

M2 型巨噬细胞极化及其对动脉粥样硬化的影响*

田嘉珉¹ 陈羽斐¹ 沈伟¹

[摘要] 动脉粥样硬化是心血管疾病的重要发病原因,其患病率逐年增高,带来了庞大的经济和社会负担。近年来,人们逐渐发现 M2 型巨噬细胞在动脉粥样硬化病变消退的过程中扮演着重要的角色,它可以释放多种抗炎因子、促进胞葬作用和组织修复等。通过 M2 型巨噬细胞或可取得新的治疗进展。本文将对 M2 型巨噬细胞的起源与分型、极化过程及其与动脉粥样硬化病变消退之间的关系进行概述。

[关键词] 动脉粥样硬化;巨噬细胞极化;胞葬作用

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.10.016

[中图分类号] R543 **[文献标志码]** A

M2 macrophage polarization and its impact on atherosclerosis

TIAN Jiamin CHEN Yufei SHEN Wei

(Department of Cardiology, Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai, 200040, China)

Corresponding author: SHEN Wei, E-mail: drshenwei@aliyun.com

Summary As the underlying etiology of cardiovascular disease, atherosclerosis takes a huge economic and social burden. Recent studies have shown that M2 macrophages play pivotal roles in the regression of atherosclerosis, including releasing multiple anti-inflammatory factors, promoting efferocytosis, and boosting tissue repair. Here we discuss the origin and identification of M2 macrophages, the signal transduction in M2 polarization, and its relationship with atherosclerosis resolution.

Key words atherosclerosis; macrophage polarization; efferocytosis

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)本质上是由脂质驱动的内膜炎性性疾病,由于胞葬作用受损,机体不能有效清除凋亡或坏死的巨噬细胞和泡沫细胞,局部持续性炎症促进脂质核心的形成,加剧斑块不稳定性,最终引起各种急性心脑血管事件的发生^[1]。尽管具体发病机制仍未完全阐明,但从泡沫细胞形成、脂质代谢、炎症反应的调控、免疫代谢等多角度而言,巨噬细胞在病变进展或消退中发挥的作用不可小觑。其中,M2 型巨噬细胞在抗炎、促进胞葬作用、调节脂质代谢等过程中占据了特殊地位,也因此逐渐走进人们的视野。

1 M2 型巨噬细胞的起源与分型

1.1 M2 型巨噬细胞的起源

巨噬细胞贯穿于整个生命周期,参与体内组织的生长发育、修复和稳态。观察小鼠后发现,从胚胎造血开始,前体巨噬细胞即从卵黄囊、肝脏或肺泡等组织开始产生;而在成年阶段,骨髓干细胞逐渐分化成为单核巨噬细胞^[2]。1968 年, Van Furth 和 Cohn 首次提出组织原位的巨噬细胞部分来源于循环单核细胞,后逐渐找到小鼠外周血中的

Ly6C^{high} 和 Ly6C^{low} 2 种单核细胞。有人提出 M2 型巨噬细胞可能来源于 Ly6C^{low} 细胞,也有人认为它可能是由卵黄囊源性巨噬细胞局部增殖而来的。然而,2013 年 Carlin 等^[3]提出不同观点,认为炎症局部浸润的巨噬细胞只来源于 Ly6C^{high} 单核细胞,而游走的 Ly6C^{low} 细胞主要负责清除受损内皮细胞。2017 年, Rahman 等^[4]通过斑块移植模型发现,消退期 AS 斑块中富集的 M2 型巨噬细胞绝大部分源自循环中的 Ly6C^{high} 单核细胞,支持了这一观点。

1.2 M2 型巨噬细胞的分型

巨噬细胞分类的概念在 20 世纪 60 年代首次提出,按激活过程可分为经典激活的 M1 型和选择模式激活的 M2 型,两型分别促进 Th1 和 Th2 反应,且 Th1 和 Th2 反应的产物可分别上调 M1 和 M2 的活性^[5]。在炎症或损伤组织中,面对不同的局部组织微环境,巨噬细胞展现出明显的可塑性。如果受到脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)或肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、干扰素 γ 等促炎性细胞因子的刺激作用,M0 巨噬细胞主要形成 M1 型;而当所处环境中以白细胞介素 4(interleukin-4, IL-4)、IL-10、IL-13 等细胞因子为主时,会形成更多的 M2 型巨噬细胞。近年来,人

