

巨噬细胞在脓毒性心肌病发病机制中的作用

张霖柯 赵志伶 李廷翠 李雯 冷玉鑫 葛庆岗

北京大学第三医院危重医学科, 北京 100191

通信作者: 葛庆岗, Email: qingganggelin@126.com

【摘要】 脓毒症是由机体对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍。脓毒症引起的可逆的心肌功能障碍被称为脓毒性心肌病, 深入了解脓毒性心肌病的发病机制有利于早期阻断其发生发展, 提高脓毒症的救治成功率。目前关于脓毒性心肌病发病机制的研究主要集中在系统性神经免疫机制和心肌细胞的局部变化两方面, 前者主要包括以交感神经过度激活为主的自主神经功能紊乱和免疫应答紊乱诱导的炎症风暴, 后者涵盖了心肌细胞钙稳态失调、线粒体功能障碍和心肌细胞能量代谢障碍, 其中免疫功能紊乱是引起脓毒性心肌病患者不良预后的关键因素之一。巨噬细胞是机体固有免疫的前哨细胞, 心脏巨噬细胞已经被证实是心脏中异质性较大的免疫细胞之一, 根据起源和分化不同可分为骨髓源性组织浸润性巨噬细胞和心脏驻留巨噬细胞两大类, 具有极化、吞噬、调节炎症反应等作用, 参与先天性免疫和适应性免疫。在脓毒性心肌病的发生发展中, 从血液中募集的心脏巨噬细胞通过发生促炎表型与抗炎表型的转化, 参与平衡心肌组织的炎症和修复, 心脏驻留巨噬细胞介导免疫吞噬维护心肌细胞局部稳态, 巨噬细胞的糖代谢重编程调节炎症因子的释放。深入了解巨噬细胞的生物学行为, 调节心脏巨噬细胞的极化、代谢和吞噬, 可成为脓毒性心肌病预防和治疗的新靶点。因此, 本文综述了脓毒性心肌病关键的发病机制及不同起源和分化的巨噬细胞在其中的作用, 揭示了针对巨噬细胞开发新型脓毒性心肌病防治策略的可能性。

【关键词】 脓毒性心肌病; 巨噬细胞; 免疫应答

基金项目: 北京市自然科学基金 (L222019)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240925-00797

Role of macrophages in the pathogenesis of septic cardiomyopathy

Zhang Linke, Zhao Zhiling, Li Tingcui, Li Wen, Leng Yuxin, Ge Qinggang

Department of Critical Care Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding author: Ge Qinggang, Email: qingganggelin@126.com

【Abstract】 Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by the body's dysregulated response to infection. Reversible myocardial dysfunction caused by sepsis is known as septic cardiomyopathy. A thorough understanding of the pathogenesis of septic cardiomyopathy is crucial for early intervention to prevent its progression and improve the success rate of sepsis treatment. At present, the research on the pathogenesis of septic cardiomyopathy mainly focuses on two aspects: the systemic neuroimmune mechanism and the local changes of cardiomyocytes. The former mainly includes the autonomic nervous dysfunction mainly caused by sympathetic overactivation and the inflammatory storm induced by immune response disorder. The latter covers the dysregulation of calcium homeostasis, mitochondrial dysfunction and energy metabolism disorder of cardiomyocytes. Immune dysfunction is one of the key factors that cause the poor prognosis of patients with septic cardiomyopathy. Macrophages are sentinel cells of the body's innate immunity. Cardiac macrophages have been confirmed to be one of the most heterogeneous immune cells in the heart. According to their origin and differentiation, they can be divided into bone marrow-derived tissue infiltrating macrophages and cardiac resident macrophages, which have roles of polarization, phagocytosis, regulation of inflammatory response, and participate in innate and adaptive immunity. In the occurrence and development of septic cardiomyopathy, cardiac macrophages recruited from the blood participate in balancing the inflammation and repair of myocardial tissue through the conversion of pro-inflammatory phenotype and anti-inflammatory phenotype. Cardiac resident macrophages mediate immune phagocytosis to maintain the local homeostasis of cardiomyocytes, and the glycometabolic reprogramming of macrophages regulates the release of inflammatory factors, while macrophage metabolic reprogramming regulates the release of inflammatory factors. A deeper understanding of the biological behavior of macrophages, and regulating the polarization, metabolism and phagocytosis of cardiac macrophages, could serve as new target for the prevention and treatment of septic cardiomyopathy. Therefore, this article reviews the key pathogenesis of septic cardiomyopathy and the role of macrophages of different origins and differentiation, revealing the possibility of developing new strategies for the prevention and treatment of septic cardiomyopathy.

