

本文引用: 麦吾浪·阿布都吾甫尔, 李发鹏, 何鹏义. 单细胞分辨率下心肌梗死后巨噬细胞异质性在心室重塑中的作用与干预相关进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2026, 34(6): 570-578. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.06.010.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2026)34-06-0570-09

单细胞分辨率下心肌梗死后巨噬细胞异质性在心室重塑中的作用与干预相关进展

麦吾浪·阿布都吾甫尔, 李发鹏, 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 830011

[摘要] 心肌梗死(MI)后的心室重塑是心血管疾病中的重要病理过程, 巨噬细胞在其中起着关键作用。单细胞与空间转录组学技术揭示了巨噬细胞的异质性、来源及时空动态变化。不同亚群在炎症期、修复期及纤维化期呈现功能转变: $Ly6C^{hi}/CCR2^{+}$ 促炎巨噬细胞主导早期炎症反应, $TREM2^{hi}$ 修复型促进炎症消退与瘢痕成熟, $BHLHE41^{+}$ 亚群抑制胶原沉积, 脾源性 $CD169^{+}TIM4^{+}$ 巨噬细胞维持免疫稳态。文章综述巨噬细胞亚群在心室重塑中的分布、功能及互作网络, 探讨其对心肌修复与纤维化的调控作用, 并提出精准干预策略, 为防治提供新靶点。

[关键词] 单细胞分辨率; 巨噬细胞异质性; 心肌梗死; 心室重塑; 精准干预

[中图分类号] R541

[文献标识码] A

The role of macrophage heterogeneity in ventricular remodeling after myocardial infarction at single-cell resolution and related intervention progress

MAIWULANG Abuduwufuer, LI Fapeng, HE Pengyi

Department of Cardiovascular Medicine, the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China

[ABSTRACT] Ventricular remodeling after myocardial infarction (MI) is a critical pathological process in cardiovascular diseases, in which macrophages serve as essential regulators. Advances in single-cell and spatial transcriptomic technologies have revealed the heterogeneity, origins, and spatiotemporal dynamics of cardiac macrophages following injury. Distinct macrophage subsets exhibit stage-specific functional switching during inflammation, tissue repair, and fibrosis: $Ly6C^{hi}/CCR2^{+}$ pro-inflammatory macrophages dominate the early inflammatory response; $TREM2^{hi}$ reparative macrophages facilitate inflammation resolution and scar maturation; $BHLHE41^{+}$ macrophages restrict excessive collagen deposition; and spleen-derived $CD169^{+}TIM4^{+}$ macrophages help maintain local cardiac immune homeostasis. This review summarizes the distribution, functional roles, and interaction networks of these macrophage populations during ventricular remodeling, elaborates their regulatory effects on myocardial repair and fibrotic progression, and proposes precision intervention strategies that may offer new therapeutic targets for post-MI remodeling.

[KEY WORDS] single-cell resolution; macrophage heterogeneity; myocardial infarction; ventricular remodeling; precise intervention

心肌梗死(myocardial infarction, MI)后, 巨噬细胞的异质性在心室重塑中起核心作用。传统分类(M1/M2)未能完全反映其复杂性, 单细胞技术揭示其动态变化及功能多样性^[1-2]。例如, $TREM2^{hi}$ 巨噬细胞在亚急性期促进修复, 而其他亚群可能加剧炎

症和纤维化^[3]。通过单细胞转录组分析, 研究者识别出多个巨噬细胞亚群及其在心脏修复中的功能特征^[4](图1)。深入理解巨噬细胞异质性有助于开发精准干预策略, 靶向调控特定亚群以改善心脏功能并减轻重塑, 为MI治疗提供新方向^[5]。

[收稿日期] 2025-09-12

[修回日期] 2025-12-10

[基金项目] 新疆维吾尔自治区人才培养计划(2023TSYCL0037)

[作者简介] 麦吾浪·阿布都吾甫尔, 研究方向为心肌梗死后心室重塑, E-mail: 1821420584@njucm.edu.cn。通信作者何鹏义, 博士, 副教授, 博士研究生导师, 研究方向为急性心肌梗死的基础与临床, E-mail: 813058823@qq.com。

