

巨噬细胞代谢重编程在心肌梗死中的作用

邹子聪^{1,2,3}, 辜慕阳^{1,2,3}, 程翔^{1,2,3}

(1. 华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科, 武汉 430022; 2. 生物靶向治疗研究湖北省重点实验室, 武汉 430022; 3. 心血管疾病免疫诊疗湖北省工程研究中心, 武汉 430022)



程翔, 二级教授/主任医师, 博士生导师, 美国心脏病学会专家会员(FACC), 欧洲心脏病学会专家会员(FESC)。教育部生物靶向治疗重点实验室副主任, 教育部长江学者特聘教授(2017年), 国家杰出青年基金获得者(2015年)。担任《中华医学杂志英文版》《中华心血管病杂志》《中华心力衰竭和心肌病杂志》编委,《临床心血管病杂志》常务副主编, *Current medical science-journal of geriatric cardiology* 编委。中国免疫学会心血管免疫分会主任委员, 中华医学会心血管病学分会青委会副主任委员, 中国病理生理学会心血管专业委员会副主任委员, 中国医师协会心血管内科医师分会委员, 国际心脏研究会(ISHR)中国分会委员会委员。主持科技部项目、国家重点研发计划课题、国家自然科学基金项目等10项。以通信作者在 *Circulation*、*Journal of the American college of cardiology*、*European heart journal* 等高水平期刊发表论文60余篇。获“树兰医学青年奖”和湖北省科学技术进步一等奖2项, 获湖北五一劳动奖章和“湖北医德楷模”称号。参编《心血管内科学(第3版)》《心脏病学》《临床免疫学》《心血管病免疫学》等专著, 获国家发明专利7项。

摘要 心肌梗死(MI)作为威胁人类生命健康的主要心血管疾病之一, MI后的免疫炎症反应影响着其发展和预后。尽管炎症反应为组织修复所必需, 但持续的炎症激活将加剧心脏负性重构的进程, 成为MI后心力衰竭发生的重要因素。巨噬细胞作为重要的固有免疫细胞之一, 其在MI后的免疫应答、坏死组织清除和组织修复等过程中发挥着至关重要的作用。在适应MI后组织微环境、响应活化信号和发挥功能的过程中, 巨噬细胞的代谢特征发生重大改变。巨噬细胞在MI后应对微环境变化的代谢适应机制, 也是其表型和功能可塑性的基础, 使其能在MI后各阶段发挥不同作用。本文综述了巨噬细胞在MI中的代谢重编程现象, 及其对MI后的免疫炎症调节和组织修复的影响, 为开发靶向巨噬细胞的治疗策略提供更多的视角和科学依据。

关键词 心肌梗死; 巨噬细胞; 代谢重编程; 炎症

中图分类号: R542.22 文献标志码: A 文章编号: 1005-930X(2024)11-1470-07

DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.11.004

The role of macrophage metabolic reprogramming in myocardial infarction

ZOU Zicong^{1,2,3}, GU Muyang^{1,2,3}, CHENG Xiang^{1,2,3}. (1. Department of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; 2. Hubei Key Laboratory of Biological Targeted Therapy, Wuhan 430022, China; 3. Hubei Provincial Engineering Research Center of Immunological Diagnosis and Therapy for Cardiovascular Diseases, Wuhan 430022, China)

Abstract Myocardial infarction (MI) is one of the major cardiovascular diseases that threaten human health and the post-MI inflammation affects its progression and prognosis. Although the inflammatory response is necessary for tissue repair, persistent inflammatory activation exacerbates the process of cardiac remodeling and serves as an important factor of heart failure after MI. Macrophages, as one of the important innate immune cells, play a crucial role in the immune response, necrotic tissue clearance, and tissue repair after MI. While adapting to the post-MI microenvironment, responding to activation signals, and exerting functions, the metabolic phenotype of

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.82200320)

[通信作者] 程翔, E-mail: nathanx@hust.edu.cn

[收稿日期] 2024-08-01

macrophages undergo significant changes. The metabolic reprogramming mechanism of macrophages in response to microenvironmental changes after MI is also the basis for their phenotypic and functional plasticity, allowing them to play different roles at various stages after MI. This review summarizes the phenomenon of metabolic reprogramming in macrophages after MI and its impact on the regulation of inflammation and tissue repair after MI, providing more perspectives and scientific evidence for the development of macrophage-targeted therapeutic strategies.

