

本文引用: 麦迪娜·塔什波拉提, 何鹏义. 免疫细胞异质性调控心肌梗死后心室重塑: 从单细胞解析到精准治疗[J]. 中国动脉硬化杂志, 2026, 34(1): 87-92. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.01.012.

[文章编号] 1007-3949(2026)34-01-0087-06

· 文献综述 ·

免疫细胞异质性调控心肌梗死后心室重塑: 从单细胞解析到精准治疗

麦迪娜·塔什波拉提, 何鹏义

新疆医科大学第五附属医院心血管内科, 新疆乌鲁木齐市 830000

[摘要] 心肌梗死后心室重塑可引发心力衰竭并导致不良预后, 其机制主要涉及免疫细胞的动态调控与微环境的相互作用, 但免疫细胞亚群的动态演变过程及功能多样性仍有待进一步研究。单细胞测序技术的发展揭示了免疫细胞亚群在损伤不同阶段呈现的功能多样性, 这些亚群通过细胞间互作、代谢重编程与信号通路调控等核心机制, 决定着炎症消退与组织修复的最终结局。未来仍需整合空间多组学、纳米递送等先进技术, 以突破转化瓶颈。本文全面总结了关键免疫细胞亚群在心肌梗死后心室重塑中的作用及其分子机制, 并对靶向免疫调控的治疗策略展开了探讨。

[关键词] 心肌梗死; 心室重塑; 单细胞测序; 免疫细胞; 异质性

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Immune cell heterogeneity regulates ventricular remodeling after myocardial infarction: from single-cell resolution to precision therapy

MAIDINA Tashenbolati, HE Pengyi

Department of Cardiology, the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China

[ABSTRACT] Post-myocardial infarction ventricular remodeling can lead to heart failure and poor outcomes, and its mechanisms mainly involve dynamic regulation of immune cells and their interactions with the microenvironment. However, the dynamic evolutionary process and functional diversity of immune cell subpopulations still require further investigation. The development of Single-cell sequencing technology has revealed the functional diversity exhibited by immune cell subpopulations at different stages of injury. These subpopulations crucially determine the final outcomes of inflammation resolution and tissue repair through core mechanisms such as cell-cell interactions, metabolic reprogramming, and signaling pathways regulation. In the future, it is still necessary to integrate advanced technologies such as spatial multiomics and nanodelivery to overcome translational bottlenecks. This article comprehensively summarizes the roles of key immune cell subpopulations and their molecular mechanisms in ventricular remodeling after myocardial infarction, and discusses therapeutic strategies for targeted immune regulation.

[KEY WORDS] myocardial infarction; ventricular remodeling; single-cell sequencing; immune cell; heterogeneity

心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 是全球心血管疾病死亡的主要原因之一, 其危险性一方面源于急性期心肌缺血造成的心肌细胞永久性损伤, 另一方面则与后续的心室重塑密切相关。虽然早期再灌注治疗在一定程度上降低了急性期死亡率, 但心肌损伤后持续存在的炎症失衡与纤维化修复, 仍是引发心室重塑的关键因素。近些年来, 随着单细

胞测序技术的持续发展, 研究揭示了不同免疫细胞亚群在 MI 不同阶段可能发挥促炎或抗炎的双重作用, 它们在时间和空间上的特异性调控或许会直接影响修复结局, 然而免疫细胞亚群的高度异质性也为临床研究带来了诸多挑战。

本文详细阐述了免疫细胞异质性在 MI 后心室重塑过程中的动态作用及相关分子机制, 探讨了基

[收稿日期] 2025-05-20

[修回日期] 2025-08-19

[基金项目] 天山英才计划基金项目(2023TSYCLJ0037)

[作者简介] 麦迪娜·塔什波拉提, 硕士研究生, 研究方向为心肌梗死后心室重塑机制研究, E-mail: 956266258@qq.com。通信作者何鹏义, 博士, 主任医师, 研究方向为心肌梗死临床及机制研究, E-mail: 813058823@qq.com。

