

心脏原位巨噬细胞在心肌梗死及缺血再灌注损伤治疗中的作用*

集钰媛¹ 刘德敏¹ 谷国强¹

[摘要] 传统观点认为,组织巨噬细胞由循环系统中骨髓来源的单核细胞分化产生,近期研究通过单细胞测序、遗传谱系示踪(genetic fate mapping and lineage tracing)等技术探究心脏巨噬细胞的分群及起源,发现心脏中的部分巨噬细胞在胚胎期即进入心脏,由卵黄囊中的前体细胞、胎肝单核细胞分化形成,并通过原位增殖维持细胞数目,该类细胞被称为心脏原位巨噬细胞。心脏原位巨噬细胞在稳态和损伤后心脏中发挥免疫作用,参与心肌缺血及恢复血流后的再灌注损伤过程中的炎症反应。本文结合最新研究进展,介绍了心脏原位巨噬细胞的来源及分型,并主要就心脏原位巨噬细胞在心肌梗死及血管再通导致的缺血再灌注损伤中发挥的作用作一综述,旨在为改善心肌梗死的临床预后提供新的思路。

[关键词] 心脏原位巨噬细胞;心肌梗死;心肌缺血再灌注损伤

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.12.013

[中图分类号] R542.2 **[文献标志码]** A

The role of cardiac resident macrophages in myocardial infarction and ischemia-reperfusion injury

Ji Shuyuan LIU Demin GU Guoqiang

(Department of Cardiology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, 050000, China)

Corresponding author: GU Guoqiang, E-mail: guguoqiang21@163.com

Summary The long-held notion was that tissue macrophages replenish from circulation monocytes. However, evidence has established that the majority of macrophages are established prenatally, originating from yolk sac progenitors and fetal liver monocytes, and maintained via in situ proliferation by using genetic fate mapping and lineage tracing techniques to investigate the origin of the cardiac macrophages. For their embryonic origin and self-renewal capacity, this population is defined as cardiac resident macrophage (CRM). CRMs are involved in the immune response in steady and following the disruption of homeostasis, including their specific role and contribution in the process of myocardial infarction and ischemia-reperfusion injury. According to the latest research progress, this review introduces the origin and classification of CRM. We describe their crucial roles in response to inflammation during cardiac ischemic injury, to provide new ideas for improving the clinical prognosis of myocardial infarction.

Key words cardiac resident macrophage; myocardial infarction; myocardial ischemia-reperfusion injury

心脏原位巨噬细胞(cardiac resident macrophage, CRM)是近期研究中发现的一类来源、增殖方式及功能不同于单核细胞来源巨噬细胞的一类心脏固有免疫细胞。CRM来源于胚胎期卵黄囊、胎肝,可进行原位增殖而不依赖于循环中骨髓来源的单核细胞的补充。CRM参与调节心血管系统的

病理生理过程,在稳态及损伤心脏中发挥多种免疫作用,包括识别病原体、抗原提呈、清除细胞碎片、调节炎症反应、产生多种细胞因子。

心肌梗死(myocardial infarction, MI)是冠脉严重狭窄或闭塞导致的心肌缺血坏死,是常见的心血管疾病,严重威胁人类健康。MI早期恢复缺血区域血流有利于减轻心肌缺血性损伤、缩小MI面积,但再灌注过程可能加剧缺血心肌的损伤。CRM参与心肌缺血、坏死引发的炎症反应,同时在再灌注引发的损伤中发挥重要作用^[1]。本篇综述

*基金项目:河北省自然科学基金(No: H2021206220);河北省自然科学基金(No: H2020206409)

¹河北医科大学第二医院心内一科(石家庄,050000)
通信作者:谷国强, E-mail: guguoqiang21@163.com

介绍了 CRM 的来源、类型, 阐述 CRM 在心肌缺血及再灌注过程中发挥的作用, 探讨 CRM 在 MI 及缺血再灌注损伤 (ischemia-reperfusion injury, IR) 治疗中的临床价值。