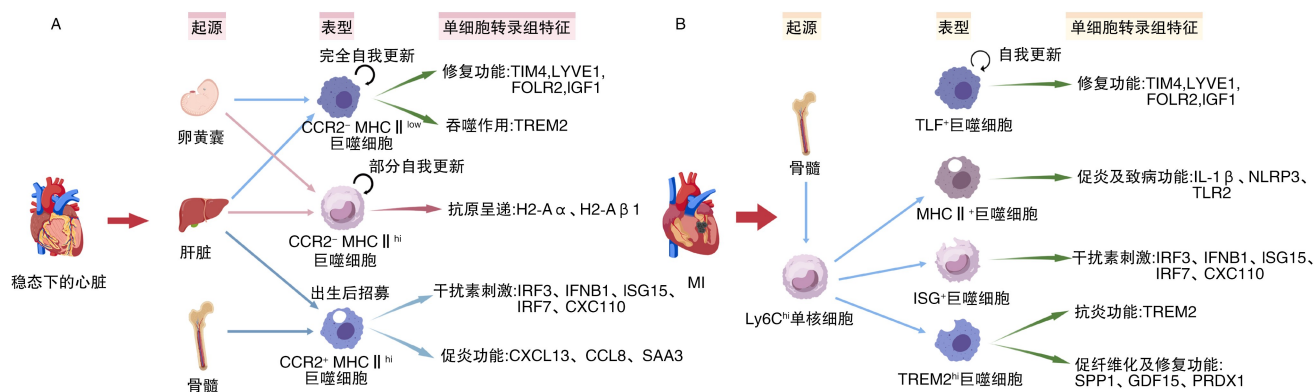


图 1. 心肌梗死后巨噬细胞的多器官来源及其分化路径谱系图

本图由 BioGDP.com 生物医学图示平台绘制^[6]。CCR2: C-C 基序趋化因子受体 2 (C-C motif chemokine receptor 2); MHC II: 主要组织相容性复合体 II 类分子 (major histocompatibility complex class II); TIM4: T 细胞免疫球蛋白和黏蛋白结构域 4 (T-cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 4); LYVE1: 淋巴管内皮透明质酸受体 1 (lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1); FOLR2: 叶酸受体 β (folate receptor beta); IGF1: 胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1); TREM2: 髓系细胞触发受体 2 (triggering receptor expressed on myeloid cells 2); H2-A α : 小鼠 MHC II 类分子 IA α 链 (histocompatibility class II antigen A alpha); IRF3: 干扰素调节因子 3 (interferon regulatory factor 3); IFN β 1: 干扰素 β 1 (interferon beta 1); ISG15: 干扰素刺激基因 15 (interferon-stimulated gene 15); CXCL13: C-X-C 基序趋化因子配体 13 (C-X-C motif chemokine ligand 13); CCL8: C-C 基序趋化因子配体 8 (C-C motif chemokine ligand 8); SAA3: 血清淀粉样蛋白 A3 (serum amyloid A3); IL-1 β : 白细胞介素 1 β (interleukin 1 β); NLRP3: NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3); TLR2: Toll 样受体 2 (Toll-like receptor 2); SPP1: 分泌型磷蛋白 1 (secreted phosphoprotein 1); GDF15: 生长分化因子 15 (growth differentiation factor 15); PRDX1: 过氧化物酶 1 (peroxiredoxin 1)。

Figure 1. Multi-organ origins and differentiation trajectories of macrophages after myocardial infarction

1 单细胞技术解析巨噬细胞异质性的方法论进展

1.1 单细胞 RNA 测序技术在心脏免疫研究中的应用

单细胞 RNA 测序 (single-cell RNA sequencing, scRNA-seq) 技术近年来在心脏免疫研究中广泛应用,特别是 10x Genomics 和 Smart-seq2 两个技术平台^[7]。10x Genomics 以高通量和灵敏度著称,适合大型样本的心脏组织分析,但在低丰度转录本检测上可能不如 Smart-seq2。后者在低丰度 RNA 检测和全长 cDNA 捕获上表现优异,适合复杂组织中稀有细胞类型的研究^[8]。心脏组织的单细胞解离面临细胞黏附性和损伤等挑战,优化酶消化方案是关键,通过调整消化时间和酶浓度可以提高细胞回收率和存活率。

此外,表面蛋白测序 (cellular indexing of transcriptomes and epitopes by sequencing, CITE-seq) 和染色质可及性测序 (assay for transposase-accessible chromatin with high-throughput sequencing, ATAC-seq) 等新的多组学整合方法也开始应用于心脏免疫研究^[9]。CITE-seq 结合了蛋白质标记和转录组数据,帮助研究人员获取细胞表面标记和基因表达信息,ATAC-seq 则分析基因组开放状态,提供细胞基因调

控的额外信息^[9]。这些方法拓展了对心脏巨噬细胞异质性及功能动态的理解,为精准干预提供了新的可能。

1.2 巨噬细胞亚群鉴定的生物信息学流程

在巨噬细胞亚群鉴定中,生物信息学流程至关重要,聚类分析算法是核心,常用的有 Seurat 和 SCANPY^[10]。Seurat 因其强大的数据处理和可视化功能而广泛应用,支持多种聚类方法;而 SCANPY 则以高效计算性能适合大规模数据集。两者各有优劣,选择合适算法对识别巨噬细胞亚群至关重要^[11]。

在巨噬细胞特异性标记基因筛选方面,研究者依赖于转录组数据中表达显著高于其他细胞类型的基因,并通过文献回顾和生物信息学分析确认其生物学意义^[12]。伪时序分析则是动态演变研究的重要工具,揭示巨噬细胞在不同状态下的转变过程^[13]。这些生物信息学工具为巨噬细胞异质性研究提供了系统分析框架。

1.3 空间转录组学对异质性的时空解析

空间转录组学是一项新兴技术,能够高分辨率解析组织切片中的细胞时空异质性^[1]。在心脏研究中,10X Genomics Visium 空间基因表达平台和多重错误校正荧光原位杂交技术 (multiplexed error-robust fluorescence in situ hybridization, MERFISH) 被

广泛应用^[14]。Visium 用于全基因组转录组分析,结合空间信息揭示细胞类型分布特征,而 MERFISH 则通过荧光原位杂交技术实现多个 RNA 分子的高通量检测,获取单细胞水平的空间相互作用信息^[14]。

Ryabov 等^[15]的研究表明,巨噬细胞在梗死区、交界区和远端的空间分布特征存在显著差异。在梗死区,巨噬细胞主要呈现促炎特征,而在交界区和远端则更多表现为免疫调节表型。这种差异与局部微环境变化密切相关,反映了巨噬细胞对心脏损伤的动态反应^[13]。同时,通过细胞互作分析(如 CellPhoneDB),研究者揭示巨噬细胞与成纤维细胞、内皮细胞等的相互作用,进一步理解心脏微环境的调控网络,为 MI 后的治疗策略提供理论基础和实践指导^[16]。

2 MI 后巨噬细胞亚群的动态演变规律

2.1 急性期(1~3 天)的亚群特征

在 MI 急性期,大量损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)及坏死心肌细胞释放的炎症介质激活内皮细胞与心脏驻留巨噬细胞,诱导趋化因子 C-C 基序趋化因子配体 2 (C-C

motif chemokine ligand 2, CCL2)、C-X-C 基序趋化因子配体 2 (C-X-C motif chemokine ligand 2, CXCL2) 等大量表达,进而驱动源自骨髓与脾脏的 CCR2⁺ Ly6C^{hi} 单核细胞快速向梗死区域迁移与聚集(图 2)。单细胞转录组分析表明,该阶段巨噬细胞群体以 Ly6C^{hi}、CCR2⁺ 表型为主,并伴随促炎及基质降解相关基因,如白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 和基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 等显著高表达^[16]。此类 Ly6C^{hi} 促炎型巨噬细胞通过激活 NLRP3 炎症小体,促使 IL-1 β 与 IL-6 的释放,并与中性粒细胞协同作用,增强活性氧(reactive oxygen species, ROS)及蛋白酶的生成,从而加剧细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的降解与毛细血管网络结构的破坏,导致梗死核心区进一步扩展。该过程不仅加剧局部炎症反应,亦通过远距离信号分子(如 TNF- α 、IL-6)诱导成纤维细胞活化,为后续纤维化进程奠定基础。与此同时,原本维持组织稳态的 TIM4⁺ LYVE1⁺ 驻留型巨噬细胞数量显著减少,表明急性期发生的“促炎单核细胞主导”现象构成巨噬细胞群体重塑的起始关键^[17]。