【Key words】 Septic cardiomyopathy; Macrophage; Immune response

Fund program: Beijing Natural Science Foundation (L222019)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240925-00797

脓毒症是宿主对感染反应失调导致的危及生命的器官功能障碍。脓毒性心肌病是脓毒症的严重并发症,其特征是可逆的心肌功能障碍^[1]和高病死率^[2]。目前,脓毒症诱发心功能不全的复杂病因和病理生理机制尚不明确,大致可分为系统性神经免疫机制和心肌组织局部变化两大类。炎症反应在脓毒症早期心脏稳态破坏中起到关键作用。巨噬细胞是人体内数量最多,也是异质性最大的免疫细胞,在脓毒性心肌病的发生发展过程中起着免疫监视、免疫吞噬和免疫代谢的作用。本文总结了脓毒性心肌病的关键发病机制和巨噬细胞在其中的作用,现报告如下。

1 脓毒性心肌病的发病机制

1.1 系统性神经免疫机制

1.1.1 自主神经功能紊乱:脓毒症发生时,发热、低血容量、不恰当的镇静镇痛、炎症反应以及治疗性的儿茶酚胺都会产生过度的交感神经刺激^[3]。而交感神经过度激活与患者的不良预后相关^[4]。交感神经过度激活引起心动过速,会缩短心室舒张充盈时间,持续的交感神经兴奋也导致 β 肾上腺素能受体密度下调和功能受损,对儿茶酚胺的敏感性降低,从而损害心肌收缩性^[5]。另一方面,儿茶酚胺也可作用于免疫细胞表面的 β 受体,激活炎症通路,从而加重机体的炎症级联反应^[6]。

1.1.2 免疫应答诱导炎症风暴:脓毒症引起的器官功能障碍是机体对感染反应失调所致。在感染初期,免疫细胞通过模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)识别病原相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)或损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)启动固有免疫应答^[7]。哺乳动物体内的 PRR 包括 NOD 样受体(NOD-like receptor, NLR)、Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)、视黄酸诱导基因蛋白 I 样受体(retinoic acid-inducible gene-1-like receptor, RLR)和 C 样凝集素受体(C-type lectin receptor, CLR)4 类^[8]。典型的 DAMP 有细菌的脂多糖和病毒的双链 RNA, PAMP 包括细胞外组蛋白、高迁移率族蛋白 B1 (high-mobility group protein B1, HMGB1) 及热休克蛋白(heat shock protein, HSP)等。TLR 与 DAMP 或 PAMP 的相互作用激活细胞内信号通路,包括 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)、细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)、p38 丝裂素活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)和核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路,进而诱导多种促炎细胞因子产生,如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6),这些细胞因子又进一步诱导其他炎症因子的释放,触发机体大量信号分子活化或抑制,导致逐步放大且复杂的炎症级联反应^[9]。适当的炎症反应有利于机体清除感染源,但脓毒症中过度激活的炎症反应引发炎症因子风暴则会造成心肌损伤和功能障碍。例如,炎症因子过度释放可上调心肌细胞内一氧化氮合酶的表达,生成大量一氧化氮,引起心肌的负性变力作用^[10],也可介导心肌细胞自噬

与细胞凋亡^[11]。

1.2 心肌细胞的局部变化

1.2.1 钙稳态失衡:心肌的收缩和舒张是通过兴奋-收缩耦联机制来实现的,细胞质中钙离子浓度变化在其中起到关键作用。在脓毒症动物模型中可以观察到心肌细胞膜 L 型钙通道减少,同时肌质网膜的雷诺丁受体减少且活性降低,引起胞质钙离子浓度增加受阻,从而损伤心肌细胞的收缩力^[12]。心肌细胞膜上钠钙交换体及肌质网上钙泵被抑制则会引起胞质钙超载,从而导致心肌舒张功能受损^[13]。另一方面,心肌细胞胞质中钙超载引起线粒体通透性转换体的持续开放,引起线粒体跨膜电位变化、细胞色素 C 释放和天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3 (caspase-3) 激活,也会导致心肌细胞死亡^[14]。还有研究指出,脓毒症患者的免疫细胞内钙离子增多介导炎症通路激活,进一步导致心肌功能障碍^[15]。