于免疫调控的靶向治疗策略,并通过整合最新研究进展,为开发更精准的免疫治疗提供理论支撑,从而改善患者的临床预后。

1 免疫细胞亚群的动态演变与功能多样性

1.1 巨噬细胞

MI 后,巨噬细胞呈现动态演变特征,其功能多样性在心室重塑的进程中发挥关键作用。这类细胞一方面可推动组织愈合,另一方面也可能造成组织损伤。巨噬细胞的这种双重作用已在人和动物模型中,通过单细胞测序得到系统分析。小鼠模型研究表明,心脏常驻巨噬细胞来源于卵黄囊和单核细胞。根据 CC 趋化因子受体 2 (CC chemokine receptor 2, CCR2) 的表达情况可对两者进行区分:卵黄囊来源的巨噬细胞为 CCR2⁻,而单核细胞来源的巨噬细胞为 CCR2⁺[1]。根据 MHC-II 和 Ly6C 的表达情况,巨噬细胞可被划分为 4 个子集,分别是 CCR2⁻ MHC-II^{high}、CCR2⁻ MHC-II^{low}、CCR2⁻ Ly6C⁺ 和 CCR2⁺ 巨噬细胞。不过,另有研究提出了不同的分类描述[2]。研究显示,在成人心中鉴定出 4 个巨噬细胞亚群,分别为 TIMD4⁺ LYVE1⁺ MHC-II^{low} CCR2⁻ 亚群、TIMD4⁻ LYVE1⁻ MHC-II^{high} CCR2⁻ 亚群,以及两个 CCR2⁺ MHC-II^{high} 亚群。缺血损伤发生后,CCR2⁺ 单核细胞来源的巨噬细胞会分泌肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 等促炎因子,进一步扩大局部炎症级联反应,从而加重心肌细胞死亡。此外,这类巨噬细胞还能通过 CC 趋化因子配体 17 (CC chemokine ligand 17, CCL17) 等趋化因子招募 Th1 细胞与树突状细胞,促使慢性炎症微环境形成[3];而正是这种持续存在的炎症环境,导致心肌纤维化加剧。这与常驻 CCR2⁻ 巨噬细胞形成鲜明对比,后者主要通过促进血管生成和心肌细胞增殖来改善微循环。目前巨噬细胞分类最广泛采用的方法是:在梗死早期,心脏会迅速浸润循环中的 Ly6C^{high} 单核细胞,这些单核细胞会分化为 M1 巨噬细胞,其表型特征为白细胞介素 12 (interleukin-12, IL-12) 高表达、白细胞介素 23 (interleukin-23, IL-23) 高表达且白细胞介素 10 (interleukin-10, IL-10) 低表达;M1 巨噬细胞可降解细胞外基质,并通过分泌白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6 和 TNF- α 等促炎细胞因子放大炎症反应,进而导致心肌损伤[4]。随着修复进程的逐步推进,微环境的动态变化促使

Ly6C^{low} 单核细胞被优先募集至梗死心肌区域,并分化为 M2 巨噬细胞。这类巨噬细胞通过分泌 IL-10 抑制炎症反应,进而激活成纤维细胞、诱导细胞增殖、促进胶原沉积与血管生成。M2 巨噬细胞可进一步细分为 M2a、M2b、M2c 及 M2d 四个亚型,其中 M2a 与 M2c 亚型主要协同适应性免疫细胞发挥作用,M2b 亚型则专注于炎症调节[5];通过这些亚型的协同效应,最终能够有效减轻炎症损伤。

1.2 B 细胞

B 细胞是适应性免疫细胞的代表,其特征在于产生抗体并介导体液免疫反应。令人惊讶的是,通过单细胞 RNA 测序研究发现,无论是小鼠还是男性的 心肌组织中,B 细胞都是含量最丰富的淋巴细胞类型。MI 后,这类细胞的数量会逐渐增加近 5 倍。心脏中的 B 细胞亚群包括 B1 细胞、浆细胞、静息 B 细胞和调节性 B 细胞 (Bregs)。B1 细胞与自身免疫性疾病有关,浆细胞直接负责抗体沉积。还有研究发现了一个独特的 B 细胞亚群:产生胶原蛋白的 B 细胞。富集分析显示,B 细胞参与胶原蛋白的形成、降解、三聚化、交联及细胞外基质组织,这一结果支持了该亚群的存在有助于 MI 后心脏的早期组织重塑与瘢痕形成[6]。

