

本文引用: 吕安琪, 张佳琪, 李艳, 等. 急性心肌梗死后炎症动态演进机制与抗炎治疗研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2026, 34(5): 487-492. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.05.013.

[文章编号] 1007-3949(2026)34-05-0487-06

· 文献综述 ·

# 急性心肌梗死后炎症动态演进机制与抗炎治疗研究进展

吕安琪<sup>1</sup>, 张佳琪<sup>1</sup>, 李艳<sup>1</sup>, 高奋<sup>2</sup>

1. 山西医科大学第二临床医学院, 2. 山西医科大学第二医院心血管内科, 山西省太原市 030000

[摘要] 急性心肌梗死(AMI)后的炎症反应呈现动态时空演进特征,其精准调控对心肌修复至关重要。文章系统解析了AMI后炎症反应的三个阶段:急性期以损伤相关分子模式(DAMP)风暴、中性粒细胞浸润为主导,亚急性期以巨噬细胞极化与促消退介质介导的修复转换为核心,慢性期则表现为持续性低度炎症与纤维化失衡,并重点综述了靶向干预策略与技术驱动的新型疗法,最后指出当前研究的局限性与未来方向,展现出精准调控炎症时空进程的潜力。

[关键词] 急性心肌梗死; 炎症; 心肌修复; 靶向治疗

[中图分类号] R5;R363

[文献标识码] A

## Advances in inflammatory dynamic evolution mechanisms and anti-inflammatory therapy after acute myocardial infarction

LYU Anqi<sup>1</sup>, ZHANG Jiaqi<sup>1</sup>, LI Yan<sup>1</sup>, GAO Fen<sup>2</sup>

1. Second Clinical College of Shanxi Medical University, 2. Department of Cardiology, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030000, China

[ABSTRACT] The inflammatory response after acute myocardial infarction (AMI) exhibits dynamic spatiotemporal evolution, and its precise regulation is critical for myocardial repair. This review systematically delineates three phases of post-AMI inflammation: the acute phase, marked by damage-associated molecular pattern (DAMP) release and neutrophil infiltration; the subacute phase, driven by macrophage polarization and pro-resolving mediator-dependent repair; the chronic phase, featuring persistent low-grade inflammation and fibrotic imbalance. It comprehensively summarizes targeted intervention strategies and novel technology-driven therapies, and outlines current research limitations and future directions. Collectively, these insights highlight the potential of precisely regulating the spatiotemporal progression of inflammation to improve patient outcomes.

[KEY WORDS] acute myocardial infarction; inflammation; myocardial repair; targeted therapy

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)约占心血管疾病总死亡的30%~40%,再灌注治疗虽改善了急性期生存率,但5年心衰发生率仍高达18%~22%,与炎症持续活化密切相关<sup>[1]</sup>。适度炎症促进修复,过度则加重损伤。当前药物治疗对炎症调控缺乏特异性,泛抗炎策略可能干扰修复并导致不良反应<sup>[2]</sup>。本文系统阐述了AMI后炎症的时空调控机制,探讨精准抗炎策略以改善预后。

## 1 心肌梗死后急性期(0~72 h):损伤信号风暴与免疫激活

### 1.1 早期预警与炎症放大

AMI早期阶段,缺血坏死心肌释放高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1, HMGB1)、线粒体DNA、ATP等损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP),通过Toll样受体及晚期糖基化终末产物受体激活固有免疫<sup>[3-4]</sup>。此过程触

[收稿日期] 2025-07-23

[修回日期] 2025-09-30

[基金项目] 山西省卫生健康委科研课题(2023XG031)

[作者简介] 吕安琪,硕士研究生,研究方向为心血管疾病免疫调控,E-mail:492097289@qq.com。通信作者高奋,主任医师,博士研究生导师,研究方向为冠心病的基础与临床,E-mail:gao5555@sina.com。