1.2.2 线粒体功能障碍与氧化应激:为适应心脏跳动时强烈的机械应力和巨大的能量需求,心肌细胞中含有大量的线粒体和肌节,功能性线粒体持续产生高能磷酸盐为心脏供给能量。心肌细胞线粒体还能通过膜结构的分裂和融合调节细胞内线粒体总量及对氧的利用,以应对应激状态下心肌细胞的能量需求^[16]。电镜下观察脓毒性心肌病小鼠模型的心肌细胞,可见线粒体肿胀、线粒体膜完整性降低、线粒体基质凝聚、基质内囊泡形成以及线粒体嵴缩短、丢失和破坏等现象^[17],证明脓毒性心肌病中线粒体结构和功能的破坏。研究显示,线粒体 DNA 比细胞核 DNA 更容易受到内毒素引起的损伤^[18]。将脓毒性心肌病患者心脏信使 RNA (message RNA, mRNA) 与非脓毒症心脏患者和健康者心脏的 mRNA 对比可以发现,脓毒性心肌病的特点是心脏线粒体基因表达的广泛下调,包括参与三羧酸循环过程中多数基因的表达下调,还包括肌节基因和线粒体膜蛋白基因的多种改变^[19]。参与兴奋-收缩耦联和肌节收缩基因的广泛变化使心肌细胞无法维持正常的收缩功能,功能失调的线粒体及其 DNA 的聚集也通过激活炎症小体对心肌细胞造成损害^[20]。

健康的线粒体通过内在的抗氧化机制清除氧化呼吸链中产生的超氧化物,当线粒体的抗氧化防御能力受损时,过量的超氧化物激活泛素-蛋白酶体途径,促进细胞内的蛋白水解,同时破坏 DNA 和大分子蛋白质的完整性,损害离子通道的活性^[21]。超氧化物也可通过介导心磷脂过氧化或破坏细胞色素 C 与心磷脂在线粒体膜上的结合,诱导心肌细胞凋亡^[22]。

1.2.3 心肌细胞能量代谢障碍:在正常情况下,心肌细胞中大约 70% 的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)是通过脂肪酸氧化产生的^[23]。在脓毒症中,参与脂肪酸动员和氧化的信号通路被抑制^[24],内毒素和炎症细胞因子也通过下调心肌细胞中极低密度脂蛋白受体的表达抑制心肌细胞对脂质的摄取^[25],共同结局是心肌细胞代谢受损和能量产生减少。此时,心肌细胞中葡萄糖氧化增加以补偿 ATP 的产生^[26],但糖酵解产生的大量乳酸也可通过刺激活化的巨噬细胞释放炎症因子,加重脓毒症患者的功能不全^[27]。

2 心脏中巨噬细胞的起源和分化

根据起源不同,成年哺乳动物的心脏中包含 3 个巨噬细胞群体:胚胎时期卵黄囊来源的巨噬细胞、胎儿时期单核细胞来源的巨噬细胞和成人时期单核细胞来源的巨噬细胞^[28],CCR2 的表达和依赖性区分了成人单核细胞来源与胚胎来源的心脏巨噬细胞^[29]。

2.1 骨髓源性组织浸润性巨噬细胞:根据 CD14 和 CD16 的表达,人类的单核细胞已经被鉴定出 3 个亚群:经典型(CD14⁺⁺CD16⁻)、中间型(CD14⁺⁺CD16⁺)和非经典型(CD14⁺CD16⁺⁺)单核细胞^[30]。CD16⁺单核细胞亚群的特征是表达更高的主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)-II 类,在被 DAMP 或 PAMP 刺激后产生更高水平的 TNF^[31-32]。成熟的小鼠单核细胞根据其 Ly6C 和 CD43 的表达分为 3 个亚群:经典型(Ly6C⁺⁺CD43⁺)、中间型(Ly6C⁺CD43⁺⁺)和非经典型(Ly6C⁺CD43⁺)单核细胞^[30]。经典型单核细胞的特征是高表达 C-C 模式化学因子受体 2(C-C motif chemokine receptor 2, CCR2)及低表达趋化因子 C-X3-C 基序受体 1(chemokine C-X3-C motif receptor 1, CX3CR1),而非经典型单核细胞低表达 CCR2 及高表达 CX3CR1^[33],前者在炎症发生时优先积聚在炎症部位,并分化为巨噬细胞补充组织巨噬细胞^[34]。研究表明,CCR2 介导单核细胞从血液中游出并进入炎症组织,特异性敲除 CCR2 的小鼠虽能正常生长发育,但无法募集巨噬细胞到炎症部位^[35]。CCR2⁺巨噬细胞还富于表达 NLRP3 通路^[36],因此浸润的 CCR2⁺巨噬细胞主要被认为是促炎表型的巨噬细胞,也被称为骨髓源性组织浸润性巨噬细胞。当稳态被打破,例如发生心肌缺血、炎症损伤时,循环来源的 CCR2⁺单核细胞则进入心脏并分化成为心脏的巨噬细胞群,调节中性粒细胞浸润,与这一过程相关的细胞因子为 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等。另一方面,CCR2⁺心脏巨噬细胞通过单核细胞募集来维持,高表达 CCR2 的巨噬细胞只来源于血液单核细胞^[37]。