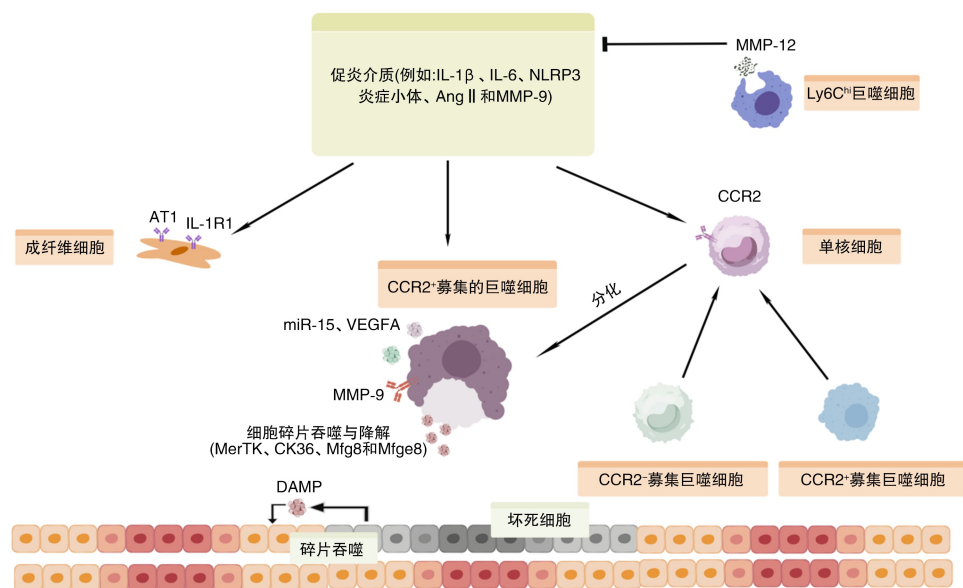


图 2. 急性心肌梗死后巨噬细胞的募集、分化及促炎反应机制^[6]

本图由 BioGDP.com 生物医学图示平台绘制^[6]。AT1:血管紧张素 II 1 型受体(angiotensin II type 1 receptor);IL-1R1:白细胞介素 1 受体 1 型(interleukin-1 receptor type 1);VEGFA:血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A);Ang II:血管紧张素 II (angiotensin II)。

Figure 2. Macrophage recruitment, phenotypic transitions, and pro-inflammatory activation following acute myocardial infarction

2.2 亚急性期(4~7天)的表型转换

在 MI 亚急性期,巨噬细胞表型转换尤为关键。Rizzo 等^[16]通过伪时间轨迹分析揭示其连续演变路径为: Ly6C^{hi} 单核细胞→MHC II^{hi} 过渡态巨噬细胞→TREM2^{hi}SPP1^{hi}→TREM2^{hi}GDF15^{hi}。其中, TREM2^{hi}SPP1^{hi} 亚群在 MI 后 3~5 天丰度达到峰值,而 TREM2^{hi}GDF15^{hi} 亚群则在 5~7 天达到峰值。在此阶段, MHC II^{hi} 过渡态巨噬细胞一方面仍表达部分促炎基因(如 IL-1 β),另一方面开始上调修复相关因子如 IL-10、MMP-14,从而在炎症向修复转变过程中发挥关键调控作用。随后出现的 TREM2^{hi}SPP1^{hi} 与 TREM2^{hi}GDF15^{hi} 亚群进一步强化了凋亡细胞清除、脂质代谢调控及 ECM 重塑功能。其机制涉及髓系细胞触发受体 2(triggering receptor expressed on myeloid cell 2, TREM2)-DNAX 活化蛋白 12(DNAX-activation protein 12, DAP12)信号轴、CD36 介导的脂质摄取,以及与脂滴相关的代谢重编程,从而缓解脂毒性应激并促进组织修复进程^[18]。与此同时, Xu 等^[13]报道在“发育性梗死区域”内出现一过性 BHLHE41⁺单核细胞来源的巨噬细胞亚群,该群体于第 7 天达到峰值,并与肌成纤维细胞及新生血管

结构发生共定位,提示其在抑制过度纤维化及重塑梗死边缘区结构中可能发挥特异性作用。

2.3 慢性期(>7天)的稳态重建

在慢性期,梗死中心区逐渐由成熟瘢痕组织替代,巨噬细胞谱系也进入相对稳定状态。如图 3 所示,此时局部以 Ly6C^{low}CD206⁺修复型巨噬细胞及部分 TREM2^{hi}GDF15^{hi} 亚群为主,它们通过持续分泌转化生长因子 β (transforming growth factor-beta, TGF- β)、半乳糖凝集素 3(galectin-3, Gal-3)等因子维持瘢痕胶原架构与血管网络稳定,但若这一程序过度或失衡,则可能推动向“病理性重塑”倾斜^[19-20]。近期研究还提示,脾脏 CD169⁺TIM4⁺边缘带巨噬细胞在 MI 后以 Ly6C^{low}形式进入循环并迁移至心脏,对炎症解析与后期重塑具有系统性影响^[21]。Ismahil 等^[21]通过脾切除和选择性耗竭边缘带金属嗜性巨噬细胞(marginal metallophilic macrophage, MMM)证实,缺失这一亚群会导致瘢痕不均匀、心室扩张和长期功能恶化,而通过肝 X 受体 α (liver X receptor α , LXR α)激动剂扩增 MMM 则可明显改善重塑,这从系统免疫层面补全了心脏局部与外周免疫器官之间的动态联系。

