

李世龙,王贺,曹英杰. NF- κ B 信号通路介导巨噬细胞参与心肌缺血再灌注损伤的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(4): 139-146.

Li SL, Wang H, Cao YJ. Research progress on the involvement of macrophages in myocardial ischemia reperfusion injury mediated by NF- κ B signaling pathway [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(4): 139-146.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.04.017

NF- κ B 信号通路介导巨噬细胞参与心肌缺血再灌注损伤的研究进展

李世龙,王贺*,曹英杰

(河南中医药大学第一附属医院,心脏中心/国家区域(中医)心血管诊疗中心,郑州 450000)

【摘要】 心肌缺血再灌注损伤 (myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI) 已经成为影响心血管疾病患者临床转归的最严重并发症之一,巨噬细胞的免疫炎症反应与 MIRI 的发生发展密切相关。目前已有多项研究表明,通过影响巨噬细胞的极化和炎症状态、焦亡、浸润等功能,NF- κ B 信号通路可参与 MIRI 调节,是 MIRI 治疗的潜在靶点。因此,本文将对巨噬细胞功能与 MIRI 调节作用之间的 NF- κ B 信号通路研究进展进行综述。

【关键词】 心肌缺血再灌注损伤;巨噬细胞;NF- κ B 通路

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 04-0139-08

Research progress on the involvement of macrophages in myocardial ischemia reperfusion injury mediated by NF- κ B signaling pathway

LI Shilong, WANG He*, CAO Yingjie

(the First Affiliated Hospital of Henan University of CM, Heart Center/National Regional (Traditional Chinese Medicine) Cardiovascular Diagnosis and Treatment Center, Zhengzhou 450000, China)

【Abstract】 Myocardial ischemia reperfusion injury (MIRI) has become one of the most serious complications affecting the clinical outcome of patients with cardiovascular diseases. The immune inflammatory response of macrophages is closely related to the occurrence and development of MIRI. Many studies have shown that the NF- κ B signaling pathway can participate in MIRI regulation by influencing the polarization and inflammatory state of macrophages, pyrodeath, infiltration and other functions, and is a potential target for MIRI therapy. Therefore, this article will review the research progress of NF- κ B signaling pathway between macrophage function and MIRI regulation.

【Keywords】 myocardial ischemia reperfusion injury; macrophage; NF- κ B pathway

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

急性心肌梗塞 (acute myocardial infarction, AMI) 的发生是因为冠状动脉意外地被阻塞,这导致了心肌区域的缺血现象,并最终引发心肌的坏死。若不及时恢复冠状动脉的血流,可能会导致心肌的

不良重塑和心力衰竭^[1]。所以再灌注治疗是 AMI 的最好的治疗方法,但是血流再灌注会造成进一步损伤,导致心肌代谢紊乱,心脏重塑。临床上可以表现为心律不齐、心肌细胞坏死、心肌梗塞等,这种

【基金项目】 国家自然科学基金 (82274316); 河南省中医药科学研究专项课题 (2019JDZX2071, 2022JDZX037)。

【作者简介】 李世龙 (2000—), 男, 硕士研究生, 研究方向: 心血管疾病临床与实验。E-mail: 18236133183@163.com

【通信作者】 王贺 (1984—), 女, 副主任医师, 博士, 硕士生导师, 研究方向: 心力衰竭的中西医结合防治。E-mail: ewaller@163.com

表现叫做心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI)。并且 MIRI 后的急性炎症性损伤和慢性心力衰竭仍然是 AMI 后死亡的主要原因^[2-3]。

巨噬细胞在清除坏死心肌组织、心肌缺血再灌注损伤和心肌梗死后心力衰竭以及心室重塑中起重要作用。目前已有大量文献证明巨噬细胞参与的免疫炎症反应在 MIRI 后心力衰竭和心脏纤维化的进展中起着不可或缺的作用,因此针对巨噬细胞的功能可以为 MIRI 的临床干预提供有前景的治疗方法^[2,4-6]。而参与调节巨噬细胞信号传导、极化、炎症小体活化、焦亡等功能的核因子 κB (nuclear factor κB , NF- κB) 已被确定为影响巨噬细胞的关键途径,是 MIRI 研究的重点之一^[7-9]。并且巨噬细胞特异性 NF- κB 活化对许多炎症性疾病的发展与进展影响深远^[10]。因此,本文聚焦 NF- κB 信号通路调节巨噬细胞功能与 MIRI 的作用,梳理汇总当前研究进展,为通过巨噬细胞治疗心肌缺血再灌注损

