫酸盐与钙离子桥介导的核酸络合自发组装的纳米颗粒将 miR-21 通过递送入心肌梗死后的心脏巨噬细胞,诱导其表型从促炎型到修复型,促进血管生成,减少远端心肌肥厚、纤维化及细胞凋亡,减轻心肌梗死后重构和心力衰竭。Feng 等<sup>[46]</sup>报道了一种由葛根素和壳聚糖组成的原位自组装新型可注射水凝胶,包裹介孔二氧化硅纳米颗粒,葛根素通过抑制巨噬细胞的 M1 型极化和促炎因子的表达来调节炎症反应,水凝胶释放的硅离子和葛根素具有协同活性,可提高内皮细胞的细胞活力、迁移能力和血管生成基因表达,从而促进心肌修复。Zhu 等<sup>[47]</sup>将小檗碱装载在血小板膜包被的 PLGA 纳米颗粒中,并静脉给药,小檗碱在梗死心肌中获得持续释放,有效促进心肌梗死早期巨噬细胞 M2 极化,进而减少心脏胶原沉积,改善瘢痕组织形成,并促进血管生成。Lei 等<sup>[48]</sup>设计了一种血小板膜包被的黄芩苷纳米晶仿生纳米平台,可以通过利用细胞膜上的特定蛋白,共同靶向将黄芩苷传递到受损的内皮细胞和活化的巨噬细胞,促进巨噬细胞从 M1 到 M2 表型转化,降低促炎因子的表达,并增加 CD31 和 VEGF 的表达来促进血管生成,进而促进心肌梗死后损伤

修复。Zhang 等<sup>[49]</sup>使用巨噬细胞仿生和活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 响应纳米运动传递系统将 NAD(P)H 模拟物与间充质干细胞来源的外泌体 (mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicle, MSC-EV) 递送到缺血损伤的心脏,联合治疗具有协同作用,包括免疫调节、促血管生成和线粒体保护作用。Xu 等<sup>[50]</sup>设计了豆球蛋白引导的纳米纤维 (legumain-guided ferulate-peptide nanofiber, LFPN),通过豆球蛋白特异性裂解增强阿魏酸的富集与释放,靶向损伤部位的巨噬细胞,促进其向 M2 表型极化,并分泌 VEGFA 和 FGF2,促进内皮细胞的增殖、迁移和管的形成,从而加速心肌梗死后修复。Zheng 等<sup>[51]</sup>开发了人参皂苷/聚多巴胺 (polydopamine, PDA) 纳米颗粒负载的可注射水凝胶,附于动态心肌表面或直接注入心肌,释放的 PDA 可以改善细胞线粒体损伤、抑制 mtDNA 泄漏和增加心肌细胞存活,人参皂苷通过抑制 M0 巨噬细胞 STING 通路的激活,并促进 M2 巨噬细胞极化,从而有效抑制炎症级联反应,诱导血管生成,加速心肌修复。

### 3.3 利用巨噬细胞来源的外泌体

由于巨噬细胞的外泌体同样具备巨噬细胞的促血管生成特性,也在皮肤损伤和肿瘤的病理性血管生成领域得到了广泛应用。Zeng 等<sup>[52]</sup>开发了一种双层微针创伤敷料系统,该系统将 M2 巨噬细胞来源的外泌体 (M2 macrophage-derived exosome, ME) 包裹在针尖处,并将 PDA 纳米颗粒封装在背层面。ME 与 PDA 产生的温和光热效应协同作用,能够有效促进血管生成和组织修复。Zhang 等<sup>[53]</sup>通过将极小的氧化铁纳米颗粒诱导的 M1 极化巨噬细胞中分泌的外泌体进行分类,获得了极小的氧化铁纳米颗粒结合的外泌体。采用外泌体传递氧化铁纳米颗粒,能够显著提升组织靶向能力,并有效降低纳米材料的毒性。通过将 M1 巨噬细胞来源的外泌体的免疫治疗特性与氧化铁纳米颗粒诱导铁死亡的作用相结合,可实现对病理性血管生成的精准靶向,并在磁共振成像中展现出优异的 T1 加权对比特性。然而,目前巨噬细胞外泌体在心血管领域的应用尚显不足,亟须进一步深入研究。

## 4 小结与展望

巨噬细胞在心肌梗死、下肢动脉疾病和中风等多种疾病的发病机制中扮演着至关重要的角色。近年来,针对巨噬细胞功能的传统和新型治疗策略不断涌现。一方面,这些治疗方法通过为受损区域

