单核细胞来源巨噬细胞在代谢性心脏病中作用的研究进展

敖若晗[1]，陈冬萍[2]
1. 暨南大学附属第一医院临床医学检验中心，广东广州 510630；2. 东莞市滨海湾中心医院中心实验室，广东东莞 523900

[摘要] 近年来，肥胖、胰岛素抵抗、血脂异常及2型糖尿病等代谢紊乱驱动的代谢性心脏病日益受到学者关注。在代谢性心脏病的病理生理过程中，单核细胞来源巨噬细胞（monocyte-derived macrophage，MoMF）参与代谢反应，影响炎症水平，在炎症所致心肌纤维化与心脏重构中发挥重要作用，推动疾病进展。靶向清除MoMF或促进其向修复型细胞转化的干预方法展示出潜在的临床应用潜力。本文深入探讨MoMF在代谢性心脏病中的作用机制，旨在为代谢性心脏病的临床治疗提供新的思路和策略。

[关键词] 代谢性心脏病；单核细胞来源巨噬细胞；炎症反应
[中图分类号] R541.8 **[文献标识码]** A **[DOI]** 10.3969/j.issn.1673-9701.2026.14.027

代谢性心脏病是一类由肥胖、胰岛素抵抗、血脂异常及2型糖尿病等代谢紊乱驱动的复杂心血管疾病，涵盖糖尿病心肌病、肥胖相关心肌病等多个临床表型，发病机制复杂且尚未完全明确[1]。巨噬细胞作为先天免疫系统的关键细胞，主要通过极化及旁分泌信号介导炎症反应[2-4]。根据来源，巨噬细胞分为胚胎来源的定居巨噬细胞和单核细胞来源的巨噬细胞（monocyte-derived macrophage，MoMF）。定居巨噬细胞主要执行稳态功能；而MoMF在炎症过程中被招募，通常表现出更强的吞噬性、促炎性及破坏性。MoMF可释放多种炎症介质和趋化因子，影响心肌代谢重构，其表型转变和功能异质性对代谢性心脏病的病理进程有重要影响。本文重点讨论MoMF在代谢性心脏病中的病理生理作用机制，系统阐述其在炎症反应、心脏重构和代谢异常中所扮演的角色，并探讨靶向MoMF的精准免疫干预策略，以期为该疾病治疗方案的研发提供新的思路和方向。

1 代谢性心脏病的炎症成因与病理改变

1.1 炎症成因

在代谢性心脏病的病理生理过程中，慢性低度全身性炎症发挥核心驱动作用。代谢性心脏病的炎症主要源于代谢紊乱所引发的趋化因子分泌和代谢底物毒性作用两大因素。一方面，慢性营养过载可诱导脂肪细胞扩张并分泌趋化因子，扰乱正常代谢过程。如脂肪细胞分泌的C-C基序趋化因子配体2（C-C motif chemokine ligand 2，CCL2）可促进单核细胞向脂肪组织迁移[5]。CCL2是一种可诱导的炎症趋化因子，可结合内皮或细胞外基质中的蛋白多糖[6]。脂肪细胞来源的饱和脂肪酸可激活巨噬细胞Toll样受体（Toll-like receptor，TLR）4信号通路，在代谢紊乱中形成炎症反应恶性循环[7]。脂肪细胞与巨噬细胞之间还可通过游离脂肪酸和肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）介导的旁分泌相互作用加剧脂肪组织炎症[8]。另一方面，可用代谢底物水平升高亦可加剧心脏炎症反应。高葡萄糖环境下，心肌细胞、成纤维细胞和心脏巨噬细胞中的多条细胞内信号通路被激活，尤其是核因子κB（nuclear factor-κB，NF-κB）信号通路的激活可促进TNF-α和白细胞介素（interleukin，IL）-6等炎症介质的表达[9]。在糖尿病患者心脏中，线粒体脂肪酸摄取增多，β氧化水平升高，可能超出自身呼吸代谢容量，导致有毒脂质代谢物积累，引发脂毒性和线粒体功能障碍。这种代谢失衡刺激活性氧（reactive oxygen species，ROS）的产生，并加剧心脏氧化应激和炎症反应[10]。