B1 细胞因其产生自身抗体的特性,与自身免疫性疾病及心脏炎症存在关联。在 MI 期间,它们会维持炎症反应,抑制组织愈合进程,并通过产生抗心脏抗体进一步加剧心脏损伤。与之相反,一类具有抑制炎症和调节免疫反应功能的独特 B 细胞亚群被命名为 Bregs。Bregs 可通过分泌 IL-10 等抗炎因子,抑制 T 细胞向促炎细胞亚型分化,同时促进其向抗炎细胞亚型分化。此外,Bregs 还通过 IL-10 依赖性机制抑制单核细胞和树突状细胞分泌促炎细胞因子,从而参与炎症消退。值得注意的是,在 MI 后第 28 天 B1 细胞比例升高,Bregs 比例降低。促炎转录因子的活性增强,是与抗体产生相关的转录因子,提示 MI 后存在抗心脏自身抗体,可能会导致心力衰竭[7]。B 细胞的基因表达与调控过程会持续发生动态变化。研究发现,MI 后心脏中的 B 细胞与心肌炎中的 B 细胞中存在表达相似性[8]。这些结果进一步表明 MI 后心脏内存在长期的自身免疫反应。

1.3 T 细胞

T 细胞通常分为细胞毒性 (CD8⁺) 和辅助性 (CD4⁺) T 细胞。Th1 细胞和调节性 T 细胞 (Tregs) 是 CD4⁺ T 细胞的主要亚群,而 Th2 细胞属于次要群

体。MI 后的急性期, T 细胞会通过特异性分化程序向 Th1 或 Th2 亚群极化, 心脏微环境中 Th1/Th2 平衡会向 Th1 表型偏移。该亚群可通过分泌干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ) 等细胞因子激活巨噬细胞, 进而加剧心肌细胞凋亡、细胞外基质代谢紊乱, 并抑制肌成纤维细胞分化^[9]。同时, CD8⁺ T 细胞浸润, 通过释放颗粒酶 B 来诱导心肌细胞死亡。参与细胞因子表达和炎症调控的转录因子活性升高, 会促使心脏功能恶化^[8]。相反, Th2 细胞可借助 GATA3 (GATA binding protein 3) 等转录因子促进白细胞介素 4 (interleukin-4, IL-4) 和白细胞介素 5 (interleukin-5, IL-5) 的表达, 同时抑制 IFN- γ 的生成, 进而拮抗 Th1 细胞介导的促炎反应^[10]。

进入亚急性期后, 有抗炎特性的 Tregs 开始发挥核心调控作用。Tregs 通过抑制过度的炎症反应和纤维化过程来促进心肌修复^[11]。其中, CD4⁺ FOXP3⁺ Treg 可对巨噬细胞起到调控作用, 促使其从 M1 型向 M2 型极化, 进而促进心脏修复。在慢性重塑阶段, 特殊亚群的 $\gamma\delta$ T 细胞可能通过 MMP/TIMP 信号通路促使中性粒细胞和巨噬细胞持续浸润梗死区域, 促进促炎细胞因子释放, 进而加重心肌纤维化^[12]。上述发现揭示了不同 T 细胞亚型通过动态调控炎症反应与组织修复过程, 在 MI 不同病理阶段发挥着重要作用。

2 免疫细胞-微环境互作的关键分子机制

在 MI 中, 免疫细胞的细胞间相互作用、代谢重编程及信号通路等机制协同调控炎症反应、组织修复与病理重塑过程。

2.1 细胞间相互作用

在 MI 过程中, 免疫细胞通过复杂的细胞间通讯网络对病理进展和修复机制具有决定性作用。急性心肌缺血发生后, 被激活的心脏驻留巨噬细胞会启动双重调控机制: 一方面通过炎症信号通路释放转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 等抗炎介质, 抑制过度炎症反应, 为成纤维细胞增殖与血管新生提供适宜的微环境基础; 另一方面诱导 IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子及趋化因子 CCL2/CXCL1 的级联释放, 驱动中性粒细胞与单核细胞浸润, 从而形成早期炎症微环境^[13]。在此过程中, 外泌体中 miR-30a 通过破坏心肌细胞内的自噬-凋亡平衡, 并促使巨噬细胞向促炎 M1 表型极化, 显著加重心功能障碍^[14]; 而巨噬细胞极化状态在此过程中呈现动态变化: miR-182 可诱导巨噬细胞向修