提供巨噬细胞来促进组织修复；另一方面，它们也试图通过选择性靶向调控巨噬细胞的行为，来缓解心血管疾病的病理进程。例如，重塑巨噬细胞的极化状态（M1型促炎性与M2型抗炎性之间的平衡）被认为是减少炎症反应、促进血管生成和心脏组织再生的重要途径。尽管这些治疗策略具有很大的潜力，但目前针对巨噬细胞的疗法仍处于研发的初级阶段。巨噬细胞在复杂疾病环境中的多功能性和多相性，给治疗的靶向性和安全性带来了巨大挑战。单细胞多组学和空间转录组学等技术的发展，

对于阐明炎症微环境内不同巨噬细胞亚群的特征提供了有利的工具。进一步的基础研究和临床试验需要深入探讨巨噬细胞在不同病理环境中的作用机制，从而优化治疗策略，确保其在临床应用中的安全性和有效性。基于巨噬细胞的精确调控，不仅为防止不良心脏重构、增强组织修复和改善心功能开辟了新的路径，还为实现个性化医学迈出了重要一步<sup>[54]</sup>。未来，这类治疗策略可能会逐步扩展到更广泛的泛血管疾病领域，特别是在免疫和炎症失调相关疾病的治疗中，为患者带来更多获益。

表 1. 基于巨噬细胞的促血管生成的治疗新策略

Table 1. New therapeutic strategies for promoting angiogenesis based on macrophages

类别	方法	作用	来源文献
直接注射巨噬细胞	将外周血获得的人巨噬细胞注射至心肌梗死大鼠体内	抑制炎症损伤、保护心肌细胞、促进再生	Leor 等 <sup>[41]</sup>
	将人多能干细胞来源的原始卵黄囊样巨噬细胞注射至血管化心脏芯片平台	促进血管基质细胞的发育、促进微血管灌注、保护心脏功能	Landau 等 <sup>[42]</sup>
调节巨噬细胞表型及功能	将氧化硅纳米颗粒注射至斑马鱼体内	降低巨噬细胞活性相关基因和血管生成相关基因表达，抑制血管生成	Duan 等 <sup>[43]</sup>
	将偶联的 CD11b 抗体的负载 NGR1 的介孔二氧化硅纳米颗粒注射至心肌梗死小鼠体内	调节巨噬细胞表型、炎症因子和趋化因子，减少细胞凋亡，改善心功能和血管生成	Li 等 <sup>[44]</sup>
	注射负载 miR-21 的透明质酸-硫酸盐与钙离子桥介导的核酸络合自发组装的纳米颗粒至心肌梗死小鼠体内	诱导其心脏巨噬细胞表型从促炎型到修复型，促进血管生成，减轻心肌梗死后重构和心力衰竭	Bejerano 等 <sup>[45]</sup>
	设计葛根素和壳聚糖组成的原位自组装新型可注射水凝胶包裹的介孔二氧化硅纳米颗粒并进行体外实验	抑制巨噬细胞的 M1 型极化和促炎因子的表达，调节炎症反应，提高内皮细胞的细胞活力、迁移能力和血管生成基因表达，促进心肌修复	Feng 等 <sup>[46]</sup>
	将装载小檗碱的血小板膜包被的 PLGA 纳米颗粒注射至心肌梗死小鼠体内	促进心肌梗死早期巨噬细胞 M2 极化，减少心脏胶原沉积，改善瘢痕组织形成，促进血管生成	Zhu 等 <sup>[47]</sup>
	将血小板膜包被的黄芩苷纳米晶共同靶向，黄芩苷有效传递至心肌梗死大鼠体内	促进巨噬细胞 M2 极化，降低促炎因子的表达，并增加 CD31 和 VEGF 的表达来促进血管生成，促进心肌梗死后损伤修复	Lei 等 <sup>[48]</sup>
	将装载 NAD(P)H 模拟物与间充质干细胞来源外泌体的巨噬细胞衍生和 ROS 响应纳米运动传递系统递送到心肌梗死小鼠心脏	促进巨噬细胞 M2 极化、免疫调节、促血管生成和线粒体保护作用	Zhang 等 <sup>[49]</sup>
	设计豆球蛋白引导的纳米纤维，通过豆球蛋白特异性裂解增强阿魏酸在小鼠梗死心肌的富集与释放	促进巨噬细胞 M2 极化，并分泌 VEGFA 和 FGF2，促进内皮细胞增殖、迁移和管的形成，加速心肌梗死后修复	Xu 等 <sup>[50]</sup>
	将人参皂苷/聚多巴胺纳米颗粒负载的可注射水凝胶，附于动态心肌表面或直接注入梗死的大鼠心肌	改善细胞线粒体损伤，抑制 mtDNA 泄漏和改善心肌细胞活性，通过抑制 M0 巨噬细胞 STING 通路的激活和促进 M2 巨噬细胞的极化来抑制炎症级联反应，诱导血管生成，促进心肌修复	Zheng 等 <sup>[51]</sup>