发核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B)/NOD 样受体热蛋白结构域蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎症小体信号轴,驱动白细胞介素 1 $\beta$  (interleukin-1 beta, IL-1 $\beta$ )、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor-alpha, TNF- $\alpha$ ) 等促炎因子表达,其中 HMGB1 过表达与临床不良预后显著相关。在 DAMP 触发的固有免疫激活阶段,琥珀酸积累通过稳定缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor-1 alpha, HIF-1 $\alpha$ ) 促进 IL-1 $\beta$  释放,放大炎症风暴。补体系统同步活化,C3a/C5a 通过趋化作用招募中性粒细胞并诱导活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 爆发,加剧心肌损伤,而 ROS 反向激活补体旁路途径,放大心肌细胞凋亡与基质降解<sup>[5]</sup>,构成补体/ROS 正反馈环路。中性粒细胞作为核心效应细胞,通过释放中性粒细胞胞外诱捕网 (neutrophil extracellular trap, NET) 发挥双重作用:清除坏死碎片的同时,其组蛋白与蛋白酶成分加重微血管阻塞<sup>[6]</sup>。此外,中性粒细胞-血小板聚集体通过促进血栓形成与炎症级联放大,成为微循环障碍的关键驱动因素<sup>[7]</sup>。综上,AMI 后 0 ~ 24 h 内炎症反应以 DAMP 风暴、中性粒细胞浸润与固有免疫级联激活为主导,驱动炎症反应进入放大阶段。单核细胞在 C-C 趋化因子配体 2 (C-C motif chemokine ligand 2, CCL2) 等趋化因子作用下分化为 M1 型巨噬细胞,分泌 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  扩大炎症反应。

## 1.2 抗炎治疗新方向

1.2.1 靶向炎症启动信号 在动物模型中,应用 HMGB1 单抗或特异性 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 拮抗剂可使梗死面积减少约 40%<sup>[8]</sup>;IL-1 $\beta$  单抗通过抑制 NLRP3 炎症小体,在 CANTOS 试验的高危患者中使心血管事件风险降低 15%<sup>[9]</sup>;而 TNF- $\alpha$  抑制剂可减轻白细胞浸润和基质重塑<sup>[10]</sup>。研究证实,CCR2<sup>+</sup>单核细胞来源的巨噬细胞加剧炎症,而常驻的 CCR2<sup>-</sup>巨噬细胞具有保护作用<sup>[11]</sup>。王乐禹团队通过导电心肌补片调控 CCR2<sup>-</sup>巨噬细胞微环境,改善心肌梗死后修复<sup>[12]</sup>,而针对 CCR2<sup>+</sup>巨噬细胞的药物干预,如使用 CCR2 或 CCL2 抑制剂,也可减轻炎症和损伤、促进功能恢复。值得注意的是,靶向 C5a 受体的小分子抑制剂在临床前研究中展现出减少梗死面积的潜力<sup>[13]</sup>。一项临床研究显示,抗 C5a 单抗 Vilobelimab 通过抑制中性粒细胞 ROS 爆发,显著降低重症脓毒症患者微血管阻塞风险<sup>[14]</sup>。此外,内源性促消退介质 (specialized pro-resolving mediator, SPM) 在急性期表达呈动态变

化,如消退素 D1 (resolvin D1, RvD1) 可通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/Akt) 信号并抑制 HMGB1/TLR4 轴减轻中性粒细胞浸润<sup>[15]</sup>,利用其促进炎症消退的特征,可进行外源性补充。因此,靶向 DAMP 介导的早期炎症、应用趋化因子及补体系统抑制剂、调控脂质介质平衡等干预早期炎症启动信号的策略,可为 AMI 后抗炎治疗提供新方向。

1.2.2 传统药物与天然化合物的应用 秋水仙碱通过抑制微管聚合和 NLRP3 激活,在 COLCOT 试验中使心肌梗死后心血管死亡风险降低 23%<sup>[16]</sup>;二甲双胍除降糖外,还可通过腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 依赖方式抑制 NET 形成<sup>[17]</sup>;急性期大剂量他汀 (如阿托伐他汀 20 ~ 80 mg/d) 通过抑制甲羟戊酸通路激活过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR $\gamma$ ),降低单核细胞趋化蛋白 1 表达,并且抑制 NF- $\kappa$ B 核转位,减少单核细胞浸润,抑制炎症过程<sup>[18]</sup>。临床研究证实,冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 前给予他汀负荷能降低围手术期心肌梗死发生率并改善临床预后<sup>[19]</sup>。上述传统药物的抗炎特性在 AMI 后精准抗炎治疗中展现出重要的临床应用价值,但其最佳用药时机和适应证标准仍需进一步研究验证。