Keywords myocardial infarction; macrophages; metabolic reprogramming; inflammation

心肌梗死(myocardial infarction, MI)是全球范围内主要的心血管疾病之一,其高发病率和死亡率对社会和医疗系统构成了巨大负担^[1]。免疫炎症在MI及随后的心室重塑过程中发挥了关键作用,对组织损伤的程度、心功能和疾病预后具有重要影响^[2]。巨噬细胞作为重要的固有免疫细胞之一,在免疫应答、病原体清除、组织修复等方面发挥至关重要的作用^[3]。在MI后,心脏巨噬细胞的亚群分布、代谢特征和功能表型等发生重大改变,在MI后的不同阶段分别发挥促炎、清除坏死细胞碎片、介导炎症/修复转换和促进组织修复等功能^[4-7]。

代谢重编程是细胞适应所处微环境变化和支持自身功能调整的一种代谢适应机制,是各种营养物质代谢途径变化的总称^[8]。MI后心脏血液灌流的不足导致氧气和营养物质的缺乏、细胞损伤和损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)的释放,这些环境改变引发了巨噬细胞代谢途径的适应性改变,对其运动、吞噬功能及细胞表型等特征产生重要影响,进而影响了巨噬细胞在疾病发生和发展中的作用^[2, 9]。本文综述了巨噬细胞在MI后的代谢重编程现象,重点关注巨噬细胞的代谢和功能改变及其对MI后的心脏炎症和组织修复的影响,旨在为促进损伤心脏修复和改善疾病预后提供新的视角和潜在靶点。

1 心脏稳态和损伤下的巨噬细胞亚群

正常状态下,心脏中的巨噬细胞根据组织来源可分为胚胎来源、自我更新的组织驻留型巨噬细胞,以及循环单核细胞来源的巨噬细胞,后者因高表达C-C基序趋化因子受体2(C-C motif chemokine receptor 2, CCR2),在响应炎症信号中发挥更为重要的作用^[10-12]。MI后,大量外周单核细胞被募

集到缺血区域并分化为巨噬细胞,它们在数量上多于心脏常驻巨噬细胞,并与后者一起成为MI后7 d内的主要免疫细胞^[4-5, 12]。巨噬细胞在MI后不同阶段的功能表型具有可塑性,MI后的早期(第1~3天)以M1型(促炎型)为主,后期(第4~7天)以M2型(抗炎型)为主^[2, 5-6, 11-12]。在MI后的急性炎症阶段,巨噬细胞以M1型为主,通过产生促炎因子,如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 和IL-6,以及促进活性氧等炎症介质的生成、增强抗原提呈能力等促进炎症反应^[11, 13]。这一过程有利于死亡的实质细胞和细胞间质的清除,是纤维化修复的前提条件。随后,巨噬细胞向修复表型M2型极化,通过释放如转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、IL-10、血管内皮生长因子(vascular endothelial cell growth factor, VEGF)等细胞因子,抑制炎症反应,促进纤维母细胞向成纤维细胞的转分化和瘢痕组织的形成,在MI后的修复阶段发挥重要功能^[7, 10, 13]。巨噬细胞代谢与其表型和功能密切相关,在MI后的炎症和消退阶段都观察到巨噬细胞代谢重编程^[8-9]。这些发现表明,巨噬细胞的代谢重编程可能是其在MI不同阶段表型和功能可塑性的重要基础,并可能成为MI治疗的靶点。

2 巨噬细胞的代谢重编程影响其在MI中的功能

未极化巨噬细胞的代谢特征与多数细胞相同,代谢途径主要基于葡萄糖和脂肪酸的摄取,通过葡萄糖的有氧氧化和脂肪酸的 β -氧化,在细胞内不断通过正常状态的三羧酸(tricarboxylic acid, TCA)循环和线粒体OXPHOS产生三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)供能^[8-9]。

巨噬细胞的代谢重编程本质上是响应环境刺激和支持自身需求而发生的适应性功能调节。MI后心脏组织微环境发生重大变化。首先,梗死区域血流量减少,氧气和营养物质的供应受限^[2]。其次,心肌细胞作为心脏主要实质细胞,其代谢异常深刻影响组织微环境,进而影响到浸润于组织间的免疫细胞^[14]。再次,组织损伤相关的DAMPs等信号激活巨噬细胞表面的模式识别受体,诱导其活化。巨噬细胞活化、参与炎症反应所需要的物质能量进一步增加,对其代谢模式和能力提出挑战^[2,6,8]。