*基金项目:国家自然科学基金(No:81673701、81573710)

¹复旦大学附属华山医院心内科(上海,200040)

通信作者:沈伟, E-mail: drshenwei@aliyun.com

们普遍认为上述分型系统过于简单,并根据激活物将 M2 型巨噬细胞进一步分成 4 型:IL-4 和 IL-13 通过 Th2 免疫应答诱导形成 M2a 型细胞,主要参与组织纤维化与修复;而 M2b 型由 Toll 样受体(toll-like receptors, TLR)、IL-1 配体等诱导形成,涉及调节性 T 细胞的招募;糖皮质激素、IL-10 作用下形成的 M2c 型抑制炎症反应,参与细胞碎片的清除;M2d 细胞则通过 TLR 和腺苷 A2A 受体激动剂诱导,主要促进血管新生^[6]。

2 M2 型巨噬细胞的极化

巨噬细胞分布广泛,在不同条件下可转变为多种功能表型。面对斑块内某些特定的诱导因素, M2 型巨噬细胞激活,分泌趋化因子和抗炎细胞因子,完成对病原体、细胞碎片或凋亡细胞等的清除过程。

2.1 M2 型巨噬细胞极化的诱导因素

在 AS 中 M2 巨噬细胞既能增加顶端纤维帽的厚度和稳定性,又能促进斑块的消退,细胞表面高表达精氨酸酶 1(arginase-1, Arg-1)、甘露糖受体 CD206、清道夫受体 A 等,以高分泌 IL-10、转化生长因子 β 、血管内皮生长因子等为特征。M2 的极化诱导物涉及细胞因子及其受体、MicroRNAs、他汀类降脂药物等多种因素。

IL-4、IL-10、IL-13、巨噬细胞集落刺激因子是实验造模的常用诱导剂,除此之外,近年来还发现了许多新的细胞因子及受体。例如,肝细胞生长因子可结合于血管内膜上的间质-上皮转换因子,通过活化 Janus 激酶 2(janus kinase 2, JAK2)-信号转导与转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription3, STAT3)信号通路,抑制小鼠腹腔巨噬细胞 Raw264.7 形成 M1,并促进已分化的 M1 型向 M2 型方向发生转换^[7]。髓样血红素加氧酶 1 可以抑制 AS、组织缺血再灌注损伤等过程中的炎症反应,从过表达该基因的小鼠骨髓中提取巨噬细胞,发现它们特征性表达 M2 型标志物 Arg-1 和 CD163^[8]。CD137 在急性心肌梗死患者血液中的浓度升高,其在 AS 进展中也扮演着重要角色:与对照组或拮抗剂组相比,激动剂干预的 C57BL/6J 小鼠腹膜巨噬细胞表达 Arg-1 增加,而 M1 相关的 CD86、诱导型一氧化氮合酶等减少,表明生成的 M2 细胞增多^[9]。

miRNAs 在转录后水平参与基因调控,在巨噬细胞的能量代谢、自噬等过程中均发挥独特作用,介导了小鼠 AS 斑块中巨噬细胞的极化过程。Ouimet 等^[10]发现 miR-33 通过改变细胞中脂肪酸氧化代谢和糖酵解的平衡来控制细胞表型。转染 miR-33 抑制剂的小鼠腹腔巨噬细胞表达 M2 标志物甘露糖受体 C1 样蛋白(mannose receptor C type 1 like protein, MRC1)增多,而 M1 标记物如

IL-6 和 IL-1 β 减少;过表达 miR-33 的细胞则呈现出截然相反的结果。此外,巨噬细胞的极化、坏死和自噬之间是相辅相成的,巨噬细胞自噬可改变其自身极化状态从而抑制炎症。向雄性 C57BL/6 ApoE^{-/-}小鼠注射腺病毒以沉默 mir-520a-3p 后,小鼠主动脉的 AS 进展被抑制:斑块面积缩小,脂质沉积明显减少,而胶原大大增多。离体条件下加入 mir-520a-3p 抑制剂后,小鼠腹膜巨噬细胞自噬增强,CD206 和 Arg1 的 mRNA 水平显著增高^[11]。