2.2 心脏驻留巨噬细胞:曾经有观点认为,组织驻留巨噬细胞是由来源于血液的单核细胞进入组织并分化而成的,即成人造血干细胞衍生的单核细胞是组织中巨噬细胞的主要甚至唯一来源^[38]。但心脏驻留巨噬细胞可以依靠自我更新,而不只靠血液循环来源的单核细胞补充维持细胞群数量和正常功能,有一部分巨噬细胞在成人造血干细胞或单核细胞形成之前就存在于胚胎卵黄囊中,它们在中胚层发育且不依赖于 MYB 转录因子家族^[39]。通过单细胞 RNA 测序和随机森林建模, Dick 等^[40]发现,小鼠胚胎时期卵黄囊来源的巨噬细胞共表达 T 细胞免疫球蛋白和黏蛋白结构域 4(T cell immunoglobulin and mucin domain containing 4, TIMD4)、淋巴管内皮透明质酸受体-1(lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1, LYVE1)和叶酸受体 2(folate receptor 2, FOLR2),并且缺乏 CCR2 和 MHC-II,此类 CCR2 阴性的巨噬细胞是胚胎和胎儿期心脏中巨噬细胞的主要构成部分,具有较弱的炎症趋化因子和细胞因子的表达能力,但却表现出

更强的吞噬功能^[41]。TIMD4 基因介导心脏驻留巨噬细胞对凋亡细胞的清除,LYVE1 的高表达与维持血管稳态有关^[42]。

3 巨噬细胞在脓毒性心肌病中的作用

3.1 巨噬细胞参与调节炎症反应:早在 1989 年, Salari 和 Walker^[43]就发现,当大鼠暴露于内毒素激活的巨噬细胞时会出现心脏功能障碍,主要表现为左心室压力和冠状动脉流量的降低。对脓毒性心肌病患者的心肌组织病理学检查结果显示,可在心肌间质中观察到巨噬细胞浸润、心肌纤维化、细胞内脂肪堆积,此外可见大量炎症细胞浸润^[1]。心脏驻留巨噬细胞的激活是心脏炎症反应触发的先决条件,一般情况下,中性粒细胞并不出现于健康的心肌组织中^[44],稳态时驻留在心脏中的主要免疫细胞是巨噬细胞,另外少量的单核细胞、树突状细胞和淋巴细胞共同参与心脏早期炎症反应的启动。

在炎症过程中,炎症初期促炎表型的巨噬细胞多,至炎症后期,抗炎表型的巨噬细胞占主要成分。平衡心肌炎症和修复的是巨噬细胞表型的变化^[45]。针对与心脏应激相关的巨噬细胞异质性的一种简单的功能二元分类为 M1/M2 型巨噬细胞, M1 型与炎症有关,被称为“促炎表型”; M2 型与炎症过后机体的自我修复有关,被称为“抗炎表型”。通过建立体外巨噬细胞-心肌细胞串扰模型, Neu 等^[46]的研究显示,抑制 TLR4 和肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNFR)显著减轻了巨噬细胞促炎反应所介导的心肌细胞凋亡。与免疫抑制剂可对类风湿关节炎和系统性红斑狼疮等自身免疫疾病起到良好的治疗效果不同,目前并无临床试验证明以促炎细胞因子为靶点的抗体对脓毒性心肌病有较好的疗效。但不乏体外实验研究阻断促炎巨噬细胞的炎症激活通路对心功能的改善作用,例如,曲美他嗪可以通过纠正促炎巨噬细胞中异常的信号通路,减轻脂多糖诱导的心肌功能障碍和心肌细胞凋亡^[47]。这可能代表了一类预防和治疗脓毒性心肌病的方向。