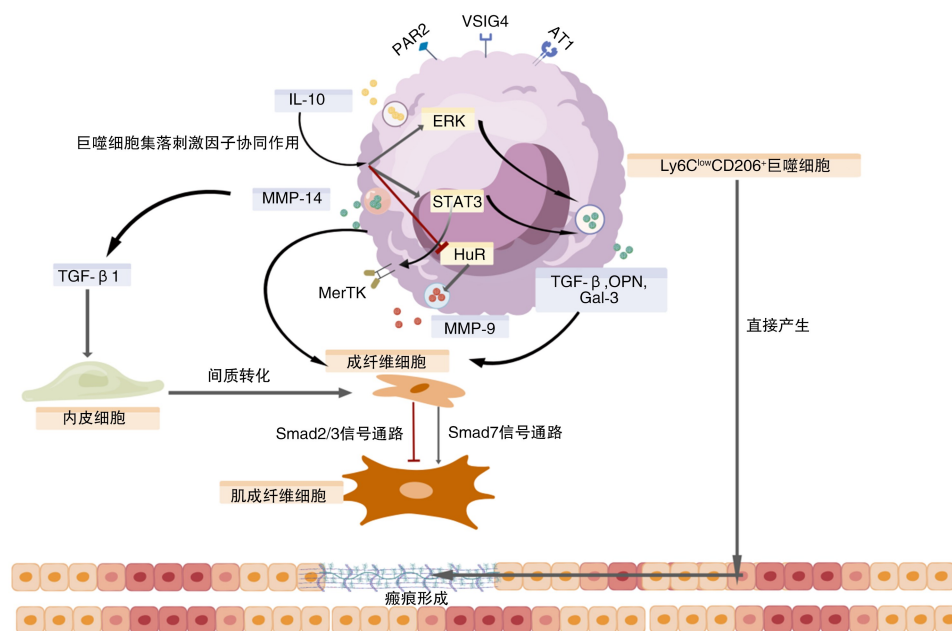


图 3. 心肌梗死修复期巨噬细胞的代谢重编程、信号网络及纤维化调控机制

本图由 BioGDP.com 生物医学图示平台绘制^[6]。ERK:细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase);STAT3:信号转导与转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3);OPN:骨桥蛋白(osteopontin);PAR2:蛋白酶激活受体 2(protease-activated receptor 2);VSIG4:含 V-set 和免疫球蛋白结构域蛋白 4(V-set and immunoglobulin domain-containing protein 4);AT1:血管紧张素 II 1 型受体(angiotensin II type 1 receptor)。

Figure 3. Metabolic reprogramming and signaling circuits governing macrophage-mediated regulation of fibrosis during post-infarction repair

3 关键巨噬细胞亚群的功能机制

3.1 促炎亚群加重损伤的分子途径

Ly6C^{hi}/CCR2⁺单核细胞来源巨噬细胞是急性期的主导亚群。它们通过模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)识别DAMP激活核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)与干扰素调节因子(interferon regulatory factor, IRF)通路,上调IL-1 β 、TNF、CCL2、CXCL2等炎症基因,并通过NLRP3炎症小体促进IL-1 β 成熟释放,驱动中性粒细胞募集与中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular trap, NET)形成,从而放大局部组织损伤^[16]。在基质重塑层面,促炎巨噬细胞大量分泌MMP-9、MMP-12等基质金属蛋白酶,引发胶原和基底膜断裂,使梗死区从“可逆损伤”快速滑向“不可逆坏死”。这类巨噬细胞产生的IL-1 β 与TNF- α 还能直接作用于成纤维细胞,增强其增殖和早期活化,同时抑制修复性巨噬细胞表型的形成,形成一种“促炎-促纤维化的前置地形”^[16]。C-C基序趋化因子受体2(C-C motif chemokine receptor 2, CCR2)阻断实验显示,耗竭这一路径可减轻早期结构破坏,并改善后续心室重塑,证明其对心室重塑的因果性影响^[22]。

3.2 修复性亚群的保护作用

多个空间转录组和单细胞研究识别出以TREM2为核心标志的修复性巨噬细胞群体,这些细胞常伴随分泌型磷蛋白1(secreted phosphoprotein 1, SPP1)、生长分化因子15(growth differentiation factor 15, GDF15)、脂肪酸结合蛋白5(fatty acid-binding protein 5, FABP5)和组织蛋白酶D(cathepsin D, CTSD)等基因上调,表现出强烈的脂质代谢和吞噬表型^[23]。在机制层面,TREM2通过DAPI2介导的下游信号促进巨噬细胞向“高吞噬-高脂处理-低炎症”的表型转变,增强胞葬作用,清除坏死心肌细胞和凋亡免疫细胞,从而终止持续的炎症瀑布。Gong等^[19]构建的巨噬细胞特异性TREM2敲除小鼠显示,TREM2缺失会导致MI后心功能恶化、心室扩张加重及修复相关基因表达下调,而外源性激活TREM2则可通过调控线粒体NAD⁺转运体溶质载体家族25成员53(solute carrier family 25 member 53, SLC25A53)重编程能量代谢,从而改善修复质量。TREM2^{hi}SPP1^{hi}亚群在时间上多位于炎症向修复过渡期,其SPP1通过与成纤维细胞表面的整合素结合,参与胶原架构调整和瘢痕稳定;而更晚出现的TREM2^{hi}GDF15^{hi}亚群则通过GDF15等因子调节细

胞应激反应和代谢重塑,两者共同完成从“炎症解析”到“瘢痕成熟”的过渡。

3.3 纤维化调控亚群的双重角色

在纤维化层面,TREM2^{hi}/SPP1^{hi}巨噬细胞既能促进ECM重塑,又具有推动纤维化进展的潜质。相关研究指出,这类巨噬细胞可通过分泌TGF- β 、SPP1、血小板源性生长因子B链(platelet-derived growth factor subunit B, PDGF-B)等因子与肌成纤维细胞形成紧密配对,促进其增殖、迁移和胶原合成,这一“促纤维化程序”在肝纤维化、肺纤维化及MI后重塑中均有报道。与之相对,Xu等^[13]和后续综述总结的BHLHE41⁺巨噬细胞则发挥明显的抗纤维化保护作用:在MI后第7天短暂出现于“梗死进展区”,选择性耗竭该亚群会导致 α 平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)上调、胶原沉积显著增加及瘢痕向远端扩展,而保留或扩增该亚群则可限制肌成纤维细胞过度活化,减轻心室扩张。由此可见,MI后的纤维化并非由单一TREM2^{hi}SPP1^{hi}“促纤维化巨噬细胞”驱动,而是促纤维化(TREM2^{hi}/SPP1^{hi}/PDGF⁺)与抗纤维化(BHLHE41⁺)亚群之间的动态平衡,倾向哪一方,将直接决定瘢痕的质量与心室重塑的走向。