他汀类药物作为心脑血管疾病的经典用药,其作用不仅在于调节血脂,还能直接调控斑块内巨噬细胞。阿托伐他汀可以通过促进小鼠 Raw264.7 细胞中的沉默信息调节因子 1 表达,使 M2 型巨噬细胞极化增强,并减少神经生长因子分泌,将 M1 转化为 M2^[12]。普伐他汀可以减少循环中的炎症型单核细胞^[13],同时抑制 TLR4-MyD88-IRF5 信号,促进 M1 向 M2 转变,通过减弱心肌梗死后的炎症反应延缓 AS 进展。高脂喂养的雄性 ApoE^{-/-}小鼠以瑞舒伐他汀灌胃 20 周,主动脉弓内的一氧化氮合酶表达减弱,而 Arg-1、CD206 明显上调。在 Raw264.7 泡沫细胞模型中,瑞舒伐他汀通过调节自噬过程有效减少脂质积累,并将 ox-LDL 诱导的 M1 样表型转化为 M2 样^[14]。

2.2 M2 型巨噬细胞极化的相关通路

M2 型极化诱导物中作用最明确的是 IL-4/IL-13。作为体内免疫细胞产生的抗炎因子,IL-4/IL-13 既可以抑制巨噬细胞分泌促炎因子,也能发挥刺激极化、上调 MRC1 等作用。早期研究表明,IL-4/IL-13 主要结合受体 IL-4R 并招募下游信号分子,传递极化诱导信号。当 IL-4 与细胞膜表面受体 IL-4R α (IL-4/IL-13 共用的受体 α 链)特异性结合后,根据受体所在细胞类型的不同,可分别招募 IL-2R γ 或 IL-13R α 1^[15]。IL-13 结合 IL-4R α /IL-13R α 1(II 型受体),激活 JAK1 和酪氨酸蛋白激酶 2,下游靶蛋白的酪氨酸残基活化,形成 STAT 停靠位点,分别诱导 STAT6 和 STAT3 的磷酸化和核转位。IL-4 可通过 II 型受体传递信号,但大部分情况下,IL-4 结合 I 型受体,诱导酪氨酸激酶(JAK1 和 JAK3)磷酸化,激活 STAT6 和磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)两条不同信号通路:p-STAT6 二聚体形成后转入细胞核内,参与目的基因的转录调控,诱导产生 M2 细胞标志物和抗炎因子,并活化下游的过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator activated receptor, PPAR)、部分细胞因子信号转导抑制因子(suppressor of cytokine signaling, SOCS)。STAT6 是 M2 型极化的中心位点,常见诱导物如 IL-4、IL-10、IL-13 等主要通过 JAK/STAT6 通路传递信号,Arg-1、缺氧诱导分化因子 1、干扰素调

节因子 4 等 M2 型标志物的表达也依赖于 STAT6^[16]。用 IL-4 刺激肥胖受试者的外周血单核/巨噬细胞后发现,沉默信息调节因子 1 通过增加 STAT6 表达促进 M2 型极化的发生^[17]。当胞内 p-STAT6 比例以剂量依赖性方式上调时,Raw264.7 细胞分泌的抗炎因子增多,其表面标记和 mRNA 表达也向 M2 特征性表型转变^[18]。用 IL-4 诱导 J774A.1 小鼠巨噬细胞, α -羟基苯乙酸可增加 IL-4 及其受体的相互作用、激活 Tyk2-STAT6 信号通路,改善 M2 型标志物的表达和血管生成活性^[19]。当 STAT6/PPAR δ 途径被抑制时,M2 型极化受阻,其促血管生成特性也受到影响。STAT6/PPAR γ 途径可在原儿茶酸等药物干预下激活,促进 M2 细胞的活化,影响 SOCS1 的表达,抑制 NF- κ B 信号和 M1 极化,减轻 AS^[20]。