巨噬细胞代谢重编程表现为能量利用途径的偏好,由一系列生化反应构成的能量代谢途径一旦发生方向或流量的变化,各种中间产物或终产物含量也随之改变,其中不乏连接代谢通路炎症信号通路的“桥梁”物质。事实上,巨噬细胞的炎症表型转化所依赖的各个阶段(受体的激活、炎症相关转录因子的激活以及炎症因子蛋白分泌及炎症介质产生)都与能量代谢通路的过程或产物紧密相关^[8-9,15]。因此,巨噬细胞的代谢和表型的重塑可以影响心脏组织炎症和修复,进而决定MI的进展和预后。

2.1 巨噬细胞的糖代谢重编程

糖代谢是巨噬细胞获取能量的主要来源,巨噬细胞在被激活后,倾向于强化有氧糖酵解的能力,而降低线粒体OXPHOS所占的比重,这种代谢转化与肿瘤细胞类似。然而,不同表型巨噬细胞的代谢特征存在异质性:M1型巨噬细胞糖酵解增强,TCA循环和OXPHOS减弱;M2型巨噬细胞则仍以线粒体OXPHOS主导能量代谢^[8]。

2.1.1 巨噬细胞增强糖酵解以获得促炎表型 糖酵解的特点是产能迅速且无氧气依赖,能为巨噬细胞的活化和促炎物质合成供能。转录组特征分析表明,MI后第1天,巨噬细胞糖酵解途径的差异基因富集;代谢通量检测表明,巨噬细胞糖酵解水平在MI后第1、第3天上调。巨噬细胞在MI后早期的糖酵解增强有利于其适应低氧环境和活化^[5]。机制上,MI后巨噬细胞通过Toll样受体(toll-like receptor, TLR)识别坏死细胞释放的DAMPs,激活TLR-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)等后续信号通路,进入活化状态,能量需求增加^[2,6]。缺氧诱导因子(hypoxia-induced

factor, HIF)-1 α 作为其中TLR-mTOR轴的下游分子,在MI后表达增加,并通过上调糖酵解途径中的关键酶己糖激酶1、乳酸脱氢酶以及葡萄糖转运体1的表达,增强了糖酵解过程^[16]。在小鼠MI模型中,双重敲除HIF-1 α 和HIF-2 α 降低了巨噬细胞糖酵解水平并导致小鼠巨噬细胞坏死、组织纤维化受损和心脏破裂增加,提示MI后巨噬细胞糖酵解的增强有利于其在低氧环境的存活^[17]。同时,MI后巨噬细胞糖酵解的增强能够为细胞运动、吞噬与炎症因子的分泌提供能量而降低氧气的消耗,满足了其活化后增强的能量需求^[6-8]。

MI后巨噬细胞糖酵解水平的升高与其获得促炎表型密切相关^[5-6]。研究表明,MI后单核/巨噬细胞糖酵解水平的上调与其获得促炎表型具有时间上的一致性:小鼠MI后第1天梗死区巨噬细胞糖酵解相关基因表达上调,与促炎因子转录水平的上调同步^[6];类似的,MI患者循环单核细胞转录组表现出糖酵解酶和促炎因子转录的富集^[4]。增强的糖酵解增加了乳酸的产生,并伴随IL-1 β 等炎症因子的生成,进一步加剧了MI后炎症反应和心肌细胞损伤^[14]。因此,干预巨噬细胞糖酵解途径可能有助于抑制MI后过度的炎症反应并发挥心脏保护作用。Shirai等^[18]发现,糖酵解途径中的限速酶之一,丙酮酸激酶M2(pyruvate kinase isozyme type M2, PKM2),在冠状动脉疾病患者的单核/巨噬细胞中激活,通过磷酸化信号转导和转录激活因子3上调促炎细胞因子IL-6和IL-1 β 的表达。然而,PKM2的乳酰化修饰能够抑制这一过程,发挥抗炎效应^[19]。小鼠MI模型中巨噬细胞HIF表达上调,上调的HIF促进糖酵解、抑制其他糖代谢途径。单独敲除髓系细胞中的HIF-1 α 或HIF-2 α 均可消除HIF对糖酵解的增强作用,有利于巨噬细胞促炎表型的消退,从而改善MI后炎症反应和心功能^[17]。这些发现提示通过干预MI后巨噬细胞糖酵解途径发挥抗炎治疗的作用。