1.2.3 智能递送系统与新纳米材料 针对急性期炎症风暴和氧化应激的突出特点,智能递送系统与新纳米材料的设计侧重于对梗死区域高水平 ROS 及特定炎症微环境的“响应性”,以实现药物在时空上的精准控释。一种 ROS 响应性水凝胶能在梗死区高 ROS 环境中持续释放药物 72 h,覆盖炎症高峰期<sup>[20]</sup>;而硒纳米颗粒等新型材料能够阻断 ROS/信号转导及转录激活因子 1 (signal transducer and activator of transcription 1, STAT1) 正反馈环路,实现抗氧化与抗炎双重保护<sup>[21]</sup>。

## 2 心肌梗死后亚急性期 (3 ~ 7 天): 炎症消退与修复启动

### 2.1 巨噬细胞表型转换的核心作用

进入亚急性期,炎症反应的核心特征是由促炎状态向修复状态转换。损伤后 72 h 左右,随着中性粒细胞主导的急性炎症消退,巨噬细胞通过代谢重编程主导修复进程。心肌微环境调控 M1 型巨噬细胞向 M2 型极化,即由促炎向修复转化,促进血管新

生与纤维化。但 M2 型巨噬细胞的持续过度活化会通过分泌转化生长因子  $\beta 1$  (transforming growth factor-beta 1, TGF- $\beta 1$ ) 和血小板源生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 等过度激活心脏成纤维细胞, 导致胶原沉积和病理性纤维化, 最终导致心力衰竭<sup>[22]</sup>, 这一过程主要涉及 TGF- $\beta$ /Smad3 信号通路的激活以及半乳糖凝集素 3 (galectin-3, Gal-3) 介导的正反馈环路<sup>[23]</sup>。巨噬细胞表型转换过程中存在交互作用, 体现在 M1 型巨噬细胞糖酵解产生的乳酸通过组蛋白 H3K18la 修饰打开促炎基因, 而抑制乳酸化可加速 M2 型极化, 促进炎症消退<sup>[24]</sup>。鉴于此, 靶向干预巨噬细胞代谢重编程和表观遗传调控或将成为突破精准抗炎治疗瓶颈的关键策略。单细胞测序研究揭示, Tim4<sup>+</sup> 心脏驻留巨噬细胞在心肌梗死后亚急性期显著增多, 这类细胞通过高表达 Wnt7a 和 Fgf2 等再生基因, 分泌胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 与血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 直接促进心肌细胞存活并抑制凋亡, 同时下调成纤维细胞  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA) 表达<sup>[12, 25]</sup>。其功能调控已成为心脏修复的关键靶点, 但人类组织中的转化证据仍需进一步验证。

## 2.2 SPM 的主动调控

亚急性期另一关键特征是 SPM 的激活, 它们通过促进胞葬作用和调节免疫细胞功能加速炎症消退。研究表明, SPM 在 AMI 后的修复过程中发挥多重作用。首先, SPM 通过增强巨噬细胞的吞噬功能, 促进中性粒细胞清除, 从而减少坏死组织的堆积<sup>[26]</sup>。其次, SPM 能够下调 IL-1 $\beta$ 、白三烯 B4 (leukotriene B4, LTB4) 等促炎因子的生成, 并抑制 NET 形成, 减轻炎症介导的组织损伤<sup>[27]</sup>。此外, SPM 的合成依赖于 5-脂氧合酶, 该酶的缺失会导致 SPM 减少, 同时促炎前列腺素水平升高, 从而延缓心肌梗死后的修复进程。更重要的是, SPM 通过降低氧化应激和抑制纤维化, 保护心肌细胞和内皮功能, 改善心脏整体功能。临床观察进一步支持其保护作用, 血浆 RvD1 水平与保留射血分数的心力衰竭风险呈负相关<sup>[28]</sup>。这些机制共同表明, SPM 在促进炎症消退和组织修复中具有核心作用, 为心肌梗死后治疗提供了潜在靶点。