3.4 巨噬细胞亚群之间的相互作用

从免疫-重塑互作角度看,巨噬细胞亚群之间既存在协同,也存在明显的竞争与制约。促炎型Ly6C^{hi}亚群通过IL-1 β 、TNF- α ,不仅驱动中性粒细胞持续浸润,维持局部炎症反应,还可抑制TREM2^{hi}修复型巨噬细胞程序的启动与建立,有效延长炎症阶段;反之,TREM2^{hi}修复型亚群分泌的IL-10、TGF- β 等抗炎因子,又可反向抑制促炎基因表达,进而促进炎症消退与组织修复,这种“互相牵制”的反馈环路在多组学网络分析中得到印证。除炎症与修复平衡外,巨噬细胞亚群还通过功能竞争调控心肌纤维化与心室重塑进程:TREM2^{hi}SPP1^{hi}促纤维化亚群与BHLHE41⁺抗纤维化亚群可在瘢痕边缘区竞争相同的组织空间及成纤维细胞作用靶点,其中前者依托SPP1-整合素、TGF- β -TGF β R信号轴促进ECM合成,后者则通过抑制肌成纤维细胞活化阻断胶原过度沉积发挥抗纤维化作用,二者对同一靶细胞的截然相反的调控效应,本质上形成了对心室重塑结局的功能竞争。除此局部亚群互作外,脾脏来源的CD169⁺TIM4⁺MMM通过调节进入心脏的Ly6C^{low}与Ly6C^{hi}单核细胞比例,间接塑造了局部促炎与修复型巨噬细胞的亚群结构与功能稳态;相关研究还提

示,缺乏 MMM 时,促炎谱系在梗死区占比上升,修复相关信号通路受损,最终打破免疫平衡,诱导不良心室重塑的发生发展。

4 巨噬细胞异质性的调控网络

4.1 上游信号与谱系决定:从骨髓/脾脏到心肌

MI 后激活的交感神经、肾素-血管紧张素-醛固酮系统以及 DAMP 共同驱动骨髓粒-单系产生和脾脏储备单核细胞动员。CCR2-CCL2 轴偏向招募 Ly6C^{hi} 单核细胞,而 CX3CR1 相关信号更利于 Ly6C^{low} 细胞参与稳态维持。脾脏 CD169⁺ TIM4⁺ MMM 既是 MI 后进入心脏的 Ly6C^{low} 巨噬细胞重要来源,也是塑造局部免疫稳态的“上游阀门”^[21]。

4.2 转录因子与代谢程序:决定“促炎-修复-纤维化”的开关

在转录调控与代谢层面,NF- κ B、干扰素调节因子 5(interferon regulatory factor 5,IRF5)等转录因子倾向于促进炎症相关程序,而信号转导与转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3,STAT3)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma,PPAR γ)及核受体亚家族 4A 成员 1(nuclear receptor subfamily 4 group A member 1,NR4A1)等则支持修复性或抗炎性程序,BHLHE41 与抗纤维化表型密切相关^[17]。TREM2 作为一种代谢感应受体,通过调节线粒体功能及脂质代谢过程,促使巨噬细胞由“高糖酵解、强炎症”状态向“高氧化磷酸化、强吞噬与组织修复”表型转变。该受体在线粒体转运蛋白 SLC25A53 调控中的作用已在动物实验中得到验证^[24]。结合 MI 模型研究,TREM2 信号通路可增强线粒体氧化磷酸化能力并改善能量稳态,与训练免疫所驱动的糖酵解程序形成功能性拮抗,从而引导巨噬细胞从炎症表型向修复性吞噬表型转化。因此,不同巨噬细胞亚群本质上是转录因子、代谢途径及表观遗传程序的组合表达结果,构成一个高度可塑的“程序库”。该程序库的激活顺序与强度最终决定了炎症能否及时消退、瘢痕是否过度形成,以及心室重塑趋向良性还是恶性发展^[25]。

4.3 组织微环境与空间分布:缺血梯度、ECM 刚度与细胞邻域

缺血与再灌注损伤所诱导的氧浓度梯度变化、乳酸蓄积、脂质沉积以及 ECM 刚度改变,共同构成了调控巨噬细胞空间分布的关键微环境要素^[26]。

TREM2^{hi} 巨噬细胞亚群主要富集于脂质及坏死细胞聚集的梗死核心区域;而 BHLHE41⁺巨噬细胞及部分驻留样巨噬细胞则集中分布于“发展中的梗死区”及纤维瘢痕边缘区域,与肌成纤维细胞及血管细胞形成特定的空间邻域结构^[18]。多组学分析与配体-受体互作研究进一步揭示,TREM2^{hi}SPP1^{hi} 巨噬细胞通过 SPP1-整合素 α V/整合素 β 1 亚基(integrin subunit alpha V/integrin subunit beta 1,ITGAV/ITGB1)及 TGF- β -TGF β R 信号轴与成纤维细胞发生显著相互作用;BHLHE41⁺巨噬细胞则倾向于通过 CX3CL1-CX3CR1 通路及抗炎因子与心肌细胞和内皮细胞进行通讯;脾脏来源的单核细胞与心脏固有巨噬细胞之间则存在 CCL2/CCL7-CCR2、CXCL12-CXCR4 等趋化因子轴,介导脾脏与心脏之间的免疫细胞迁移与互作^[18,26]。

4.4 协同与竞争构成的“重构决策网络”

综合来看,可以将 MI 后巨噬细胞网络理解为一个“重构决策网络”。若 CCR2-Ly6C^{hi}-NLRP3 信号轴长期占据主导地位,持续激活促炎及促纤维化程序,则更易诱发不良心室重塑;反之,若 TREM2 介导的修复程序、BHLHE41⁺抗纤维化巨噬细胞亚群及 MMM-LXR α 轴在适宜时相得到强化,炎症反应可被及时消解,瘢痕组织趋于均匀稳定;上述两类机制即促炎/促纤维化与修复/抗纤维化力量,在时间与空间维度上的动态博弈与协同调控,最终决定了 MI 后心脏是朝向代偿性重塑抑或进展为心力衰竭^[17]。