复型 M2 表型极化, 从而减轻炎症反应并增强组织修复能力^[15]。电生理通信系统的紊乱也会加速病理进程: 缺血导致连接蛋白 43 (connexin 43, Cx43) 蛋白表达量下降和磷酸化水平降低, 使间隙连接电导降低, 引发电传导脱偶联和致命性心律失常^[16]。心肌细胞会发生严重的内质网应激, 而线粒体-内质网偶联结构的破坏会进一步加剧钙超载与氧化应激, 促使线粒体通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) 过度开放, 最终导致心肌细胞死亡^[17]。上述过程共同决定了心脏损伤修复的结局。

2.2 代谢重编程

健康的成人心脏通常依靠高度协调的代谢网络维持能量稳态, 心肌细胞主要通过脂肪酸氧化供能与葡萄糖代谢获取能量, 这两种底物借助互补途径共同支撑心脏的收缩功能^[18]。在病理状态下, 心脏发生特征性的代谢重塑现象, 具体表现为糖脂代谢的失衡和能量转换效率的下降, 以上过程与心室重塑及心功能恶化有着紧密的联系。

急性缺血损伤会触发梗死区域代谢模式的转变。在急性缺血损伤发生后, 被激活的心脏驻留巨噬细胞会驱动由中性粒细胞与单核细胞浸润形成的炎症微环境, 进而促使心肌细胞的能量代谢模式从脂肪酸氧化转变为糖酵解。虽然这种适应性反应能在短时间内维持 ATP 的供应, 但乳酸的蓄积会导致微环境酸化, 进而加重局部炎症反应。巨噬细胞则呈现出代谢表型极化: M1 促炎型通过增强糖酵解、抑制氧化磷酸化及截短三羧酸循环 (tricarboxylic acid cycle, TAC), 导致琥珀酸盐/缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 信号轴持续活化, 进而驱动炎症反应^[19]; M2 抗炎型具有完整的 TAC, 其代谢方式主要表现为氧化磷酸化和脂肪酸氧化增强, 线粒体活性在抑制心肌纤维化过程中发挥着关键作用^[20]。两类细胞的代谢差异会直接对炎症的消退效率产生影响。

2.3 信号通路

MI 引发的炎症级联反应始于心肌细胞缺血性坏死触发的固有免疫激活。在 MI 早期, 巨噬细胞会增强糖酵解作用以适应缺氧环境, 这一代谢转变可激活核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 等炎症信号通路, 进而驱动促炎因子和趋化因子的表达。其中, IL-6 通过激活 JAK/STAT3 通路, 在加重心肌损伤的同时促进纤维化进程^[21]; 相比之下, Notch 信号通路可通过抑制 TGF- β 1/Smad3 信号通路来抑制心肌纤维化, 并改善心肌坏死期间的心脏功能, 发挥心脏保护作用。此外, Notch 信号通路还可参与

调节炎症反应、心肌纤维化、氧化应激、心肌细胞凋亡以及 MI 后的心肌细胞再生过程^[22]。而 IL-1 家族成员(IL-1 β 、IL-1 α)通过 IL-1R/MyD88 信号轴放大炎症反应,与心室重塑及心功能恶化直接相关^[23]。

趋化因子信号通路在炎症进展中起核心作用:趋化因子受体介导中性粒细胞向梗死区迁移,活化的中性粒细胞通过释放促炎因子驱动炎症反应并造成心肌损伤^[24]。Wnt/ β -catenin 通路的急性激活被认为在梗死后可通过上调巨噬细胞促存活基因及调控代谢重编程发挥心脏保护作用,但该通路的持续激活则会转而诱导促纤维化与促炎表型^[25]。

近年研究发现,Nrf2 抗氧化通路与 NF- κ B 炎症通路存在交叉调控,例如中药成分羽扇豆醇(Lupeol)可通过激活 Nrf2 并抑制 NF- κ B,显著减轻缺血再灌注损伤中的氧化应激与炎症反应,为炎症-氧化应激的干预提供了新靶点^[26]。