1 CRM 的来源及分型

心脏在稳定状态下包含多个不同来源的巨噬细胞群, 包括卵黄囊来源的巨噬细胞、胎肝单核细胞来源的巨噬细胞、成熟单核细胞来源的巨噬细胞^[2]。CRM 是来源于卵黄囊及胎肝的巨噬细胞, 胚胎期即存在于心脏, 在成年小鼠心脏中占非心肌细胞的 6%~8%, 每个心肌细胞平均被 5 个原位巨噬细胞包围^[1,3]。CRM 是心脏内重要的固有免疫细胞, 在维持心脏稳态、抵抗病原体感染、清除组织碎片、修复损伤组织等过程中发挥重要作用^[4]。试验证明, 人类心脏中存在不同的巨噬细胞亚群, 且在表型与功能上与小鼠心脏中巨噬细胞相似^[5]。

1.1 CRM 的来源

在胚胎发育的不同时期, 小鼠组织原位巨噬细胞来源不同。组织原位巨噬细胞在胚胎发育第 7~9 天 (embryonic day 7~9, E7~9) 来源于卵黄囊中的前体细胞, E11~17.5 来源于胎肝中的单核细胞祖细胞, E17.5 之后组织原位巨噬细胞可以由骨髓来源的单核细胞补充^[6]。妊娠第 9 周胎儿的卵黄囊中发现了与小鼠类似的巨噬细胞祖细胞群^[7], 表明在巨噬细胞发育方面小鼠与人类之间存在一定的相似性。人类组织原位巨噬细胞来源及分化有待进一步研究。

CRM 作为组织原位巨噬细胞的一种, 有相似的来源及发育周期。小鼠胚胎发育第 11.5 天, 卵黄囊中的前体细胞被招募到小鼠心脏, 分化为低表达 C-C 趋化因子受体 2 (C-C chemokine receptor type 2, CCR2)、主要组织相容性复合体 II (major histocompatibility complex II, MHC-II) 的 CCR2⁻ MHC-II^{low} 巨噬细胞, 通过心外膜下种植于心肌组织中, 并在 E13.5~14.5 参与冠脉发育及成熟^[7]。E14.5 开始出现胎儿单核细胞祖细胞来源的 CCR2⁺ MHC-II^{low} 巨噬细胞, 表面标志物为 F4/80^{low}、CD11b^{high}、淋巴抗原 6c (lymphocyte antigen 6c, Ly6c)⁺, 主要存在于心内膜小梁 (endocardium trabeculae) 内。出生后第 1 周, 小鼠心脏内卵黄囊来源的 CCR2⁻ 巨噬细胞通过自我增殖维持细胞数量; 出生后第 2 周开始, 胎儿单核细胞来源的 CCR2⁻ MHC-II^{low} 巨噬细胞进入心脏 (图 1)。3~4 周龄小鼠心脏中出现 MHC-II^{hi} 巨噬细胞。CRM 通过原位增殖保持数量稳定。心脏炎症反应或原位巨噬细胞耗竭时, 血液 Ly6c⁺ 单核细胞可以分化为具有相似表面标志的巨噬细胞亚群^[8], 提示在心脏稳态破坏后, 循环单核细胞可能作为 CRM

的来源。

1.2 CRM 的分型

在研究中广泛使用的经典活化型 (M1)/替代活化型 (M2) 巨噬细胞分类方法, 可以简单区分巨噬细胞表型, 描述促炎、抗炎功能。这种分型的局限性在于, 体内巨噬细胞可同时表达 M1、M2 型巨噬细胞的表面标志物, 发挥促炎或抗炎功能的巨噬细胞不完全表达典型 M1/M2 型巨噬细胞的表面标志物^[9]。因此, 一些研究人员提出通过巨噬细胞的来源、表面标志物进行分类 (表 1)。