## 2.3 心-肠轴与心-脑轴的互作调控作用

研究表明, 肠道菌群代谢产生的短链脂肪酸如丙酸和丁酸, 通过心-肠轴调控心肌修复。其中, 丙酸通过激活巨噬细胞表面 G 蛋白偶联受体 43 (G

protein-coupled receptor 43, GPR43), 丁酸通过抑制组蛋白去乙酰化酶, 共同驱动 PPAR $\gamma$ /磷酸化信号转导及转录激活因子 6 (phosphorylated signal transducer and activator of transcription 6, pSTAT6) 信号通路, 促进巨噬细胞向 M2 型极化, 从而加速炎症消退<sup>[29]</sup>。与此同时, 心-脑轴的神经免疫调节机制在心室重塑中发挥关键作用。心肌梗死后, 心脏机械应力激活胸段背根神经节 (thoracic dorsal root ganglion, TDRG) 中的机械敏感通道 Piezo1, 触发 TDRG 神经元释放 IL-6, 激活心肌白细胞介素 6 受体 (interleukin-6 receptor, IL-6R)/信号转导及转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 通路, 促进纤维化<sup>[30]</sup>。Piezo1 上调还可形成正反馈环路, 放大炎症反应<sup>[31]</sup>。此外, 在高血压模型中已证实存在心脏-脑-脾轴交互: 心脏压力通过交感神经激活脾脏释放胎盘生长因子, 进而调控心脏巨噬细胞增殖<sup>[32]</sup>。脾脏衍生的 RvD1 等介质也可能通过抑制 ROS/STAT1 通路参与修复<sup>[33]</sup>, 但该轴在心肌梗死中的作用仍需进一步验证。这些发现揭示了心-肠轴与心-脑轴在心肌修复中的调控作用, 为靶向多器官交互网络的干预策略提供了新思路。

## 2.4 抗炎治疗新方向

亚急性期的治疗核心是推动炎症消退与修复启动, 因此本阶段的策略主要围绕调控关键免疫细胞, 如巨噬细胞的表型转换、外源性补充 SPM 以及利用多器官互作来重塑修复性微环境。这标志着治疗重点从急性期的“强力压制”转向了“积极引导”。

2.4.1 技术驱动巨噬细胞表型转换 近年来, 靶向调控巨噬细胞极化已成为改善心肌修复的重要策略。研究表明, 通过抑制 Gal-3 或 TGF- $\beta$  等靶点可显著促进巨噬细胞向 M2 型极化, 在动物模型中减少纤维化达 30% ~ 50%<sup>[23]</sup>。在技术应用层面, 新型 ROS 响应性水凝胶不仅能有效清除氧化应激、促进巨噬细胞 M2 极化, 还可促进血管新生<sup>[34]</sup>; 间充质干细胞外泌体如 MSC 来源胞外囊泡 (MSC-derived extracellular vesicle, MSC-EV) 通过递送 miR-139-3p 抑制 STAT1 通路, MSC 来源外泌体 (MSC-derived exosome, MSC-Exo) 通过递送 miR-182 抑制 TLR4 信号, 使 M2 型巨噬细胞比例显著增加<sup>[35]</sup>; 基因工程改造的嵌合抗原受体巨噬细胞能特异性清除活化的成纤维细胞, 在动物模型中实现长期心功能稳定<sup>[36]</sup>。

2.4.2 靶向增加 Tim4<sup>+</sup> 巨噬细胞比例 心肌修复领域的最新研究表明, 靶向调控 Tim4<sup>+</sup> 巨噬细胞具有重要治疗潜力。动物实验证实, IL-4 基因修饰

的水凝胶补片可使心肌梗死小鼠的 Tim4<sup>+</sup>CCR2<sup>-</sup>巨噬细胞比例从基线 15% 提升至 38%, 显著改善心功能<sup>[12]</sup>。基于此, 新兴策略如胸腺素 β4 修饰的巨噬细胞膜囊泡 (thymosin beta-4-modified macrophage membrane vesicle, Tβ4-MmEV) 可靶向增强 Tim4<sup>+</sup> 细胞的修复因子分泌<sup>[37]</sup>, 而脂质纳米颗粒介导的 mRNA 递送则能编程巨噬细胞表型<sup>[38]</sup>。这些技术仍需解决人类心脏微环境特异性等转化挑战。

#### 2.4.3 外源性补充及纳米材料靶向递送 SPM

SPM 不但在急性期发挥作用, 在心肌修复中也展现出多重治疗潜力。动物研究表明, SPM 不仅具有心脏保护作用, 还能通过减少胶原沉积改善心室重塑<sup>[28]</sup>。重要的是, SPM 在发挥治疗作用的同时不引起免疫抑制。2024 年 *Nature Nanotechnology* 报道的纳米递送系统通过靶向递送 SPM 至梗死区, 显著提升其生物利用度, 为临床转化提供新策略<sup>[39]</sup>。