2.1.2 巨噬细胞线粒体呼吸的正常进行有利于其获得抗炎表型 在通常情况下,巨噬细胞线粒体通过OXPHOS合成ATP为细胞供能^[20]。然而,在MI后的病理条件下,线粒体OXPHOS水平在MI后第3天降低,在第7天恢复到基础水平。同时,巨噬细胞的炎症表型也在MI后第4~7天经历了从M1到M2型的转换,到MI第7天时心脏巨噬细胞以M2型

为主^[6]。线粒体 OXPHOS 水平的这种变化可能促进了 MI 中晚期巨噬细胞向抗炎型 M2 样巨噬细胞转化^[9]。

在 MI 早期阶段,巨噬细胞线粒体呼吸减弱导致具有促炎作用的代谢中间产物异常积累。具体而言,缺氧环境导致巨噬细胞 HIF-1 α 上调并诱导丙酮酸脱氢酶激酶 1 (pyruvate dehydrogenase kinase, PDK1) 的表达, PDK1 通过抑制丙酮酸脱氢酶限制丙酮酸进入 TCA 循环,使得 TCA 循环受阻,线粒体 OXPHOS 水平降低^[16, 21]。TCA 循环受阻导致具有促炎作用的糖代谢中间产物(如琥珀酸、延胡索酸等)在细胞内异常积累^[8-9, 22-24]。其中,琥珀酸盐的积累具有促进 HIF-1 α 的稳定性以及增加促炎细胞因子 IL-1 β 表达的作用^[22-23]。部分琥珀酸被排到细胞外,未成熟的巨噬细胞通过 G 蛋白偶联受体 91 (G protein-coupled receptor 91, GPR91) 感知细胞外的琥珀酸并被活化为促炎表型,形成促炎性的恶性循环^[25]。此外,延胡索酸的积累增加了单核/巨噬细胞促炎细胞因子 TNF- α 和 IL-6 的表达,抑制巨噬细胞中的延胡索酸水合酶可导致线粒体呼吸受损、线粒体 RNA 释放和 TNF- α 的产生增加,增强了巨噬细胞的促炎特性^[23-24]。

线粒体呼吸的正常代谢产物有利于巨噬细胞获得抗炎表型。首先,正常进行的 TCA 循环不断产生烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺), NAD⁺ 已被报道在感染以及心脏缺血一再灌注损伤中具有抗炎保护作用,可能有利于巨噬细胞向抗炎表型转化^[26-27]。另一个重要的线粒体代谢的抗炎产物是衣康酸,衣康酸盐是巨噬细胞中脂多糖激活抗炎转录因子核因子红细胞 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 的必需物质, Nrf2 的激活可通过 TGF- β /Smads 相关蛋白、TLR/NF- κ B 等通路抑制巨噬细胞 M1 极化并促进 M2 极化^[28]。然而,线粒体呼吸和 OXPHOS 正常进行时产生的这些代谢产物如何在 MI 后调控巨噬细胞向 M2 型极化还有待进一步的研究证实。

2.2 巨噬细胞的脂代谢及氨基酸代谢重编程

巨噬细胞的脂代谢包括识别、摄取和代谢胆固醇、甘油三酯和磷脂等脂质。在合成代谢方面,巨噬细胞需要摄取利用各种脂质,合成自身运动和吞

噬作用所需的膜结构^[29-30]。巨噬细胞发挥清除细胞碎片和细胞外基质的作用依赖于吞噬功能,固醇调节元件结合蛋白 1a (SREBP-1a) 依赖的脂质合成对于 TLR4-mTORC1 通路激活的巨噬细胞吞噬作用至关重要, SREBP-1a 缺乏的巨噬细胞其吞噬作用受损^[30]。另一种重要的脂质——胆碱,可以被巨噬细胞摄取并转化为细胞膜合成的关键成分磷脂酰胆碱。在炎症性疾病中,TLR 激活可以增强巨噬细胞中的胆碱摄取,并与 NLRP3 炎症小体的激活以及促炎因子 IL-1 β 和 IL-18 的产生相关^[31]。但目前缺乏巨噬细胞在 MI 后脂质合成代谢的研究证据。在分解代谢方面, M2 型巨噬细胞最显著的特点是脂肪酸 β -氧化过程的增强^[32-33]。脂肪酸氧化和过氧化物酶体增殖激活受体 γ 共激活因子-1 β 的激活可使巨噬细胞极化为抗炎表型^[33]。MI 后巨噬细胞吞噬死亡细胞碎片,有研究表明,巨噬细胞在吞噬坏死细胞时将增强脂肪酸氧化,激活 NAD⁺ 依赖的信号转导,通过促进 SIRT1-Pbx1-IL-10 代谢信号通路,促进巨噬细胞向 M2 型极化并改善 MI 后的心脏损伤修复^[34]。