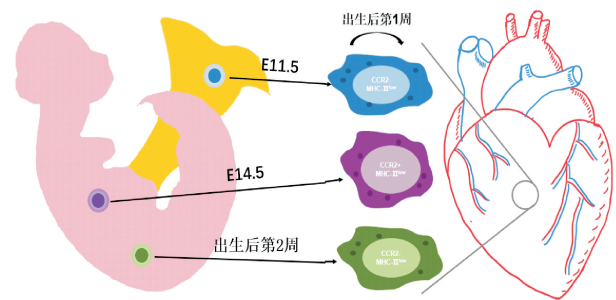


图 1 CRM 来源

Figure 1 Origin of the CRM

表 1 人和小鼠体内的巨噬细胞表面标志物

Table 1 Surface markers of the macrophage in human and mice

种属	表型
小鼠	CCR2 ⁻ MHC II ^{hi} Ly6c ⁻ CX3CR1 ^{hi} CD206 ^{int} CD11c ^{low} (R1)
	CCR2 ⁻ MHC II ^{low} Ly6c ⁻ CX3CR1 ^{int} CD206 ^{hi} CD11c ^{low} (R2)
	CCR2 ⁻ MHC II ^{hi/low} Ly6c ⁺ CX3CR1 ^{hi} CD206 ^{hi/int} CD11c ^{low} (R3)
人	CCR2 ⁺ MHC II ^{hi} Ly6c ⁻ CX3CR1 ^{hi} CD206 ^{int} CD11c ^{hi} (R1-CD11c ^{hi})
	CCR2 ⁻ HLA-DR ^{hi} 巨噬细胞 CCR2 ⁺ HLA-DR ^{hi} 巨噬细胞

通过分析细胞表面生物标记物, 将成年哺乳动物稳态心脏内表达 MerTK、CD64 的原位巨噬细胞根据 CCR2、MHC-II、Ly6c、CX3C 趋化因子受体 1 (CX3C chemokine receptor type1, CX3CR1)、CD206、CD11c 的表达水平分为 4 个亚群^[8]: CCR2⁺ MHC-II^{hi} Ly6c⁻ CX3CR1^{hi} CD206^{int} CD11c^{hi} (R1-CD11c^{hi}) 巨噬细胞、CCR2⁻ MHC-II^{hi} Ly6c⁻ CX3CR1^{hi} CD206^{int} CD11c^{lo} (R1) 巨噬细胞、CCR2⁻ MHC-II^{low} Ly6c⁻ CX3CR1^{int} CD206^{hi} CD11c^{lo} (R2) 巨噬细胞、CCR2⁻ MHC-II^{hi/low} Ly6c⁺ CX3CR1^{hi} CD206^{hi/int} CD11c^{lo} (R3) 巨噬细胞。在缺乏 Ly6c^{hi}

单核细胞的 CCR2^{GFP/GFP} 小鼠模型中,CCR2⁺巨噬细胞数量减少,CCR2⁻巨噬细胞数目没有变化,证明 R1-CD11c^{hi} 巨噬细胞主要通过单核细胞募集、分化产生,CCR2⁻巨噬细胞数量维持不依赖于单核细胞的分化。Bajpai 等^[10]研究发现 CCR2⁺巨噬细胞 Ki-67⁺ 比例高于 CCR2⁻巨噬细胞,认为 CCR2⁺巨噬细胞通过原位增殖和单核细胞分化维持数量。Sansone 等^[4]将来源于胚胎且仅通过原位增殖维持细胞数目的 CCR2⁻巨噬细胞定义为原位巨噬细胞,但另有研究者将原位巨噬细胞分为 CCR2⁺ CRM 及 CCR2⁻ CRM^[1,11]。

单细胞 RNA 测序提示 CCR2、MHC-II 的表达足以区分 CRM 亚群,成年小鼠稳态心脏中的原位巨噬细胞可以分为 3 个亚群^[12]: CCR2⁻ MHC-II^{low}、CCR2⁻ MHC-II^{hi}、CCR2⁺ MHC-II^{hi}。人类的 MHC 被称为人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)。流式细胞术分析表明,人类 CRM 也可根据 HLA 进行分类,人类心脏中含有 CCR2⁻ HLA-DR^{hi} 巨噬细胞、CCR2⁺ HLA-DR^{hi} 巨噬细胞、CCR2⁺ HLA-DR^{low} 单核细胞^[10](图 2)。近期研究发现, TIMD4、LYVE1 也可以用于区分 CRM^[13]。