JAK1、JAK3 共同激活胰岛素受体底物 2,激活 I 型 PI3K 使 4,5-二磷酸磷脂酰肌醇发生磷酸化,进一步募集 Akt 和雷帕霉素靶蛋白复合物(mammalian target of rapamycin complex, mTORC)。在 IL-4 或表面活性蛋白 A 存在的前提下,激活 PI3K 是巨噬细胞 M2 型转化的必备条件之一。多项研究表明,PI3K/Akt 通路参与巨噬细胞促炎/抗炎双重特性的调节。缺乏 Akt1 亚型将诱导 M1 型巨噬细胞的产生,相应地,Akt2^{-/-}巨噬细胞主要表现为 M2 型^[21]。向 Ldlr^{-/-}小鼠移植敲除 Akt2 基因的造血细胞后发现,各阶段的斑块面积较同期均明显缩小,CCR2⁺/Ly6c^{hi} 单核细胞减少,且 Akt2^{-/-}巨噬细胞对 LPS 的反应能力减弱^[22]。若缺乏 PI3K/Akt 通路的负调控因子 SHIP,M2 极化增强,抗炎因子分泌增多,其中 Arg1 的活性主要依赖于 PI3K 特别是 IA 类 PI3K p110 d 亚型^[23-25]。Pten 可使 3-磷酸肌醇去磷酸化,竞争性拮抗 PI3K,是该通路的另一负调控因子,缺失 Pten 的巨噬细胞 Akt 活性增强,M2 极化水平增高^[23,25]。此外,使用补肾抗衰颗粒^[26]、瑞舒伐他汀^[14] 等药物干预后,Raw264.7 细胞中的 PI3K/Akt/mTOR 信号通路被抑制,M2 表型比例增高。

3 M2 型巨噬细胞与 AS

血浆脂蛋白和炎性细胞的浸润和积聚是 AS 病变发展的主要驱动因素,涉及巨噬细胞、内皮细胞、平滑肌细胞等免疫细胞,如巨噬细胞数量在急性心肌梗死患者的冠脉病变组织中明显增加^[27]。多项临床研究显示,经规范降脂治疗后心血管事件的残余风险依然存在,单纯调控血脂无法完全延缓 AS^[28-30]。而巨噬细胞相关的血管壁炎症状态可以影响斑块的进展或消退,不同亚型巨噬细胞的分布也有所不同:不稳定斑块的肩部多聚集 M1 型巨噬细胞,促进局部炎症的进一步恶化^[31];而远离坏死

脂质核心的稳定区域则以 M2 细胞为主^[32],通过分泌抗炎因子、促进炎症消退和消除坏死细胞等作用延缓病变进展。靶向巨噬细胞的炎症反应已经成为调脂之外的重要补充疗法,具有一定的临床意义。

3.1 粥样硬化斑块中巨噬细胞的表型转换

巨噬细胞可塑性决定了它们可以实现表型转换。de Gaetano 等^[33]通过颈动脉内膜剥脱术获取 80 例人类 AS 斑块后发现,M1 巨噬细胞在有症状斑块中占主导,推动病变进展;而无症状斑块中以 M2 细胞更常见^[34]。斑块形成之初,脂蛋白激活内皮细胞并释放单核趋化蛋白 1,招募循环单核细胞穿过血管内皮分化为巨噬细胞。巨噬细胞在 LPS、TLR 等刺激物作用下,激活 NF- κ B、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、STAT1、Notch 信号通路^[35-36]等,极化为 M1 型;而 Th2 细胞分泌的 IL-10 能直接刺激巨噬细胞中 IL-4R α 基因表达,如前文所述,IL-4、IL-13 可通过 IL-4R α 激活 STAT6,使 M0 巨噬细胞极化为 M2 型。巨噬细胞在 AS 各个阶段中其功能表型会发生动态变化^[37],早期病变以 M2 为主导,M1/M2 比值与斑块大小成正比;对不同周龄小鼠斑块进行免疫荧光标记后显示,M2 巨噬细胞的数量随着疾病进展明显下降;而进入消退期后,机体可产生多种物质抑制 M1 并促进表型转化,使 M2 细胞发挥其消退炎症、分泌组织促生长因子等作用。其中,鞘磷脂代谢产物 1-磷酸鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate, S1P)一方面可通过 IL-4 及其受体活化下游 STAT6 和 SOCS1,促进 C57BL/6 小鼠腹膜巨噬细胞向 M2 型极化;另一方面抑制 p38 MAPK 和 c-Jun 氨基末端激酶,阻断 LPS 诱导的 SOCS3 磷酸化和 M1 生成。IL-6 家族中的心肌营养素-1 则通过诱导骨髓来源巨噬细胞表达 IL-4R α ,激活 IL-4 依赖性 M2 极化并减弱 M1 型标志物表达^[38]。

3.2 M2 型巨噬细胞与特定促消退递质

内膜中炎性细胞不断吞噬胞外胆固醇酯,降低血浆中致病性脂蛋白的浓度,但形成的泡沫细胞易于坏死,在病变后期反而加重了炎症反应。巨噬细胞、中性粒细胞等免疫细胞感应到炎症刺激时,可通过环氧合酶、5-脂氧合酶和 12/15-脂氧合酶,将花生四烯酸、二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸代谢为特定促消退递质(specialized pro-resolving lipid mediators, SPMs),包括脂氧素、消退素(resolvin, Rv)、保护素、巨噬素(maresins, MaR)等。