#### 2.4.4 利用多轴互作实现免疫调控

基础研究证实, 选择性抑制 TDRG 中的 Piezo1 可减轻神经源性炎症, 且避免全身免疫抑制<sup>[40]</sup>。迷走神经刺激则通过激活胆碱能抗炎通路、改善线粒体功能等多重机制保护心肌<sup>[41]</sup>, 聚焦超声刺激可精准激活迷走神经传出纤维, 减少不良反应<sup>[42]</sup>。Jia 等<sup>[43]</sup> 研究表明, 口服富勒烯纳米清除剂 OFNS 可通过维持肠道氧化还原稳态, 在猪模型中使心肌损伤标志物心肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI) 降低 52%。这一发现支持“肠道靶向-全身保护”的治疗理念, 为抗炎治疗提供新思路。

### 3 心肌梗死后慢性重塑期 (>7 天): 心肌纤维化与心室重塑

#### 3.1 持续炎症导致纤维化的机制

心肌慢性炎症通过免疫-基质互作驱动纤维化进程。M2 型巨噬细胞通过激活 TGF-β/Smad3 通

路, 促使成纤维细胞向肌成纤维细胞转换, 导致 I/III 型胶原过度沉积。这一过程伴随着细胞外基质的动态失衡——早期纤连蛋白和血管内皮生长因子 A 沉积促进临时基质形成<sup>[44]</sup>, 而晚期 C-X-C 基序趋化因子配体 10 (C-X-C motif chemokine ligand 10, CXCL10) 介导的胶原交联则导致不可逆硬化<sup>[45]</sup>。同时, 调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 功能紊乱会促进促炎亚群通过 TGF-β/IL-10 信号激活成纤维细胞, 并抑制血管新生<sup>[46]</sup>。持续激活的 TLR7/干扰素调节因子 3 通路和 ROS 暴发进一步放大炎症-纤维化恶性循环, 导致瘢痕扩张、心室僵硬度增加, 最终发展为心力衰竭。

#### 3.2 抗炎治疗新方向

慢性重塑期的核心问题是纤维化, 此阶段的抗炎治疗旨在打破炎症-纤维化恶性循环, 故而策略上更侧重于直接靶向促纤维化信号通路、纠正失调的免疫调节以及采用先进的局部递药技术以特异性干预病理性重塑过程。在特异性抗炎治疗领域, 多种创新策略展现出显著疗效。关键通路抑制剂如 Gal-3C 通过阻断 TGF-β/Smad3 相互作用, 使猪模型纤维化面积减少 40%<sup>[23]</sup>; 免疫调节方面, Treg 过继转移疗法通过恢复 IL-10/IL-35 平衡, 有效改善心室重塑<sup>[46]</sup>。近年来, 天然化合物疗法取得重要进展, 橙皮素在小鼠模型中通过抑制 NF-κB 信号通路使胶原沉积减少 35%<sup>[47]</sup>, 而氢气疗法则通过调节 NLRP3/凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC) 炎症小体轴减轻氧化损伤并改善心室重塑<sup>[48]</sup>。在递送系统方面, 导电水凝胶微针贴片实现了 TGF-β 抑制剂的局部缓释, 使大鼠模型纤维化程度减轻 50%<sup>[49]</sup>; 仿生纳米颗粒技术可靶向递送促修复药物至梗死区, 发挥调控作用<sup>[50]</sup>。

三个阶段抗炎治疗的总结对比见表 1。

表 1. AMI 后不同阶段的炎症特征与抗炎治疗策略

Table 1. Inflammatory features and anti-inflammatory strategies across the stages of acute myocardial infarction