1.3 不同分型 CRM 的功能

CRM 具有典型巨噬细胞吞饮、吞噬碎片、胞吐的功能,通过 MerTK 受体介导吞噬心肌细胞释放的受损线粒体^[14],维持心脏的稳态及正常功能。基因转录谱显示,CCR2⁺巨噬细胞表达的基因与多种炎症信号通路相关,参与细胞外基质降解、促进纤维化;CCR2⁻巨噬细胞表达大量生长因子、细胞外基质成分,表明 CCR2⁻巨噬细胞表达协调组织修复的基因^[10]。

心脏损伤后 CCR2⁺ CRM 通过 MYD88(myeloid differentiation primary response 88)募集单核细胞、中性粒细胞参与炎症反应,同时可以表达炎性因子,发挥促炎作用^[11]。而 CCR2⁻巨噬细胞表达炎性递质的能力较弱^[8],抑制单核细胞的募集。CCR2⁻巨噬细胞吞噬心肌细胞内容物的能力更强,有助于维护组织内环境的稳定。

除参与炎症反应外,CCR2⁻ CRM 可与心肌细胞形成缝隙链接,调节心肌细胞的静息电位、动作电位^[15],参与心房-心室传导^[16]。CCR2⁻巨噬细胞通过胰岛素样生长因子 1(insulin-like growth factor 1, IGF1)调节直接或间接调节血管内皮细胞的增殖,促进冠状动脉的发育^[17],调节冠状动脉重塑。新生小鼠心脏损伤后,部分胚胎来源的巨噬细胞增殖,刺激冠脉形成,促进心肌细胞形成、心脏再生修复^[18]。见图 2。

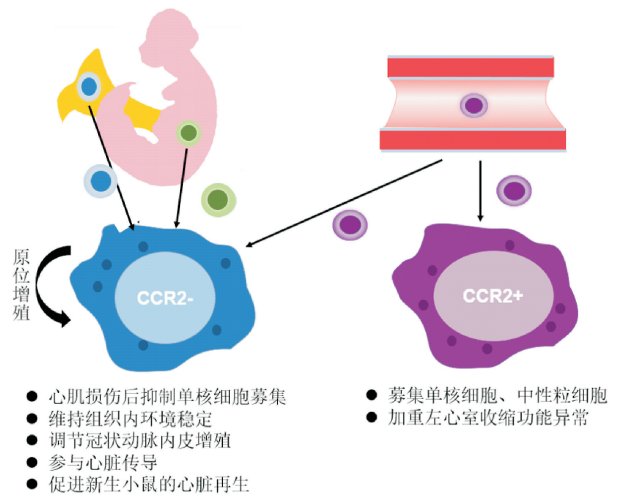


图 2 CRM 分类及功能

Figure 2 Different functions between two types of the CRM

2 MI 及 IR 后 CRM 的表型及功能变化

CRM 在未受损的心脏中参与常规的免疫监视 (immune-surveillance),促进血管生成,调节局部微环境、抑制炎症反应^[12]。炎症期间,血液 Ly6C⁺单核细胞募集、CRM 原位增殖,从而在受损心脏中发挥作用。缺血及再灌注造成的心肌细胞坏死可以激活炎症反应,不同时期的 CRM 发挥不同的作用。

2.1 MI 后 CRM 功能

损伤后 2 h 内,CRM 开始死亡。损伤后 2~5 d,单核细胞来源的巨噬细胞是损伤心脏内的主要白细胞类型^[12]。MI 的急性炎症期,运用流式细胞术检测细胞表面标志物证实,大量 CRM 被渗入的 CCR2⁺单核细胞及其衍生的 CCR2⁺巨噬细胞取代,第 1 天以 F4/80^{low} Ly6C^{hi} 单核细胞浸润为主^[19]。梗死区域保留的原位巨噬细胞可以通过原位增殖 (in situ proliferation) 缓慢增加^[13]。MI 后第 4 天,CRM 数量开始恢复^[20]。