M1/M2 型巨噬细胞分别具有不同的氨基酸代谢特征。精氨酸代谢在巨噬细胞极化中发挥重要作用,其通过两种不同的途径代谢。M1 型巨噬细胞通过诱导型一氧化氮合酶将精氨酸转化为一氧化氮,而 M2 型巨噬细胞表达精氨酸酶 1 通过鸟氨酸途径利用精氨酸,使其转化为鸟氨酸进一步参与多胺的合成,促进损伤组织的修复^[35]。研究表明,巨噬细胞的胞葬作用可以吞噬凋亡细胞,凋亡细胞中的精氨酸及多胺类物质在巨噬细胞内积累并诱导其向抗炎表型转化^[36]。MI 后巨噬细胞的胞葬作用增强,精氨酸是否参与 MI 后巨噬细胞代谢重编程并诱导其表型和功能的改变有待进一步的研究证实。谷氨酰胺也是氨基酸代谢的重要物质之一。M2 型巨噬细胞的极化依赖于谷氨酰胺代谢,谷氨酰胺在支持活跃的 TCA 循环和尿苷二磷酸-N-乙酰葡萄糖胺(UDP-GlcNAc)的生物合成中起着重要作用,剥夺谷氨酰胺将抑制巨噬细胞的 M2 型极化^[37]。MI 后小鼠巨噬细胞中的谷氨酰胺代谢增加,外源性补充谷氨酰胺可以改善 MI 后第 1、第 3 和第 7 天的左心室功能^[38]。然而,谷氨酰胺代谢对 MI 后巨噬细胞表型和功能的具体影响有待未来更多的研究阐明。

3 靶向巨噬细胞代谢对MI治疗的参考价值

免疫炎症在多种心血管疾病的发生和发展中发挥重要作用,近年来抗炎治疗成为心血管疾病治疗的研究热点,寻找更多的抗炎治疗靶点和药物对心血管疾病的治疗意义重大^[39]。MI的发生、发展和转归与免疫炎症关系明确,巨噬细胞作为关键的固有免疫细胞在MI病程中发挥核心作用。鉴于巨噬细胞代谢重编程与其表型和功能的紧密联系,调控MI后巨噬细胞的代谢重编程可能成为MI抗炎治疗的新靶点。

首先,调控巨噬细胞代谢重编程以促使其获得修复表型可能成为MI治疗的一种新策略。核质磷蛋白1(nucleophosmin 1, NPM1)敲除通过抑制mTOR信号转导抑制MI后巨噬细胞糖酵解,增强线粒体OXPHOS,使得心脏巨噬细胞转化为修复表型,改善了心肌缺血性损伤和不良心室重构^[40]。靶向NPM1的反义寡核苷酸药物(ASO-NPM1)和寡聚化抑制剂(NSC348884)的应用同样能显著促进修复型巨噬细胞的转化,从而改善MI后的心脏功能和心室重构^[40]。其次,靶向调节巨噬细胞代谢,从而富集具有抗炎效应的代谢中间产物,也可能改善MI后的慢性炎症和防止不良心室重塑。髓样细胞表达的触发受体2(triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2)阳性巨噬细胞亚群在MI修复中发挥重要作用,其在胞葬作用后通过SYK-SMAD4信号通路抑制SLC25A53(一种线粒体NAD⁺转运蛋白)的表达,影响了线粒体NAD⁺运输,中断了TCA循环,从而增加了衣康酸的产生,衣康酸作为一种具有抗炎作用的代谢产物在调控巨噬细胞功能和MI后心脏修复中发挥作用^[41]。同样,应用腺病毒诱导TREM2过表达以及外源性给予衣康酸衍生物4-辛基衣康酸(4-OI)均可以增强巨噬细胞的抗炎功能,改善MI后的心脏功能和心室重塑^[41]。富马酸二甲酯可以通过增强巨噬细胞的线粒体OXPHOS水平,抑制HIF-1 α 的表达,促进巨噬细胞向M2型极化,改善MI后的损伤修复^[42]。另外,值得注意的是,调节巨噬细胞代谢是一些中药方剂或中药材活性物质发挥心脏保护效应的重要机制。