1.2 病理改变

在代谢性心脏病中，慢性炎症最重要的病理后果是心肌纤维化，这是导致射血分数保留的心力衰竭（heart failure with preserved ejection fraction，HFpEF）发生的关键环节。晚期糖基化终末产物）可在细胞外基质中积累，激发炎症反应；且细胞外基质蛋白的合成与降解失衡可导致严重的心脏功能异常，引发舒张功能障碍[11]。IL-6等促炎因子可诱

基金项目：东莞市社会发展科技重点项目（20231800940092）
通信作者：陈冬萍，电子信箱：85010179@163.com

导氧化应激，并驱动以肌成纤维细胞活化及细胞外基质动态重塑为核心的促纤维化信号级联，被视为促成HFpEF中心肌顺应性下降与僵硬形成的关键病理过程[12]。局部炎症还可降低一氧化氮及环磷鸟苷的生物有效性，降低肌节巨蛋白的磷酸化程度，促进心肌顺应性降低，加剧舒张功能受损[13]。

2　心脏巨噬细胞概述及MoMF特征

巨噬细胞是一组功能和表型具有多样性的免疫细胞；根据功能可分为M1、M2型巨噬细胞。其中M1型巨噬细胞通常与促炎反应相关，而M2型巨噬细胞则主要参与炎症的抑制[14]。尽管M1/M2分类广泛应用于学术界，但这一分类体系存在局限性，尤其将M2型巨噬细胞简单归类为所有非M1型巨噬细胞，往往无法全面反映巨噬细胞的功能异质性[15]。心脏巨噬细胞的细胞形态为梭形，散在分布于心肌细胞、成纤维细胞与内皮细胞之间[16]。根据不同发育来源，巨噬细胞可大致分为定居巨噬细胞和MoMF。定居巨噬细胞起源于胚胎期卵黄囊衍生的髓系祖细胞，在胎儿循环系统建立前即已定植，通过自我更新维持数量，在稳态条件下不依赖外源单核细胞的输入。定居巨噬细胞主要参与组织稳态维护与修复调控[17]。

MoMF起源于骨髓单核细胞，其在心脏中分化为具有多样表型与功能的巨噬细胞。在稳态环境中，心脏组织由一类高度异质的常驻巨噬细胞构成，该细胞群体可依据细胞表面C-C基序趋化因子受体（C-C motif chemokine receptor，CCR）2的表达水平进一步区分为两类具有不同功能属性的亚群。CCR的表达可反映巨噬细胞表型的动态变化及心脏巨噬细胞的来源，因此通常被作为心脏巨噬细胞分类的重要标志[18]。CCR2$^+$巨噬细胞可产生促炎性细胞因子，调控中性粒细胞和单核细胞的募集，并生成具有损伤性的氧化产物[19]。这些炎症因子具有毒性活性，可导致组织损伤。在这种情况下，巨噬细胞可发生凋亡或转化为M2型巨噬细胞，缓解长期炎症反应对组织的破坏。此时，MoMF通过CCL2/CCR2轴从外周血动员至心脏，响应病理信号。不同于稳态条件下，在炎症、组织损伤和巨噬细胞耗竭等病理过程中，单核细胞易被招募至受损组织，分化为MoMF，替代局部死亡的定居巨噬细胞[20]。虽然两者存在一定的相似性，但MoMF和定居巨噬细胞在表型和功能上存在显著差异，二者可作为独立的干预靶点[21]。巨噬细胞功能的复杂性及其作用机制尚未完全阐明，MoMF与定居巨噬细胞在不同病理状态下的具体功能仍需进一步探索。

