

水凝胶调控巨噬细胞促进心肌梗死后心肌修复的研究进展



黄会慧¹, 蔡永祥¹, 都欢¹, 程攀科^{1,2}, 李刚^{1,2}, 陶剑虹^{1,2}

1. 电子科技大学医学院 (成都 611731)
2. 四川省医学科学院/四川省人民医院心血管内科 (成都 610072)

【摘要】 心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 是由于冠脉供血不足引起的心肌细胞坏死。坏死细胞诱发的炎症反应改变心肌微环境, 并参与心肌损伤和修复的过程。巨噬细胞是炎症反应的重要执行者, 通过不同亚型分泌不同功能的细胞因子参与心肌的损伤和愈合进程。调控巨噬细胞亚型已成为心肌修复的潜在治疗策略。近年来, 水凝胶材料凭借其良好的生物相容性和功能化修饰能力, 广泛应用于 MI 修复。功能化水凝胶不仅提供机械支撑, 还可调控巨噬细胞亚型, 改善梗死部位免疫微环境, 促进心肌修复再生。本文对巨噬细胞在 MI 中的关键作用以及水凝胶如何调控巨噬细胞促进 MI 后心肌修复的现状进行综述。

【关键词】 心肌梗死; 心肌修复; 水凝胶; 巨噬细胞

Hydrogel modulate macrophages to promote myocardial repair after myocardial infarction

HUANG Huihui¹, CAI Yongxiang¹, DU Huan¹, CHENG Panke^{1,2}, LI Gang^{1,2}, TAO Jianhong^{1,2}

1 School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 611731, China

2 Department of Cardiovascular Medicine, Sichuan Academy of Medical Sciences/Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China

Corresponding author: TAO Jianhong, Email: taojh0511@163.com

【Abstract】 Myocardial infarction (MI) is the necrosis of cardiomyocytes caused by insufficient coronary blood supply. The inflammatory response induced by necrotic cells alters the myocardial microenvironment and participates in the process of myocardial injury and repair. Macrophages are important executors of the inflammatory response and participate in the myocardial injury and healing process by secreting cytokines with different functions through different subtypes. Modulation of macrophage subtypes has emerged as a potential therapeutic strategy for myocardial repair. In recent years, hydrogel materials have been widely used in MI repair due to its good biocompatibility and functionalized modification ability. Functionalized hydrogels not only provide mechanical support, but also modulate macrophage subtypes, improve the immune microenvironment at the infarct site, and promote myocardial repair and

DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202401097](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202401097)

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (32000967); 四川省干部保健科研项目 (ZH2022-201)

通信作者: 陶剑虹, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: taojh0511@163.com

regeneration. This article reviews the pivotal role of macrophages in MI and the current state of hydrogels in modulating macrophages to promote myocardial repair after MI.

【Keywords】 Myocardial infarction; Myocardial repair; Hydrogels; Macrophage

心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 的发病率和死亡率逐年上升, 严重威胁人民的生命健康^[1]。根据《中国心血管健康与疾病报告 2022》概要, 急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 的农村和城镇死亡率分别高达 78.65/10 万人和 60.29/10 万人^[2]。

MI 后炎症反应是免疫细胞、分子和血管对细胞死亡和组织损伤产生的保护性反应, 主要目的是限制和清除坏死细胞和组织, 但同时会触发炎症级联反应, 加重组织损伤。临床上广泛使用治疗 MI 的药物可有效抑制炎症反应, 改善心室重构^[3]。巨噬细胞参与炎症反应的急性炎症期、抗炎期和修复期全过程, 在调节炎症反应和启动心肌修复中起着重要作用^[4]。巨噬细胞分为经典型 M1 型 (促炎型) 和替代型 M2 型 (抗炎型)。急性炎症期, M1 巨噬细胞主要分泌炎症细胞因子, 参与炎症反应。缺血缺氧会促使 M1 型巨噬细胞表达与线粒体功能和氧化磷酸化相关基因, 因此 M1 型与中性粒细胞相似, 有强大的吞噬能力^[5]。抗炎期, M2 型巨噬细胞通过产生抗炎性细胞因子, 抑制炎症反应、促进血管生成、抑制纤维化及改善心肌细胞缝隙连接等方式促进心肌修复。修复期, 巨噬细胞主要激活成纤维细胞促使胶原沉积, 并且参与细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的重塑。因此调控巨噬细胞可作为心肌修复的治疗方法。

近年来生物材料的应用给 MI 的治疗提供了新的理念, 其中水凝胶材料以其良好的生物相容性、易降解和可修饰等优点广泛应用于 MI 的心肌修复。水凝胶可单独制备为支架材料起到机械支撑, 防止心室扩大及心脏破裂, 或者功能化修饰后作为载体搭载药物或细胞, 实现靶向、可控、缓释具有修复作用的细胞因子、药物和干细胞及其产物等, 促进心肌修复和再生^[6]。水凝胶有多重作用, 除能对梗死区域提供支撑外, 还能通过物理及化学方式使其具有抗氧化、供氧、调节机体内源性修复和免疫反应的作用。功能化的水凝胶调控巨噬细胞亚型, 改善梗死部位免疫微环境, 从而实现 MI 的心