中药煎剂暖心康(红参、毛冬青)具有显著的心脏保护、炎症调节和心肌能量代谢调节特性,动物研究显示其能通过抑制MI后巨噬细胞HIF-1 α /PDK1轴,抑制巨噬细胞糖酵解和M1极化,发挥抗炎作用,改善MI后心脏重塑^[43]。丹参的有效脂溶性成分之一丹参酮II A通过干预糖酵解的PGK1-PDK1通路,抑制巨噬细胞糖酵解,增强TCA循环,从而促进其获得M2抗炎表型,改善梗死后心脏修复^[44]。这些研究揭示了巨噬细胞代谢重编程作为MI治疗靶点的可行性。

4 总结与展望

本文探讨了MI后巨噬细胞代谢特征的改变及其对炎症反应和心脏组织修复的影响。巨噬细胞的代谢重编程与其炎症表型之间存在着紧密的联系,这使得通过调控代谢途径中的关键酶或代谢产物以调节巨噬细胞的表型和功能具备可行性。目前已有一些基础研究为靶向巨噬细胞代谢重编程的MI抗炎治疗提供了研究思路和潜在靶点,有待于进一步的研究工作以实现临床转化。然而,在后续研究中需要注意:首先,心肌细胞作为心脏主要的实质细胞,MI后心肌细胞的代谢改变足以深刻影响心脏组织微环境,心肌细胞与巨噬细胞等免疫细胞的相互作用和代谢联系亟待进一步阐明;其次,调控巨噬细胞代谢的治疗策略需要强调靶向性,如何利用材料学等手段精准靶向巨噬细胞进行代谢调控,是后续研究中的重点。总之,靶向巨噬细胞代谢重编程的治疗策略在MI抗炎治疗的研发中具有广阔的前景。

参考文献:

- [1] THE WRITING COMMITTEE OF THE ANNUAL REPORT ON CARDIOVASCULAR HEALTH AND DISEASES IN CHINA. Interpretation of the annual report on cardiovascular health and diseases in China 2021[J]. *Cardiology discovery*, 2023,3(4): 277-300.
- [2] ONG S B, HERNÁNDEZ-RESÉNDIZ S, CRESPOAVILAN G E, et al. Inflammation following acute myocardial infarction: Multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities[J]. *Pharmacology & therapeu-*