续表

类别	方法	作用	来源文献
利用巨噬细胞来源的外泌体	将 M2 巨噬细胞来源的外泌体包裹在针尖处, 并将 PDA 纳米颗粒封装在背面层的双层微针创伤敷料系统运用于糖尿病伤口	ME 与 PDA 产生的温和光热效应协同作用, 有效促进血管生成和组织修复	Zeng 等 <sup>[52]</sup>
	将极小的氧化铁纳米颗粒诱导的 M1 极化巨噬细胞中分泌的外泌体进行分类, 获得了极小的氧化铁纳米颗粒结合的外泌体	将 M1 巨噬细胞来源的外泌体的免疫治疗特性与 ESIONP 诱导铁死亡的作用相结合, 有效靶向视网膜病理性血管生成, 并在磁共振成像中表现出良好的 T1 加权对比特性	Zhang 等 <sup>[53]</sup>

## [参考文献]

- [1] ZHOU X, YU L, ZHAO Y, et al. Panvascular medicine: an emerging discipline focusing on atherosclerotic diseases[J]. Eur Heart J, 2022, 43(43): 4528-4531.
- [2] GOLDSBOROUGH E 3rd, OSUJI N, BLAHA M J. Assessment of cardiovascular disease risk: a 2022 update[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2022, 51(3): 483-509.
- [3] AKBARI T, AL-LAMEE R. Percutaneous coronary intervention in multi-vessel disease[J]. Cardiovasc Revasc Med, 2022, 44: 80-91.
- [4] 雷艳萍, 郭芳, 赵岳. 急性心肌梗死机械并发症的诊治[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(11): 989-996.
- LEI Y P, GUO F, ZHAO Y. Diagnosis and treatment of mechanical complications of acute myocardial infarction[J]. Chin J Arterioscler, 2025, 33(11): 989-996
- [5] 努尔柯孜·阿卜杜合力力, 吴弘. 急性心肌梗死后血管生成的调控及其治疗应用[J/OL]. 中国动脉硬化杂志, (2024-11-11). <http://kns.cnki.net/kcms/detail/43.1262.R.20241108.1719.002.html>.
- NUERKEZI A B D H L L, WU H. Regulation of angiogenesis after acute myocardial infarction and its therapeutic applications[J/OL]. Chin J Arterioscler, (2024-11-11). <http://kns.cnki.net/kcms/detail/43.1262.R.20241108.1719.002.html>.
- [6] CHOI J H, CHANG S A, CHOI J O, et al. Frequency of myocardial infarction and its relationship to angiographic collateral flow in territories supplied by chronically occluded coronary arteries[J]. Circulation, 2013, 127(6): 703-709.
- [7] BELMADANI S, MATROUGUI K, KOLZ C, et al. Amplification of coronary arteriogenic capacity of multipotent stromal cells by epidermal growth factor [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009, 29(6): 802-828.
- [8] FABER J E, CHILIAN W M, DEINDL E, et al. A brief etymology of the collateral circulation [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(9): 1854-1859.
- [9] HE L, LIU Q, HU T, et al. Genetic lineage tracing discloses arteriogenesis as the main mechanism for collateral growth in the mouse heart[J]. Cardiovasc Res, 2016, 109(3): 419-430.
- [10] TIAN X, PU W T, ZHOU B. Cellular origin and developmental program of coronary angiogenesis[J]. Circ Res, 2015, 116(3): 515-530.
- [11] WU B, ZHANG Z, LUI W, et al. Endocardial cells form the coronary arteries by angiogenesis through myocardial-endocardial VEGF signaling[J]. Cell, 2012, 151(5): 1083-1096.
- [12] TANG J, ZHANG H, HE L, et al. Genetic fate mapping defines the vascular potential of endocardial cells in the adult heart[J]. Circ Res, 2018, 122(7): 984-993.
- [13] HE L, HUANG X, KANISICAK O, et al. Preexisting endothelial cells mediate cardiac neovascularization after injury[J]. J Clin Invest, 2017, 127(8): 2968-2981.
- [14] LI Z, SOLOMONIDIS E G, MELONI M, et al. Single-cell transcriptome analyses reveal novel targets modulating cardiac neovascularization by resident endothelial cells following myocardial infarction[J]. Eur Heart J, 2019, 40(30): 2507-2520.
- [15] LIN Y, GIL C H, BANNO K, et al. ABCG2-expressing clonal repopulating endothelial cells serve to form and maintain blood vessels[J]. Circulation, 2024, 150(6): 451-465.
- [16] LEE J, HENDERSON K, MASSIDDA M W, et al. Mechanobiological conditioning of mesenchymal stem cells for enhanced vascular regeneration[J]. Nat Biomed Eng, 2021, 5(1): 89-102.
- [17] WEIB M S, TRAPANI G, LONG H Y, et al. Matrix resistance toward proteolytic cleavage controls contractility-dependent migration modes during angiogenic sprouting[J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11(19): 2305947.
- [18] LANDAU S, OKHOVATIAN S, ZHAO Y, et al. Bioengineering vascularization[J]. Development, 2024, 151(23): dev204455.
- [19] NG C Y, CHEUNG C. Origins and functional differences of blood endothelial cells[J]. Semin Cell Dev Biol, 2024, 155(Pt C): 23-29.
- [20] KOCIJAN T, REHMAN M, COLLIVA A, et al. Genetic lineage tracing reveals poor angiogenic potential of cardiac endothelial cells[J]. Cardiovasc Res, 2021, 117(1): 256-270.
- [21] IQBAL F, JOHNSTON A, WYSE B, et al. Combination human umbilical cord perivascular and endothelial colony forming cell therapy for ischemic cardiac injury[J]. NPJ Regen Med, 2023, 8(1): 45.
- [22] ALEX L, TULETA I, HERNANDEZ S C, et al. Cardiac pericytes acquire a fibrogenic phenotype and contribute to vascular maturation after myocardial infarction[J]. Circulation, 2023, 148(11): 882-898.
- [23] KAZEROUNIAN S, LAWLER J. Integration of pro- and anti-angiogenic signals by endothelial cells[J]. J Cell Commun Signal, 2018, 12(1): 171-179.
- [24] ZHU X, QIU C, WANG Y, et al. FGFRI SUMOylation coordinates endothelial angiogenic signaling in angiogenesis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2022, 119(26): e2202631119.
- [25] VATNER D E, OYDANICH M, ZHANG J, et al. Secreted