SPMs 在炎症消退过程中所起的调控作用主要体现在分子、细胞和组织 3 个层面上。首先,它们将细胞因子谱从促炎转变为抗炎。MaR1 预处理后,LPS 诱导的小鼠骨髓来源巨噬细胞产生的活性氧和 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、干扰素 γ 等显著下降;

而单用 MaR1 孵育的细胞表达 MRC1 mRNA 增多^[39]。而且与 M1 巨噬细胞相比, M2 产生的消退素 D5(RvD5)、消退素 E2(RvE2)等 SPMs 明显增多^[40]。第二, SPMs 能限制中性粒细胞的募集, 并增强 M2 对细胞碎片和凋亡细胞的摄取。RvD1 抑制 RhoA 信号通路并激活 CDC42, 促进钙网蛋白的表达, 使 M2 细胞特异性靶向坏死细胞进行吞噬^[41]。Fredman 等^[42]证明膜联蛋白 A1 衍生肽片段 Ac2-26 可通过 N-甲酰肽受体 2 增强胞葬作用。第三, 局部 SPMs 的含量与病变严重程度息息相关。斑块的进展、破裂与慢性炎症无法消退有关, 而 SPMs 与促炎性白三烯 B4 的比例在易损斑块中明显下降。颈动脉斑块急性破裂患者的血清 RvD1、DHA 浓度明显降低^[43]。在一项给予外周动脉硬化疾病患者短期大量深海鱼油的临床试验中^[44], 研究者发现治疗后患者的外周血 SPMs 与前列腺素的比值增高, 且单核来源巨噬细胞表现出更强的吞噬能力和 M2 相关基因的表达。

3.3 M2 型巨噬细胞与胞葬作用

机体每秒更新超过 100 万个细胞, 同时也启动了巨噬细胞介导的胞葬作用以清除凋亡细胞和碎片^[45]。AS 斑块中的胞葬作用明显弱于正常, 导致大量凋亡、坏死细胞堆积, 毒性细胞内容物无法清除, 形成坏死核心和菲薄的纤维帽, 引起恶性循环。而 M2 巨噬细胞参与胞葬的各个环节, 有望成为延缓疾病进展的新靶点。胞葬的第一阶段是“找到我”: S1P 等趋化因子募集巨噬细胞, 激活 STAT-6/PPAR- γ 信号通路^[46]完成 M2 极化, 同时 M2 可识别 S1P 进一步吞噬凋亡细胞和细胞碎片。第二阶段即“吃掉我”: 巨噬细胞通过表面受体或桥接分子识别、连接凋亡细胞。M2 表面高表达的 Mer 酪氨酸激酶(mer tyrosine kinase, MerTK)可抑制炎症反应, 正反馈促进胞葬^[47]。同时该细胞产生的 RvD1 能阻断 LPS 诱导的 MerTK 裂解, 外源性补充 RvD1 的 Ldlr^{-/-}小鼠体内斑块坏死受抑制, 病灶处胞葬作用增强^[48]。上述两个步骤完成后, 巨噬细胞所吞噬的脂质、蛋白质、核酸等物质大量增加, 可通过增强胆固醇逆向转运等平衡胞内物质: 受凋亡中性粒细胞刺激, M2 细胞内的胆固醇合成途径受到广泛抑制, 胆固醇外流、脂肪的储存和分解代谢等过程被激活, 细胞内吞噬的细胞碎片和脂肪负荷逐渐减少^[49]。

4 总结与展望

在 AS 斑块的发生、进展、破裂和消退过程中都有着巨噬细胞的参与, 不同的极化表型出现在病变不同时期, 也对疾病的转归有着独特的作用。理解巨噬细胞极化的诱因、过程及其对 AS 病程的影响, 为我们探究斑块消退的具体机制和治疗方法提供了新的思路。改变特定 miRNA 表达或使用某

