

## 巨噬细胞激活与极化在心肌纤维化的作用及中医药干预

姚昆鹏<sup>1,2</sup>, 蔡虎志<sup>2</sup>, 赵祥<sup>1</sup>, 宫克<sup>1</sup>, 田楚宁<sup>1</sup>, 罗云涛<sup>2</sup>, 彭丽琪<sup>1</sup>,  
欧广洋<sup>1</sup>, 陈青扬<sup>2\*</sup>, 陈新宇<sup>1,2\*</sup>

(1. 湖南中医药大学, 长沙 410208;

2. 湖南中医药大学第一附属医院, 长沙 410007)

**[摘要]** 心肌纤维化(MF)是多种心脏疾病的常见病理表现,由于心肌细胞的不可再生性,MF的发生代表心肌出现不可逆性的损伤。以往的研究认为,成纤维细胞介导的胶原沉积是心肌纤维化的主要机制。最新的研究发现,心脏本身存在免疫调控机制,巨噬细胞激活/极化在MF中占有重要地位。随着中医药研究的不断深入,学者们发现中药可通过调控肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)系统、调节炎症进程、修复细胞外基质、管理氧化应激、维护自噬平衡等方面干预MF,而这一过程与巨噬细胞的激活及M1/M2型极化密切相关。在整个MF过程中,巨噬细胞活化是有益的,但不可过度,否则将变为有害。在MF早期,适当的M1型巨噬细胞极化有利于激活免疫,清除有害物质;在MF中后期,适当的M2型巨噬细胞极化有利于重塑受损的心肌。若巨噬细胞活化过度/不足,或M1/M2型巨噬细胞极化的平衡被打破,则效应由挽救变为破坏。具有调控巨噬细胞活化/极化的中药多具有益气养阴,理气活血的功效,但也不乏清热燥湿解毒之品。因此,MF的发生可能为气阴不足、湿热蕴毒、气滞血瘀所致。通过总结巨噬细胞激活/极化在MF中涉及的生物学过程,阐述中医药从不同角度调控巨噬细胞激活及M1/M2型极化改善MF的研究进展,以期为中医药治疗MF提供借鉴。

**[关键词]** 巨噬细胞; 心肌纤维化; 中医药; 心力衰竭

**[中图分类号]** R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)09-0272-11

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20240405 **[增强出版附件]** 内容详见<http://www.syfjxzz.com>或<http://cnki.net>

**[网络出版地址]** <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20240307.1045.002>

**[网络出版日期]** 2024-03-09 09:51:57

### Role of Macrophage Activation and Polarization in Myocardial Fibrosis and Intervention of Traditional Chinese Medicine

YAO Kunpeng<sup>1,2</sup>, CAI Huzhi<sup>2</sup>, ZHAO Xiang<sup>1</sup>, GONG Ke<sup>1</sup>, TIAN Chuning<sup>1</sup>, LUO Yuntao<sup>2</sup>, PENG Liqi<sup>1</sup>,  
OU Guangyang<sup>1</sup>, CHEN Qingyang<sup>2\*</sup>, CHEN Xinyu<sup>1,2\*</sup>

(1. Hunan University of traditional Chinese medicine, Changsha 410208, China; 2. The First Affiliated Hospital of Hunan University of traditional Chinese medicine, Changsha 410007, China)

**[Abstract]** Myocardial fibrosis (MF) is a common pathological manifestation of various heart diseases. Due to the non-renewable nature of myocardial cells, the occurrence of MF represents irreversible damage to the myocardium. Previous studies have suggested that fibroblast-mediated collagen deposition is the main mechanism of MF. Recent studies have found that there is an immune regulation mechanism in the heart itself, and macrophage activation/polarization plays an important role in MF. With the deepening of traditional Chinese medicine research, scholars have found that traditional Chinese medicine can interfere with MF by regulating the

**[收稿日期]** 2024-01-18

**[基金项目]** 湖南省自然科学基金青年项目(2021JJ40417);湖南省创新性省份建设专项抗击新冠肺炎项目(2020SK3009);湖南省科技人才托举工程项目(2020TJ-N01);全国名老中医药专家陈新宇传承工作室建设项目(国中医药人教函[2022]75号)

**[第一作者]** 姚昆鹏,在读博士,从事中医药防治心血管疾病及治未病工作,E-mail:875256581@qq.com

**[通信作者]** \*陈新宇,教授,主任医师,博士生导师,从事中医药防治心血管疾病及治未病工作,E-mail:chenxinyuchen@163.com;

\*陈青扬,主治医师,从事中医药防治危急重症工作,E-mail:drs1024@sina.cn

renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) system and the inflammatory process, repairing the extracellular matrix, managing oxidative stress, and maintaining the balance of autophagy. This process is closely related to the activation and M1/M2 polarization of macrophages. Throughout the MF process, macrophage activation is beneficial, but excessive activation will be harmful. In the early stage of MF, appropriate M1 macrophage polarization is conducive to activating immunity and removing harmful substances. In the middle and late stages of MF, appropriate M2 macrophage polarization is conducive to remodeling the damaged myocardium. If macrophage activation is excessive/insufficient, or the balance of M1/M2 macrophage polarization is broken, the effect changes from improvement to destruction. Traditional Chinese medicines that regulate the activation/polarization of macrophages have the effects of replenishing Qi and nourishing Yin, as well as regulating Qi and activating blood, but there are also some heat-clearing, dampness-drying, and detoxification products. Therefore, the occurrence of MF may be caused by Qi and Yin deficiency, damp heat accumulation, and Qi stagnation and blood stasis. By summarizing the biological processes involved in macrophage activation/polarization in MF, this paper expounded on the research progress of traditional Chinese medicine in regulating macrophage activation and M1/M2 polarization from different angles to improve MF, so as to provide a reference for the treatment of MF with traditional Chinese medicine.

**[Keywords]** macrophages; myocardial fibrosis; traditional Chinese medicine; heart failure

心肌纤维化(MF)是常见的心肌病理改变,主要表现为心脏的胶原浓度和胶原容积分数显著增加,胶原纤维过度沉积,各型胶原比率失调,出现心肌结构紊乱,心肌收缩功能障碍,僵硬增加<sup>[1]</sup>。MF与心肌细胞代偿性肥大并称为心室重塑,前者被认为是胶原过度沉积所致,后者被认为是压力负荷过重所致。心肌细胞属于不可再生细胞,急性的胶原纤维沉积替代了原有的心肌细胞,使得心肌瘢痕填充,心脏射血能力减弱。慢性的压力则使心肌细胞肥大、凋亡,损害心脏结构的完整性,形成恶性循环<sup>[2]</sup>。MF的出现有利于防止心脏塌陷或破裂,往往代表心脏出现较为严重的损伤,然而过度的MF仍会导致不良心血管事件的发生。成纤维细胞是MF的主力军,但现有的研究表明,心肌的免疫细胞,如巨噬细胞等通过分泌关键的纤维化介质,介导成纤维细胞的活化<sup>[3]</sup>。巨噬细胞在体内作为免疫细胞而存在,具备免疫应答、抗原提呈等功能,其增殖与分化受多种因素的影响。纤维化的早期与压力负荷及氧化应激、炎症水平等相关,随着时间的推移,细胞外基质的重塑及巨噬细胞自噬逐渐加剧了成纤维细胞的活化,进而加速了MF的进程<sup>[4]</sup>。巨噬细胞分为M1型与M2型,通常认为前者具有促炎作用,后者有抗炎作用。在MF的进程中,M1型和M2型巨噬细胞的动态数量平衡被打破,丰度出现改变,称之为极化。在各种原因所致的MF发生过程中,早期M1型巨噬细胞激活,介导炎症反应、氧化应激等进程,清除应激所产生的有害物质;后期M2