肌修复。因此, 本文聚焦巨噬细胞在 MI 中作用, 以及水凝胶对巨噬细胞各个亚型的调控, 探讨其参与 MI 后心肌修复的机制。

1 巨噬细胞的分类

巨噬细胞在不同微环境及转录因子调控下可差异性表达部分基因, Murray 总结了巨噬细胞极化谱^[7], M1/M2 型是巨噬细胞表达一系列标志物分子谱的两端。在体外实验中, 根据刺激物和表型不同, 将巨噬细胞分为 M1/M2 型。M1 巨噬细胞在 γ 干扰素 (interferon- γ , INF- γ) 或脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 的刺激下分化而成, 激活 NF- κ B、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 等炎症信号通路, 特征性高表达 CD80、CD86、白介素 -1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素 -6 (interleukin -6, IL-6)、肿瘤坏死因子 - α (tumour necrosis factor - α , TNF- α)、活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、一氧化氮合酶 (inducible nitric-oxide synthase, iNOS)、Toll 样受体 2/4 (toll-like receptor-2/4, TLR-2/4) 以及部分基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMPs) 和趋化因子等炎症细胞因子, 起到增强机体对病原体的抵抗力以及清除坏死组织的防御作用^[8]。M2 巨噬细胞特征性高表达 CD163、CD206、Ym-1 以及趋化因子 CCL17、CCL24 等, 它在 IL-4 或 IL-13 刺激下生成, 分泌 IL-4、IL-10、转化生长因子 - β (transforming growth factor β , TGF- β)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、Fizz1、MMP7/8 等细胞因子, 抑制过度炎症损伤, 促进梗死区域疤痕形成以及血管新生等作用^[9]。

随着单细胞 RNA 测序和质谱流式细胞术等技术的发展, 根据巨噬细胞差异性表达 C-C 趋化因子受体 2 (C-C chemokine receptors 2, CCR2)、T 细胞免疫球蛋白黏蛋白域 4 基因 (T cell immunoglobulin mucin domain 4 gene, TIMD4)、淋巴管内皮受体 -1 (lymphatic vessel endothelial receptor-1, LYVE1) 和主要组织相容性复合体 II (major histocompatibility complex II,

MHCII), 可将其分为以下四种亚群: TIMD4⁺LYVE1⁺MHCII^{low}CCR2⁻、TIMD4⁻LYVE1⁻MHCII^{high}CCR2⁻, 以及其它两种 MHCII^{high}CCR2⁺亚型, 它们共同维持心脏正常的发育和稳态^[4]。由于上述分类方法仍具有不连续性, 未来需要更多研究揭示 MI 后巨噬细胞不同亚型在时间和空间的异质性, 有助于更加细致的分类和了解其功能。

2 巨噬细胞在心肌梗死中的作用

AMI 后心肌单核细胞和巨噬细胞数量迅速增加。这些最初浸润的巨噬细胞表现出促炎性 M1 型, 几天后逐渐转变为修复性 M2 型, 抗炎同时协调瘢痕组织的生成。AMI 后 2 周, 梗死部位的单核细胞和巨噬细胞恢复至基线水平, 而在远端重构的心肌中, 巨噬细胞持续存在数月^[10]。巨噬细胞在 MI 后整个过程中发挥着关键作用^[11]。

MI 后坏死组织释放损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMP), 刺激单核细胞从骨髓中释放并分化为巨噬细胞, 同时脾脏来源的单核细胞通过单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) /CCR2 招募至心肌梗死区域^[12]。此时, 被招募的单核细胞在 MI 微环境刺激下向 M1 型分化, 与中性粒细胞协同作用, 清除细胞碎片及坏死组织。研究发现, MI 早期巨噬细胞一过性耗竭会导致中性粒细胞清除不足, 进而影响基质被过度降解、胶原沉积障碍, 造成左室功能减退、心室扩张以及大量血栓形成, 最终增加 MI 后 30 d 死亡风险^[13]。然而, 由于 MAPK^[14] 和巨噬细胞集落刺激因子 1 受体 (macrophage colony-stimulating factor 1 receptor, CSF-1R)^[15] 的激活, M1 巨噬细胞往往导致过度的炎症反应。过度激活的巨噬细胞由以下机制共同作用, 加重心肌损伤: ① M1 型释放过多 ROS, 引发氧化应激反应, 导致线粒体功能障碍, 使细胞坏死和细胞凋亡; ② 激活下游 NF- κ B 信号通路以及分泌 TNF- α 、IL-1 β 等炎症细胞因子^[16], 加剧心肌细胞凋亡; ③ 分泌 MMP 降解基质, 导致梗死区域变薄, 早期心脏破裂的风险增加^[17]; ④ 抑制关键血管生成信号通路, 如 Sirt1/AMPK α 2- 内皮一氧化氮合酶通路和 RAC1-PAK2 通路, 限制受损部位血流恢复, 加重心肌细胞缺氧^[18]。因此, 炎症和抗炎之间的适当平衡对于心肌修复至关重要。

抗炎期 (AMI 后 3~10 d), 随着中性粒细胞凋亡以及 M1 巨噬细胞产生的细胞因子等作用, 巨噬细胞向 M2 型转变, 并且增加了外周抗炎性 Ly6C^{low} 单核细胞的招募^[18-19]。此外, M2 巨噬细胞也可通过旁分泌机制, 释放细胞外囊泡 (M2-EVs) 的 miR-181-5p, 抑制促炎性单核细胞招募和浸润^[20]。M2 巨噬细胞作为此阶段最主要的免疫细胞, 通过释放 TGF- β 1 等抗炎性细胞因子减轻炎症, 并通过以下机制参与 MI 修复: ① 分泌 VEGF 作用于内皮细胞, 促进血管新生^[21]; ② 抗心肌细胞凋亡, 同时上调缝隙连接蛋白 43 (connexin43, Cx43) 表达, 促进心肌细胞缝隙连接, 减少心律失常发生^[22]; ③ 与成纤维细胞相互作用, 促进胶原蛋白沉积^[23], 减少心脏破裂发生, 同时介导心肌纤维化和心室重构。M2 巨噬细胞激活成纤维细胞, 促进胶原蛋白沉积, 若选择性抑制 M2 型会导致梗死区域纤维连接组织形成障碍^[24]。研究发现, 巨噬细胞表现为类成纤维细胞样作用^[25], MI 后 7 d 巨噬细胞上调 ECM 相关组织基因的表达, 如 *Colla1* 和 *Postn* 基因, 这些与 MI 后心室重塑和纤维化相关^[3]。此外, 巨噬细胞介导间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 对梗死区域也有修复作用^[26]。MSC 具有免疫调节作用, 提高 M2/M1 巨噬细胞的比例, 减轻炎症, 改善心肌损伤^[27-28]。由此可见, MI 后巨噬细胞亚型的动态变化对心肌修复影响显著^[29-31]。