些细胞因子和药物, 可以促使巨噬细胞 M2 表型转换, 参与抗炎因子的合成、SPMs 合成、胞葬作用等过程, 从而延缓 AS 病变的进展。但上述方法中的多数仍处于实验阶段, 在人体内能否产生预期结果, 以及其中可能涉及的信号通路, 这一切都仍未可知, 有待我们的进一步探索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bäck M, Yurdagul A Jr, Tabas I, et al. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(7):389-406.
- [2] Theret M, Mounier R, Rossi F. The origins and non-canonical functions of macrophages in development and regeneration[J]. *Development*, 2019, 146(9).
- [3] Carlin LM, Stamatiades EG, Auffray C, et al. Nr4a1-dependent Ly6C(low) monocytes monitor endothelial cells and orchestrate their disposal[J]. *Cell*, 2013, 153(2):362-375.
- [4] Rahman K, Vengrenyuk Y, Ramsey SA, et al. Inflammatory Ly6Chi monocytes and their conversion to M2 macrophages drive atherosclerosis regression [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(8):2904-2915.
- [5] Mills CD. M1 and M2 Macrophages: oracles of health and disease[J]. *Crit Rev Immunol*, 2012, 32(6):463-488.
- [6] Nasser MI, Zhu S, Huang H, et al. Macrophages: First guards in the prevention of cardiovascular diseases [J]. *Life Sci*, 2020, 250:117559.
- [7] 顾奕玥, 胡泽平, 王云飞, 等. 肝细胞生长因子活化 JAK2/STAT3 通路促进巨噬细胞 M1 型向 M2 型极化[J]. *安徽医科大学学报*, 2019, 54(5):696-700.
- [8] Zhang M, Nakamura K, Kageyama S, et al. Myeloid HO-1 modulates macrophage polarization and protects against ischemia-reperfusion injury [J]. *JCI Insight*, 2018, 3(19).
- [9] Geng T, Yan Y, Xu L, et al. CD137 signaling induces macrophage M2 polarization in atherosclerosis through STAT6/PPAR δ pathway [J]. *Cell Signal*, 2020, 72:109628.
- [10] Ouimet M, Ediriweera HN, Gundra UM, et al. MicroRNA-33-dependent regulation of macrophage metabolism directs immune cell polarization in atherosclerosis [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(12):4334-4348.
- [11] Qi JR, Zhao DR, Zhao L, et al. MiR-520a-3p Inhibited Macrophage Polarization and Promoted the Development of Atherosclerosis via Targeting UVRAG in Apolipoprotein E Knockout Mice [J]. *Front Mol Biosci*, 2020, 7:621324.
- [12] 李楠, 闫素华. 阿托伐他汀对炎症表型转化的小鼠 RAW264.7 细胞的保护机制研究 [J/OL]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2019, 11(10):30-35.
- [13] Chen Y, Zhang H, Hu L, et al. Pravastatin attenuates atherosclerosis after myocardial infarction by inhibi-