型巨噬细胞活化,抗炎效应增加,维持细胞自噬平衡,延缓心室重构。M1与M2型巨噬细胞的活化对于心肌细胞具有保护作用,但过量的激活与极化导致MF的加重,进一步造成心肌细胞的损伤。

目前,针对MF尚无特效疗法。既往的研究多专注于成纤维细胞诱导的胶原沉积,细胞外基质的改变及基质金属蛋白酶的清除效应,或提倡早期介入以延缓心肌损伤。然而,巨噬细胞极化在急慢性心肌损伤所致的MF中起中介作用,具有一定的潜力。中医药在治疗MF方面有着悠久的历史,着重从宏观层面进行微观调控,通过多靶点、多层次的方式达到全身至局部的治疗效果。现代研究表明,中医药通过调控肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)系统、调节炎症进程、修复细胞外基质、管理氧化应激、维护自噬平衡等方面干预MF,具有较大的临床价值。

### 1 巨噬细胞激活与极化介导MF的病理机制

巨噬细胞具备辅助机体进行适应性反应的能力,属于中性粒细胞中形态偏大,具有吞噬功能的一类细胞。以往的研究多从炎症因子、氧化应激等层面探讨心肌损伤,鲜少从巨噬细胞激活与极化这一免疫层面进行探索。心脏中的巨噬细胞分为经典活化型M1和替代活化型M2。在不同条件刺激下,巨噬细胞面临向M1型或者M2型的转化,并且趋于失衡,称之为巨噬细胞的可塑性,因此巨噬细胞是需要特定条件下才能被激活、极化的<sup>[5]</sup>。M1型巨噬细胞多被Th1细胞(如 $\gamma$ 干扰素、粒细胞-巨噬

细胞集落刺激因子)、脂多糖等物质激活,产生促炎因子如白细胞介素- $1\beta$ (IL- $1\beta$ )、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-12(IL-12)、白细胞介素-23(IL-23)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等,上述因子得到激活使坏死的细胞和组织得到清除,病原体得以杀灭,炎症反应消退<sup>[6]</sup>;M2型巨噬细胞多被Th2细胞(如白细胞介素-4、白细胞介素-13)激活并极化,产生抗炎因子如白细胞介素-10(IL-10)和肿瘤坏死因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ ),一方面抑制炎症对细胞与组织的损坏,一方面促进机体的基质修复及血管新生<sup>[7]</sup>。M1和M2型巨噬细胞的极化犹如双刃剑,M1型促使机体产生促炎因子,对抗外界的刺激,产生相应的免疫应答,但其过度极化会造成心肌细胞的能量耗竭,加剧心肌死亡;M2型巨噬细胞具有修复和重塑的功能<sup>[8]</sup>,但其最终落脚点在于细胞外基质的重塑及血管新生,这意味着胶原的沉积及侧支循环的建立,而胶原蛋白的过度沉积占据了心肌收缩与舒张所需要的空间,进一步加剧MF。因此,调控巨噬细胞的激活与极化,维持M1/M2型巨噬细胞的平衡是延缓心肌损伤,减轻MF的重要策略。

**1.1 RAAS系统的激活** RAAS的激活引起血管平滑肌收缩及水钠潴留,产生升压作用。RAAS的激活被认为是长期慢性作用的结果,其介导MF<sup>[9]</sup>,导致高血压及心力衰竭等疾病的发生,巨噬细胞的激活与极化参与此进程<sup>[10]</sup>。血管紧张素II(Ang II)是一种促纤维化刺激物,可驱动病理性心脏重塑<sup>[11]</sup>,醛固酮在肾上腺中合成,与特异性盐皮质激素受体结合,产生强大的激素作用<sup>[12]</sup>。BRUDER-NASCIMENTO等<sup>[13]</sup>发现醛固酮激活核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)和活性氧(ROS)基因,刺激巨噬细胞分泌IL- $1\beta$ ,释放NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)炎症小体,引发无菌性炎症。趋化因子(C-X-C基序)配体1-2(CXCL1-CXCR2)是经典的趋化因子信号轴,在Ang II的压力下,加速单核细胞向心肌募集,并转化为巨噬细胞,炎症的刺激使I型和III型胶原的表达显著增加,MF加剧<sup>[14]</sup>。ISAKSSON等<sup>[15]</sup>利用小鼠巨噬细胞系J774.2和RAW264.7观察诱导型一氧化氮合酶(iNOS)诱导M1型巨噬细胞的变化,发现Ang II受体的激活降低了iNOS的释放,减少M1型巨噬细胞极化。进一步研究发现,Ang II调控连接蛋白43(CX43)/NF- $\kappa$ B信号通路诱导M1型巨噬细胞极化<sup>[16-17]</sup>。综上,巨噬细胞的激活与极化受RAAS系统的调控,介导MF的发生。

**1.2 促炎/抗炎的平衡** 巨噬细胞来源于造血祖细胞,产生炎性细胞因子,协调中性粒细胞和单核细胞募集,产生破坏性氧化产物,介导心肌损伤及MF。CCR2<sup>+</sup>巨噬细胞与M1型巨噬细胞具有相似的促炎表型,CCR2<sup>-</sup>巨噬细胞与M2型巨噬细胞近似,发挥抗炎作用<sup>[18]</sup>。M2型巨噬细胞极化减少了CCR2<sup>+</sup>巨噬细胞的募集<sup>[19]</sup>,减少炎症因子及趋化因子的表达,有助于帮助急性心肌梗死、慢性心衰及扩心病患者提升心肌适应性<sup>[20-21]</sup>。单细胞RNA测序为分子研究提供了新方法,在小鼠左前降支冠状动脉结扎模型中发现,心脏CD45免疫细胞中巨噬细胞M $\phi$ 在急性损伤时表达最为丰富,在第7天和第14天检测到丰富的凋亡中性粒细胞及促纤维化巨噬细胞亚群<sup>[22]</sup>。表明急性心肌梗死是无菌性炎症的大量释放及替代性胶原沉积的重叠。使用脂多糖(LPS)干预的心脏成纤维细胞出现M1型巨噬细胞极化,分泌TNF- $\alpha$ 、IL-12和人单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)等促炎因子;使用转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )刺激心脏成纤维后,单核细胞向M2型巨噬细胞分化,伴有白细胞介素-5(IL-5)、IL-10等抗炎因子的升高<sup>[23]</sup>。表明心脏成纤维细胞可在不同情况下募集单核细胞,并调节M1/M2型巨噬细胞的分化。在阻断左前降支冠状动脉的雄性小鼠中给予外源性白细胞介素-19(IL-19)注射后,M2型巨噬细胞极化增强,M1型降低,凋亡面积下降。同时血管内皮生长因子(VEGF)表达升高,心功能和存活率得到提升,在实验的第7天观察到心肌微血管密度升高<sup>[24]</sup>。表明M2型巨噬细胞极化在心梗后心肌修复中起重要作用,而IL-19可能是上游调控因子。值得注意的是,M2型巨噬细胞并不总是起修复作用,因为其“修复”作用是基于成纤维细胞介导的胶原沉积而存在。NAKAYAMA等<sup>[25]</sup>对182例扩张型心肌病患者的心肌样本进行分析后发现,CD163阳性细胞浸润与胶原面积分数呈正相关,而CD163是M2型巨噬细胞的特定细胞表面蛋白。综上,炎症会导致心肌损伤,巨噬细胞的激活及M1/M2亚型极化介导MF的进程。