使用共聚焦显微镜结合微创内窥镜 (minimally invasive endoscope) 技术观察活体小鼠急性 MI 模型表明,CRM 在心脏损伤后聚集到损伤区域,募集 (recruited) 白细胞,造成中性粒细胞浸润^[11]。MI 后,组织原位巨噬细胞表面的模式识别受体结合损伤相关分子,巨噬细胞发挥吞噬作用、清除组织碎片,与浸润的单核细胞共同参与促炎反应。CX3CR1^{CreER-YFP};R26^{Td/DTR} 小鼠通过注射白喉毒素 (diphtheria toxin, DT) 选择性耗尽 TD (TdTomato)⁺ 原位巨噬细胞,结扎冠状动脉左前降支后,与 CX3CR1^{CreER-YFP};R26^{Td/+} 小鼠相比,左心室收缩功能降低、心肌肥厚、纤维化增加,证明了组织原位巨噬细胞的耗尽导致 MI 后组织重塑受损^[13],因此,CRM 参与了梗死区修复的作用。

既往研究表明,巨噬细胞群体在 MI 后不同时

间的基因表达及功能发生变化^[19]; MI 后第 1 天, 巨噬细胞表达促进炎症的相关基因; 第 3 天, 炎症相关基因表达下调, 巨噬细胞吞噬、增殖能力增强, 提示巨噬细胞处于修复状态; 第 7 天, 巨噬细胞分泌细胞外基质蛋白, 表现出修复特性。CCR2⁻ 和 CCR2⁺ CRM 在炎症反应中可以促进炎症及组织修复, 但 CRM 在 MI 后不同时期的作用有待深入研究。同时, MI 后浸润的单核细胞能否分化为 CRM 存在争议。在静脉注射氯膦酸脂质体耗尽心脏内巨噬细胞后, 应用荧光珠 (fluorescents beads) 标记血液 Ly6c^{hi} 单核细胞, 所有巨噬细胞亚群中均出现 bead⁺ 细胞, 证明 Ly6c^{hi} 单核细胞有能力分化为所有巨噬细胞亚群^[8]。Dick 等^[21] 发现少部分募集的单核细胞分化为与原位巨噬细胞转录特点几乎相同的巨噬细胞, 但没有表达发挥修复作用的组织原位巨噬细胞的表面标志 LYVE1、Timd4。

2.2 CRM 参与 IR

心肌 IR 是 MI 血管再通恢复血流灌注后引发的二次损伤, CRM 参与损伤造成的炎症反应, 发挥心脏保护作用。

IR 后, 心内注射成体干细胞通过诱导 CCR2⁺ CX3CR1⁺ 原位巨噬细胞聚集, 形成急性无菌性免疫反应, 改变成纤维细胞活性、减少边缘区细胞外基质含量, 从而改善心脏功能, 应用氯膦酸钠脂质体 (clodronate liposomes) 耗尽巨噬细胞可消除成体干细胞注射产生的保护作用^[22]。MI 后再灌注过程中, 组织原位巨噬细胞可以通过细胞表面的 MerTK 发挥吞噬、清除坏死细胞的功能; 高表达 MerTK 的 CCR2⁻ MHC-II^{low} 原位巨噬细胞暴露于凋亡细胞时, 分泌促修复的细胞因子^[23]。缺血再灌注后, 浸润的单核细胞使 MHC-II^{low} 原位巨噬细胞表面 MerTK 裂解, 清除坏死细胞能力下降, 梗死面积增加, 而 CCR2 拮抗剂阻断单核细胞募集后, MerTK 裂解产物 solMER 产生减少, 小鼠梗死面积减少^[23]。

CRM 还可以通过诱导炎性细胞聚集参与 IR。不表达 MyD88 的 MyD88^{fllox/fllox} LysM-Cre 小鼠心脏在缺血再灌注后移植到正常小鼠体内, 受体单核细胞募集减少, 证明 CCR2⁺ 原位巨噬细胞可能通过 MyD88 依赖的途径释放单核细胞趋化蛋白 (monocyte chemoattractant proteins, MCP) 募集单核细胞^[11]。IR 模型中, Toll 样受体依赖途径激活的 CCR2⁺ MHC-II^{hi} 原位巨噬细胞通过 TLR9/MyD88 信号募集中性粒细胞至受损心脏^[24]。缺血再灌注前 4 d, 向 CCR2-DTR、CD169-DTR 小鼠注射 DT 选择性耗尽 CCR2⁻、CCR2⁺ 巨噬细胞, 清除 CCR2⁺ 巨噬细胞可以减弱梗死区促炎单核细胞的募集, 改善左心室收缩功能; 缺血损伤前去除