- tics, 2018,186:73-87.
- [3] STEFFENS S, NAHRENDORF M, MADONNA R. Immune cells in cardiac homeostasis and disease: emerging insights from novel technologies[J]. *European heart journal*, 2022,43(16):1533-1541.
- [4] RUPARELIA N, GODEC J, LEE R, et al. Acute myocardial infarction activates distinct inflammation and proliferation pathways in circulating monocytes, prior to recruitment, and identified through conserved transcriptional responses in mice and humans[J]. *European heart journal*, 2015,36(29):1923-1934.
- [5] MOUTON A J, DELEON-PENNELL K Y, RIVERA GONZALEZ O J, et al. Mapping macrophage polarization over the myocardial infarction time continuum[J]. *Basic research in cardiology*, 2018,113(4):26.
- [6] MOUTON A J, AITKEN N M, MOAK S P, et al. Temporal changes in glucose metabolism reflect polarization in resident and monocyte-derived macrophages after myocardial infarction[J]. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 2023,10:1136252.
- [7] YAP J, IREI J, LOZANO-GERONA J, et al. Macrophages in cardiac remodelling after myocardial infarction[J]. *Nature reviews cardiology*, 2023, 20(6):373-385.
- [8] KELLY B, O'NEILL L A. Metabolic reprogramming in macrophages and dendritic cells in innate immunity[J]. *Cell research*, 2015, 25(7):771-784.
- [9] VIOLA A, MUNARI F, SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ R, et al. The metabolic signature of macrophage responses[J]. *Frontiers in immunology*, 2019,10:1462.
- [10] DICK SA, MACKLIN JA, NEJAT S, et al. Self-renewing resident cardiac macrophages limit adverse remodeling following myocardial infarction[J]. *Nature immunology*, 2019,20(1):29-39.
- [11] 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]. *Circulation research*, 2019, 124(2):263-278.
- [12] HEIDT T, COURTIES G, DUTTA P, SAGER H B, et al. Differential contribution of monocytes to heart macrophages in steady-state and after myocardial infarction[J]. *Circulation research*, 2014,115(2):284-295.
- [13] KIM Y, NURAKHAYEV S, NURKESH A, et al. Macrophage polarization in cardiac tissue repair following myocardial infarction[J]. *International journal of molecular sciences*, 2022(5):2715.
- [14] HANG L X, ZHANG Y, ZHANG Z, et al. Metabolism serves as a bridge between cardiomyocytes and immune cells in cardiovascular diseases[J]. *Cardiovascular drugs and therapy*, 2024, 10.1007/s10557-024-07545-5.
- [15] SUN X Q, LI Y Q, DENG Q, et al. Macrophage polarization, metabolic reprogramming, and inflammatory effects in ischemic heart disease[J]. *Frontiers in immunology*, 2022,13:934040.
- [16] PAN J Y, ZHANG L, LI D X, et al. Hypoxia-inducible factor-1: Regulatory mechanisms and drug therapy in myocardial infarction[J]. *European journal of pharmacology*, 2024,963:176277.
- [17] DEBERGE M, LANTZ C, DEHN S, et al. Hypoxia-inducible factors individually facilitate inflammatory myeloid metabolism and inefficient cardiac repair[J]. *The journal of experimental medicine*, 2021, 218(9):e20200667.
- [18] SHIRAI T, NAZAREWICZ R R, WALLIS B B, et al. The glycolytic enzyme PKM2 bridges metabolic and inflammatory dysfunction in coronary artery disease[J]. *The journal of experimental medicine*, 2016,213(3):337-354.
- [19] WANG J E, YANG P L, YU T Y, et al. Lactylation of PKM2 suppresses inflammatory metabolic adaptation in pro-inflammatory macrophages[J]. *International journal of biological sciences*, 2022,18(16): 6210-6225.
- [20] WCULEK S K, HERAS-MURILLO I, MASTRANGELO A, et al. Oxidative phosphorylation selectively orchestrates tissue macrophage homeostasis[J]. *Immunity*, 2023,56(3): 516-530.
- [21] KIM J W, TCHERNYSHYOV I, SEMENZA G L, et al. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia[J]. *Cell metabolism*, 2006,3(3): 177-185.
- [22] TANNAHILL G M, CURTIS A M, ADAMIK J, et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α [J]. *Nature*, 2013, 496(7444):238-242.
- [23] ARTS R J, NOVAKOVIC B, TER HORST R, et al. Glutaminolysis and fumarate accumulation integrate immunometabolic and epigenetic programs in trained immunity[J]. *Cell metabolism*, 2016,24(6):807-819.
- [24] HOOFTMAN A, PEACE C G, RYAN D G, et al. Macrophage fumarate hydratase restrains mtRNA-mediated interferon production[J]. *Nature*, 2023,615(7952):490-498.
- [25] LITTLEWOOD-EVANS A, SARRET S, APFEL V, et al. GPR91 senses extracellular succinate released from in-