**1.3 细胞外基质的稳态** 细胞外基质(ECM)是指细胞周围由多种大分子组成的复杂结构,主要由胶原纤维组成,具有支持、包裹、营养等诸多生物学功能<sup>[26]</sup>。正常情况下,心肌细胞被ECM所包裹,有较为稳定的活动空间,能抵抗适当的压力刺激。在急性慢性理化刺激下(如急性心肌梗死或慢性肺源性心脏病),ECM的清除与修复受到影响,会出现相应的

病变。以往的研究认为,成纤维细胞所介导的胶原蛋白沉积是MF的主要机制<sup>[27]</sup>。随着研究的深入,学者们发现巨噬细胞的激活与极化在成纤维细胞的活化及细胞外基质的稳态失衡过程中起重要作用。心脏巨噬细胞分泌IL-10,激活成纤维细胞,刺激胶原沉积,导致MF,出现收缩舒张功能障碍<sup>[28]</sup>。RUSSO等<sup>[29]</sup>使用主动脉横断收缩方法构建心脏压力超负荷小鼠模型,发现巨噬细胞浸润增加,炎症水平升高,ECM降解加剧,心肌细胞凋亡,通过TGF- $\beta_1$ 刺激后可逆转这一过程,而TGF- $\beta_1$ 被证实是由M2型巨噬细胞分泌。这表明M1/M2型巨噬细胞的激活与极化在一定程度上可影响ECM的稳态,导致MF。另一项研究将基质金属蛋白酶-28(MMP-28)敲除后发现,M2巨噬细胞活化水平下降,小鼠出现左室功能障碍,甚至在接受冠脉结扎术后出现心脏破裂<sup>[30]</sup>。表明基质金属蛋白酶可调控巨噬细胞的活化,并且介导ECM的清除,二者共同保障心脏的功能与结构完整。综上,巨噬细胞的激活及M2型巨噬细胞的极化调控成纤维细胞所主导的胶原沉积,参与MF的进程。

**1.4 氧化应激** 心脏是一个需氧量极大的器官,对缺氧的环境高度敏感。当心脏内氧化与抗氧化状态失衡,心脏在高度耗氧时产生代谢废物,炎性细胞浸润,蛋白酶分泌增加,出现大量以氧分子形式存在的自由基,对机体造成损害,称之为氧化应激<sup>[31]</sup>。在心肌梗塞小鼠模型中观察到,M1型巨噬细胞在梗死后3 d高度表达,而M2型巨噬细胞在梗死后7 d丰度占主导地位,随着时间的推移,I型和III型胶原纤维沉积。体外实验表明,M2型巨噬细胞的活力与缺氧时间呈正相关,而缺氧48 h后的细胞活力明显下降<sup>[32]</sup>。HU等<sup>[33]</sup>进一步研究发现,M2型巨噬细胞衍生的外泌体可减轻ROS的蓄积,降低NLRP3炎症小体活性,减轻细胞焦亡水平,从而缓解心肌缺血/再灌注损伤。另一项研究补充发现,M2巨噬细胞来源的外泌体携带miR-148a,抑制Toll样受体4(TLR4)/NF- $\kappa$ B/NLRP3炎症小体信号通路的激活<sup>[34]</sup>。NADPH氧化酶4(NOX4)是常见的NADPH氧化酶,具备产生ROS的能力,是机体氧化应激反应的常见蛋白酶<sup>[35]</sup>。在异丙肾上腺素诱导的MF小鼠中,观察到NOX、ROS表达升高,炎症小体和成纤维细胞活化,间质胶原沉积,IL-18、IL-6、CCL2和TNF- $\alpha$ 等炎症因子表达升高,而选择性NOX4抑制剂GKT137831可逆转上述进程,并减少CCR2<sup>+</sup>巨噬细胞的募集<sup>[36]</sup>。表明缺氧造成的氧化应

激会导致巨噬细胞的活化及炎症的形成,最终促使MF的发生。综上,在心肌缺氧状态下,出现M1/M2型巨噬细胞的促炎/抗炎表型交替,呈现出损伤到修复的病理变化,最终介导MF的发生。

**1.5 自噬** 自噬是一种细胞自我降解和循环利用胞内组分的过程,其完整途径包括粗面内质网的胞质脱落和胞内细胞器的降解(如线粒体、脂质、核糖体等),并与蛋白质等成分形成自噬体,进一步与溶酶体融合形成自噬溶酶体,降解其所包裹的内容物。自噬是清除废物并降解代谢产物、提供能量的过程,对机体具有一定益处,但过度自噬破坏胞体本身的结构完整性<sup>[37]</sup>。巨噬细胞自噬是一种高度抗动脉粥样硬化的过程,可促进胞质脂滴的分解代谢以维持细胞脂质稳态<sup>[38]</sup>。在负载胆固醇的巨噬细胞泡沫细胞中,溶酶体通过酸性脂肪酶作用水解脂滴,使游离胆固醇在胞内分解,降低脂质堆积<sup>[39]</sup>,自噬通量降低则会加剧促炎型巨噬细胞的活化,加剧了主动脉的胶原沉积与粥样硬化<sup>[40]</sup>。糖基化终产物受体(RAGE)是一种膜蛋白,属于免疫球蛋白超家族。在自噬识别“自我”与“非我”过程中,RAGE可感知自噬信号。当巨噬细胞中RAGE基因缺失时,RAW264.7巨噬细胞的自噬水平明显降低,分化减少,降低成纤维细胞向肌成纤维细胞转化,MF被抑制<sup>[41]</sup>。心肌巨噬细胞耗竭导致免疫微环境平衡被打破,自噬进程减慢,受损的线粒体堆积,无法完成能量代谢,出现左心室收缩和舒张功能障碍<sup>[42]</sup>。进一步研究发现,免疫相关GTP酶1(Irgm1)在动脉粥样硬化小鼠中表达增加,M1型巨噬细胞极化水平升高。在敲除Irgm1后,iNOS表达降低81%,M1型巨噬细胞极化降低94%,粥样斑块形成减少<sup>[43]</sup>。Irgm1敲除小鼠出现巨噬细胞凋亡减少,胶原纤维含量增加,粥样斑块面积缩小<sup>[44]</sup>。表明调控M1型巨噬细胞极化是延缓动脉粥样硬化,改善MF的潜在策略。

## 2 中医药调控巨噬细胞激活与极化治疗MF

越来越多的证据表明,中医药具有治疗MF的作用,巨噬细胞的激活与极化可能是该修复过程的中介。中医药调控巨噬细胞激活与极化治疗MF涉及调控RAAS系统、调节炎症进程、修复细胞外基质、管理氧化应激、维护自噬的平衡等方面。见增强出版附加材料<sup>[45-79]</sup>。

**2.1 调控RAAS系统** RAAS系统被证实与MF有相关性,中医药调控巨噬细胞的激活与极化在其中具有关键作用。葛根素是中药葛根的有效成分,被

广泛用于治疗高血压病。中药丹参的提取物丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>可降低热休克因子1(HSF1)磷酸化水平,提升内质网中去乙酰化酶1(SIRT1)表达,改善因Ang II诱导的H9C2心肌细胞病理性重塑<sup>[80]</sup>。进一步研究表明,丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>与葛根素按1:1剂量联用时可改善心肌梗死引发的心功能障碍,减少胶原合成和成纤维细胞释放,从而抑制MF和心脏重塑,这与其在炎症早期抑制M1巨噬细胞的表达,促进M2巨噬细胞的表达相关<sup>[45]</sup>。冬凌草甲素是中药冬凌草的提取物之一,具备抗动脉粥样硬化和抗MF的作用<sup>[46,81]</sup>。体内外实验一致表明冬凌草甲素可抑制GSDMD介导的炎症反应,减轻炎症引起的Ang II活化,从而抗MF<sup>[47]</sup>。进一步的研究表明,冬凌草甲素通过激活TLR4介导免疫反应,加速RAW264.7巨噬细胞对凋亡细胞的吞噬作用,这一进程伴随着自噬-溶酶体的形成<sup>[82]</sup>。