综上所述,MI 后免疫细胞通过复杂的细胞间相互作用机制改变局部微环境,而这种微环境变化正是代谢重编程的主要触发因素;与此同时,代谢变化又能通过激活相关信号通路反作用于细胞间相互作用。可见,二者机制密不可分,共同维系或打破心脏稳态(图 1)。

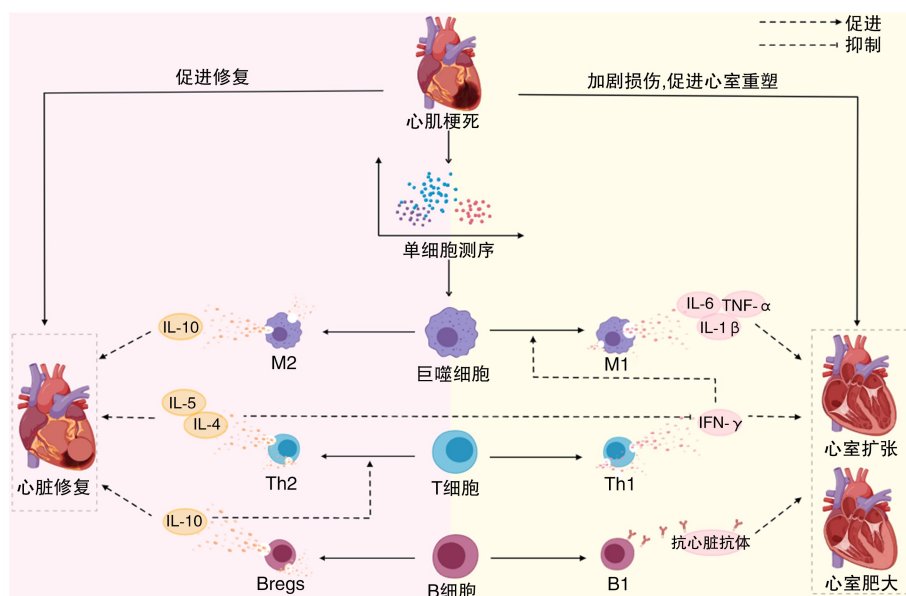


图 1. 免疫细胞关键亚型在心肌梗死中的作用

Figure 1. Roles of key subtypes of immune cells in myocardial infarction

3 免疫细胞异质性与临床预后的关联

MI 后,其免疫微环境具有时空异质性特征,不同免疫细胞亚群间的动态平衡状态对病理转归起着决定性作用。基于单细胞测序揭示了 CTHRC1⁺成纤维细胞有双相功能,在急性期促进组织的修复,而在慢性期则会驱动病理性纤维化的发生发展^[27]。Tregs 通过 Foxp3⁺CD73⁺表型来抑制炎症,对心肌细胞起到保护作用,使心室重塑的风险得以降低^[28]。B 细胞亚群呈现出功能分化:Bregs 通过 CCL7/CCR2 轴来减少单核细胞的浸润程度,并且对心脏功能起到改善作用^[29]。通过对单细胞及批量数据集的分析,最终确定 B 细胞亚型 B_C4 是 MI 后心力衰竭的预测因子^[30]。相关研究指出,CCR2⁺巨噬细胞浸润高的患者更易发生心室重塑^[31]。

4 靶向免疫细胞异质性的治疗策略

4.1 基因与细胞治疗

MI 后针对免疫细胞异质性的治疗策略,主要聚焦于基因调控与细胞工程两大领域。单细胞转录组学的研究显示,心脏损伤后免疫细胞呈现出功能上的异质性,这为精准免疫干预提供了理论基础。在基因治疗领域,中药复方暖心康可通过 HIF-1 α /PDK1 轴诱导代谢重编程,从而预防 MI 引发的心脏重塑^[32];激活 TREM2 (triggering receptor expressed on myeloid cell 2) 信号通路可以促进抗炎因子的表达,这或许可以成为治疗 MI 的一种全新治疗策略^[33];靶向单核/巨噬细胞视黄醇 X 受体 α (retinoid X receptor α , RXR α) 的表达,不仅能同步降低炎症趋化因子的表达水平,还可诱导血管生成,从而实