- ting inflammatory Ly6C(high) monocytosis in apolipoprotein E knockout mice[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(7):1220732368.
- [14] Zhang X, Qin Y, Wan X, et al. Rosuvastatin exerts anti-atherosclerotic effects by improving macrophage-related foam cell formation and polarization conversion via mediating autophagic activities[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1):62.
- [15] Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions [J]. *Immunity*, 2010, 32(5):593-604.
- [16] Jiménez-García L, Herránz S, Luque A, et al. Critical role of p38 MAPK in IL-4-induced alternative activation of peritoneal macrophages [J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(1):273-286.
- [17] Kolinko L, Shlykova O, Izmailova O, et al. SIRT1 contributes to polarization of peripheral blood monocytes by increasing STAT6 expression in young people with overweight and low-risk obesity [J]. *Georgian Med News*, 2021, (313):102-112.
- [18] Wang S, Cao M, Xu S, et al. Luteolin Alters Macrophage Polarization to Inhibit Inflammation [J]. *Inflammation*, 2020, 43(1):95-108.
- [19] Oh H, Park SH, Kang MK, et al. Asaronic Acid Inhibited Glucose-Triggered M2-Phenotype Shift Through Disrupting the Formation of Coordinated Signaling of IL-4R α -Tyk2-STAT6 and GLUT1-Akt-mTOR-AMPK [J]. *Nutrients*, 2020, 12(7).
- [20] Liu Y, Wang X, Pang J, et al. Attenuation of Atherosclerosis by Protocatechuic Acid via Inhibition of M1 and Promotion of M2 Macrophage Polarization [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(3):807-818.
- [21] Arranz A, Doxaki C, Vergadi E, et al. Akt1 and Akt2 protein kinases differentially contribute to macrophage polarization [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(24):9517-9522.
- [22] Babaev VR, Hebron KE, Wiese CB, et al. Macrophage deficiency of Akt2 reduces atherosclerosis in Ldlr null mice [J]. *J Lipid Res*, 2014, 55(11):2296-2308.
- [23] Sahin E, Haubenwallner S, Kuttke M, et al. Macrophage PTEN regulates expression and secretion of arginase I modulating innate and adaptive immune responses [J]. *J Immunol*, 2014, 193(4):1717-1727.
- [24] Pauls SD, Marshall AJ. Regulation of immune cell signaling by SHIP1: A phosphatase, scaffold protein, and potential therapeutic target [J]. *Eur J Immunol*, 2017, 47(6):932-945.
- [25] Vergadi E, Ieronymaki E, Lyroni K, et al. Akt Signaling Pathway in Macrophage Activation and M1/M2 Polarization [J]. *J Immunol*, 2017, 198(3):1006-1014.
- [26] Xie Y, Tian L, Fang Z, et al. Bushen Kangshuai tablet inhibits progression of atherosclerosis by intervening in macrophage autophagy and polarization [J]. *J Tradit Chin Med*, 2020, 40(1):28-37.
- [27] Lee CW, Hwang I, Park CS, et al. Macrophage heterogeneity of culprit coronary plaques in patients with acute myocardial infarction or stable angina [J]. *Am J Clin Pathol*, 2013, 139(3):317-322.
- [28] Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2016, 316(22):2373-2384.
- [29] Du H, Li X, Su N, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin 9 inhibitors in reducing cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Heart*, 2019, 105(15):1149-1159.
- [30] 帕孜丽亚·阿地力, 穆叶赛·尼加提. 动脉粥样硬化与炎症 [J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(4):303-306.
- [31] 陆言巧, 沈兰, 何奔. PCSK9 抑制剂的机制及其临床进展 [J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(1):14-19.
- [32] Chinetti-Gbaguidi G, Daoudi M, Rosa M, et al. Human Alternative Macrophages Populate Calcified Areas of Atherosclerotic Lesions and Display Impaired RANKL-Induced Osteoclastic Bone Resorption Activity [J]. *Circ Res*, 2017, 121(1):19-30.
- [33] de Gaetano M, Crean D, Barry M, et al. M1-and M2-Type Macrophage Responses Are Predictive of Adverse Outcomes in Human Atherosclerosis [J]. *Front Immunol*, 2016, 7:275.
- [34] Barrett TJ. Macrophages in Atherosclerosis Regression [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(1):20-33.
- [35] Pagie S, G rard N, Charreau B. Notch signaling triggered via the ligand DLL4 impedes M2 macrophage differentiation and promotes their apoptosis [J]. *Cell Commun Signal*, 2018, 16(1):4.
- [36] Yin J, Hu H, Li X, et al. Inhibition of Notch signaling pathway attenuates sympathetic hyperinnervation together with the augmentation of M2 macrophages in rats post-myocardial infarction [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2016, 310(1):C41-C53.
- [37] 陈羽斐, 沈伟, 施海明. 巨噬细胞免疫代谢与动脉粥样硬化的研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(1):74-80.
- [38] Carneros D, Santamar a EM, Larequi E, et al. Cardiotrophin-1 is an anti-inflammatory cytokine and promotes IL-4-induced M2 macrophage polarization [J]. *FASEB J*, 2019, 33(6):7578-7587.
- [39] Marcon R, Bento AF, Dutra RC, et al. Maresin 1, a proresolving lipid mediator derived from omega-3 polyunsaturated fatty acids, exerts protective actions in murine models of colitis [J]. *J Immunol*, 2013, 191(8):4288-4298.
- [40] Dalli J, Serhan CN. Specific lipid mediator signatures of human phagocytes: microparticles stimulate macrophage efferocytosis and pro-resolving mediators [J]. *Blood*, 2012, 120(15):e60-e72.
- [41] Gerlach BD, Marinello M, Heinz J, et al. Resolvin D1 promotes the targeting and clearance of necroptotic cells [J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(2):525-539.