MI 的修复是一个十分复杂的过程, 其中巨噬细胞通过与心肌组织内各种细胞相互作用, 如心肌细胞、内皮细胞、成纤维细胞以及 ECM, 影响 MI 损伤和修复过程。因此, 通过调节巨噬细胞的表达、改善心脏微环境、调控细胞因子和重塑 ECM, 能适当调控损伤后的免疫应答, 加速组织修复, 促进心功能恢复^[32], 见图 1。

3 水凝胶在心肌梗死中的应用及免疫调控

水凝胶是一种具有亲水性的聚合物链网络体系, 凡是亲水性的高分子可通过物理交联或化学修饰形成水凝胶材料, 最终形成可注射型水凝胶和心脏补片两种形态。根据水凝胶的来源分为天然和合成两大类。天然的水凝胶材料具有低毒性、可降解和良好的生物相容性等优点, 但易被水解且刚度较差。常用天然的水凝胶材料包括蛋白质

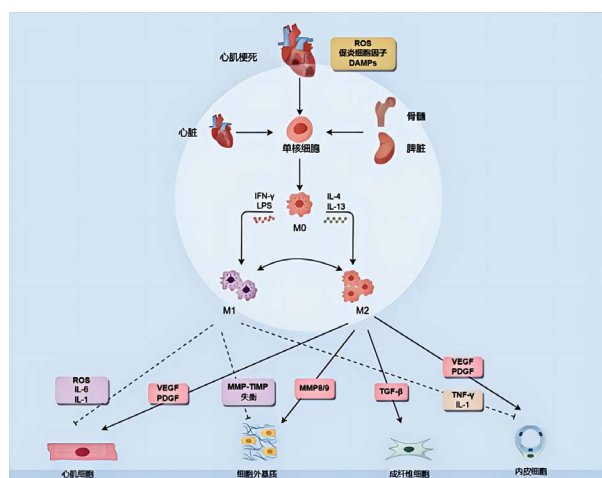


图1 心肌梗死后巨噬细胞亚型与其他细胞相互关系

Figure 1. Relationship between macrophage subtypes and other cells after myocardial infarction

注：图片通过Figdraw绘制。

类（如明胶、纤维蛋白、胶原蛋白等）和多糖类（如透明质酸、海藻酸、壳聚糖等）。合成水凝胶具有优良的机械稳定性和易改性，但生物相容性和吸水性相较于更差。常见合成水凝胶材料包括聚乙二醇（polyethylene glycol, PEG）、聚乳酸（polylactic acid, PLA）、聚乙烯醇（polyvinyl alcohol, PVA）、聚丙烯酰胺（polyacrylamide, PAA）、聚二甲基硅氧烷（polydimethylsiloxane, PDMS）等衍生聚合物。研究人员利用天然和合成材料各自优势，通过化学和物理方法引入化学官能团、改变材料的物理特性（表面形貌、拓扑形貌、表面电荷、硬度、孔隙率以及空间结构等），植入后形成组织再生微环境，可调控细胞黏附和分化行为，有效促进组织的修复。水凝胶材料通过机械支撑、抑制炎症通路及下游细胞因子释放和改善氧化应激等^[33-34]，影响巨噬细胞能量代谢和 ROS 水平，调控巨噬细胞招募和极化方向。

水凝胶常见用途包括：①作为组织工程支架，为细胞生长、分化提供微环境；②作为干细胞、细胞因子和药物的递送载体；③水凝胶涂层用于细胞培养，建立组织和器官模型，可用于疾病模型、组织再生替代治疗。水凝胶在包括骨^[35]、神经^[36]、皮肤^[37]、血管修复以及肿瘤^[38-39]、类风湿关节炎^[40]等多个领域的免疫调控方面均展现了良好的疗效。由于心脏独特的生理特性，设计水凝

胶系统还需要考虑通透性、弹性以及电传导性。基于 MI 后 DAMPs、pH 值、ROS 以及血管腔压力等变化，研究人员总结了水凝胶材料对上述微环境变化的应用^[41]。根据 MI 后炎症反应的时间序列和空间分布变化^[42]，水凝胶可以引入环境敏感的基团，如 pH 值、ROS 和酶促反应，进行靶向、可控及缓慢释放抗炎细胞因子、药物等，抑制炎症反应，促进细胞-细胞以及细胞-基质间交流，进而影响心肌修复。此外，水凝胶在不引入细胞因子、药物等情况下能提高内源性修复的潜能，它能提供适宜的免疫龛位利于细胞渗透与交流，协调炎症反应^[43]，尤其是脱细胞外基质（dECM），接近原生心脏基质^[44]，显示了良好的生物相容性和相似的生理特性。例如，Kong 等合成一种由 dECM 和具有免疫调节作用的糖肽分子（GM）共同组装的水凝胶系统^[45]，微孔结构与原生心脏 ECM 相似，有利于细胞浸润和血管生成；而糖肽分子激活 JAK1、Erk1/2 信号通路，精确调节 M2 巨噬细胞巨噬细胞极化。实验还证明了 M2 巨噬细胞分泌 VEGF，通过 MEK-Erk1/2 通路作用于内皮细胞，增加了梗死边缘血管的密度，促进心肌修复。

4 水凝胶在心肌梗死中调控多个巨噬细胞亚型

水凝胶参与免疫调控实质是影响免疫细胞、非免疫细胞（心肌细胞、内皮细胞、成纤维细胞和 ECM）与材料三者之间的作用^[46]，水凝胶在 MI 中调控巨噬细胞亚型参与心肌修复的机制如图 2 所示。