3　MoMF在代谢性心脏病中的病理生理作用

糖尿病心肌病为代谢性心脏病的典型代表，其核心病理特征包括糖尿病引发的代谢紊乱和心肌纤维化[22]。在心脏损伤情况下，选择性抑制CCR2可阻断单核细胞向心脏募集，减少左心室肥大，改善收缩功能，并减轻心脏间质纤维化和炎症反应，进一步证实MoMF可诱导心脏损伤[23]。CCL2/CCR2轴在这一过程中起重要作用。心肌损伤、代谢应激可诱导CCL2表达水平上调，激活CCR2$^+$单核细胞大量募集。这些细胞浸润心脏后，分化为促炎表型巨噬细胞，通过激活NF-κB等信号通路促进心肌纤维化与结构重构[24]。已有研究表明减少MoMF浸润和积累可显著缓解胰岛素抵抗，并减轻心脏炎症反应[25-26]。在高葡萄糖环境下，MoMF在心脏损伤中的重要作用不容忽视。

在肥胖相关心血管疾病诱导的心脏炎症中，MoMF是关键参与者。高脂肪饮食诱导小鼠模型表现出糖尿病和心肌舒张功能障碍，伴随心脏IL-1β水平升高和促炎性巨噬细胞积累，抑制IL-1β信号通路、耗竭巨噬细胞可显著改善心肌舒张功能障碍[27]。在肥胖相关性心脏病病理条件下，CCR2/活化转录因子3/溶菌酶1轴被激活，进而驱动巨噬细胞转化和功能变化[28]。肥胖病理状态下，定居巨噬细胞向促炎M1型转化，并招募单核细胞分化成MoMF，共同加剧胰岛素抵抗与葡萄糖耐受不良[29]。在长期且慢性炎症状态下，M2型极化受到抑制，导致促炎与抗炎反应失衡，促进HFpEF进展[30]。这些研究进一步表明MoMF对肥胖相关心脏病的发生发展同样有重要影响。

4　潜在治疗策略与未来展望

针对MoMF的治疗，靶向代谢相关炎症轴可成为一种有效的治疗策略。NF-κB作为炎症反应的重要调控通路可显著促进促炎因子的表达和释放，加剧炎症反应。阻断NF-κB核内易位或抑制其上游信号分子可有效减少炎症介质的释放，这不仅可抑制巨噬细胞向M1型极化，还可显著减轻心肌纤维化的程度[31]。Zou等[32]通过靶向磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B信号通路减少巨噬细胞源性促炎性细胞因子的产生，促进M2型巨噬细胞的极化。前蛋白转化酶枯草溶菌素7通过诱导TNF-α的表达并激活c-Jun氨基端激酶信号通路调控巨噬细胞功能，进而引发炎症反应并加剧心脏损伤。前蛋白转化酶枯草溶菌素7缺乏

通过降低胆固醇水平促进巨噬细胞极化并向抗炎表型转变，增强心脏修复能力[33]。巨噬细胞中的信号转导及转录活化因子3信号通路在单核细胞向巨噬细胞的分化中起重要作用，抑制其活性可有效抑制炎症反应并阻止单核细胞向巨噬细胞分化[34]。

阻断单核细胞/巨噬细胞募集是有前景的MoMF治疗策略之一。在炎症黏附过程中，内皮细胞上血管细胞黏附分子-1与单核细胞上迟发抗原-4的结合对单核细胞迁移至心脏组织至关重要，特异性抑制这一互相作用可有效阻止单核细胞向泡沫细胞转化[35-36]。靶向连接黏附分子-A（junctional adhesion molecule-A，JAM-A）被证实可抑制单核细胞跨内皮迁移，进一步减轻心脏组织的炎症负担[37]。在高血糖环境下，JAM-A通过减少ROS产生减轻炎症反应[38]。调节巨噬细胞的胞葬作用逐渐成为一种治疗炎症相关疾病的新兴策略。胞葬作用可抑制凋亡细胞继发性坏死所致组织损伤与炎症，还可激活巨噬细胞促消退信号通路，对损伤或炎症后组织消退及修复有重要调控作用[39]。

5 结语

代谢性心脏病是由代谢紊乱驱动的慢性炎症状态，其核心病理包括心肌纤维化与舒张功能障碍。MoMF在炎症激活、组织重构及心衰进展中发挥关键作用，构成代谢应激与心脏损伤之间的重要桥梁。随着单细胞组学技术的发展，MoMF的异质性与功能的可塑性被深入解析，未来有望推动代谢性心脏病精准免疫干预与治疗新策略的建立。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

[1] NISHIDA K, OTSU K. Inflammation and metabolic cardiomyopathy[J]. Cardiovasc Res, 2017, 113(4): 389–398.