- frizzled-related protein 2, a novel mechanism to induce myocardial ischemic protection through angiogenesis [J]. *Basic Res Cardiol*, 2020, 115(4): 48.
- [26] ZHANG M, LIU Q, MENG H, et al. Ischemia-reperfusion injury: molecular mechanisms and therapeutic targets [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 12.
- [27] HABANJAR O, BINGULA R, DECOMBAT C, et al. Crosstalk of inflammatory cytokines within the breast tumor microenvironment [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 4002.
- [28] FARRUGIA B L, MELROSE J. The glycosaminoglycan side chains and modular core proteins of heparan sulphate proteoglycans and the varied ways they provide tissue protection by regulating physiological processes and cellular behaviour [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(18): 14101.
- [29] JIA T, VAGANAY E, CARPENTIER G, et al. A collagen V $\alpha$ 1-derived fragment inhibits FGF-2 induced-angiogenesis by modulating endothelial cells plasticity through its heparin-binding site [J]. *Matrix Biol*, 2020, 94: 18-30.
- [30] LEE J W, HUR J, KWON Y W, et al. KAI1 (CD82) is a key molecule to control angiogenesis and switch angiogenic milieu to quiescent state [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 148.
- [31] CHEN S, SAEED A F U H, LIU Q, et al. Macrophages in immunoregulation and therapeutics [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 207.
- [32] BOUKENNA M, ROUGIER J S, AGHAGOLZADEH P, et al. Multiomics uncover the proinflammatory role of Trpm4 deletion after myocardial infarction in mice [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2023, 324(4): H504-H518.
- [33] HE L, KANG Q, CHAN K I, et al. The immunomodulatory role of matrix metalloproteinases in colitis-associated cancer [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 109390.
- [34] CHIKH A, RAIMONDI C. Endothelial neuropilin-1: a multifaced signal transducer with an emerging role in inflammation and atherosclerosis beyond angiogenesis [J]. *Biochem Soc Trans*, 2024, 52(1): 137-150.
- [35] GUO H, ZHOU L, GUO J, et al. Endostatin inhibits the proliferation and migration of B16 cells by inducing macrophage polarity to M1-type [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(6): 841.
- [36] FANTIN A, VIEIRA J M, GESTRI G, et al. Tissue macrophages act as cellular chaperones for vascular anastomosis downstream of VEGF-mediated endothelial tip cell induction [J]. *Blood*, 2010, 116(5): 829-840.
- [37] NIIMI K, NAKAE J, KUBOTA Y, et al. Macrophages play a crucial role in vascular smooth muscle cell coverage [J]. *Development*, 2024, 151(18): dev203080.
- [38] CHEN K, ZHANG Z, FANG Z, et al. Aged-signal-eliciting nanoparticles stimulated macrophage-mediated programmed removal of inflammatory neutrophils [J]. *ACS Nano*, 2023, 17(14): 13903-13916.
- [39] GUREVICH D B, SEVERN C E, TWOMEY C, et al. Live imaging of wound angiogenesis reveals macrophage orchestrated vessel sprouting and regression [J]. *EMBO J*, 2018, 37(13): e97786.
- [40] DAVID DONG Z M, APLIN A C, NICOSIA R F. Regulation of angiogenesis by macrophages, dendritic cells, and circulating myelomonocytic cells [J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15(4): 365-379.