芪参颗粒(QSG)是在临床上治疗MF的常用药物,由黄芪、丹参、金银花、附子、玄参、甘草6味中药组成。LU等<sup>[48]</sup>通过左前降支冠脉结扎的方法制备心衰大鼠模型,发现Ang II表达显著上升,M1型巨噬细胞数目增多。在使用QSG干预后,Ang II表达下降,梗死心脏边界区M1巨噬细胞数量明显减少,诱导胶原蛋白产生的TGF-β<sub>1</sub>、Smad3因子下降,M2型巨噬细胞分化增加,心肌收缩力得到改善。表明QSG能抑制RAAS系统激活,减少M1型促炎巨噬细胞极化,促进修复性M2型巨噬细胞极化,在MF的治疗中具有一定潜力。

**2.2 调节炎症进程** 炎症是机体对外界理化刺激作出的自然反应。巨噬细胞作为天然免疫细胞,在炎症刺激中发挥重要作用。中医药通过维持机体保持内环境平衡发挥治疗效应,在微观层面表现为炎症的促进与拮抗,在巨噬细胞介导的MF中表现为巨噬细胞的激活与灭活,以及M1/M2型巨噬细胞的极化平衡。雷公藤内酯是中药雷公藤的主要活性成分,具有抗炎和免疫抑制的功效。在糖尿病心肌病SD大鼠模型中,观察到TLR4和NF-κB表达上调,左室功能损伤。经雷公藤内酯治疗后,TLR4、NF-κB、α-SMA、TGF-β<sub>1</sub>等因子表达降低,表明雷公藤内酯通过抑制炎症反应,改善MF<sup>[83]</sup>。LI等<sup>[49]</sup>发现,雷公藤内酯抑制了NLRP3炎症小体和下游炎症介质(IL-1β、IL-18、MCP-1、血管细胞黏附分子1),使巨噬细胞活化程度降低,进而激活了促进纤维化的TGF-β<sub>1</sub>通路,使心肌出现应对压力过载的替代性纤维化。黄连素是中药黄连的抗菌成分。在异丙

肾上腺素诱导的大鼠心脏中加用黄连素进行干预,发现巨噬细胞浸润水平下降,TGF-β<sub>1</sub>/smads信号通路被抑制,成纤维细胞转变为肌成纤维细胞的丰度下降,MF得到改善<sup>[50]</sup>。姜黄素是天然酚类抗氧化剂,在心梗小鼠模型中,通过促使巨噬细胞从M1到M2型转变,从而减轻心肌的炎症反应,对抗心梗后心室重构<sup>[51]</sup>。此外,白藜芦醇可缓解异丙肾上腺素诱导的MF,其机制与调控VEGF-B/AMPK/NF-κB通路,抑制RAW264.7巨噬细胞向M1型极化相关<sup>[52]</sup>。

在主动脉结扎诱导的慢性心力衰竭MFC57BL/6J小鼠模型中,心阴片可调控MLK3表达,降低α-SMA、iNOS、IL-6、TNF-α和MMP-2、IL-6、I型胶原的mRNA水平,改善MF<sup>[53]</sup>。芪参颗粒已被证实有调控M1/M2型巨噬细胞,改善MF的作用。LI等<sup>[54]</sup>发现QSG可抑制MyD88/NF-κB p65通路,减少单核细胞的释放,从而降低机体的炎症水平。脑心通是治疗心脑血管疾病的药物,已有研究证实其增加梗死区的VEGF、激酶插入域受体(KDR)、磷酸化内皮型一氧化氮合酶(p-eNOS)、磷酸化Akt(p-Akt)蛋白表达,减轻胶原沉积<sup>[55]</sup>,具有改善心梗后MF的作用<sup>[84]</sup>。在另一项研究中发现,其改善MF的功能与抑制M1型巨噬细胞及NLRP3炎症小体激活相关<sup>[56]</sup>。麝香通心滴丸是治疗心绞痛的常用中成药,研究表明,其改善左前降支结扎的冠脉微血管功能障碍大鼠模型的心功能,具体机制与抑制Dectin-1/Syk/IRF5通路,减少M1型巨噬细胞极化,降低炎症细胞浸润相关<sup>[57]</sup>。在心肌缺血的小猪模型中,麝香通心滴丸改善了心肌微血管的充血,炎性细胞浸润,这一效应与下调沉默调节蛋白1(Sirt1)、PGC-1α和过氧化物酶体增殖物激活受体α(PPARα)蛋白,上调细胞外调节蛋白激酶1/2(ERK1/2)、TLR4、解耦蛋白2(UCP2)蛋白相关<sup>[58]</sup>。

**2.3 修复细胞外基质** ECM是细胞生存的环境,具备支撑、包裹、填充、信息通讯的作用。MF被证实与ECM的破坏与修复有关<sup>[85]</sup>。MF可分为替代性纤维化与反应性MF。替代性纤维化多见于急性心肌缺血或坏死时出现,表现为心肌瘢痕的产生,在一定程度上可保护心脏免于破裂,但过度的替代性纤维化会导致大量成纤维细胞活化,影响心肌收缩。反应性MF多见于高血压、扩张型心肌病等,表现为弥漫性病变,是心肌应对长期理化刺激与压力负荷的一种适应性变化,常伴有心肌实质细胞的坏死。花姜酮在生姜的根茎中大量存在,具有促进巨

噬细胞激活,改善MF的作用<sup>[86]</sup>。在左前降支冠脉结扎的心梗小鼠模型中观察到,经花姜酮干预后,I型、III型胶原含量降低,TGF- $\beta_1$ 、p-Smad2/3和基质金属蛋白酶(MMPs)表达显著降低。体外研究进一步证实,与TGF- $\beta_1$ 孵育后,心肌成纤维细胞中 $\alpha$ -SMA和p-Smad2/3显著升高<sup>[59]</sup>。丹参酮I和丹酚酸B是中药丹参的提取物,前者可抑制体内外M1型巨噬细胞的活化,使促炎因子缓慢释放<sup>[61]</sup>,后者则直接降低纤连蛋白、I型胶原、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白的表达,减轻MF<sup>[60]</sup>,二者共同通过抑制NF- $\kappa$ B通路产生上述效应。黄芪皂苷来源于中药黄芪,被广泛用于心血管疾病。在射线照射下,心脏成纤维细胞内质网的形态塌陷,TGF- $\beta_1$ 和I型胶原表达升高,MF加重。在加入黄芪皂苷干预后,辐射所引起的纤维化减轻<sup>[63]</sup>,巨噬细胞浸润下降,I型胶原水平降低<sup>[62]</sup>。

**2.4 管理氧化应激** 心肌是高度耗氧的器官,对缺氧环境高度敏感,在缺氧条件下可产生大量的氧自由基,形成一系列的代谢产物,刺激成纤维细胞的活化,介导MF的发生。如何调控氧化应激反应,是提升心肌耐受缺氧环境的一大难题。丁香树脂醇是多种中药的共同活性成分,可有效减少高糖诱导的氧化应激与炎症反应,延缓MF进程,其机制与调控Keap1/Nrf2/TGF- $\beta$ 信号通路,减少巨噬细胞浸润有关<sup>[64]</sup>。异甘草素被证实有防止Ang II诱导的纤维化作用,可抑制巨噬细胞和成纤维细胞中TNF- $\alpha$ 、IL-6、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和COX-2 mRNA表达<sup>[87]</sup>,改善线粒体功能障碍,对抗脂多糖诱导的炎症反应<sup>[66]</sup>。在高糖诱导的糖尿病心肌病模型中,异甘草素可降低Nrf2表达所引起的氧化应激反应,减少心肌细胞的肥大与凋亡,使MF减轻<sup>[65]</sup>。