CCR2⁻ 巨噬细胞会导致收缩功能障碍、梗死后扩张性重塑^[11]。

3 CRM 治疗 MI 和 IR 的应用前景

CRM 在 MI 和 IR 后心肌损伤的免疫反应中参与的过程包括: 募集单核细胞、中性粒细胞参与炎症反应, 促进炎症或损伤修复作用的 CRM 之间的平衡, CRM 效应细胞因子的表达。以此为治疗靶点, 可以干预心肌损伤过程中的炎症反应, 进而影响损伤修复及预后^[25]。

STelevation MI 治疗指南推荐在 MI 后 24 h 内应用血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI)、 β 受体阻滞剂, 通过抑制单核细胞的募集减轻炎症反应^[26], 但多项临床试验证实抑制炎症的负面作用^[12]。原因在于, MI 后减少单核细胞数量, 不利于清除组织碎片、降解细胞外基质、肉芽组织形成, 同时造成单核细胞分化形成的抗炎巨噬细胞减少, 有延长炎症反应的风险, 不利于心脏损伤组织修复^[27]。因此, 损伤早期通过 CRM 促进单核细胞募集, 可能有助于增强清除组织碎片能力、促进心脏愈合。同时, 应当注意炎症反应过强、时间过长可能造成不良的心脏重塑。

纳米颗粒靶向输送药物或其他生物活性物质在 MI 的治疗和预防中的应用得到了广泛研究^[28]。在小鼠 MI 模型中使用脂质纳米颗粒包裹靶向 CCR2 的 siRNA 抑制单核细胞募集, 观察到 MI 后射血分数的提高, MI 导致的左心室扩张、心力衰竭减轻^[29]。应用纳米颗粒输送 miRNA-21 靶向 MI 区巨噬细胞, 可以调节肿瘤坏死因子 α 、转化生长因子 β 的表达, 诱导其表型由促炎向修复转变, 从而促进炎症消退, 改善细胞凋亡及纤维化^[30]。应用纳米颗粒靶向巨噬细胞的研究揭示了纳米技术调节 CRM 功能的潜在价值。通过纳米疗法调节 CCR2⁺ CRM 与 CCR2⁻ CRM 之间的转化、平衡及效应细胞因子的表达, 有助于恢复 MI 后小鼠的心脏功能。

增加发挥组织修复功能的 CCR2⁻ CRM 的数量、活性, 可以作为 MI 后的治疗方案。骨髓移植提高小鼠心脏内发挥抗炎作用的巨噬细胞后, 提高心肌细胞存活率, 诱导新生血管, 改善 MI 后重塑^[31]。提高 CRM 的自我增殖能力可增加抗炎巨噬细胞数量。

4 结论

CRM 参与 MI 及 IR 后的炎症反应、组织修复。在损伤后的不同时期, 不同表型的巨噬细胞分别发挥促炎或抗炎作用, CRM 激活或抑制炎性细胞的分子基础尚不清楚, 在损伤过程中与其他免疫细胞的协调作用有待进一步研究。炎症对于损伤后的修复是必不可少的, 但只有炎症反应及时消