现抗炎与促血管生成的协同效应^[34]。敲除 FAM114A1 基因可减轻血管紧张素 II 和 MI 诱导的心力衰竭小鼠模型中的心肌细胞肥大、心肌纤维化等病理进程,从而促进心脏功能恢复^[35]。

细胞治疗领域:通过 CD5 靶向脂质纳米颗粒递送 mRNA 以生成瞬时抗纤维化嵌合抗原受体 T 细胞,可有效改善心脏功能^[36]。新型细胞工程技术,如混合心脏补片,不仅能改善心肌细胞间隙连接处的重塑,还可通过调控巨噬细胞极化、促进血管生成来助力心脏功能的恢复^[37]。

4.2 小分子抑制剂

小分子抑制剂在此领域展现出独特优势。新型化合物 HHQ16(黄芪甲苷 IV 衍生物)可通过抑制心肌细胞 NF- κ B 信号通路,特异性抑制病理性细胞肥大,进而逆转心肌肥厚并改善心脏功能^[38]。靶向 RNA 结合蛋白 HuR 的小分子抑制剂,能够改变新生大鼠心室肌细胞条件培养基的特性,抑制骨髓源性巨噬细胞向 M1 型极化,并减少体内巨噬细胞对缺血后心肌组织的浸润^[39]。此外,新型中性粒细胞模拟脂质体(Neu-LP)作为一种广谱抗炎剂,凭借其丰富的趋化因子与细胞因子受体,不仅能够抑制剧烈的炎症反应、调节免疫微环境,还可通过减轻心脏损伤、促进血管生成的作用,助力心脏修复进程^[40]。

4.3 生物材料

生物材料在心脏修复方面呈现出多维度的治疗潜力。例如,海藻酸盐具有与 MI 中受损细胞外基质相似的特性,不仅能增加瘢痕厚度,还可抑制心脏的不良重塑过程^[41]。而氧化石墨烯作为一种天然抗氧化剂,能够充当基因载体,促使巨噬细胞向 M2 型极化,进而抑制炎症反应^[42]。富勒烯醇作为一种碳纳米材料,具有高水溶性且细胞毒性极低,它能够凭借自身带空缺电子的表面捕获线粒体中的活性氧,从而有效减轻活性氧诱导的氧化应激所造成的细胞损伤^[43]。

5 挑战与未来方向

综上所述,在 MI 后心室重塑的病理进程中,免疫细胞异质性已成为调控炎症反应与组织修复平衡的关键因素。然而,靶向特定免疫细胞亚群的治疗方法仍面临模型层面的限制以及临床转化的难题。当前的动物模型仍存在诸多不足:现有研究主要依赖小鼠模型,但这类啮齿类动物的炎症反应强度与弹性显著高于人类;且目前用于 MI 研究的冠状动脉结扎模型无法模拟临床患者动脉粥样硬化

的病理过程,这种模型偏差致使治疗靶点验证的效率大幅降低。同时临床转化也面临着三重障碍:一是免疫细胞功能的双向性,例如巨噬细胞 M1/M2 极化在急性期与亚急性期呈现动态变化;二是患者个体的异质性,比如遗传背景、合并症等方面的差异;三是现有疗法的单一靶向性。

新兴技术为精准治疗的突破带来契机。空间转录组学与单细胞多组学分析的整合技术(如 Spa-Trio、SIMO 算法)能够解析免疫细胞的代谢及表观遗传调控网络。借助基因测序技术,可分析 MI 后免疫细胞中差异表达的基因、筛选并持续完善临床前研究、挖掘 MI 后免疫细胞间的通讯网络以探索更多潜在靶点。开发靶向免疫细胞时空异质性的纳米递送系统,有望突破现有治疗瓶颈。未来需搭建大数据整合平台,结合计算生物学模型与临床队列开展验证工作。依托“干湿结合”策略,将多组学分析中的研究发现转化为个体化治疗方案。

[参考文献]