如前所述，微环境的改变（pH 值、ROS 和缺氧）影响巨噬细胞极化方向，过量的促炎物质加重心肌细胞死亡和组织损伤，因此改善梗死后微环境对梗死组织的治疗至关重要^[46-48]。水凝胶通过自身特性及载体功能，改善 ROS 和缺氧的组织微环境影响 M1/M2 比率，参与心肌修复。可通过调整水凝胶材料的大小、形状、电荷量或利用巨噬细胞表面的甘露醇受体和整合素受体，特异性识别甘露糖基和透明质酸等方法实现水凝胶对巨噬细胞的靶向调控^[49]。水凝胶靶向巨噬细胞后，释放 IL-4、IL-10、抗氧化成分和 miRNA 等^[50-54]，改变细胞内信号传导，控制巨噬细胞活性和极化方向，从而调控巨噬细胞的亚型，实现精准调控炎症反应。

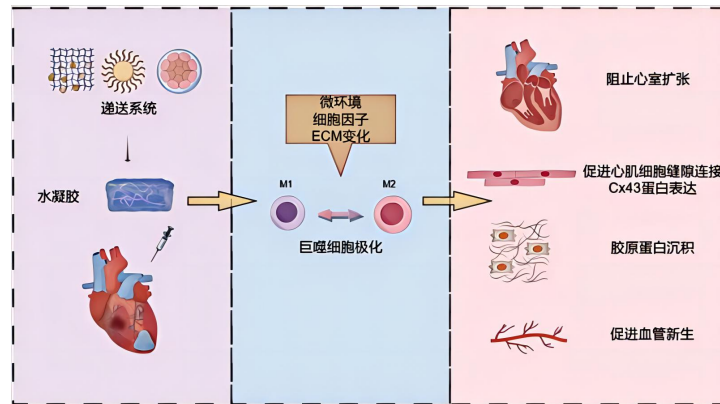


图2 水凝胶调控巨噬细胞参与心肌修复

Figure 2. Hydrogel modulates macrophage involvement in myocardial repair

注：图片通过Figdraw绘制。

4.1 水凝胶调控M1巨噬细胞参与心肌修复

不同的基质硬度对于巨噬细胞的形态、迁移以及极化方向都有影响^[55]，软底物培养巨噬细胞产生更多的ROS、炎性小体以及促炎物质。因此，水凝胶可控的机械支撑力能提供梗死区域合适的基质硬度，不仅改善MI短期的心输出量和室壁应力，而且抑制M1型促炎功能^[56]。此外，水凝胶可以清除M1型与中性粒细胞产生的过量ROS，并且利用急性炎症中ROS时间及空间效应，达到靶向和按需释放抗炎化学物质，减少M1型数量、抑制炎症因子释放以及下游炎症通路的活化。基于氧化应激与炎症反应的相互促进作用，Hao等设计了一种基于壳聚糖的CS-B-NO水凝胶系统，具有调节ROS和一氧化氮(nitric oxide, NO)双重作用，NO介导心脏保护作用，该系统调节ROS/NO之间的平衡，通过适应性调节Keap1-Nrf2途径促进抗氧化应激相关基因转录，并且抑制NF-κB信号通路和炎症细胞因子的分泌^[57]。另外，Wang等开发了一种Nap-Phe-Phe-Tyr-OH水凝胶剂(NapFFY)，搭载NF-κB信号通路特异性抑制剂—SN50，系统提高了SN50的滞留率，抑制了M1型极化；该实验利用NapFFY搭载SN50联合IL-10(促M2型极化)，证明M2巨噬细胞能提高MI后心脏射血分数(ejection fraction, EF)和左室短轴缩短率(fraction shorting, FS)，降低左心室舒张期内径(left ventricular diastolic internal diameter, LVIDd)和左心室收缩期内径(left ventricular systolic inner diameter, LVIDs)，改善心功能^[58]。水凝胶通过改善材料孔径大小和孔隙刺激新的血管生成^[59]。

由此可见，水凝胶能抑制M1促炎效应，缩短急性炎症反应的时间，促进MI尽早进入修复阶段。

4.2 水凝胶调控M2巨噬细胞参与心肌修复

水凝胶参与修复的重要机制是促进巨噬细胞向M2极化并增强M2的修复能力，通常与抑制M1极化同步。实验中常通过以下方面评价水凝胶具有促M2极化的能力：M2/M1的比例升高、M2巨噬细胞相关的基因和表达产物(如IL-10、IL-4、TGF-β、Ym1、Arg-1等)的表达上调以及M1相关基因(如IL-β、IFN-γ、TNF-α、CCL-2、iNOS等)表达下调。

水凝胶作为载体，可搭载修复型细胞因子(如IL-4、IL-10)、抗炎蛋白(如血管生成素蛋白4)^[60]、心脏保护性多肽(如生长激素释放多肽)^[61]、酶类以及小分子药物(如秋水仙碱、葛根素和环孢素)^[62-63]持续释放，调节氧化磷酸化^[64]和脂肪酸氧化代谢^[65]，共同促进M2极化，同时增强M2型的旁分泌效应。例如，一种基于MMP2/9响应性智能水凝胶系统(MPGC4)，由PEG和CTL4基因纳米载体组成，该系统对MI后高表达的MMP2/9响应，触发释放CTL4，释放速率随着MMP2/9浓度变化，实现靶向和可控的CTL4释放，CTL4被巨噬细胞摄取后向M2极化能力更强，且释放的TGF-β、IL-10增加了心肌细胞功能^[66]。水凝胶调节梗死区域免疫微环境，与M2共同促进内源性干细胞修复。例如，基质细胞衍生因子-1α(stromal cell-derived factor-1α, SDF-1α)是一种趋化因子，可招募内源性干/祖细胞。最近开发的一种SDF-1α包裹的葛根素(puerarin, PUE)水凝胶(SDF-1α@PUE)具有调整炎症、