防己茯苓汤是中医经典方剂,在异丙肾上腺素诱导的MF小鼠模型中,促进巨噬细胞表型从M1型转变为M2型,提升MDA表达,抑制胶原沉积<sup>[67]</sup>。生脉注射液是临床常用的中药注射液,体内实验表明其降低了ROS的表达,减轻了辐射诱导的巨噬细胞浸润及MF<sup>[68]</sup>。QSG已被证实可调控巨噬细胞极化,减轻MF。进一步的RNA测序发现,QSG在转录组水平上调节线粒体功能障碍相关蛋白(PGC-1 $\alpha$ /Nrf1/TFAM),通过改善线粒体形态、维持线粒体膜结构完整性,减少氧化应激损伤,从而发挥心肌保护效应<sup>[69]</sup>。麝香通心滴丸亦通过降低胱天蛋白酶-3(Caspase-3)水平,提升NO、Bcl-2、SOD水平,从而抗冠脉微循环障碍所致的氧化应激<sup>[70]</sup>。通心络

胶囊在糖尿病心肌病大鼠中降低TGF- $\beta_1$ 、Smad3、Smad7的表达,降低MF程度<sup>[88]</sup>,在缺氧诱导的心脏血管内皮细胞与巨噬细胞共培养物中,缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )、HIF-2 $\alpha$ 、iNOS、COX-2表达增加,通心络胶囊可呈剂量依赖性地降低上述氧化应激因子的表达<sup>[71]</sup>。此外,有研究证实,通心络增加巨噬细胞中蛋白激酶B1(Akt1)蛋白的磷酸化表达,抑制下游miR-155与TNF- $\alpha$ 之间的反馈环路,减少颈动脉结扎引发的炎症反应与血管新生<sup>[72]</sup>。

**2.5 维护自噬平衡** 自噬是细胞维持自身稳态的常见手段,自噬水平不足会加重心肌耗氧量,自噬太过会导致心肌内部细胞器的损坏。槲皮素可降低巨噬细胞内谷氨酸和二磷酸腺苷(ADP)水平,减弱巨噬细胞促炎活性<sup>[74]</sup>,在房颤所致MF老年大鼠中,miR-223-3p高表达,而又头框蛋白O3(FoxO3)和自噬通路相关蛋白,如自噬相关蛋白7(ATG7)、泛素结合蛋白(p62)/死骨片1(SQSTM1)和微管相关蛋白1轻链3(LC3)B-II/LC3B-I值受到显著抑制,槲皮素具备抑制该自噬通路,改善MF的作用<sup>[73]</sup>。柚皮素属于类黄酮中药成分,促进M1型巨噬细胞向M2型巨噬细胞的转变,使NLRP3炎症小体活化,加速了自噬体的形成,提升了自噬通量和自噬水平,可缓解心肌缺血再灌注损伤所致的MF<sup>[89]</sup>。丹参酮II<sub>A</sub>在心梗后MF的治疗中表现出色,在针对动脉粥样硬化的研究中发现其抑制miR-375/KLF4信号通路,增强ApoE敲除小鼠的巨噬细胞自噬及M2型巨噬细胞极化,延缓动脉粥样硬化进程<sup>[76]</sup>。

生脉注射液已被证实具有调控心肌巨噬细胞的能力,进一步研究表明其上调miR-30a表达,下调Beclin1、LC3-II/LC3-I表达,通过抑制心肌过度自噬,从而减轻阿霉素诱导的MF<sup>[77]</sup>。通心络胶囊通过逆转氧化性低密度脂蛋白(ox-LDL)诱导的组蛋白脱乙酰酶(HDACs)的高表达,增强Beclin-1诱导的细胞自噬,减弱巨噬细胞中脂质的积累及巨噬细胞的凋亡,对冠心病及其所致的MF有一定预防作用<sup>[78-79]</sup>。

### 3 讨论

巨噬细胞的激活与极化在MF中起着重要的作用。由于巨噬细胞分为促炎性M1型与抗炎性M2型,在不同时期的丰度均具有差异性,其发挥破坏还是挽救作用具有时效性与双面性。在MF的早期,M1型巨噬细胞介导的早期炎症可促进机体的免疫反应,进而清除病原体及损伤的心肌细胞,但持续的炎症则会破坏机体的内环境,导致心肌细胞

的持续性死亡。在MF的中后期,M2型巨噬细胞开始激活并极化,细胞自噬增加,炎症因子的释放减少,成纤维细胞活化,心脏出现替代性纤维化,细胞外基质得到适当修复,但过度的M2型巨噬细胞极化会导致胶原蛋白的过度沉积,加剧MF,导致心肌瘢痕加重,收缩力进一步下降。中医药具有纠偏复衡的作用,可在多个角度调控巨噬细胞的活化与极化。结合当前开展的各项研究发现,具有调控巨噬细胞活化/极化的中药多具有益气养阴,理气活血的功效,如丹参、黄芪、五味子、麦冬、葶苈子、麝香等,但也不乏清热燥湿解毒之品,如冬凌草、黄连等。由此推之,MF的发生可能为气阴不足、湿热蕴毒、气滞血瘀所致,其病机变化多端,非单一因素所致,亦非短期而成,正宜与“辨证论治”之中药进行治疗,且用药攻伐之时,宜顾护正气。在整个MF过程中,巨噬细胞活化是有益的,但不可过度,否则将变为有害。在MF早期,适当的M1型巨噬细胞极化有利于激活免疫,清除有害物质;在MF中后期,适当的M2型巨噬细胞极化有利于重塑受损的心肌。若巨噬细胞活化过度/不足,或M1/M2型巨噬细胞极化的平衡被打破,则效应由挽救变为破坏。

综合上述研究,笔者认为,巨噬细胞的激活与极化在MF的治疗中起重要作用,中医药有待发挥巨大潜力。但目前中医药调节巨噬细胞的激活与极化研究尚有待加强,如何在恰当时期促进巨噬细胞的激活,调控M1/M2型巨噬细胞极化,以及如何加强中医药对巨噬细胞介导MF的作用,仍值得进一步研究与探讨。

#### [参考文献]

[ 1 ] Díez J, González A, Kovacic J C. Myocardial interstitial fibrosis in nonischemic heart disease, Part 3/4: JACC focus seminar[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(17):2204-2218.

[ 2 ] Tallquist M D. Cardiac fibroblast diversity [J]. Annu Rev Physiol, 2020, 82:63-78.

[ 3 ] Kong P, Christia P, Frangogiannis N G. The pathogenesis of cardiac fibrosis[J]. Cell Mol Life Sci, 2014, 71(4):549-574.

[ 4 ] Wynn T A, Vannella K M. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis[J]. Immunity, 2016, 44(3):450-462.

[ 5 ] Locati M, Curtale G, Mantovani A. Diversity, mechanisms, and significance of macrophage plasticity[J]. Annu Rev Pathol, 2020, 15:

123-147.

[ 6 ] Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(9):6425-6440.

[ 7 ] Funès S C, Rios M, Escobar-Vera J, et al. Implications of macrophage polarization in autoimmunity [J]. Immunology, 2018, 154 (2) : 186-195.