- [1] O'ROURKE SA, DUNNE A, MONAGHAN MG. The role of macrophages in the infarcted myocardium: orchestrators of ECM remodeling [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2019, 6: 101.
- [2] DICK S A, MACKLIN J A, NEJAT S, et al. Self-renewing resident cardiac macrophages limit adverse remodeling following myocardial infarction [J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(1): 29-39.
- [3] KANG M J, JIA H, FENG M, et al. Cardiac macrophages in maintaining heart homeostasis and regulating ventricular remodeling of heart diseases [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1467089.
- [4] YAP J, CABRERA-FUENTES H A, IREI J, et al. Role of macrophages in cardioprotection [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(10): 2474.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] SHE Z, LI C, WU F, et al. The role of B1 cells in systemic lupus erythematosus [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 814857.
- [8] SINTOU A, MANSFIELD C, IACOB A, et al. Mediastinal lymphadenopathy, class-switched auto-antibodies and myocardial immune-complexes during heart failure in rodents and humans [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 695.
- [9] HUA X, HU G, HU Q, et al. Single-cell RNA sequencing to dissect the immunological network of autoimmune myocarditis [J]. *Circulation*, 2020, 142(4): 384-400.
- [10] YAN X, ZHANG H, FAN Q, et al. Dectin-2 deficiency modulates Th1 differentiation and improves wound healing after myocardial infarction [J]. *Circ Res*, 2017, 120(7): 1116-1129.
- [11] MAIER E, DUSCHL A, HOREJS-HOECK J. STAT6-dependent and -independent mechanisms in Th2 polarization [J]. *Eur J Immunol*, 2012, 42(11): 2827-2833.
- [12] WANG Y, WANG C, SHEN L, et al. The role of regulatory T