- flammatory macrophages and exacerbates rheumatoid arthritis[J]. The journal of experimental medicine, 2016, 213(9):1655-1662.
- [26] CROS C, MARGIER M, CANNELLE H, et al. Nicotinamide mononucleotide administration triggers macrophages reprogramming and alleviates inflammation during sepsis induced by experimental peritonitis[J]. Frontiers in molecular biosciences, 2022, 9:895028.
- [27] ZHAI X, HAN W, WANG M, et al. Exogenous supplemental NAD⁺ protect myocardium against myocardial ischemic/reperfusion injury in swine model[J]. American journal of translational research, 2019, 11(9):6066-6074.
- [28] MILLS E L, RYAN D G, PRAG H A, et al. Itaconate is an anti-inflammatory metabolite that activates Nrf2 via alkylation of KEAP1[J]. Nature, 2018,556(7699):113-117.
- [29] YAN J W, HORNG T. Lipid metabolism in regulation of macrophage functions[J]. Trends in cell biology, 2020, 30(12):979-989.
- [30] LEE J H, PHELAN P, SHIN M, et al. SREBP-1a-stimulated lipid synthesis is required for macrophage phagocytosis downstream of TLR4-directed mTORC1[J]. Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America, 2018, 115(52):e12228-e12234.
- [31] SANCHEZ-LOPEZ E, ZHONG Z, STUBELIUS A, et al. Choline uptake and metabolism modulate macrophage IL-1 β and IL-18 production[J]. Cell metabolism, 2019, 29(6):1350-1362.
- [32] VATS D, MUKUNDAN L, ODEGAARD J I, et al. Oxidative metabolism and PGC-1 β attenuate macrophage-mediated inflammation[J]. Cell metabolism, 2006, 4(1):13-24.
- [33] ODEGAARD J I, RICARDO-GONZALEZ R R, GOFORTH M H, et al. Macrophage-specific PPAR γ controls alternative activation and improves insulin resistance[J]. Nature, 2007, 447(7148):1116-1120.
- [34] ZHANG S, WEINBERG S, DEBERGE M, et al. Efferocytosis fuels requirements of fatty acid oxidation and the electron transport Chain to polarize macrophages for tissue repair[J]. Cell metabolism, 2019, 29(2):443-456.e5.
- [35] KIELER M, HOFMANN M, SCHABBAUER G. More than just protein building blocks: how amino acids and related metabolic pathways fuel macrophage polarization [J]. The FEBS journal, 20288(12):3694-3714.
- [36] MCCUBBREY A L, MCMANUS S A, MCCLENDON J D, et al. Polyamine import and accumulation causes immunomodulation in macrophages engulfing apoptotic cells [J]. Cell reports, 2022, 38(2):110222.
- [37] JHA A K, HUANG S C, SERGUSHICHEV A, et al. Network integration of parallel metabolic and transcriptional data reveals metabolic modules that regulate macrophage polarization[J]. Immunity, 2015, 42(3):419-430.
- [38] MOUTON A J, AITKEN N M, MORATO J G, et al. Glutamine metabolism improves left ventricular function but not macrophage-mediated inflammation following myocardial infarction[J]. American journal of physiology-cell physiology, 2024, 327(3):c571-c586.
- [39] 余 淼, 杨 芬, 程 翔. 冠心病的抗炎治疗: 路在脚下 [J]. 中华心血管病杂志, 2024, 52(6):585-588.
- [40] ZHANG S, ZHANG Y R, DUAN X W, et al. Targeting NPM1 epigenetically promotes postinfarction cardiac repair by reprogramming reparative macrophage metabolism [J]. Circulation, 2024, 149(25):1982-2001.
- [41] GONG S Y, ZHAI M, SHI J Y, et al. TREM2 macrophage promotes cardiac repair in myocardial infarction by reprogramming metabolism via SLC25A53[J]. Cell death and differentiation, 2024, 31(2):239-253.
- [42] MOUTON A J, FLYNN E R, MOAK S P, et al. Dimethyl fumarate preserves left ventricular infarct integrity following myocardial infarction via modulation of cardiac macrophage and fibroblast oxidative metabolism[J]. Journal of molecular and cellular cardiology, 2021, 158:38-48.
- [43] LIN Z J, DONG X, HE H, et al. A simplified herbal decoction attenuates myocardial infarction by regulating macrophage metabolic reprogramming and phenotypic differentiation via modulation of the HIF-1 α /PDK1 axis[J]. Chinese medicine, 2024, 19(1):75.
- [44] GAO S, YANG Z H, LI D, et al. Intervention of tanshinone IIA on the PKG1-PDHK1 pathway to reprogram macrophage phenotype after myocardial infarction[J]. Cardiovascular drugs and therapy, 2023, 10.1007/s10557-023-07520-6.

本文引用格式:

邹子聪, 辜慕阳, 程 翔. 巨噬细胞代谢重编程在心肌梗死中的作用[J]. 广西医科大学学报, 2024, 41(11): 1470-1476. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.11.004

ZOU Z C, GU M Y, CHENG X. The role of macrophage metabolic reprogramming in myocardial infarction[J]. Journal of Guangxi medical university, 2024, 41(11):1470-1476. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.11.004