抗氧化作用,能促进 M2 极化,并且显示经过治疗的梗死心脏的动作电位时程延长 < 20%、去极化峰值高度降低至最小,有效减少心律失常的发生;与 MPGC4 水凝胶系统相比,该水凝胶系统基于 SDF-1 α /CXCR4 轴增强骨髓造血干细胞和 MSC 的招募,促进了心脏内源性修复^[67]。因此,水凝胶调控 M2 巨噬细胞参与心肌修复,可能通过增加 M2 极化和协调 M2 的旁分泌功能,达到抗炎、抗凋亡和促血管新生作用,同时增强心脏内源性修复。

5 结语

水凝胶治疗 MI 在动物实验^[68-70]以及部分临床试验^[71]上已经显示了良好的治疗效果和应用潜能,但将具有免疫调控作用的水凝胶广泛应用于 MI 的治疗,其中还需要解决很多问题。首先,从水凝胶材料特性出发,技术上需要研制出更加符合人类心脏机械应力的结构,使其能在三维结构上有着与人类心脏相似的血管网、神经结构以及传导系统,其功能媲美生理性的心肌组织。其次,MI 的不同类型所发生的病理生理和力学特性是有差异的,需要优化材料的特性,开发出适应 MI 各个类型的水凝胶。此外,本文聚集水凝胶调控巨噬细胞参与炎症反应,还需关注巨噬细胞与其他免疫细胞之间以及免疫细胞与心脏组织细胞间的相互作用,寻找炎症与抗炎的关键点,从而更好的调控炎症反应,促进修复。最后,降低免疫排斥反应和材料毒性,仍是不容忽视的关键问题。

组织工程的出现为心脏疾病的治疗带来了新的希望,未来兼具免疫调控功能的水凝胶材料是否还能治疗心脏的其他疾病,如心肌炎、自身免疫性疾病导致的心肌损伤等,后续还需进一步探究。

参考文献

- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(25): 2982–3021. DOI: [10.1016/j.jacc.2020.11.010](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010).
- 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2022 概要 [J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(6): 583–612. [The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. Report on cardiovascular health and diseases in China 2022[J]. *Chinese Circulation Journal*, 2023, 38(6): 583–612. DOI: [10.3969/j.issn.1000-3614.2023.06.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-3614.2023.06.001).
- 宁玉珍, 斯日古楞, 白相君, 等. 不同剂量瑞舒伐他汀对冠脉介入术后急性心肌梗死患者心室重构、心功能、炎症反应及血脂的影响 [J]. *中国药师*, 2023, 26(10): 90–96. [Ning YZ, Siri GL, Bai XJ, et al. Effects of different doses of rosuvastatin on ventricular remodeling, cardiac function, inflammatory response and serum lipids in patients with acute myocardial infarction after coronary intervention[J]. *China Pharmacist*, 2023, 26(10): 90–96.] DOI: [10.12173/j.issn.1008-049X.202310026](https://doi.org/10.12173/j.issn.1008-049X.202310026).
- Yap J, Irei J, Lozano-Gerona J, et al. Macrophages in cardiac remodelling after myocardial infarction[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(6): 373–385. DOI: [10.1038/s41569-022-00823-5](https://doi.org/10.1038/s41569-022-00823-5).
- Mouton AJ, DeLeon-Pennell KY, Rivera Gonzalez OJ, et al. Mapping macrophage polarization over the myocardial infarction time continuum[J]. *Basic Res Cardiol*, 2018, 113(4): 26. DOI: [10.1007/s00395-018-0686-x](https://doi.org/10.1007/s00395-018-0686-x).
- Wang Y, Li J, Han H, et al. Application of locally responsive design of biomaterials based on microenvironmental changes in myocardial infarction[J]. *iScience*, 2023, 26(9): 107662. DOI: [10.1016/j.isci.2023.107662](https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.107662).
- Murray PJ. Macrophage Polarization[J]. *Annu Rev Physiol*, 2017, 79: 541–566. DOI: [10.1146/annurev-physiol-022516-034339](https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034339).
- Locati M, Curtale G, Mantovani A. Diversity, mechanisms, and significance of macrophage plasticity[J]. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15: 123–147. DOI: [10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012718](https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012718).
- Bosurgi L, Cao YG, Cabeza-Cabrerizo M, et al. Macrophage function in tissue repair and remodeling requires IL-4 or IL-13 with apoptotic cells[J]. *Science*, 2017, 356(6342): 1072–1076. DOI: [10.1126/science.aai8132](https://doi.org/10.1126/science.aai8132).
- Dick SA, Macklin JA, Nejat S, et al. Self-renewing resident cardiac macrophages limit adverse remodeling following myocardial infarction[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(1): 29–39. DOI: [10.1038/s41590-018-0272-2](https://doi.org/10.1038/s41590-018-0272-2).
- Lörchner H, Pöling J, Gajawada P, et al. Myocardial healing requires Reg3 β -dependent accumulation of