退,才能避免心脏的不良重塑^[32],因此,在正确的时机靶向原位巨噬细胞的促炎及修复功能是缺血及再灌注损伤治疗的关键。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wang Z, Lu YL, Zhao WT, et al. Distinct origins and functions of cardiac orthotopic macrophages[J]. *Basic Res Cardiol*, 2020, 115(2):8.
- [2] 杨帅涛, 廖杰, 杜以梅. 巨噬细胞在心室重塑中的作用[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(4):304-308.
- [3] McNally EM. Cardiac Macrophages-Keeping the Engine Running Clean[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(25):2474-2476.
- [4] Sansonetti M, Waleczek F, Jung M, et al. Resident cardiac macrophages: crucial modulators of cardiac (patho) physiology[J]. *Basic Res Cardiol*, 2020, 115(6):77.
- [5] Litviňuková M, Talavera-López C, Maatz H, et al. Cells of the adult human heart[J]. *Nature*, 2020, 588(7838):466-472.
- [6] Williams JW, Giannarelli C, Rahman A, et al. Macrophage Biology, Classification, and Phenotype in Cardiovascular Disease: JACC Macrophage in CVD Series (Part 1) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(18):2166-2180.
- [7] Stremmel C, Schuchert R, Wagner F, et al. Author Correction: Yolk sac macrophage progenitors traffic to the embryo during defined stages of development[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):3699.
- [8] Epelman S, Lavine KJ, Beaudin AE, et al. Embryonic and adult-derived resident cardiac macrophages are maintained through distinct mechanisms at steady state and during inflammation[J]. *Immunity*, 2014, 40(1):91-104.
- [9] Nahrendorf M, Swirski FK. Abandoning M1/M2 for a Network Model of Macrophage Function [J]. *Circ Res*, 2016, 119(3):414-417.
- [10] Bajpai G, Schneider C, Wong N, et al. The human heart contains distinct macrophage subsets with divergent origins and functions[J]. *Nat Med*, 2018, 24(8):1234-1245.
- [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]. *Circ Res*, 2019, 124(2):263-278.
- [12] Lavine KJ, Pinto AR, Epelman S, et al. The Macrophage in Cardiac Homeostasis and Disease: JACC Macrophage in CVD Series (Part 4) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(18):2213-2230.
- [13] 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.
- [14] Nicolás-Ávila JA, Lechuga-Vieco AV, Esteban-Martínez L, et al. A Network of Macrophages Supports Mitochondrial Homeostasis in the Heart[J]. *Cell*, 2020, 183(1):94-109. e23.
- [15] Grune J, Yamazoe M, Nahrendorf M. Electroimmunology and cardiac arrhythmia[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(8):547-564.
- [16] Hulsmans M, Clauss S, Xiao L, et al. Macrophages Facilitate Electrical Conduction in the Heart[J]. *Cell*, 2017, 169(3):510-522. e20.
- [17] Gula G, Rumiński S, Niderla-Bielińska J, et al. Potential functions of embryonic cardiac macrophages in angiogenesis, lymphangiogenesis and extracellular matrix remodeling [J]. *Histochem Cell Biol*, 2021, 155(1):117-132.
- [18] Gong R, Jiang Z, Zagidullin N, et al. Regulation of cardiomyocyte fate plasticity: a key strategy for cardiac regeneration[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):31.
- [19] 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.
- [20] Ma Y, Mouton AJ, Lindsey ML. Cardiac macrophage biology in the steady-state heart, the aging heart, and following myocardial infarction[J]. *Transl Res*, 2018, 191:15-28.
- [21] Dick SA, Zaman R, Epelman S. Using High-Dimensional Approaches to Probe Monocytes and Macrophages in Cardiovascular Disease[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:2146.
- [22] Vagnozzi RJ, Maillet M, Sargent MA, et al. An acute immune response underlies the benefit of cardiac stem cell therapy[J]. *Nature*, 2020, 577(7790):405-409.
- [23] DeBerge M, Yeap XY, Dehn S, et al. MerTK Cleavage on Resident Cardiac Macrophages Compromises Repair After Myocardial Ischemia Reperfusion Injury [J]. *Circ Res*, 2017, 121(8):930-940.
- [24] Leuschner F, Nahrendorf M. Novel functions of macrophages in the heart: insights into electrical conduction, stress, and diastolic dysfunction[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(9):989-994.
- [25] Rhee AJ, Lavine KJ. New Approaches to Target Inflammation in Heart Failure: Harnessing Insights from Studies of Immune Cell Diversity[J]. *Annu Rev Physiol*, 2020, 82:1-20.
- [26] Su Y, Gao J, Kaur P, et al. Neutrophils and Macrophages as Targets for Development of Nanotherapeutics in Inflammatory Diseases[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(12):1222.
- [27] Duncan SE, Gao S, Sarhene M, et al. Macrophage Activities in Myocardial Infarction and Heart Failure[J]. *Cardiol Res Pract*, 2020, 2020:4375127.