- cells in heart repair after myocardial infarction [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2023, 16(3): 590-597.
- [12] YAN X, SHICHTA T, KATSUMATA Y, et al. Deleterious effect of the IL-23/IL-17A axis and $\gamma\delta$ T cells on left ventricular remodeling after myocardial infarction [J]. *J Am Heart Assoc*, 2012, 1(5): e004408.
- [13] TIMMERS L, PASTERKAMP G, DE HOOG V C, et al. The innate immune response in reperfused myocardium [J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 94(2): 276-283.
- [14] LI Y Y, CHEN H R, YANG Y, et al. Murine exosomal miR-30a aggravates cardiac function after acute myocardial infarction via regulating cell fate of cardiomyocytes and cardiac resident macrophages [J]. *Int J Cardiol*, 2024, 414: 132395.
- [15] ZHAO J, LI X, HU J, et al. Mesenchymal stromal cell-derived exosomes attenuate myocardial ischaemia-reperfusion injury through miR-182-regulated macrophage polarization [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(7): 1205-1216.
- [16] BOENGLER K, MANTUANO B, TOLEDANO S, et al. Overexpression of Cx43: is it an effective approach for the treatment of cardiovascular diseases? [J]. *Biomolecules*, 2025, 15(3): 370.
- [17] WU H, DIAO H, ZHANG F, et al. Organelle interplay in cardiovascular diseases: mechanisms, pathogenesis, and therapeutic perspectives [J]. *Biomed Pharmacother*, 2025, 185: 117978.
- [18] ZHANG R, JING Z C. Energetic metabolic roles in pulmonary arterial hypertension and right ventricular remodeling [J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22(31): 4780-4795.
- [19] ENAGY C, EHASCHEMI A. Time and demand are two critical dimensions of immunometabolism; the process of macrophage activation and the pentose phosphate pathway [J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 164.
- [20] VIOLA A, MUNARI F, SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ R, et al. The metabolic signature of macrophage responses [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1462.
- [21] LI H, BIAN Y. Fibroblast-derived interleukin-6 exacerbates adverse cardiac remodeling after myocardial infarction [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2024, 28(3): 285-294.
- [22] CAI S, DAI Q. Research advances in myocardial infarction repair and cardiac regenerative medicine via the notch signaling pathway [J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2025, 26(3): 26587.
- [23] ABBATE A, TOLDO S, MARCHETTI C, et al. Interleukin-1 and the inflammasome as therapeutic targets in cardiovascular disease [J]. *Circ Res*, 2020, 126(9): 1260-1280.
- [24] HU P, LIU W, HUANG J, et al. Navarixin alleviates cardiac remodeling after myocardial infarction by decreasing neutrophil infiltration and the inflammatory response [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1535703.
- [25] NI B, SUN M, ZHAO J, et al. The role of β -catenin in cardiac diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1157043.
- [26] LI J, MA X, YANG J, et al. Lupeol alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury in rats by regulating NF- κ B and Nrf2 pathways [J]. *Am J Chin Med*, 2022, 50(5): 1269-1280.
- [27] RUIZ-VILLALBA A, ROMERO J P, HERNÁNDEZ S C, et al. Single-cell RNA sequencing analysis reveals a crucial role for CTHRC1 (collagen triple helix repeat containing 1) cardiac fibroblasts after myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2020, 142(19): 1831-1847.
- [28] ZHUANG R, MENG Q, MA X, et al. CD4⁺FoxP3⁺CD73⁺ regulatory T cell promotes cardiac healing post-myocardial infarction [J]. *Theranostics*, 2022, 12(6): 2707-2721.
- [29] JIAO J, HE S, WANG Y, et al. Regulatory B cells improve ventricular remodeling after myocardial infarction by modulating monocyte migration [J]. *Basic Res Cardiol*, 2021, 116(1): 46.
- [30] SUN H, KONG X, WEI K, et al. Risk prediction model construction for post myocardial infarction heart failure by blood immune B cells [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1163350.
- [31] LI L, CAO J, LI S, et al. M2 macrophage-derived sEV regulate pro-inflammatory CCR2⁺ macrophage subpopulations to favor post-AMI cardiac repair [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(14): e2202964.
- [32] HUANG J, KUANG W, ZHOU Z. IL-1 signaling pathway, an important target for inflammation surrounding in myocardial infarction [J]. *Inflammopharmacology*, 2024, 32(4): 2235-2252.
- [33] GAO S, YANG Z, LI D, et al. Intervention of tanshinone II A on the PGK1-PDHK1 pathway to reprogram macrophage phenotype after myocardial infarction [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2024, 38(6): 1359-1373.
- [34] LIN Z J, DONG X, HE H, et al. A simplified herbal decoction attenuates myocardial infarction by regulating macrophage metabolic reprogramming and phenotypic differentiation via modulation of the HIF-1 α /PDK1 axis [J]. *Chin Med*, 2024, 19(1): 75.
- [35] KIM S H, LEE K Y, CHANG K. The protective role of TREM2 in the heterogenous population of macrophages during post-myocardial infarction inflammation [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5556.
- [36] RÄUBER S, FISCHER M, MESSERER D, et al. Modulation of RXR α expression in mononuclear phagocytes impacts on cardiac remodeling after ischemia-reperfusion injury [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(6): 1274.
- [37] SUBBAIAH K C V, WU J, TANG W H W, et al. FAM114A1 influences cardiac pathological remodeling by regulating angiotensin II signaling [J]. *JCI Insight*, 2022, 7(13): e152783.
- [38] WEI X, WANG L, DUAN C, et al. Cardiac patches made of brown adipose-derived stem cell sheets and conductive electrospun nanofibers restore infarcted heart for ischemic myocardial infarction [J]. *Bioact Mater*, 2023, 27: 271-287.
- [39] SLONE S, ANTHONY S R, GREEN L C, et al. HuR inhibition reduces post-ischemic cardiac remodeling by dampening myocyte-dependent inflammatory gene expression and the innate immune response [J]. *FASEB J*, 2025, 39(6): e70433.
- [40] CHEN J, SONG Y, WANG Q, et al. Targeted neutrophil-mimetic liposomes promote cardiac repair by adsorbing proinflammatory cytokines and regulating the immune microenvironment [J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 218.
- [41] LANDA N, MILLER L, FEINBERG M S, et al. Effect of injectable alginate implant on cardiac remodeling and function after recent and old infarcts in rat [J]. *Circulation*, 2008, 117(11): 1388-1396.
- [42] KONG D, RYU J C, SHIN N, et al. *In vitro* modeling of atherosclerosis using iPSC-derived blood vessel organoids [J]. *Adv Healthc Mater*, 2025, 14(1): e2400919.
- [43] ZHOU J, LIU W, ZHAO X, et al. Natural melanin/alginate hydrogels achieve cardiac repair through ROS scavenging and macrophage polarization [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(20): e2100505.