阶段	主要炎症特征	核心治疗靶点	代表性治疗策略
急性期 (0 ~ 72 h)	DAMP 风暴、中性粒细胞浸润、补体激活	HMGB1、TLR4、NLRP3、IL-1β、C5a、CCR2/CCL2	HMGB1 单抗、IL-1β 拮抗剂 (Canakinumab)、秋水仙碱、他汀负荷、ROS 响应性水凝胶
亚急性期 (3 ~ 7 天)	巨噬细胞从 M1 型向 M2 型极化, SPM 介导的炎症消退	巨噬细胞代谢与极化、SPM、心-肠轴/心-脑轴	Gal-3 抑制剂、SPM 纳米递送、迷走神经刺激、Tim4 <sup>+</sup> 巨噬细胞扩增、间充质干细胞外泌体
慢性期 (>7 天)	持续性低度炎症、病理性纤维化	TGF-β/Smad3、Gal-3、Treg、NLRP3	Gal-3 抑制剂、Treg 过继疗法、橙皮素、氢气疗法、导电水凝胶微针贴片

## 4 问题与展望

本文系统阐述了 AMI 后炎症调控机制与治疗进展,但仍存在局限性。心肌梗死后炎症反应虽可分为不同阶段,但关键信号通路和免疫调控存在跨阶段重叠,提示炎症进程具有连续性,分期旨在为治疗提供时间框架,仍需注意机制的整体性和动态关联。另外,当前研究多基于动物实验,研究亟须阐明人类心脏免疫微环境的独特性,并精准界定炎症阶段转换的时空窗口,为时序治疗提供理论依据。未来需加强临床转化,开发多靶点协同干预策略,并优化递送技术以实现精准治疗,最终改善 AMI 患者预后。

### [参考文献]

- [1] MENSAH G A, FUSTER V, MURRAY C J L, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risks, 1990—2022 [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 82(25): 2350-2473.
- [2] MATTER M A, PANENI F, LIBBY P, et al. Inflammation in acute myocardial infarction: the good, the bad and the ugly [J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(2): 89-103.
- [3] ANTONELLO J, ROY P. Damage-associated molecular patterns (DAMPs) in vascular diseases [J]. *J Biol Chem*, 2025, 301(6): 110241.
- [4] 胡楚婷, 宋煜, 王琳. TLR4 参与急性心肌梗死及其治疗的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2024, 32(8): 705-711.  
HU C T, SONG Y, WANG L. Research progress of TLR4 in acute myocardial infarction and its treatment [J]. *Chin J Arterioscler*, 2024, 32(8): 705-711.
- [5] KUBOTA A, FRANGOGIANNIS N G. Macrophages in myocardial infarction[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2022, 323(4): C1304-C1324.
- [6] NATORSKA J, ZABCZYK M, UNDAS A. Neutrophil extracellular traps (NETs) in cardiovascular diseases: from molecular mechanisms to therapeutic interventions[J]. *Kardiol Pol*, 2023, 81(12): 1205-1216.
- [7] PETZOLD T, ZHANG Z, BALLESTEROS I, et al. Neutrophil “plucking” on megakaryocytes drives platelet production and boosts cardiovascular disease[J]. *Immunity*, 2022, 55(12): 2285-2299.
- [8] 田立群, 张妍, 冯莹, 等. HMGB1-TLR4 信号轴在大鼠心肌梗死血再灌注损伤中的作用及机制研究[J]. *现代免疫学*, 2022, 42(1): 58-63.  
TIAN L Q, ZHANG Y, FENG Y, et al. The role and mechanism of HMGB1-TLR4 signaling axis in rat myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Curr Immunol*, 2022, 42(1): 58-63.
- [9] BUCKLEY L F, ABBATE A. Interleukin-1 blockade in cardiovascular diseases: a clinical update[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(22): 2063-2069.
- [10] GAO R F, LI X, XIANG H Y, et al. The covalent NLRP3-inflammasome inhibitor oridonin relieves myocardial infarction induced myocardial fibrosis and cardiac remodeling in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 90: 107133.
- [11] BAJPAI G, BREDEMEYER A, LI W, et al. Tissue resident CCR2<sup>-</sup> and CCR2<sup>+</sup> cardiac macrophages differentially orchestrate monocyte recruitment and fate specification following myocardial injury[J]. *Circ Res*, 2019, 124(2): 263-278.