- macrophages in the ischemic heart[J]. *Nat Med*, 2015, 21(4): 353–362. DOI: [10.1038/nm.3816](https://doi.org/10.1038/nm.3816).
- 12 Franca CN, Izar MCO, Hortencio MNS, et al. Monocyte subtypes and the CCR2 chemokine receptor in cardiovascular disease[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131(12): 1215–1224. DOI: [10.1042/CS20170009](https://doi.org/10.1042/CS20170009).
- 13 Ben-Mordechai T, Holbova R, Landa-Rouben N, et al. Macrophage subpopulations are essential for infarct repair with and without stem cell therapy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(20): 1890–1901. DOI: [10.1016/j.jacc.2013.07.057](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.057).
- 14 Javadov S, Jang S, Agostini B. Crosstalk between mitogen-activated protein kinases and mitochondria in cardiac diseases: therapeutic perspectives[J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 144(2): 202–225. DOI: [10.1016/j.pharmthera.2014.05.013](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.05.013).
- 15 Leblond AL, Klinkert K, Martin K, et al. Systemic and cardiac depletion of M2 macrophage through CSF-1R signaling inhibition alters cardiac function post myocardial infarction[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0137515. DOI: [10.1371/journal.pone.0137515](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137515).
- 16 Biemmi V, Milano G, Ciullo A, et al. Inflammatory extracellular vesicles prompt heart dysfunction via TRL4-dependent NF- κ B activation [J]. *Theranostics*, 2020, 10(6): 2773–2790. DOI: [10.7150/thno.39072](https://doi.org/10.7150/thno.39072).
- 17 Witherel CE, Sao K, Brisson BK, et al. Regulation of extracellular matrix assembly and structure by hybrid M1/M2 macrophages[J]. *Biomaterials*, 2021, 269: 120667. DOI: [10.1016/j.biomaterials.2021.120667](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.120667).
- 18 Liu S, Chen J, Shi J, et al. M1-like macrophage-derived exosomes suppress angiogenesis and exacerbate cardiac dysfunction in a myocardial infarction microenvironment[J]. *Basic Res Cardiol*, 2020, 115(2): 22. DOI: [10.1007/s00395-020-0781-7](https://doi.org/10.1007/s00395-020-0781-7).
- 19 Peet C, Ivetic A, Bromage DI, et al. Cardiac monocytes and macrophages after myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(6): 1101–1112. DOI: [10.1093/cvr/cvz336](https://doi.org/10.1093/cvr/cvz336).
- 20 Li L, Cao J, Li S, et al. M2 macrophage-derived sEV regulate pro-inflammatory CCR²⁺ macrophage subpopulations to favor post-AMI cardiac repair[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(14): e2202964. DOI: [10.1002/adv.202202964](https://doi.org/10.1002/adv.202202964).
- 21 Ferraro B, Leoni G, Hinkel R, et al. Pro-angiogenic macrophage phenotype to promote myocardial repair[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(23): 2990–3002. DOI: [10.1016/j.jacc.2019.03.503](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.503).
- 22 Hulsmans M, Clauss S, Xiao L, et al. Macrophages facilitate electrical conduction in the heart[J]. *Cell*, 2017, 169(3): 510–522, e20. DOI: [10.1016/j.cell.2017.03.050](https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.03.050).
- 23 Wlaschek M, Singh K, Sindrilaru A, et al. Iron and iron-dependent reactive oxygen species in the regulation of macrophages and fibroblasts in non-healing chronic wounds[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133: 262–275. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.036](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.036).
- 24 Ma F, Li Y, Jia L, et al. Macrophage-stimulated cardiac fibroblast production of IL-6 is essential for TGF β /Smad activation and cardiac fibrosis induced by angiotensin II[J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e35144. DOI: [10.1371/journal.pone.0035144](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035144).
- 25 Haider N, Boscá L, Zandbergen HR, et al. Transition of macrophages to fibroblast-like cells in healing myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(25): 3124–3135. DOI: [10.1016/j.jacc.2019.10.036](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.036).
- 26 Lim SY, Cho DI, Jeong HY, et al. Adjuvant role of macrophages in stem cell-induced cardiac repair in rats[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(11): 1–10. DOI: [10.1038/s12276-018-0171-5](https://doi.org/10.1038/s12276-018-0171-5).
- 27 Zhao J, Li X, Hu J, et al. Mesenchymal stromal cell-derived exosomes attenuate myocardial ischaemia-reperfusion injury through miR-182-regulated macrophage polarization[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(7): 1205–1216. DOI: [10.1093/cvr/cvz040](https://doi.org/10.1093/cvr/cvz040).
- 28 Cortés-Morales VA, Vázquez-González WG, Montesinos JJ, et al. Human bone marrow mesenchymal stem cells promote the M2 phenotype in macrophages derived from STEMI patients[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(22): 16257. DOI: [10.3390/ijms242216257](https://doi.org/10.3390/ijms242216257).
- 29 van der Laan AM, Ter Horst EN, Delewi R, et al. Monocyte subset accumulation in the human heart following acute myocardial infarction and the role of the spleen as monocyte reservoir[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(6): 376–385. DOI: [10.1093/eurheartj/eh331](https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh331).
- 30 Dick SA, Macklin JA, Nejat S, et al. Self-renewing resident cardiac macrophages limit adverse remodeling following myocardial infarction[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(1): 29–39. DOI: [10.1038/s41590-018-0272-2](https://doi.org/10.1038/s41590-018-0272-2).