[ 8 ] Falkenham A, De Antueno R, Rosin N, et al. Nonclassical resident macrophages are important determinants in the development of myocardial fibrosis [J]. Am J Pathol, 2015, 185(4):927-942.

[ 9 ] Böckmann I, Lischka J, Richter B, et al. FGF23-mediated activation of local RAAS promotes cardiac hypertrophy and fibrosis [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(18):4634.

[ 10 ] Zhang M, Sui W, Xing Y, et al. Angiotensin IV attenuates diabetic cardiomyopathy via suppressing FoxO1-induced excessive autophagy, apoptosis and fibrosis[J]. Theranostics, 2021, 11(18):8624-8639.

[ 11 ] Mclellan M A, Skelly D A, Dona M, et al. High-resolution transcriptomic profiling of the heart during chronic stress reveals cellular drivers of cardiac fibrosis and hypertrophy [J]. Circulation, 2020, 142 (15):1448-1463.

[ 12 ] Connell J M, Davies E. The new biology of aldosterone[J]. J Endocrinol, 2005, 186(1):1-20.

[ 13 ] Bruder-Nascimento T, Ferreira N S, Zanotto C Z, et al. NLRP3 inflammasome mediates aldosterone-induced vascular damage[J]. Circulation, 2016, 134(23):1866-1880.

[ 14 ] Wang L, Zhang Y L, Lin Q Y, et al. CXCL1-CXCR2 axis mediates angiotensin II -induced cardiac hypertrophy and remodelling through regulation of monocyte infiltration [J]. Eur Heart J, 2018, 39(20) : 1818-1831.

[ 15 ] Isaksson R, Casselbrant A, Elebring E, et al. Direct stimulation of angiotensin II type 2 receptor reduces nitric oxide production in lipopolysaccharide treated mouse macrophages [J]. Eur J Pharmacol, 2020, 868:172855.

[ 16 ] Wu L, Chen K, Xiao J, et al. Angiotensin II induces RAW264.7 macrophage polarization to the M1-type through the connexin 43/NF- $\kappa$ B pathway[J]. Mol Med Rep, 2020, 21(5):2103-2112.

[ 17 ] 吴磊,肖靖杰,张亮,等.血管紧张素II通过激活连接子蛋白43(Cx43)诱导小鼠巨噬细胞M1型极化[J].

- 细胞与分子免疫学杂志, 2018, 34(12): 1075-1079.
- [18] FALKENHAM A, MYERS T, WONG C, et al. Implications for the role of macrophages in a model of myocardial fibrosis: CCR2<sup>-/-</sup> mice exhibit an M2 phenotypic shift in resident cardiac macrophages [J]. Cardiovasc Pathol, 2016, 25(5): 390-398.
- [19] 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.
- [20] WONG N R, MOHAN J, KOPECKY B J, et al. Resident cardiac macrophages mediate adaptive myocardial remodeling [J]. Immunity, 2021, 54(9): 2072-2088.
- [21] LI L, CAO J, LI S, et al. M2 macrophage-derived sEV regulate pro-inflammatory CCR2<sup>+</sup> macrophage subpopulations to favor post-ami cardiac repair [J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(14): e2202964.
- [22] 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.
- [23] HUMERES C, VIVAR R, BOZA P, et al. Cardiac fibroblast cytokine profiles induced by proinflammatory or profibrotic stimuli promote monocyte recruitment and modulate macrophage M1/M2 balance *in vitro* [J]. J Mol Cell Cardiol, 2016, doi: 10.1016/j.yjmcc.2016.10.014.
- [24] AN W, YU Y, ZHANG Y, et al. Exogenous IL-19 attenuates acute ischaemic injury and improves survival in male mice with myocardial infarction [J]. Br J Pharmacol, 2019, 176(5): 699-710.
- [25] NAKAYAMA T, SUGANO Y, YOKOKAWA T, et al. Clinical impact of the presence of macrophages in endomyocardial biopsies of patients with dilated cardiomyopathy [J]. Eur J Heart Fail, 2017, 19(4): 490-498.
- [26] BERK B C, FUJIWARA K, LEHOUX S. ECM remodeling in hypertensive heart disease [J]. J Clin Invest, 2007, 117(3): 568-575.
- [27] PICHLER M, RAINER P P, SCHAUER S, et al. Cardiac fibrosis in human transplanted hearts is mainly driven by cells of intracardiac origin [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(11): 1008-1016.
- [28] HULSMANS M, SAGER H B, ROH J D, et al. Cardiac macrophages promote diastolic dysfunction [J]. J Exp Med, 2018, 215(2): 423-440.
- [29] RUSSO I, CAVALERA M, HUANG S, et al. Protective effects of activated myofibroblasts in the pressure-overloaded myocardium are mediated through smad-dependent activation of a matrix-preserving program [J]. Circ Res, 2019, 124(8): 1214-1227.
- [30] MA Y, HALADE G V, ZHANG J, et al. Matrix metalloproteinase-28 deletion exacerbates cardiac dysfunction and rupture after myocardial infarction in mice by inhibiting M2 macrophage activation [J]. Circ Res, 2013, 112(4): 675-688.
- [31] SIES H, BERNDT C, JONES D P. Oxidative stress [J]. Annu Rev Biochem, 2017, 86: 715-748.
- [32] WANG Y, ZHANG Y, LI J, et al. Hypoxia induces M2 macrophages to express VSIG4 and mediate cardiac fibrosis after myocardial infarction [J]. Theranostics, 2023, 13(7): 2192-2209.
- [33] HU H, QI L, REN C, et al. M2 macrophage-derived exosomes regulate myocardial ischemia-reperfusion and pyroptosis via ROS/NLRP3 pathway [J]. Heart Surg Forum, 2022, 25(5): E698-E708.
- [34] DAI Y, WANG S, CHANG S, et al. M2 macrophage-derived exosomes carry microRNA-148a to alleviate myocardial ischemia/reperfusion injury via inhibiting TXNIP and the TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 inflammasome signaling pathway [J]. J Mol Cell Cardiol, 2020, 142: 65-79.
- [35] TEUBER J P, ESSANDOH K, HUMMEL S L, et al. NADPH oxidases in diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction [J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(9): 1822.
- [36] VENDROV A E, XIAO H, LOZHKIN A, et al. Cardiomyocyte NOX4 regulates resident macrophage-mediated inflammation and diastolic dysfunction in stress cardiomyopathy [J]. Redox Biol, 2023, 67: 102937.
- [37] JO E K, SHIN D M, CHOI A M. Autophagy: Cellular defense to excessive inflammation [J]. Microbes Infect, 2012, 14(2): 119-125.
- [38] ROBICHAUD S, FAIRMAN G, VIJITHAKUMAR V, et al. Identification of novel lipid droplet factors that regulate lipophagy and cholesterol efflux in macrophage foam cells [J]. Autophagy, 2021, 17(11): 3671-3689.
- [39] OUIMET M, FRANKLIN V, MAK E, et al. Autophagy regulates cholesterol efflux from macrophage foam cells via lysosomal acid lipase [J]. Cell Metab, 2011, 13(6): 655-667.
- [40] MADRIGAL-MATUTE J, DE BRUIJN J, VAN