[2] WYNN T A, CHAWLA A, POLLARD J W. Macrophage biology in development, homeostasis and disease[J]. Nature, 2013, 496(7446): 445–455.

[3] ZHANG H, CAI D, BAI X. Macrophages regulate the progression of osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2020, 28(5): 555–561.

[4] BROWN B N, RATNER B D, GOODMAN S B, et al. Macrophage polarization: An opportunity for improved outcomes in biomaterials and regenerative medicine[J]. Biomaterials, 2012, 33(15): 3792–3802.

[5] OSBORN O, OLEFSKY J M. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease[J]. Nat Med, 2012, 18(3): 363–374.

[6] HANNA A, FRANGOGIANNIS N G. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2020, 34(6): 849–863.

[7] FRESNO M, ALVAREZ R, CUESTA N. Toll-like receptors, inflammation, metabolism and obesity[J]. Arch Physiol Biochem, 2011, 117(3): 151–164.

[8] ENGIN A B. Message transmission between adipocyte and macrophage in obesity[J]. Adv Exp Med Biol, 2024, 1460: 273–295.

[9] VOLZ H C, SEIDEL C, LAOHACHEWIN D, et al. HMGB1: The missing link between diabetes mellitus and heart failure[J]. Basic Res Cardiol, 2010, 105(6): 805–820.

[10] JIA G, WHALEY-CONNELL A, SOWERS J R. Diabetic cardiomyopathy: A hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease[J]. Diabetologia, 2018, 61(1): 21–28.

[11] FRANGOGIANNIS N G. Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities[J]. Mol Aspects Med, 2019, 65: 70–99.

[12] SCHIATTARELLA G G, ALCAIDE P, CONDORELLI G, et al. Immunometabolic mechanisms of heart failure with preserved ejection fraction[J]. Nat Cardiovasc Res, 2022, 1(3): 211–222.

[13] PAULUS W J, TSCHÖPE C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(4): 263–271.

[14] MARTIN K E, GARCÍA A J. Macrophage phenotypes in tissue repair and the foreign body response: Implications for biomaterial-based regenerative medicine strategies[J]. Acta Biomater, 2021, 133: 4–16.

[15] YANG F, FENG W, WANG H, et al. Monocyte-derived leukemia-associated macrophages facilitate extramedullary distribution of T-cell acute lymphoblastic leukemia cells[J]. Cancer Res, 2020, 80(17): 3677–3691.

[16] HULSMANS M, CLAUSS S, XIAO L, et al. Macrophages facilitate electrical conduction in the heart[J]. Cell, 2017, 169(3): 510–522.

[17] LAZAROV T, JUAREZ-CARREÑO S, COX N, et al. Physiology and diseases of tissue-resident macrophages[J]. Nature, 2023, 618(7966): 698–707.

[18] EPELMAN S, LAVINE K J, BEAUDIN A E, et al. Embryonic and adult-derived resident cardiac macro-

phages are maintained through distinct mechanisms at steady state and during inflammation[J]. Immunity, 2014, 40(1): 91-104.

[19] WONG N R, MOHAN J, KOPECKY B J, et al. Resident cardiac macrophages mediate adaptive myocardial remodeling[J]. Immunity, 2021, 54(9): 2072–2088.

[20] HASHIMOTO D, CHOW A, NOIZAT C, et al. Tissue-resident macrophages self-maintain locally throughout adult life with minimal contribution from circulating monocytes[J]. Immunity, 2013, 38(4): 792–804.

[21] SAGER H B, HULSMANS M, LAVINE K J, et al. Proliferation and recruitment contribute to myocardial macrophage expansion in chronic heart failure[J]. Circ Res, 2016, 119(7): 853–864.