同时,由于心脏巨噬细胞抗炎表型和促炎表型的不同作用,通过调节巨噬细胞极化来限制炎症期过度的促炎反应和修复期过度的成纤维细胞增殖可能是脓毒性心肌病新的治疗靶点^[48]。例如,抑制巨噬细胞中 NLRP3 炎症小体激活可以降低 M1 巨噬细胞炎症因子的表达^[49]。将体外极化的 M2 型巨噬细胞植入小鼠心脏,可在体内促进心肌的再生和修复^[50]。有研究表明, Hmgs2 可以直接与过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α) 结合,以促进 Src 活性,从而激活磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) 信号通路,促进巨噬细胞 M2 极化,从而减少巨噬细胞对促炎因子的释放^[51]。除了 PI3K/Akt 信号通路外, Janus 激酶/信号转导与转录激活因子(Janus kinase/signal transduction and transcription activator, JAK/STAT) 信号通路、Notch 信号通路、MAPK 信号通路、IL-10 信号通路、B7-H3/STAT3 信号通路等也参与到不同功能表型的巨噬细胞转化中,调节炎症因子风暴的形成与消退^[52]。

3.2 心脏驻留巨噬细胞的免疫吞噬作用：组织驻留巨噬细胞具有免疫吞噬功能，这一点同样在心肌组织中得到体现^[53]。健康心肌细胞通过排出称为“exophers”的专用囊泡清除有缺陷的线粒体^[54]。透射电镜下可见功能失调的线粒体在脓毒症心肌损害急性期大量聚集在心肌细胞周围，这些线粒体被优先压缩成“exophers”被心肌细胞排除，进而被心脏驻留巨噬细胞摄取^[55]。有研究团队验证，吞噬受体 Mer 原癌基因酪氨酸激酶 (tyrosine-protein kinase Mer, MerTk) 介导心脏巨噬细胞有效地摄取这些囊泡，进而防止细胞外废物堆积、炎症小体活化和自噬阻滞，支持心脏稳态^[54]。心脏驻留巨噬细胞的耗竭或吞噬受体 MerTK 的缺失，会导致心脏细胞外间隙中异常线粒体堆积，从而导致炎症小体激活、心肌细胞自噬受阻、心肌细胞中异常线粒体的积累和心室功能障碍^[41]。

除了清除功能失调的线粒体之外，心脏驻留巨噬细胞还介导损伤心肌细胞的清除。葛均波团队^[56]鉴定了心脏驻留巨噬细胞特异性表达的吞噬相关基因 Lgmn，发现特异性表达 Lgmn 的心脏驻留巨噬细胞表现出更强的吞噬能力和胞葬作用，而巨噬细胞 Lgmn 的缺乏会导致心功能明显恶化，并伴有心肌细胞凋亡积累和胞葬作用减弱。

3.3 巨噬细胞糖代谢重编程：在脓毒症的不同阶段，巨噬细胞糖酵解、磷酸戊糖途径和三羧酸循环都会发生改变，并通过调节炎症因子释放来影响脓毒症的进展，参与调解的关键分子包括缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)、琥珀酸盐和谷氨酰胺等^[57]。在脓毒性心肌病中，抑制琥珀酸脱氢酶的活性可减少巨噬细胞中由琥珀酸氧化所致线粒体损伤，也可减少糖酵解进而下调 HIF-1 α 表达，削弱促炎细胞因子的表达，并改善脓毒症诱导的心肌损伤^[58]。调节巨噬细胞糖代谢可以被认为是减轻脓毒症诱导的心肌损伤的有效策略。

4 总结与展望

综上所述，心脏巨噬细胞群体包括不同谱系/亚群的募集细胞和常驻细胞，在脓毒性心肌病的发生发展中具有特定的功能。目前，脓毒性心肌病的发病机制及诊断仍不明确，治疗也局限于早期复苏、清除感染灶和器官支持等，关注心脏中的巨噬细胞群体，为脓毒性心肌病的研究提供了全新的角度，可作为脓毒性心肌病预防及干预的研究靶点。例如：
① 抑制促炎表型巨噬细胞的过度激活；
② 促进促炎表型巨噬细胞向抗炎型的转化；
③ 促进抗炎巨噬细胞对受损心肌细胞或细胞器的清除。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Hollenberg SM, Singer M. Pathophysiology of sepsis-induced cardiomyopathy [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18 (6): 424–434. DOI: 10.1038/s41569-020-00492-2.
- [2] Lorenzo Cárdenas C, Yébenes JC, Vela E-, et al. Trends in mortality in septic patients according to the different organ failure during 15 years [J]. *Crit Care*, 2022, 26 (1): 302. DOI: 10.1186/s13054-022-04176-w.
- [3] Carrara M, Ferrario M, Bollen Pinto B, et al. The autonomic nervous system in septic shock and its role as a future therapeutic target:

- a narrative review [J]. *Ann Intensive Care*, 2021, 11 (1): 80. DOI: 10.1186/s13613-021-00869-7.
- [4] Bergmann M, Sautner T. Immunomodulatory effects of vasoactive catecholamines [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2002, 114 (17–18): 752–761.
- [5] Hollenberg SM. Understanding stress cardiomyopathy [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42 (3): 432–435. DOI: 10.1007/s00134-015-4018-4.
- [6] 迪丽热巴·吐尔逊, 杨春波, 丁琼莉, 等. β 受体阻滞剂阻断 TLR4 炎症通路减轻脓毒症心肌损伤的研究 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2022, 31 (10): 1353–1360. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.10.010.
- [7] Couto D, Zipfel C. Regulation of pattern recognition receptor signalling in plants [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16 (9): 537–552. DOI: 10.1038/nri.2016.77.
- [8] Brubaker SW, Bonham KS, Zanoni I, et al. Innate immune pattern recognition: a cell biological perspective [J]. *Annu Rev Immunol*, 2015, 33: 257–290. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032414-112240.
- [9] Lafuse WP, Wozniak DJ, Rajaram MVS. Role of cardiac macrophages on cardiac inflammation, fibrosis and tissue repair [J]. *Cells*, 2020, 10 (1): 51. DOI: 10.3390/cells10010051.
- [10] 贾莉莉, 喻文立, 翁亦齐, 等. 肝移植患者新肝期血清炎症因子的变化及其对心肌损伤的机制研究 [J/CD]. *实用器官移植电子杂志*, 2015, 3 (6): 354–357. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2015.06.008.
- [11] 张卫丰, 马海龙, 张金玲. 糖皮质激素抑制 TLR4-mTOR-ULK1 信号通路对心肌缺血再灌注损伤大鼠细胞自噬和凋亡的影响 [J]. *实用检验医师杂志*, 2024, 16 (2): 133–138. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2024.02.010.
- [12] Zhu XS, Bernecker OY, Manohar NM, et al. Increased leakage of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} contributes to abnormal myocyte Ca^{2+} handling and shortening in sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2005, 33 (3): 598–604. DOI: 10.1097/01.ccm.0000152223.27176.a6.
- [13] Hobai IA, Edgecomb J, LaBarge K, et al. Dysregulation of intracellular calcium transporters in animal models of sepsis-induced cardiomyopathy [J]. *Shock*, 2015, 43 (1): 3–15. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000261.
- [14] Yang J, Zhang R, Jiang X, et al. Toll-like receptor 4-induced ryanodine receptor 2 oxidation and sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} leakage promote cardiac contractile dysfunction in sepsis [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293 (3): 794–807. DOI: 10.1074/jbc.M117.812289.
- [15] Zhu T, Zhao YS, Hu H, et al. TRPM2 channel regulates cytokines production in astrocytes and aggravates brain disorder during lipopolysaccharide-induced endotoxin sepsis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 75: 105836. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.105836.
- [16] 王铮, 王昱, 靳佩, 等. 基于线粒体功能障碍探讨中医药治疗脓毒性心肌病的研究思路 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2023, 30 (5): 513–516. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.05.001.
- [17] Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM, et al. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin [J]. *N Engl J Med*, 1989, 321 (5): 280–287. DOI: 10.1056/NEJM.198908033210503.
- [18] Suliman HB, Caraway MS, Piantadosi CA. Postlipopolysaccharide oxidative damage of mitochondrial DNA [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167 (4): 570–579. DOI: 10.1164/rccm.200206-5180C.
- [19] Matkovich SJ, Al Khiami B, Efimov IR, et al. Widespread down-regulation of cardiac mitochondrial and sarcomeric genes in patients with sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45 (3): 407–414. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002207.
- [20] Zhou Q, Xie M, Zhu J, et al. PINK1 contained in huMSC-derived exosomes prevents cardiomyocyte mitochondrial calcium overload in sepsis via recovery of mitochondrial Ca^{2+} efflux [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12 (1): 269. DOI: 10.1186/s13287-021-02325-6.
- [21] Supinski GS, Callahan LA. Polyethylene glycol-superoxide dismutase prevents endotoxin-induced cardiac dysfunction [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173 (11): 1240–1247. DOI: 10.1164/rccm.200410-13460C.
- [22] Ott M, Gogvadze V, Orrenius S, et al. Mitochondria, oxidative stress and cell death [J]. *Apoptosis*, 2007, 12 (5): 913–922. DOI: 10.1007/s10495-007-0756-2.
- [23] Ritterhoff J, Tian R. Metabolism in cardiomyopathy: every substrate matters [J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113 (4): 411–421. DOI: 10.1093/cvr/cvx017.
- [24] Bagby GJ, Spitzer JA. Lipoprotein lipase activity in rat heart and