- KUIJK K, et al. Protective role of chaperone-mediated autophagy against atherosclerosis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(14): e2121133119.
- [41] HE J, WEI L, TAN S, et al. Macrophage RAGE deficiency prevents myocardial fibrosis by repressing autophagy-mediated macrophage alternative activation [J]. *FASEB J*, 2023, 37(11): e23259.
- [42] NICOLÁS-ÁVILA J A, LECHUGA-VIECO A V, ESTEBAN-MARTÍNEZ L, et al. A network of macrophages supports mitochondrial homeostasis in the heart [J]. *Cell*, 2020, 183(1): 94-109.
- [43] XU Y, HE Z, LI Z, et al. *Irgm1* is required for the inflammatory function of M1 macrophage in early experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *J Leukoc Biol*, 2017, 101(2): 507-517.
- [44] FANG S, SUN S, CAI H, et al. *IRGM/Irgm1* facilitates macrophage apoptosis through ROS generation and MAPK signal transduction: *Irgm1*<sup>-/-</sup> mice display increases atherosclerotic plaque stability [J]. *Theranostics*, 2021, 11(19): 9358-9375.
- [45] GAO S, LI L, LI L, et al. Effects of the combination of tanshinone II<sub>A</sub> and puerarin on cardiac function and inflammatory response in myocardial ischemia mice [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 137: 59-70.
- [46] 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.
- [47] LIN S, DAI S, LIN J, et al. Oridonin relieves angiotensin II -induced cardiac remodeling via inhibiting GSDMD-mediated inflammation [J]. *Cardiovasc Ther*, 2022, 2022: 3167959.
- [48] LU W, WANG Q, SUN X, et al. Qishen granule improved cardiac remodeling via balancing M1 and M2 macrophages [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1399.
- [49] LI R, LU K, WANG Y, et al. Triptolide attenuates pressure overload-induced myocardial remodeling in mice via the inhibition of NLRP3 inflammasome expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 485(1): 69-75.
- [50] CHE Y, SHEN D F, WANG Z P, et al. Protective role of berberine in isoprenaline-induced cardiac fibrosis in rats [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2019, 19(1): 219.
- [51] YAN S, ZHOU M, ZHENG X, et al. Anti-inflammatory effect of curcumin on the mouse model of myocardial infarction through regulating macrophage polarization [J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021: 9976912.
- [52] LI Y, FENG L, LI G, et al. Resveratrol prevents ISO-induced myocardial remodeling associated with regulating polarization of macrophages through VEGF-B/AMPK/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84: 106508.
- [53] 郭依宁, 刘青, 王俊岩, 等. 心阴片通过MLK3调控巨噬细胞M1极化对慢性心力衰竭心肌纤维化的机制研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(10): 5899-5903.
- [54] LI Y, LI X, CHEN X, et al. Qishen granule (QSG) inhibits monocytes released from the spleen and protect myocardial function via the TLR4-MyD88-NF- $\kappa$ B p65 pathway in heart failure mice [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 850187.
- [55] ZHAO J, OUYANG Y, WANG H, et al. An energy metabolism study on the efficacy of naoxintong capsules against myocardial infarction in a rat model [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 3712500.
- [56] WANG Y, YAN X, MI S, et al. Naoxintong attenuates ischaemia/reperfusion injury through inhibiting NLRP3 inflammasome activation [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(1): 4-12.
- [57] CUI L, LIU Y, HU Y, et al. Shexiang Tongxin dropping pill alleviates M1 macrophage polarization-induced inflammation and endothelial dysfunction to reduce coronary microvascular dysfunction via the Dectin-1/Syk/IRF5 pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 316: 116742.
- [58] 姚玉斯, 曾智桓, 赵艳群, 等. 麝香通心滴丸改善猪心肌缺血再灌注后冠脉微循环和心功能 [J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(6): 899-906.
- [59] LI J, GE F, WUKEN S, et al. Zerumbone, a humulane sesquiterpene from *Syringa pinnatifolia*, attenuates cardiac fibrosis by inhibiting of the TGF- $\beta_1$ /Smad signaling pathway after myocardial infarction in mice [J]. *Phytomedicine*, 2022, 100: 154078.
- [60] WANG C, LUO H, XU Y, et al. Salvianolic acid B alleviated angiotensin II induces cardiac fibrosis by suppressing NF- $\kappa$ B pathway *in vitro* [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 7654-7664.
- [61] WANG X, WANG Q, LI W, et al. TFEB-NF- $\kappa$ B inflammatory signaling axis: A novel therapeutic pathway of Dihydrotanshinone I in doxorubicin-induced cardiotoxicity [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 93.
- [62] ZHANG X, QU H, YANG T, et al. Astragaloside IV attenuate MI-induced myocardial fibrosis and cardiac

- remodeling by inhibiting ROS/caspase-1/GSDMD signaling pathway[J]. *Cell Cycle*, 2022, 21(21): 2309-2322.
- [63] GU J, LIU K, LI H, et al. Astragalus saponin attenuates the expression of fibrosis-related molecules in irradiated cardiac fibroblasts [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2014, 46(6): 492-501.
- [64] LI G, YANG L, FENG L, et al. Syringaresinol protects against Type 1 diabetic cardiomyopathy by alleviating inflammation responses, cardiac fibrosis, and oxidative stress[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2020, 64(18): e2000231.
- [65] GU X, SHI Y, CHEN X, et al. Isoliquiritigenin attenuates diabetic cardiomyopathy via inhibition of hyperglycemia-induced inflammatory response and oxidative stress[J]. *Phytomedicine*, 2020, 78: 153319.
- [66] 赵秀荣, 侯绍邈, 皇甫通, 等. 异甘草素改善 RAW 264.7 细胞线粒体生物发生抑制 LPS 诱导的炎症反应[J]. *烟台大学学报: 自然科学与工程版*, 2022, 35(1): 60-69.
- [67] 石立鹏, 邓静薇, 尹二谦, 等. 防己茯苓汤对心肌纤维化小鼠巨噬细胞极化和氧化应激的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(24): 11-18.
- [68] XU M, TANG Q, YIN X, et al. Protective role of shenmai injection on radiation-induced heart injury[J]. *Radiat Res*, 2023, 199(4): 346-353.
- [69] HE H, LI C, LU X, et al. RNA-Seq profiling to investigate the mechanism of Qishen granules on regulating mitochondrial energy metabolism of heart failure in rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 5779307.
- [70] LIU H, ZHAO J, PAN S, et al. Shexiang Tongxin dropping pill protects against sodium laurate-induced coronary microcirculatory dysfunction in rats [J]. *J Tradit Chin Med*, 2021, 41(1): 89-97.
- [71] WANG X, LIU K, LI B, et al. Macrophages aggravate hypoxia-induced cardiac microvascular endothelial cell injury via peroxynitrite: Protection by Tongxinluo [J]. *Cell Commun Adhes*, 2015, 22(2-6): 39-47.
- [72] ZHANG R N, ZHENG B, LI L M, et al. Tongxinluo inhibits vascular inflammation and neointimal hyperplasia through blockade of the positive feedback loop between miR-155 and TNF- $\alpha$  [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 307(4): H552-562.
- [73] HU J, WANG X, CUI X, et al. Quercetin prevents isoprenaline-induced myocardial fibrosis by promoting autophagy via regulating miR-223-3p/FoxO3 [J]. *Cell Cycle*, 2021, 20(13): 1253-1269.
- [74] MENDES L F, GASPAR V M, CONDE T A, et al. Flavonoid-mediated immunomodulation of human macrophages involves key metabolites and metabolic pathways [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 14906.
- [75] MA K, LIU W, LIU Q, et al. Naringenin facilitates M2 macrophage polarization after myocardial ischemia-reperfusion by promoting nuclear translocation of transcription factor EB and inhibiting the NLRP3 inflammasome pathway [J]. *Environ Toxicol*, 2023, 38(6): 1405-1419.
- [76] CHEN W, LI X, GUO S, et al. Tanshinone II<sub>A</sub> harmonizes the crosstalk of autophagy and polarization in macrophages via miR-375/KLF4 pathway to attenuate atherosclerosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 70: 486-497.
- [77] ZHANG X, LV S, ZHANG W, et al. Shenmai injection improves doxorubicin cardiotoxicity via miR-30a/Beclin 1 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 139: 111582.
- [78] CHEN Y, YU F, ZHANG Y, et al. Traditional Chinese medication tongxinluo attenuates lipidosis in Ox-LDL-stimulated macrophages by enhancing Beclin-1-induced autophagy [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 673366.
- [79] CHEN Y, LI M, ZHANG Y, et al. Traditional Chinese medication Tongxinluo attenuates apoptosis in ox-LDL-stimulated macrophages by enhancing Beclin-1-induced autophagy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 501(2): 336-342.
- [80] CHEN Y F, LEE N H, PAI P Y, et al. Tanshinone-induced ERs suppresses IGF II activation to alleviate Ang II-mediated cardiac hypertrophy [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2017, 37(5): 493-499.
- [81] ZHANG M, HOU L, TANG W, et al. Oridonin attenuates atherosclerosis by inhibiting foam macrophage formation and inflammation through FABP4/PPAR $\gamma$  signalling [J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 27(24): 4155-4170.
- [82] ZANG L, WANG J, REN Y, et al. Activated toll-like receptor 4 is involved in oridonin-induced phagocytosis via promotion of migration and autophagy-lysosome pathway in RAW264.7 macrophages [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 66: 99-108.
- [83] GUO X, XUE M, LI C J, et al. Protective effects of triptolide on TLR4 mediated autoimmune and inflammatory response induced myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathy [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016,