- [41] LEOR J, ROZEN L, ZUOFF-SHANI A, et al. Ex vivo activated human macrophages improve healing, remodeling, and function of the infarcted heart [J]. *Circulation*, 2006, 114(1 Suppl): I94-I100.
- [42] LANDAU S, ZHAO Y, HAMIDZADA H, et al. Primitive macrophages enable long-term vascularization of human heart-on-a-chip platforms [J]. *Cell Stem Cell*, 2024, 31(8): 1222-1238.
- [43] DUAN J, HU H, FENG L, et al. Silica nanoparticles inhibit macrophage activity and angiogenesis via VEGFR2-mediated MAPK signaling pathway in zebrafish embryos [J]. *Chemosphere*, 2017, 183: 483-490.
- [44] LI H, ZHU J, XU Y W, et al. Notoginsenoside R1-loaded mesoporous silica nanoparticles targeting the site of injury through inflammatory cells improves heart repair after myocardial infarction [J]. *Redox Biol*, 2022, 54: 102384.
- [45] BEJERANO T, ETZION S, ELYAGON S, et al. Nanoparticle delivery of miRNA-21 mimic to cardiac macrophages improves myocardial remodeling after myocardial infarction [J]. *Nano Lett*, 2018, 18(9): 5885-5891.
- [46] FENG J, XING M, QIAN W, et al. An injectable hydrogel combining medicine and matrix with anti-inflammatory and pro-angiogenic properties for potential treatment of myocardial infarction [J]. *Regen Biomater*, 2023, 10: rbad036.
- [47] ZHU K, YAO Y, WANG K, et al. Berberin sustained-release nanoparticles were enriched in infarcted rat myocardium and resolved inflammation [J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 33.
- [48] LEI F, ZHANG J, DENG Y, et al. Biomimetic nanoplatform treats myocardial ischemia/reperfusion injury by synergistically promoting angiogenesis and inhibiting inflammation [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2024, 243: 114159.
- [49] ZHANG N, FAN M, ZHAO Y, et al. Biomimetic and NOS-responsive nanomotor deeply delivery a combination of MSC-EV and mitochondrial ROS scavenger and promote heart repair and regeneration [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(21): e2301440.
- [50] XU D, BI S, LI J, et al. Legumain-guided ferulate-peptide self-assembly enhances macrophage-endotheliocyte partnership to promote therapeutic angiogenesis after myocardial infarction [J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(30): 2402056.
- [51] ZHENG Z, SUN J, WANG J, et al. Enhancing myocardial infarction treatment through bionic hydrogel-mediated spatial combination therapy via mtDNA-STING crosstalk modulation [J]. *J Control Release*, 2024, 371: 570-587.
- [52] ZENG J, SUN Z, ZENG F, et al. M2 macrophage-derived exosome-encapsulated microneedles with mild photothermal therapy for accelerated diabetic wound healing [J]. *Mater Today Bio*, 2023, 20: 100649.
- [53] ZHANG H, MAO Y, NIE Z, et al. Iron oxide nanoparticles engineered macrophage-derived exosomes for targeted pathological angiogenesis therapy [J]. *ACS Nano*, 2024, 18(10): 7644-7655.
- [54] SANSONETTI M, AL SOODI B, THUM T, et al. Macrophage-based therapeutic approaches for cardiovascular diseases [J]. *Basic Res Cardiol*, 2024, 119(1): 1-33.