- 31 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](https://doi.org/10.1161/Circresaha.118.314028).
- 32 Peet C, Ivetic A, Bromage DI, et al. Cardiac monocytes and macrophages after myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(6): 1101–1112. DOI: [10.1093/cvr/cvz336](https://doi.org/10.1093/cvr/cvz336).
- 33 Chung L, Maestas DR Jr, Housseau F, et al. Key players in the immune response to biomaterial scaffolds for regenerative medicine[J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 2017, 114: 184–192. DOI: [10.1016/j.addr.2017.07.006](https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.07.006).
- 34 Wang D, Hu Y, Zhang L, et al. Dual delivery of an NF- κ B inhibitor and IL-10 through supramolecular hydrogels polarizes macrophages and promotes cardiac repair after myocardial infarction[J]. *Acta Biomater*, 2023, 164: 111–123. DOI: [10.1016/j.actbio.2023.03.035](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2023.03.035).
- 35 Hu C, Liu W, Long L, et al. Regeneration of infarcted hearts by myocardial infarction-responsive injectable hydrogels with combined anti-apoptosis, anti-inflammatory and pro-angiogenesis properties[J]. *Biomaterials*, 2022, 290: 121849. DOI: [10.1016/j.biomaterials.2022.121849](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2022.121849).
- 36 Xie X, Li Z, Yang X, et al. Biomimetic nanofibrillar hydrogel with cell-adaptable network for enhancing cellular mechanotransduction, metabolic energetics, and bone regeneration[J]. *J Am Chem Soc*, 2023, 145(28): 15218–15229. DOI: [10.1021/jacs.3c02210](https://doi.org/10.1021/jacs.3c02210).
- 37 Shen H, Xu B, Yang C, et al. A DAMP-scavenging, IL-10-releasing hydrogel promotes neural regeneration and motor function recovery after spinal cord injury[J]. *Biomaterials*, 2022, 280: 121279. DOI: [10.1016/j.biomaterials.2021.121279](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.121279).
- 38 Sadtler K, Allen BW, Estrellas K, et al. The scaffold immune microenvironment: biomaterial-mediated immune polarization in traumatic and nontraumatic applications[J]. *Tissue Eng Part A*, 2016, 23 (19–20): 1044–1053. DOI: [10.1089/ten.TEA.2016.0304](https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2016.0304).
- 39 Liang JL, Jin XK, Luo GF, et al. Immunostimulant hydrogel-guided tumor microenvironment reprogramming to efficiently potentiate macrophage-mediated cellular phagocytosis for systemic cancer immunotherapy[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(17): 17217–17232. DOI: [10.1021/acsnano.3c05093](https://doi.org/10.1021/acsnano.3c05093).
- 40 崔璟怡, 崔亚洲, 赵燕. 水凝胶在治疗类风湿关节炎和骨关节炎中的研究进展 [J]. *生物医学工程研究*, 2022, 41(4): 405–410. [Cui JY, Cui YZ, Zhao Y. Research progress of hydrogel in the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis[J]. *Journal of Biomedical Engineering Research*, 2022, 41(4): 405–410.] DOI: [10.19529/j.cnki.1672-6278.2022.04.09](https://doi.org/10.19529/j.cnki.1672-6278.2022.04.09).
- 41 Wang Y, Li J, Han H, et al. Application of locally responsive design of biomaterials based on microenvironmental changes in myocardial infarction[J]. *iScience*, 2023, 26(9): 107662. DOI: [10.1016/j.isci.2023.107662](https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.107662).
- 42 Mouton AJ, DeLeon-Pennell KY, Rivera Gonzalez OJ, et al. Mapping macrophage polarization over the myocardial infarction time continuum[J]. *Basic Res Cardiol*, 2018, 113(4): 26. DOI: [10.1007/s00395-018-0686-x](https://doi.org/10.1007/s00395-018-0686-x).
- 43 Villarreal-Leal RA, Healey GD, Corradetti B. Biomimetic immunomodulation strategies for effective tissue repair and restoration[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 179: 113913. DOI: [10.1016/j.addr.2021.113913](https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.113913).
- 44 Wang X, Senapati S, Akinbote A, et al. Microenvironment stiffness requires decellularized cardiac extracellular matrix to promote heart regeneration in the neonatal mouse heart[J]. *Acta Biomater*, 2020, 113: 380–392. DOI: [10.1016/j.actbio.2020.06.032](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.06.032).
- 45 Kong P, Dong J, Li W, et al. Extracellular matrix/glycopeptide hybrid hydrogel as an immunomodulatory niche for endogenous cardiac repair after myocardial infarction[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(23): e2301244. DOI: [10.1002/advs.202301244](https://doi.org/10.1002/advs.202301244).
- 46 付小兵, Nicholas A. Pepas, 顾晓松. 再生医学: 生物材料与组织再生 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 12. [Fu XB, Nicholas A · Peppas, Gu XS, et al. *Regenerative Medicine Biomaterials and Tissue Regeneration*[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2020: 12.]
- 47 Tapeinos C, Gao H, Bauleth-Ramos T, et al. Progress in stimuli-responsive biomaterials for treating cardiovascular and cerebrovascular diseases[J]. *Small*, 2022, 18(36): e2200291. DOI: [10.1002/sml.202200291](https://doi.org/10.1002/sml.202200291).
- 48 Ding J, Yao Y, Li J, et al. A reactive oxygen species scavenging and O₂ generating injectable hydrogel for myocardial infarction treatment in vivo[J]. *Small*, 2020, 16(48): e2005038. DOI: [10.1002/sml.202005038](https://doi.org/10.1002/sml.202005038).
- 49 Zhang L, Bei Z, Li T, et al. An injectable conductive