- 193:333-344.
- [84] WANG H, QIU L, MA Y, et al. Naoxintong inhibits myocardial infarction injury by VEGF/eNOS signaling-mediated neovascularization [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 209: 13-23.
- [85] HERRERA J, HENKE C A, BITTERMAN P B. Extracellular matrix as a driver of progressive fibrosis [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(1): 45-53.
- [86] LI C, LI J, JIANG F, et al. Vasculoprotective effects of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) and underlying molecular mechanisms [J]. *Food Funct*, 2021, 12(5): 1897-1913.
- [87] YE H, YANG X, CHEN X, et al. Isoliquiritigenin protects against angiotensin II-induced fibrogenesis by inhibiting NF- $\kappa$ B/PPAR $\gamma$  inflammatory pathway in human Tenon's capsule fibroblasts [J]. *Exp Eye Res*, 2020, 199: 108146.
- [88] WANG X, MU C, MU T, et al. Effects of Tongxinluo on myocardial fibrosis in diabetic rats [J]. *J Chin Med Assoc*, 2016, 79(3): 130-136.
- [89] MA K, LIU W, LIU Q, et al. Naringenin facilitates M2 macrophage polarization after myocardial ischemia-reperfusion by promoting nuclear translocation of transcription factor EB and inhibiting the NLRP3 inflammasome pathway [J]. *Environ Toxicol*, 2023, 38(6): 1405-1419.
- [责任编辑 周冰冰]

·书讯·

## 医院卫生管理安全问题分析与措施研究 ——评《医院管理与公共卫生服务》

医院卫生管理是医院规范经营、安全发展的根本要求,也是服务好广大患者的基本前提,更是维护好我国公共卫生安全环境的关键。医院安全、卫生、环境、突发事件、感染等是医院卫生管理的主要项目,由于医院本身的性质,卫生管理中风险因素多,容易出现各种卫生相关问题,一旦出现卫生安全问题,将对医院带来巨大财产损失,更可能危及广大医护人员、患者的生命健康及社会安全稳定。因此,为了加强医院卫生管理水平,根据《医院管理与公共卫生服务》提及的相关内容进行研读,结合医院卫生管理实际,浅析医院卫生管理中常见的安全问题,提出针对性的改进措施。

《医院管理与公共卫生服务》由吴丹、孙治国、姜岩主编,中国纺织出版社出版。全书由11个篇章组成,分别为概述、医院医疗服务管理、急救管理学、医院战略管理、医院组织管理、医院人力资源管理、医院财务管理、医院医疗风险管理、医院公共卫生服务内容与管理、医院信息管理和医院文化管理等,全书重点集中于:其一,医院卫生管理安全问题的介绍,作者深入医院一线,对医院常见的安全问题及其成因进行调查与剖析,指出医院中各种卫生安全问题的严重后果。其二,立足公共卫生安全视角,对医院卫生管理安全问题的解决方法进行了深度分析,包括医疗服务管理方法、急救管理方法、医疗风险管理方法等。其三,医院卫生管理项目与评估标准的分析,全书罗列了医院卫生管理事项与执行标准,提出了卫生管理评价机制。作者在书中介绍了医院卫生管理常见安全问题及成因,结合医院卫生管理实际,主要包括:其一,院内病菌、细菌感染的卫生问题,医院是服务患者的场所,因对患者诊疗的需要,通常设置住院部、手术部等,患者日常用完的药物、排泄物等,都存在着大量的细菌、病菌,院内感染的风险程度高。许多医院因消毒隔离不严或工作人员无菌观念较弱导致院内交叉感染。其二,医院环境安全问题,如因地面不整洁导致的患者跌倒问题、除潮除湿不到位导致的病房蚊虫滋生问题等,一旦因环境因素产生卫生安全问题,轻者导致医院名誉受损,严重者导致患者或医护人员在院内受伤。其三,医院公共设施、设备的安全管理,大多数医院卫生管理人员认为,院内设施、设备的管理属于消防安全类项目,并非自身职责。实际上,我国目前大多数医院的卫生安全管理标准中明确强调卫生管理人员做好病区、病房的设施、设备检查工作,发现病区、病房的设备损坏、丢失,需要通知相应部门人员。由于对职责的认识不全,导致医院设施、设备安全问题隐患较多。书中同样论述了多种医院卫生管理方法,旨在解决医院常见的卫生管理问题,保障医院整体安全。例如:其一,完善医院消毒隔离标准,应推动“医”与“防”的有机结合,医院各个职能部门合作,明确各自的责任,协同落实院内消毒隔离工作,提高医院全体工作人员的无菌观念与意识。同时,医院卫生管理部门与临床科室进行联系,利用好信息平台,开展好日常的消毒管理沟通,卫生管理师应根据各个科室的诊疗项目与消毒、污染物处理、废弃物管理等需要,及时、动态地开展好卫生管理工作。其二,提高对医院公共区域、重点空间场所的地面、墙面、门窗等检查力度,原则上至少保证一天三检,对于发现地面潮湿、不整洁的问题,应及时清理,保持日常的地面干燥整洁,同时做好墙面、门窗的污迹清洁工作,避免蚊虫滋生。其三,做好跨部门合作,卫生管理人员应与消防部门、设备维修部等部门人员加强沟通,明确各自的主体责任,卫生管理人员需重视对病区、病房的设施、设备的检查作业,做好每日随检,同时联系好病区、病房的医护人员,做好设备、设施损坏的报告工作,对于发现设施、设备损坏的,应及时告知相应部门,第一时间对院内公共设施与设备维护,避免发生各种风险事故,保障好医院的公共卫生安全。

总而言之,医院卫生安全管理不仅事关医院本身的利益,更关乎着广大患者的生命健康,关系着社会安全稳定。开展医院卫生安全管理的关键在于明确日常的医疗服务中、环境管控中、突发事件预防中等各环节常见风险,根据常见风险或问题的原因,提前做好针对性的预防措施,完善卫生安全管控机制,落实好卫生管理责任,切实保障医院卫生安全。

(作者高云飞,临汾市人民医院,山西临汾 041000)