- [12] DING C, TANG G, SUN Y, et al. A functional cardiac patch promotes cardiac repair by modulating the CCR2<sup>-</sup> cardiac-resident macrophage niche and their cell crosstalk [J]. *Cell Rep Med*, 2025, 6(2): 101932.
- [13] GHOSH M, GUPTA P K, BEHERA L M, et al. Structure of designer antibody-like peptides binding to the human C5a with potential to modulate the C5a receptor signaling [J]. *J Med Chem*, 2024, 67(16): 14110-14124.
- [14] VLAAR A P J, WITZENRATH M, VAN PAASSEN P, et al. Anti-C5a antibody (vilobelimab) therapy for critically ill, invasively mechanically ventilated patients with COVID-19 (PANAMO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2022, 10(12): 1137-1146.
- [15] DENG R M, ZHOU J. The role of PI3K/AKT signaling pathway in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 123: 110714.
- [16] SMOLGOVSKY S, IBEH U, TAMAYO T P, et al. Adding insult to injury-inflammation at the heart of cardiac fibrosis[J]. *Cell Signal*, 2021, 77: 109828.
- [17] SORAYA H, RAMESHRAD M, MOKARIZADEH A, et al. Metformin attenuates myocardial remodeling and neutrophil recruitment after myocardial infarction in rat[J]. *Bioimpacts*, 2015, 5(1): 3-8.
- [18] 许竹梅, 赵水平, 聂赛, 等. 阿托伐他汀增加单核细胞过氧化物酶增殖体激活受体  $\gamma$  表达改善炎症反应[J]. *中华心血管病杂志*, 2004, 32(4): 329-332.  
XU Z M, ZHAO S P, NIE S, et al. Modulation of inflammatory response and peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression by atorvastatin in human peripheral blood monocytes[J]. *Chin J Cardiol*, 2004, 32(4): 329-332.
- [19] 徐健, 田文. 炎症与他汀负荷对冠状动脉介入治疗围术期心肌梗死影响的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(9): 813-818.  
XU J, TIAN W. Research progress in impacts of inflammation and statin loading on periprocedural myocardial infarction after percutaneous coronary interventions [J]. *Chin J Arterioscler*, 2019, 27(9): 813-818.
- [20] WANG S, YAO Y, SONG L, et al. ROS-responsive drug-releasing injectable microgels for ameliorating myocardial infarction[J]. *Biomaterials*, 2024, 307: 122534.
- [21] CHEN C, MA J, DUAN S, et al. Mitigation of ischemia/reperfusion injury via selenium nanoparticles: suppression of STAT1 to inhibit cardiomyocyte oxidative stress and inflammation[J]. *Biomaterials*, 2025, 318: 123119.
- [22] STEFFENS S, VAN LINTHOUT S, SLUIJTER J P G, et al. Stimulating pro-reparative immune responses to prevent adverse cardiac remodelling: consensus document from the joint 2019 meeting of the ESC working groups of cellular biology of the heart and myocardial function[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(11): 1850-1862.
- [23] WANG X, GAUR M, MOUNZIH K, et al. Inhibition of galectin-3