5 基于异质性的精准干预策略

5.1 依据亚群来源与功能的定向调节策略

5.1.1 抑制 CCR2⁺Ly6C^{hi} 促炎单核细胞募集

小鼠 MI 模型的单细胞转录组分析显示,在梗死后第 3~5 天,Ly6C^{hi}/CCR2⁺促炎型巨噬细胞呈现显著富集,并高表达 IL-1 β 、干扰素刺激基因 15(interferon-stimulated gene 15,ISG15)、MMP-9 等与炎症反应及 ECM 降解相关的基因^[16,27]。进一步通过抗 CCR2 单克隆抗体进行干预,可几乎完全清除 MHCII⁺IL-1 β ⁺及 ISG15^{hi} 等单核细胞来源的促炎亚群,同时显著降低梗死区域内 MMP-9 的表达水平,表明 CCR2 信号轴在急性炎症放大及 ECM 破坏过程中发挥关键作用^[28-29]。上述结果支持通过阻断 CCL2/CCR2 通路以抑制 Ly6C^{hi} 促炎单核细胞募集的干预策略,可能有效缓解 MI 早期过度炎症反应及组织损伤^[30]。

5.1.2 促进 TREM2^{hi} 修复相关巨噬细胞的分化与功能 Rizzo 等^[16]研究者通过构建小鼠 MI 模型的心肌单细胞转录组图谱发现, TREM2^{hi}SPP1^{hi} 与 TREM2^{hi}GDF15^{hi} 两个巨噬细胞亚群在 MI 后第 3 ~ 7 天呈现阶段性富集, 并显著参与“泡沫细胞分化调控”及“胆固醇外流正向调控”等脂质代谢与组织重塑相关信号通路。免疫荧光染色结果进一步证实, TREM2^{hi} 巨噬细胞主要定位于梗死核心区域, 且其来源以 CCR2⁺单核细胞为主^[16]。基于上述发现, 可推断出一条潜在的治疗干预路径: 在炎症反应得到初步调控之后, 通过调节 TREM2 信号通路或脂质代谢相关通路, 以促进 TREM2^{hi} 修复型巨噬细胞的分化与功能活化, 可能有助于增强 ECM 的有序重塑及梗死瘢痕的结构稳定性。值得注意的是, 已有研究报道在肥胖及相关代谢性疾病模型中, TREM2 激活可改善巨噬细胞表型, 为该策略在 MI 治疗领域的拓展提供了临床前实验依据^[31]。

5.1.3 保持或扩大 BHLHE41⁺ 抗纤维化巨噬细胞亚群 Xu 等^[13]通过整合 scRNA-seq、空间转录组学及谱系追踪技术, 发现一类源自单核细胞的 BHLHE41⁺巨噬细胞亚群短暂出现于“发育性梗死区域”, 并在 MI 后第 7 天数量达到峰值。体内功能实验结果显示, 特异性清除该细胞亚群可显著上调 α -SMA 表达水平、促进胶原沉积及瘢痕区域扩展, 同时伴随心室扩张与心功能减退; 相反, 维持或增强 BHLHE41⁺巨噬细胞的存在则有效抑制纤维化过度进展^[13, 32]。上述结果表

明, BHLHE41⁺巨噬细胞并非传统促纤维化表型, 而可能作为一种“抗纤维化调控阀”发挥作用^[32]。因此, 针对“发育性梗死区域”这一特定时间窗口, 维持 BHLHE41⁺巨噬细胞的数量与功能, 可能为抑制过度瘢痕形成提供新的干预策略。

5.1.4 激活脾脏 CD169⁺TIM4⁺ 巨噬细胞的免疫稳态功能 Ismahil 等^[21]学者通过 MI 小鼠模型研究发现, 脾脏边缘区 CD169⁺TIM4⁺MMM 在 MI 后迅速被动员并迁移至心肌损伤区域。耗竭 MMM 或实施脾切除的小鼠模型表现出瘢痕边界形态不规则、肌成纤维细胞过度活化及心室重塑显著恶化; 而通过使用 LXR α 激动剂扩增 MMM 则显著改善了后期心室重塑及心脏功能^[21]。更为重要的是, 在急性 ST 段抬高型心肌梗死患者的外周血中同样检测到 CD169⁺TIM4⁺巨噬细胞比例升高, 提示“脾脏-心脏免疫轴”在人类中可能具有一定保守性^[21]。因此, 以 LXR α 为代表的代谢核受体信号通路, 有望被纳入“在系统水平上调控巨噬细胞谱系与功能”的治疗策略范畴。

5.2 针对关键信号通路的阶段性精准调控 基于前述单细胞转录组富集分析及动物实验研究结果, 可将不同巨噬细胞亚群所主导的核心信号通路与其在疾病进程中的阶段性功能及潜在干预靶点进行系统性关联。表 1 归纳了当前实验证据较为充分的代表性亚群, 并依据“实验依据-信号通路-生物学功能-干预策略”的逻辑框架展开梳理。

表 1. 心肌梗死后关键巨噬细胞亚群、实验数据证据及其潜在精准干预靶点总结
Table 1. Key macrophage subsets after myocardial infarction, experimental evidence, and emerging precision therapeutic targets

巨噬细胞亚群	关键实验数据	主导信号通路	病理阶段作用	可干预策略
Ly6C ^{hi} /CCR2 ⁺ 促炎亚群	MI 后第 3 ~ 5 天占比上升; CCR2 阻断可显著减少 IL-1 β ⁺ 亚群	CCR2-CCR2 募集轴; NF- κ B-NLRP3 炎症小体/IL-1 β 炎症通路	急性期放大炎症	CCR2 阻断、NLRP3 抑制剂
TREM2 ^{hi} SPP1 ^{hi} / TREM2 ^{hi} GDF15 ^{hi}	MI 后第 3 ~ 7 天分阶段富集; 与 ECM 重塑基因共表达	TREM2-DAP12 信号轴, CD36 介导的脂质摄取/脂质处理通路	修复期促进 ECM 重塑	TREM2 激动剂、代谢调节剂
BHLHE41 ⁺ 抗纤维化亚群	第 7 天达到峰值; 耗竭 $\rightarrow$ 胶原沉积 $\uparrow$, α -SMA $\uparrow$	BHLHE41 ⁺ 调控通路; Notch 相关信号通路	限制纤维化扩张	增强 BHLHE41 ⁺ 分化信号
CD169 ⁺ TIM4 ⁺ MMM (脾)	耗竭或脾切除 $\rightarrow$ 瘢痕不均; LXR α 激活 $\rightarrow$ 重塑改善	LXR α 为代表的代谢核受体信号通路; 吞噬通路	限制免疫过度、促进稳态	LXR α 激动剂