- adipose tissue during endotoxic shock [J]. *Am J Physiol*, 1980, 238 (3): H325–H330. DOI: 10.1152/ajpheart.1980.238.3.H325.
- [25] Jia LJ, Takahashi M, Morimoto H, et al. Changes in cardiac lipid metabolism during sepsis: the essential role of very low-density lipoprotein receptors [J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 69 (2): 545–555. DOI: 10.1016/j.cardiores.2005.11.014.
- [26] Osorio JC, Stanley WC, Linke A, et al. Impaired myocardial fatty acid oxidation and reduced protein expression of retinoid X receptor- α in pacing-induced heart failure [J]. *Circulation*, 2002, 106 (5): 606–612. DOI: 10.1161/01.cir.0000023531.22727.c1.
- [27] Zheng ZB, Ma H, Zhang X, et al. Enhanced glycolytic metabolism contributes to cardiac dysfunction in polymicrobial sepsis [J]. *J Infect Dis*, 2017, 215 (9): 1396–1406. DOI: 10.1093/infdis/jix138.
- [28] Bajpai G, Bredemeyer A, Li W, et al. Tissue resident CCR2- and CCR2+ cardiac macrophages differentially orchestrate monocyte recruitment and fate specification following myocardial injury [J]. *Circ Res*, 2019, 124 (2): 263–278. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314028.
- [29] Epelman S, Lavine KJ, Beaudin AE, et al. Embryonic and adult-derived resident cardiac macrophages are maintained through distinct mechanisms at steady state and during inflammation [J]. *Immunity*, 2014, 40 (1): 91–104. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.11.019.
- [30] Hulsmans M, Sam F, Nahrendorf M. Monocyte and macrophage contributions to cardiac remodeling [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 93: 149–155. DOI: 10.1016/j.jmcc.2015.11.015.
- [31] Belge KU, Dayyani F, Horell A, et al. The proinflammatory CD14⁺CD16⁺DR⁺⁺ monocytes are a major source of TNF [J]. *J Immunol*, 2002, 168 (7): 3536–3542. DOI: 10.4049/jimmunol.168.7.3536.
- [32] Szaflarska A, Baj-Krzyworzeka M, Siedlar M, et al. Antitumor response of CD14⁺CD16⁺ monocyte subpopulation [J]. *Exp Hematol*, 2004, 32 (8): 748–755. DOI: 10.1016/j.exphem.2004.05.027.
- [33] Strauss-Ayali D, Conrad SM, Mosser DM. Monocyte subpopulations and their differentiation patterns during infection [J]. *J Leukoc Biol*, 2007, 82 (2): 244–252. DOI: 10.1189/jlb.0307191.
- [34] Shi C, Pamer EG. Monocyte recruitment during infection and inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11 (11): 762–774. DOI: 10.1038/nri3070.
- [35] Kuziel WA, Morgan SJ, Dawson TC, et al. Severe reduction in leukocyte adhesion and monocyte extravasation in mice deficient in CC chemokine receptor 2 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94 (22): 12053–12058. DOI: 10.1073/pnas.94.22.12053.
- [36] Li L, Cao JS, 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. DOI: 10.1002/advs.202202964.
- [37] Lavine KJ, Pinto AR, Epelman S, et al. The macrophage in cardiac homeostasis and disease: JACC macrophage in CVD series (Part 4) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72 (18): 2213–2230. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.2149.
- [38] van Furth R, Cohn ZA. The origin and kinetics of mononuclear phagocytes [J]. *J Exp Med*, 1968, 128 (3): 415–435. DOI: 10.1084/jem.128.3.415.
- [39] Schulz C, Gomez Perdiguero E, Chorro L, et al. A lineage of myeloid cells independent of Myb and hematopoietic stem cells [J]. *Science*, 2012, 336 (6077): 86–90. DOI: 10.1126/science.1219179.
- [40] Dick SA, Wong A, Hamidzada H, et al. Three tissue resident macrophage subsets coexist across organs with conserved origins and life cycles [J]. *Sci Immunol*, 2022, 7 (67): eabf7777. DOI: 10.1126/sciimmunol.abf7777.
- [41] DeBerge M, Yeap XY, Dehn S, et al. MerTK cleavage on resident cardiac macrophages compromises repair after myocardial ischemia reperfusion injury [J]. *Circ Res*, 2017, 121 (8): 930–940. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311327.