- post-infarction impedes progressive fibrosis by regulating inflammatory profibrotic cascades [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(15): 2536-2549.
- [24] WANG N, WANG W, WANG X, et al. Histone lactylation boosts reparative gene activation post-myocardial infarction [J]. *Circ Res*, 2022, 131(11): 893-908.
- [25] XU Y, JIANG K, SU F, et al. A transient wave of Bhlhe41<sup>+</sup> resident macrophages enables remodeling of the developing infarcted myocardium [J]. *Cell Rep*, 2023, 42(10): 113174.
- [26] LIPSCOMB M, WALIS S, MARINELLO M, et al. Resolvin D2-GPR18 signaling on myeloid cells limits plaque necrosis [J]. *bioRxiv*, 2023. DOI: 10.1101/2023.04.03.535493.
- [27] CHIANG N, SAKUMA M, RODRIGUEZ A R, et al. Resolvin T-series reduce neutrophil extracellular traps [J]. *Blood*, 2022, 139(8): 1222-1233.
- [28] HIRAM R. Resolution-promoting autacoids demonstrate promising cardioprotective effects against heart diseases [J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(6): 5179-5197.
- [29] LI M, PAN T, YU J, et al. Butyrate-producing mixed probiotics alleviate MRSA-induced acute lung injury in mice by promoting M2 macrophage polarization [J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2026, 18(1): 541-559.
- [30] GEORGE M J, JASMIN N H, CUMMINGS V T, et al. Selective interleukin-6 trans-signaling blockade is more effective than panantagonism in reperfused myocardial infarction [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2021, 6(5): 431-443.
- [31] SUN M, MAO S, WU C, et al. Piezo1-mediated neurogenic inflammatory cascade exacerbates ventricular remodeling after myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2024, 149(19): 1516-1533.
- [32] PERROTTA S, CARNEVALE L, PERROTTA M, et al. A heart-brain-spleen axis controls cardiac remodeling to hypertensive stress [J]. *Immunity*, 2025, 58(3): 648-665.
- [33] SHE P, GAO B, LI D, et al. The transcriptional repressor HEY2 regulates mitochondrial oxidative respiration to maintain cardiac homeostasis [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 232.
- [34] 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.
- [35] NING Y, HUANG P, CHEN G, et al. Atorvastatin-pretreated mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles promote cardiac repair after myocardial infarction via shifting macrophage polarization by targeting microRNA-139-3p/Stat1 pathway [J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 96.
- [36] WANG J, DU H, XIE W, et al. CAR-macrophage therapy alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Circ Res*, 2024, 135(12): 1161-1174.
- [37] CHEN P, PAN Y, NING X, et al. Targeted heart repair by T $\beta$ 4-loaded cardiac-resident macrophage-derived extracellular vesicles modified with monocyte membranes [J]. *Acta Biomater*, 2023, 169: 372-386.
- [38] LIU Z, CHEN C, ZHANG Y, et al. Legumain in situ engineering promotes efferocytosis of CAR macrophage to treat cardiac fibrosis [J]. *Adv Mater*, 2025, 37(27): e2417831.
- [39] HE Z, CHEN W, HU K, et al. Resolvin D1 delivery to lesional macrophages using antioxidative black Phosphorus nanosheets for atherosclerosis treatment [J]. *Nat Nanotechnol*, 2024, 19(9): 1386-1398.
- [40] SALAVATIAN S, ARDELL S M, HAMMER M, et al. Thoracic spinal cord neuromodulation obtunds dorsal root ganglion afferent neuronal transduction of the ischemic ventricle [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 317(5): H1134-H1141.
- [41] NUNTAPHUM W, PONGKAN W, WONGJAIKAM S, et al. Vagus nerve stimulation exerts cardioprotection against myocardial ischemia/reperfusion injury predominantly through its efferent vagal fibers [J]. *Basic Res Cardiol*, 2018, 113(4): 22.
- [42] ZHANG Q, CAI Q, ZHONG S, et al. Vagus nerve stimulation by focused ultrasound attenuates acute myocardial ischemia/reperfusion injury predominantly through cholinergic anti-inflammatory pathway [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2026, 40(2): 575-587.
- [43] JIA W, SUN J, CAO X, et al. Recovering intestinal redox homeostasis to resolve systemic inflammation for preventing remote myocardial injury by oral fullerenes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, 120(52): e2311673120.
- [44] PRABHU S D, FRANGOIANNIS N G. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: from inflammation to fibrosis [J]. *Circ Res*, 2016, 119(1): 91-112.
- [45] REICHERT K, PEREIRA DO CARMO H R, GALLUCE TORINA A, et al. Atorvastatin improves ventricular remodeling after myocardial infarction by interfering with collagen metabolism [J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0166845.
- [46] BANSAL S S, ISMAHIL M A, GOEL M, et al. Dysfunctional and proinflammatory regulatory T-lymphocytes are essential for adverse cardiac remodeling in ischemic cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 2019, 139(2): 206-221.
- [47] WANG B, LI L, JIN P, et al. Hesperetin protects against inflammatory response and cardiac fibrosis in postmyocardial infarction mice by inhibiting nuclear factor  $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(3): 2255-2260.
- [48] NIE C, ZOU R, PAN S, et al. Hydrogen gas inhalation ameliorates cardiac remodelling and fibrosis by regulating NLRP3 inflammasome in myocardial infarction rats [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(18): 8997-9010.
- [49] CHEN H, FAN L, PENG N, et al. Galunisertib-loaded gelatin methacryloyl hydrogel microneedle patch for cardiac repair after myocardial infarction [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(36): 40491-40500.
- [50] WANG K, SUN Y, ZHU K, et al. Anti-pyroptosis biomimetic nano-platform loading puerarin for myocardial infarction repair: from drug discovery to drug delivery [J]. *Biomaterials*, 2025, 314: 122890.

(此文编辑 许雪梅)