5.3 动态窗口干预: 从“时间-亚群-功能”到“何时干预谁” 从时间维度分析, Ly6C^{hi}/CCR2⁺促炎型巨噬细胞在 MI 后第 1 ~ 3 天迅速聚集, 是驱动急性炎症级

联反应及 ECM 降解的关键因素; TREM2^{hi}SPP1^{hi} 与 TREM2^{hi}GDF15^{hi} 修复相关亚群分别于第 3 ~ 7 天阶段性达到峰值, 与 ECM 重塑及代谢调控密切相关^[16-17]; BHLHE41⁺抗纤维化亚群约在第 7 天短暂

出现,对抑制瘢痕组织扩展具有重要作用;而 MMM 则贯穿于早期免疫调节及后期组织重塑全过程^[13]。上述时序-细胞亚群-功能关联数据,为构建“急性期优先抑制 CCR2 信号轴、亚急性期促进 TREM2^{hi} 修复型巨噬细胞分化、纤维化早期保护 BHLHE41⁺ 亚群、全程维持 MMM 稳态功能”的动态干预策略提供了实证依据。

6 临床转化挑战与展望

6.1 技术瓶颈

在人类心脏巨噬细胞的单细胞研究中,样本获取面临严峻的伦理和操作挑战。伦理审查需协调患者知情同意的获取与样本使用规范的遵守。操作层面则需克服患者健康状况、手术风险以及样本保存条件等多重限制,例如梗死区组织需在离体 30 min 内速冻^[33]。此外,单细胞数据的批次效应矫正同样关键。现有算法(如基于深度学习的 SCALEX)虽能整合多平台数据,但仍需解决批次效应在不同细胞类型中的表现存在差异的问题^[34]。动态监测技术的临床转化挑战尤为突出。尽管纳米探针(如 CD206 靶向型)可在动物模型中追踪 M2 型巨噬细胞迁移,但其临床检测灵敏度不足,只能检测数量超过 10⁴ 的细胞群体,且无法实时监测表型转换过程,如 M1 型向修复型转变^[1]。

6.2 临床前模型优化

人源化小鼠模型通过基因编辑技术实现精准的疾病模型构建,例如载脂蛋白 E 缺失 (apolipoprotein E knockout, ApoE^{-/-}) 联合人白细胞介素 1 β (human interleukin-1 β , hIL-1 β) 双基因编辑鼠可重现人类动脉粥样硬化斑块中巨噬细胞的浸润特征。此外,移植 CD34⁺ 造血干细胞构建的免疫人源化模型,能显著提升对治疗响应的预测能力,临床前数据显示靶向 CCR2 治疗的疗效提高 35%^[35]。在大型动物模型方面,研究人员在猪 MI 模型中通过单细胞测序发现, TREM2^{hi} 巨噬细胞的比例与心功能恢复呈强正相关 ($r=0.72, P<0.01$), 为靶点验证提供了新的依据^[1]。同时,类器官平台取得了突破性进展。具体表现为建立了 3D 心脏类器官系统,该系统由人 iPSC 衍生的类器官,包含血管内皮细胞与巨噬细胞,成功模拟了梗死微环境,已被用于筛选抗纤维化药物,如 TGF- β 抑制剂可使胶原沉积降低 40%^[36]。

6.3 精准医学前景

基于巨噬细胞生物标志物的患者分层治疗体

系正在形成。Gal-3⁺ 高表达患者 (超过 60%) 提示 M1 型极化主导的纤维化,适合使用骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 拮抗剂与 IL-1 β 联合治疗。TREM2^{hi} 富集患者 (超过 40%) 标志着修复型巨噬细胞激活,可选用 PPAR γ 激动剂^[1]。个体化治疗反应预测模型结合 scRNA-seq 与临床数据,能预测 TREM2 激动剂的响应率 ($AUC=0.89$)^[37]。适应性临床试验设计通过实时数据调整治疗方案,监测巨噬细胞标志物 (CCR2⁺/CD206⁺ 比值),实现精准闭环治疗^[1]。

7 结论

随着单细胞技术的发展,巨噬细胞在 MI 后心室重塑中的异质性研究揭示了其复杂生物学特征。本文系统总结了研究进展,指出多个功能特异的巨噬细胞亚群及其动态演变,突破了传统 M1/M2 分类,为理解心室重塑的免疫调控提供新视角。尽管前景广阔,临床转化仍面临技术和方法学障碍,如样本可及性、模型可靠性和个体化治疗等问题。未来研究应聚焦人类样本获取、优化模型和发展个性化治疗方案,以推动单细胞技术在心脏病及其他疾病免疫调节的应用。总体来看,巨噬细胞异质性研究为心室重塑的免疫机制提供了新视角,未来有望实现精准心脏修复策略。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] PEET C, IVETIC A, BROMAGE D I, et al. Cardiac monocytes and macrophages after myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(6): 1101-1112.
- [3] ZHANG Y, LIU Y, LUO S, et al. An adoptive cell therapy with TREM2-overexpressing macrophages mitigates the transition from acute kidney injury to chronic kidney disease[J]. *Clin Transl Med*, 2025, 15(3): e70252.
- [4] JIANG Y, YU W, HU T, et al. Unveiling macrophage diversity in myocardial ischemia-reperfusion injury: identification of a distinct lipid-associated macrophage subset[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1335333.
- [5] MABATHA K C, LETUKA P, AREMU O, et al. Macrophages of the heart: homeostasis and disease[J]. *Biomed J*, 2025, 49(2): 100867.
- [6] JIANG S, LI H, ZHANG L, et al. Generic diagramming platform (GDP): a comprehensive database of high-quality biomedical graphics[J]. *Nucleic Acids Res*, 2025, 53(D1): D1670-D1676.
- [7] YOU Y, GUO K, MA M, et al. Single-cell RNA sequencing reveals macrophage-endothelial cell crosstalk in viral myocarditis[J]. *J Med Virol*, 2025, 97(6): e70440.