- hydrogel with dual responsive release of rosmarinic acid improves cardiac function and promotes repair after myocardial infarction[J]. *Bioact Mater*, 2023, 29: 132–150. DOI: [10.1016/j.bioactmat.2023.07.007](https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2023.07.007).
- 50 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. DOI: [10.1002/advs.202100505](https://doi.org/10.1002/advs.202100505).
- 51 Podaru MN, Fields L, Kainuma S, et al. Reparative macrophage transplantation for myocardial repair: a refinement of bone marrow mononuclear cell-based therapy[J]. *Basic Res Cardiol*, 2019, 114(5): 34. DOI: [10.1007/s00395-019-0742-1](https://doi.org/10.1007/s00395-019-0742-1).
- 52 Li Y, Chen X, Jin R, et al. Injectable hydrogel with MSNs/microRNA-21-5p delivery enables both immunomodification and enhanced angiogenesis for myocardial infarction therapy in pigs[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(9): eabd6740. DOI: [10.1126/sciadv.abd6740](https://doi.org/10.1126/sciadv.abd6740).
- 53 Jung M, Ma Y, Iyer RP, et al. IL-10 improves cardiac remodeling after myocardial infarction by stimulating M2 macrophage polarization and fibroblast activation[J]. *Basic Res Cardiol*, 2017, 112(3): 33. DOI: [10.1007/s00395-017-0622-5](https://doi.org/10.1007/s00395-017-0622-5).
- 54 Garikipati VNS, Verma SK, Joladarashi D, et al. Therapeutic inhibition of miR-375 attenuates post-myocardial infarction inflammatory response and left ventricular dysfunction via PDK-1-AKT signalling axis[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(8): 938–949. DOI: [10.1093/cvr/cvx052](https://doi.org/10.1093/cvr/cvx052).
- 55 Sridharan R, Cavanagh B, Cameron AR, et al. Material stiffness influences the polarization state, function and migration mode of macrophages[J]. *Acta Biomater*, 2019, 89: 47–59. DOI: [10.1016/j.actbio.2019.02.048](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.02.048).
- 56 Shiraishi M, Shintani Y, Shintani Y, et al. Alternatively activated macrophages determine repair of the infarcted adult murine heart[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(6): 2151–2166. DOI: [10.1172/JCI85782](https://doi.org/10.1172/JCI85782).
- 57 Hao T, Qian M, Zhang Y, et al. An injectable dual-function hydrogel protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by modulating ROS/NO disequilibrium[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(15): e2105408. DOI: [10.1002/advs.202105408](https://doi.org/10.1002/advs.202105408).
- 58 Wang D, Hu Y, Zhang L, et al. Dual delivery of an NF- κ B inhibitor and IL-10 through supramolecular hydrogels polarizes macrophages and promotes cardiac repair after myocardial infarction[J]. *Acta Biomater*, 2023, 164: 111–123. DOI: [10.1016/j.actbio.2023.03.035](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2023.03.035).
- 59 Cicuéndez M, Fernandes M, Ayán-Varela M, et al. Macrophage inflammatory and metabolic responses to graphene-based nanomaterials differing in size and functionalization[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2020, 186: 110709. DOI: [10.1016/j.colsurfb.2019.110709](https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.110709).
- 60 Lee M, Kim YS, Park J, et al. A paintable and adhesive hydrogel cardiac patch with sustained release of ANGPTL4 for infarcted heart repair[J]. *Bioact Mater*, 2023, 31: 395–407. DOI: [10.1016/j.bioactmat.2023.08.020](https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2023.08.020).
- 61 Han C, Zhou J, Liang C, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell derived exosomes encapsulated in functional peptide hydrogels promote cardiac repair[J]. *Biomater Sci*, 2019, 7(7): 2920–2933. DOI: [10.1039/c9bm00101h](https://doi.org/10.1039/c9bm00101h).
- 62 Wang X, Shi H, Huang S, et al. Localized delivery of anti-inflammatory agents using extracellular matrix-nanostructured lipid carriers hydrogel promotes cardiac repair post-myocardial infarction[J]. *Biomaterials*, 2023, 302: 122364. DOI: [10.1016/j.biomaterials.2023.122364](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2023.122364).
- 63 Chen Y, Shi J, Zhang Y, et al. An injectable thermosensitive hydrogel loaded with an ancient natural drug colchicine for myocardial repair after infarction[J]. *J Mater Chem B*, 2020, 8(5): 980–992. DOI: [10.1039/c9tb02523e](https://doi.org/10.1039/c9tb02523e).
- 64 Shin EY, Wang L, Zemsanova M, et al. Adenosine production by biomaterial-supported mesenchymal stromal cells reduces the innate inflammatory response in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(2): e006949. DOI: [10.1161/Jaha.117.006949](https://doi.org/10.1161/Jaha.117.006949).
- 65 Chen S, Luo X, Sun Y, et al. A novel metabolic reprogramming strategy for the treatment of targeting to heart injury-mediated macrophages[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 122: 110377. DOI: [10.1016/j.intimp.2023.110377](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110377).
- 66 Chen W, Wang C, Liu W, et al. A matrix-metalloproteinase-responsive hydrogel system for modulating the immune microenvironment in myocardial infarction[J]. *Adv Mater*, 2023, 35(13): e2209041. DOI: [10.1002/adma.202209041](https://doi.org/10.1002/adma.202209041).

- 67 Luo L, Li Y, Bao Z, et al. Pericardial delivery of SDF-1 α puerarin hydrogel promotes heart repair and electrical coupling[J]. *Adv Mater*, 2024, 36(1): e2302686. DOI: [10.1002/adma.202302686](https://doi.org/10.1002/adma.202302686).
- 68 Jiang X, Feng T, An B, et al. A Bi-layer hydrogel cardiac patch made of recombinant functional proteins[J]. *Adv Mater*, 2022, 34(19): e2201411. DOI: [10.1002/adma.202201411](https://doi.org/10.1002/adma.202201411).
- 69 Monguió-Tortajada M, Prat-Vidal C, Martínez-Falguera D, et al. Acellular cardiac scaffolds enriched with MSC-derived extracellular vesicles limit ventricular remodelling and exert local and systemic immunomodulation in a myocardial infarction porcine model[J]. *Theranostics*, 2022, 12(10): 4656–4670. DOI: [10.7150/thno.72289](https://doi.org/10.7150/thno.72289).
- 70 Huang K, Ozpinar EW, Su T, et al. An off-the-shelf artificial cardiac patch improves cardiac repair after myocardial infarction in rats and pigs[J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(538): eaat9683. DOI: [10.1126/scitranslmed.aat9683](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat9683).
- 71 Monguió-Tortajada M, Prat-Vidal C, Moron-Font M, et al. Local administration of porcine immunomodulatory, chemotactic and angiogenic extracellular vesicles using engineered cardiac scaffolds for myocardial infarction[J]. *Bioact Mater*, 2021, 6(10): 3314–3327. DOI: [10.1016/j.bioactmat.2021.02.026](https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.02.026).

收稿日期: 2024 年 01 月 23 日 修回日期: 2024 年 02 月 19 日
本文编辑: 桂裕亮 曹越

引用本文: 黄会慧, 蔡永祥, 都欢, 等. 水凝胶调控巨噬细胞促进心肌梗死后心肌修复的研究进展[J]. 医学新知, 2024, 34(5): 572–581. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202401097](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202401097)
Huang HH, Cai YX, Du H, et al. Hydrogel modulate macrophages to promote myocardial repair after myocardial infarction[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2024, 34(5): 572–581. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202401097](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202401097)