- [42] 贾代乐, 张景洪, 陈圻圻, 等. 心脏原位巨噬细胞在小鼠心肌梗死后心脏修复中的作用 [J]. *中国临床医学*, 2024, 31 (4): 603–611. DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2024.20240713.
- [43] Salari H, Walker MJ. Cardiac dysfunction caused by factors released from endotoxin-activated macrophages [J]. *Circ Shock*, 1989, 27 (3): 263–272.
- [44] Tucker NR, Chaffin M, Fleming SJ, et al. Transcriptional and cellular diversity of the human heart [J]. *Circulation*, 2020, 142 (5): 466–482. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045401.
- [45] Hilgendorf I, Gerhardt LM, Tan TC, et al. Ly-6Chigh monocytes depend on Nr4a1 to balance both inflammatory and reparative phases in the infarcted myocardium [J]. *Circ Res*, 2014, 114 (10): 1611–1622. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303204.
- [46] Neu C, Thiele Y, Horr F, et al. DAMPs released from proinflammatory macrophages induce inflammation in cardiomyocytes via activation of TLR4 and TNFR [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (24): 15522. DOI: 10.3390/ijms232415522.
- [47] Chen J, Lai JS, Yang L, et al. Trimetazidine prevents macrophage-mediated septic myocardial dysfunction via activation of the histone deacetylase sirtuin 1 [J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173 (3): 545–561. DOI: 10.1111/bph.13386.
- [48] 路阳, 赵宁, 杜以梅. 单核巨噬细胞在心肌炎中的作用 [J]. *中国心血管杂志*, 2021, 26 (4): 402–405. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2021.04.022.
- [49] 刘玉晖, 常诗瑶, 朱洪杨, 等. 大豆苷元通过调控 NLRP3 炎症小体信号通路对高糖诱导的巨噬细胞炎症损伤的影响及机制研究 [J]. *中国中药杂志*, 2024, 49 (17): 4734–4743. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20240516.706.
- [50] 王茜, 张家坤, 刘青, 等. M2 巨噬细胞对新生乳鼠受损心脏组织的再生和修复机制 [J]. *首都医科大学学报*, 2022, 43 (2): 178–186. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2022.02.003.
- [51] Zou XZ, Hao JF, Hou MX. Hmgs2 regulates M2 polarization of macrophages to repair myocardial injury induced by sepsis [J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15 (15): 7794–7810. DOI: 10.18632/aging.204944.
- [52] 胡细佑, 陈波, 陈泽林. 巨噬细胞极化在脓毒症发生发展中的作用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34 (6): 661–665. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210701-00992.
- [53] Hoyer FF, Naxerova K, Schloss MJ, et al. Tissue-specific macrophage responses to remote injury impact the outcome of subsequent local immune challenge [J]. *Immunity*, 2019, 51 (5): 899–914. e7. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.10.010.
- [54] Nicolas-Avila JA, Lechuga-Vieco AV, Esteban-Martínez L, et al. A network of macrophages supports mitochondrial homeostasis in the heart [J]. *Cell*, 2020, 183 (1): 94–109. e23. DOI: 10.1016/j.cell.2020.08.031.
- [55] Zhang K, Wang Y, Chen SY, et al. TREM2hi resident macrophages protect the septic heart by maintaining cardiomyocyte homeostasis [J]. *Nat Metab*, 2023, 5 (1): 129–146. DOI: 10.1038/s42255-022-00715-5.
- [56] Jia DL, Chen SQ, Bai PY, et al. Cardiac resident macrophage-derived legumain improves cardiac repair by promoting clearance and degradation of apoptotic cardiomyocytes after myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2022, 145 (20): 1542–1556. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057549.
- [57] 肖潇, 周莉, 徐艳, 等. 脓毒症时巨噬细胞代谢变化与其代谢调节研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (2): 249–252. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20191021-00049.
- [58] Sun HJ, Zheng GL, Wang ZC, et al. Chicoric acid ameliorates sepsis-induced cardiomyopathy via regulating macrophage metabolism reprogramming [J]. *Phytomedicine*, 2024, 123: 155175. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.155175.

(收稿日期: 2024-09-25)

(责任编辑: 张耘菲 李银平)

关于经过广告审批后的广告中存在不规范医学名词术语未予更改的声明

依照广告审批的相关规定,按照广告厂家的要求,本刊刊登的伊力佳、血必净及新活素广告图片和内容均按照广告审查批准文件的原件刊出,故广告内容中“适应症”“禁忌症”未按标准医学名词术语修改为“适应证”“禁忌证”,“心输出量”未修改为“心排血量”,“室速”未修改为“室性心动过速”,“其它”未修改为“其他”,时间单位仍用汉字表示,剂量单位“ml”未修改为“mL”,“kcal”未修改为“kJ”,“mmHg”未修改为“kPa”。特此声明!

(本刊编辑部)