[22] DILLMANN W H. Diabetic cardiomyopathy[J]. Circ Res, 2019, 124(8): 1160–1162.

[23] CHEN B, FRANGOGIANNIS N G. The role of macrophages in nonischemic heart failure[J]. JACC Basic Transl Sci, 2018, 3(2): 245–248.

[24] FRODERMANN V, NAHRENDORF M. Macrophages and cardiovascular health[J]. Physiol Rev, 2018, 98(4): 2523–2569.

[25] WEISBERG S P, HUNTER D, HUBER R, et al. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding[J]. J Clin Invest, 2006, 116(1): 115–124.

[26] KANDA H, TATEYA S, TAMORI Y, et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity[J]. J Clin Invest, 2006, 116(6): 1494–1505.

[27] LIU H, HUANG Y, ZHAO Y, et al. Inflammatory macrophage interleukin-1β mediates high-fat diet-induced heart failure with preserved ejection fraction[J]. JACC Basic Transl Sci, 2022, 8(2): 174–185.

[28] ZHANG L, HAN H, XU A, et al. Lysozyme 1 inflamed $CCR2^{+}$ macrophages promote obesity-induced cardiac dysfunction[J]. Circ Res, 2024, 135(5): 596–613.

[29] ROHM T V, MEIER D T, OLEFSKY J M, et al. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders[J]. Immunity, 2022, 55(1): 31–55.

[30] SANSONETTI M, AL SOODI B, THUM T, et al. Macrophage-based therapeutic approaches for cardiovascular diseases[J]. Basic Res Cardiol, 2024, 119(1): 1–33.

[31] ZHANG J, ZHANG R, LI W, et al. IκB kinase β (IKKβ): Structure, transduction mechanism, biological function, and discovery of its inhibitors[J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(13): 4181–4203.

[32] ZOU X Z, HAO J F, HOU M X. Hmgcs2 regulates M2 polarization of macrophages to repair myocardial injury induced by sepsis[J]. Aging (Albany NY), 2023, 15(15): 7794–7810.

[33] MOON S H, CHUNG I, YOON N H, et al. Targeting proprotein convertase subtilisin/kexin type 7 in macrophages as a therapeutic strategy to mitigate myocardial infarction-induced inflammation[J]. BMB Rep, 2024, 57(12): 553–558.

[34] LIU M, CAO Y, HU Y, et al. MiR-199a-3p restrains foaming and inflammation by regulating RUNX1 in macrophages[J]. Mol Biotechnol, 2022, 64(10): 1130–1142.

[35] PICKETT J R, WU Y, ZACCHI L F, et al. Targeting endothelial vascular cell adhesion molecule-1 in atherosclerosis: Drug discovery and development of vascular cell adhesion molecule-1-directed novel therapeutics[J]. Cardiovasc Res, 2023, 119(13): 2278–2293.

[36] IMANPARAST F, PAKNEJAD M, FARAMARZI M A, et al. Potential of mZD7349-conjugated PLGA nanoparticles for selective targeting of vascular cell-adhesion molecule-1 in inflamed endothelium[J]. Microvasc Res, 2016, 106: 110–116.

[37] OSTERMANN G, FRAEMOHS L, BALTUS T, et al. Involvement of JAM-A in mononuclear cell recruitment on inflamed or atherosclerotic endothelium: Inhibition by soluble JAM-A[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25(4): 729–735.

[38] SHU F, LU J, ZHANG W, et al. JAM-A overexpression in human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells accelerated the angiogenesis of diabetic wound by enhancing both paracrine function and survival of mesenchymal stem cells[J]. Stem Cell Rev Rep, 2023, 19(5): 1554–1575.

[39] SCHILPEROORT M, NGAI D, SUKKA S R, et al. The role of efferocytosis-fueled macrophage metabolism in the resolution of inflammation[J]. Immunol Rev, 2023, 319(1): 65–80.

（收稿日期：2025–09–11）
（修回日期：2025–12–13）