- [8] YU L, ZHANG Y, LIU C, et al. Heterogeneity of macrophages in atherosclerosis revealed by single-cell RNA sequencing[J]. *FASEB J*, 2023, 37(3): e22810.
- [9] ELLMAN D G, BJERRE F A, BAK S T, et al. Protocol to achieve high-resolution single-cell transcriptomics of cardiomyocytes in multiple species[J]. *STAR Protoc*, 2024, 5(3): 103194.
- [10] LIU X, YAN G, XU B, et al. Evaluating the role of IDO1 macrophages in immunotherapy using scRNA-seq and bulk-seq in colorectal cancer[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1006501.
- [11] THEUNE W C, FROST M P, TRAKHTENBERG E F. Transcriptomic profiling of retinal cells reveals a subpopulation of microglia/macrophages expressing Rbpms marker of retinal ganglion cells (RGCs) that confound identification of RGCs[J]. *Brain Res*, 2023, 1811: 148377.
- [12] ZHANG H, DAI J, MU Q, et al. Macrophage heterogeneity and oncogenic mechanisms in lung adenocarcinoma: insights from scRNA-seq analysis and predictive modeling[J]. *Front Immunol*, 2025, 15: 1491872.
- [13] XU Y, JIANG K, SU F, et al. A transient wave of Bhlhe41⁺ resident macrophages enables remodeling of the developing infarcted myocardium[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(10): 113174.
- [14] ISIDORO C A, DENISET J F. The role of macrophage subsets in and around the heart in modulating cardiac homeostasis and pathophysiology[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1111819.
- [15] RYABOV V V, TRUSOV A A, KERCHEVA M A, et al. Somatostatin receptor type 2 as a potential marker of local myocardial inflammation in myocardial infarction: morphologic data on distribution in infarcted and normal human myocardium[J]. *Bio-medicines*, 2024, 12(10): 2178.
- [16] RIZZO G, GROPPER J, PIOLLET M, et al. Dynamics of monocyte-derived macrophage diversity in experimental myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(3): 772-785.
- [17] YANG C, LI H, CHEN Y, et al. Omics-based approach towards macrophages: new perspectives of biology and function in the normal and diseased heart[J]. *Int J Biol Sci*, 2025, 21(8): 3666-3688.
- [18] JUNG S H, HWANG B H, SHIN S, et al. Spatiotemporal dynamics of macrophage heterogeneity and a potential function of Trem2^{hi} macrophages in infarcted hearts[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4580.
- [19] GONG S, ZHAI M, SHI J, et al. TREM2 macrophage promotes cardiac repair in myocardial infarction by reprogramming metabolism via SLC25A53[J]. *Cell Death Differ*, 2024, 31(2): 239-253.
- [20] SHIRAKAWA K, ENDO J, KATAOKA M, et al. IL (interleukin)-10-STAT3-galectin-3 axis is essential for osteopontin-producing reparative macrophage polarization after myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2018, 138(18): 2021-2035.
- [21] ISMAHIL M A, ZHOU G, RAJASEKAR S, et al. Splenic CD169⁺ Tim4⁺ marginal metallophilic macrophages are essential for wound healing after myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2025, 151(24): 1712-1729.
- [22] CIORTAN L, MACARIE R D, BARBU E, et al. Cross-talk between neutrophils and macrophages post-myocardial infarction: from inflammatory drivers to therapeutic targets[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(21): 10575.
- [23] XIONG T, CHEN Y, LIU C, et al. Integrative single-cell and spatial transcriptome analysis reveals the functions of TREM2^{high} macrophages and infarct border dynamics post-myocardial infarction[J]. *Mol Cell Biochem*, 2025, 480(12): 6077-6109.
- [24] ZHU W, ZHOU Y, WANG Y, et al. TREM2 in cardiovascular diseases: mechanisms and therapeutic perspectives[J]. *Ageing Res Rev*, 2025, 109: 102774.
- [25] 杨尧, 闫明静, 徐昆, 等. 代谢重编程: 单核/巨噬细胞训练免疫参与动脉粥样硬化的新机制[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(3): 199-204, 244.
- YANG Y, YAN M J, XU K, et al. Metabolic reprogramming: a novel mechanism of monocyte/macrophage trained immunity in atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(3): 199-204, 244.
- [26] WU Y, WEI P, LI B, et al. Temporal dynamics of the multi-omic response reveals the modulation of macrophage subsets post-myocardial infarction[J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 777.
- [27] JIN K, GAO S, YANG P, et al. Single-cell RNA sequencing reveals the temporal diversity and dynamics of cardiac immunity after myocardial infarction[J]. *Small Methods*, 2022, 6(3): e2100752.
- [28] ZHUANG L, WANG Y, CHEN Z, et al. Global characteristics and dynamics of single immune cells after myocardial infarction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(24): e027228.
- [29] MENTKOWSKI K I, EUSCHER L M, PATEL A, et al. Monocyte recruitment and fate specification after myocardial infarction[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 319(5): C797-C806.
- [30] ZHANG H, YANG K, CHEN F, et al. Role of the CCL2-CCR2 axis in cardiovascular disease: pathogenesis and clinical implications[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 975367.
- [31] ZHANG L, WANG S, DING Y, et al. Macrophage-TREM2 promotes cardiac repair by restricting the infiltration of CD8⁺T cells via CXCL16-CXCR6 axis after myocardial infarction[J]. *Theranostics*, 2025, 15(18): 9580-9600.
- [32] ZHOU P, CHEN S, LIU J. Temporal and spatial dynamics of immune response post myocardial infarction[J]. *Metabol Open*, 2024, 22: 100273.
- [33] HUME D A, MILLARD S M, PETTIT A R. Macrophage heterogeneity in the single-cell era: facts and artifacts[J]. *Blood*, 2023, 142(16): 1339-1347.
- [34] YANG Y, LI G, XIE Y, et al. iSMNN: batch effect correction for single-cell RNA-seq data via iterative supervised mutual nearest neighbor refinement[J]. *Brief Bioinform*, 2021, 22(5): bbab122.
- [35] ZYSSET D, WEBER B, RIHS S, et al. TREM-1 links dyslipidemia to inflammation and lipid deposition in atherosclerosis[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13151.
- [36] WANG J, LIU X, ZHU R, et al. Phenotypic screening uncovered anti-myocardial fibrosis candidates using a novel 3D myocardial tissue under hypoxia[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2025, 15(6): 3008-3024.
- [37] YU Y, CHEN H, OUYANG W, et al. Unraveling the role of M1 macrophage and CXCL9 in predicting immune checkpoint inhibitor efficacy through multicohort analysis and single-cell RNA sequencing[J]. *MedComm (2020)*, 2024, 5(3): e471.

(此文编辑 许雪梅)