• 病例报告 •

儿童神经母细胞瘤合并儿茶酚胺心肌病 1 例*

姚晓利¹ 于霞² 王芳洁¹ 陶菁¹ 乔一丹¹

[摘要] 报道 1 例儿童神经母细胞瘤合并儿茶酚胺心肌病并进行文献复习。3 岁 10 个月患儿,起病隐匿,以慢性心功能不全为主要表现,合并高血压,完善心脏彩超、血及尿儿茶酚胺、腹部影像学及术后病理组织检查,确诊左肾上腺节细胞神经母细胞瘤(结节型)。神经母细胞瘤长期分泌过多儿茶酚胺,导致儿茶酚胺心肌病及高血压。儿童儿茶酚胺心肌病较为罕见。对于以心功能不全起病,尤其合并高血压患儿,应警惕肿瘤源性儿茶酚胺心肌病,应早期进行相关检查,改善心功能,并尽早手术,以改善预后。

[关键词] 儿茶酚胺心肌病;高血压;神经母细胞瘤;儿童

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.12.014

[中图分类号] R542.2 **[文献标志码]** D

One case report of neuroblastoma complicated with catecholamine cardiomyopathy in children

YAO Xiaoli¹ YU Xia² WANG Fangjie¹ TAO Jing¹ QIAO Yidan¹

(¹Department of Cardiology, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Children's Hospital of Henan Province, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou, 450000, China; ²Department of Cardiology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health)

Corresponding author: YU Xia, E-mail: flyyuxia@163.com

Summary One case of neuroblastoma with catecholamine cardiomyopathy in children was reported and related literatures were reviewed. A 3-year and 10-month old child with insidious onset, chronic cardiac insufficiency as the main manifestation, combined with hypertension. Through cardiac color Doppler ultrasound, blood and urine catecholamines, abdominal imaging and postoperative pathological examination, the final diagnosis of "left adrenal gland" ganglion cell neuroblastoma(nodular type). Neuroblastoma long-term secretion of excessive catecholamines leads to catecholamine cardiomyopathy and hypertension. Catecholamine cardiomyopathy in children is rare. For onset of cardiac insufficiency, especially with hypertension in children, tumor-derived catecholamine cardiomyopathy should be considered, relevant examinations should be carried out early to improve cardiac function and early surgery to improve prognosis.

Key words catecholamine cardiomyopathy; hypertension; neuroblastoma; children

*基金项目:2018 年河南省医学科技攻关计划联合共建项目(No:2018020644)

¹郑州大学附属儿童医院 河南省儿童医院 郑州儿童医院心血管内科(郑州,450000)

²国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院心血管内科

通信作者:于霞,E-mail:flyyuxia@163.com

引用本文:姚晓利,于霞,王芳洁,等.儿童神经母细胞瘤合并儿茶酚胺心肌病 1 例并文献复习[J].临床心血管病杂志,2022,38(12):1006-1010. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.12.014.

- [28] Pan Q, Xu J, Wen CJ, et al. Nanoparticles: Promising Tools for the Treatment and Prevention of Myocardial Infarction[J]. Int J Nanomedicine, 2021, 16: 6719-6747.
- [29] Majmudar MD, Kelihher EJ, Heidt T, et al. Monocyte-directed RNAi targeting CCR2 improves infarct healing in atherosclerosis-prone mice [J]. Circulation, 2013, 127(20): 2038-2046.
- [30] Bejerano T, Etzion S, Elyagon S, et al. Nanoparticle Delivery of miRNA-21 Mimic to Cardiac Macrophages Improves Myocardial Remodeling after Myocardial Infarction[J]. Nano Lett, 2018, 18(9): 5885-5891.
- [31] Protti A, Mongue-Din H, Mylonas KJ, et al. Bone marrow transplantation modulates tissue macrophage phenotype and enhances cardiac recovery after subsequent acute myocardial infarction[J]. J Mol Cell Cardiol, 2016, 90: 120-128.
- [32] Sun K, Li YY, Jin J. A double-edged sword of immuno-microenvironment in cardiac homeostasis and injury repair[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 79.

(收稿日期:2022-03-20)