• 病例报告 •

孤立性心房纤维化心肌病相关性心房颤动合并右心房静止 1 例

黄超群¹ 舒尚志¹ 李树岩¹

[摘要] 心房纤维化相关性心房颤动(房颤)在临床中并不少见,但青年患者出现不明原因心房纤维化相关性房颤同时伴有右心房静止的案例罕见。对于此类患者,目前尚无明确的治疗指南,也不应完全等同于房颤的治疗策略。本文报道 1 例 34 岁青年男性患者,以胸闷 6 年住院治疗,既往有房颤病史,无任何已知房颤的相关危险因素,近期体表心电图发现心房无 P 波和完全不规整的窄 QRS 波,心腔内电生理检查发现右心房大片瘢痕区和低电压区,诊断为“孤立性心房纤维化心肌病、持续性房颤、持续性右心房静止”,给予抗凝和心脏射频消融术治疗后出现交界性逸搏心律,术后 3 个月随访房颤复发伴有交界性逸搏心律,胸闷症状未见明显改善。考虑心房纤维化心肌病是房颤和右心房静止发生发展的基础,如果单纯进行导管消融,房颤复发风险很高,消融治疗可能无效。我们认为如果在导管消融术后同时找到合适的心房起搏靶点,以维持心房正常节律,可能会取得一定的治疗效果。但如果不能找到心房起搏的合适部位,不建议常规进行导管消融术治疗。同时,该类患者无论 CHA₂DS₂-VASc 评分如何,都应终身抗凝或行左心耳封堵术治疗。

[关键词] 心房颤动;孤立性心房纤维化心肌病;心房静止;交界性逸搏心律;导管消融

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.10.017

[中图分类号] R541.7 **[文献标志码]** D

A case of isolated atrial fibrosis cardiomyopathy-associated atrial fibrillation with right atrial standstill

HUANG Chaoqun SHU Shangzhi LI Shuyan

(Department of Cardiology, the First Hospital of Jilin University, Changchun, 130061, China)

Corresponding author: LI Shuyan, E-mail: shuyanli1992@163.com

Summary Atrial fibrosis-associated atrial fibrillation is not uncommon in clinical practice, but unexplained atrial fibrosis-associated atrial fibrillation accompanied by right atrial standstill in young patients is rare. The treatment of these patients should not be completely equivalent to the treatment of atrial fibrillation, and there are no clear treatment guidelines. We report a unique case of a 34-year-old young man with atrial fibrillation for 6 years who experienced no related complications. ECG showed no P wave and completely irregular narrow QRS waves recently. In addition, intracardiac electrophysiological examination revealed a large scar area and low volt-

¹ 吉林大学第一医院心内科(长春,130061)

通信作者:李树岩, E-mail: shuyanli1992@163.com

引用本文:黄超群,舒尚志,李树岩.孤立性心房纤维化心肌病相关性心房颤动合并右心房静止 1 例[J].临床心血管病杂志,2022,38(10):843-846. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.10.017.

- [42] Fredman G, Kamaly N, Spolitu S, et al. Targeted nanoparticles containing the proresolving peptide Ac2-26 protect against advanced atherosclerosis in hypercholesterolemic mice[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(275): 220r-275r.
- [43] Bazan HA, Lu Y, Jun B, et al. Circulating inflammation-resolving lipid mediators RvD1 and DHA are decreased in patients with acutely symptomatic carotid disease [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2017, 125: 43-47.
- [44] Schaller MS, Chen M, Colas RA, et al. Treatment With a Marine Oil Supplement Alters Lipid Mediators and Leukocyte Phenotype in Healthy Patients and Those With Peripheral Artery Disease [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(15): e16113.
- [45] Yurdagul A Jr, Doran AC, Cai B, et al. Mechanisms and Consequences of Defective Efferocytosis in Atherosclerosis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2017, 4: 86.
- [46] Park SJ, Lee KP, Kang S, et al. Sphingosine 1-phosphate induced anti-atherogenic and atheroprotective M2 macrophage polarization through IL-4 [J]. *Cell Signal*, 2014, 26(10): 2249-2258.
- [47] Bi Y, Chen J, Hu F, et al. M2 Macrophages as a Potential Target for Antiatherosclerosis Treatment[J]. *Neural Plast*, 2019, 2019: 6724903.
- [48] Norris PC, Libreros S, Serhan CN. Resolution metabolites activated by hypoxic environment[J]. *Sci Adv*, 2019, 5(10): x4895.
- [49] Gharib SA, McMahan RS, Eddy WE, et al. Transcriptional and functional diversity of human macrophage repolarization[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(4): 1536-1548.

(收稿日期:2021-11-17)