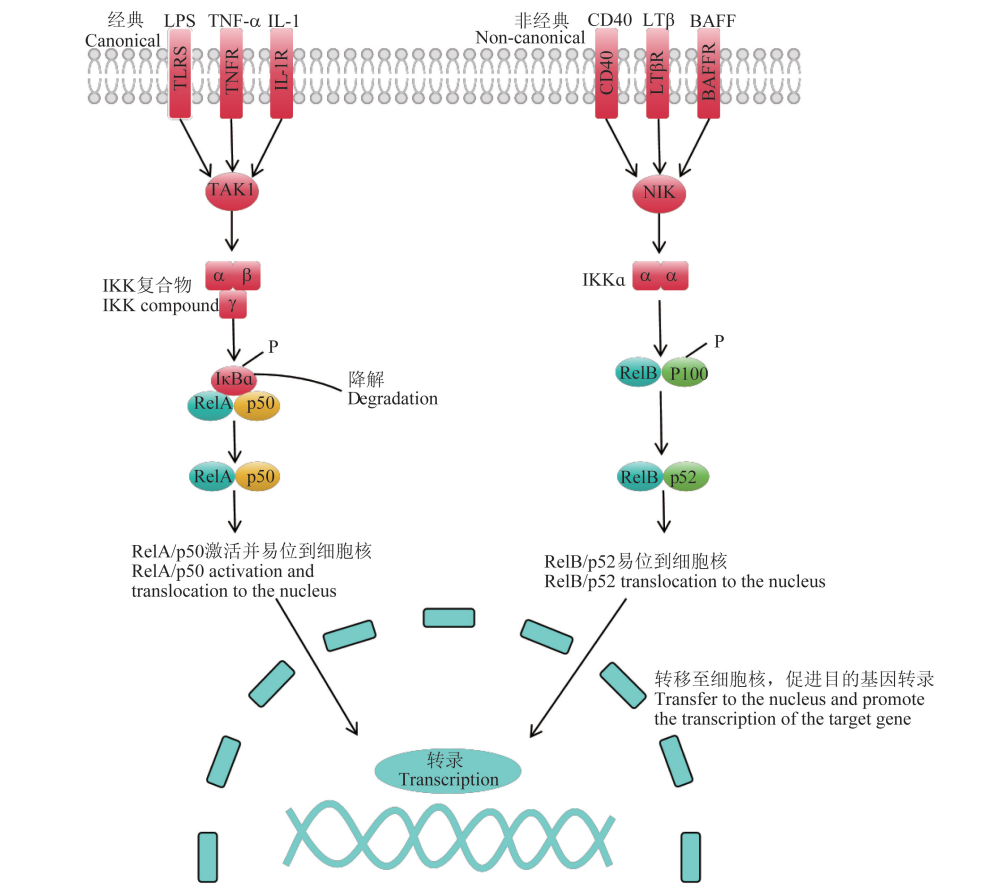
伤这一方向提供新靶点、新思路。

1 NF- κB 概述

1.1 NF- κB 的生物学功能

最早由 Sen 等^[11]发现 NF- κB 蛋白是一种很重要的转录调控因子,在细胞的炎症反应、免疫反应等过程中起到关键性作用。NF- κB 包括 p50、p52、RelA、RelB 和 c-Rel 五个亚基,他们各自组合成不同形式的同源或异源二聚体^[12],错误调节该通路会导致慢性炎症、心血管疾病和癌症。

NF- κB 的激活主要分为两种途径:经典和非经典途径(图 1)。经典途径中,NF- κB 与 I $\kappa\text{B}\alpha$ 结合形成 p50-RelA-I $\kappa\text{B}\alpha$ 三聚体,另外,NF- κB 的核定位信号可被 I $\kappa\text{B}\alpha$ 覆盖,从而在细胞质中以无活性的形式存在。当细胞受到各种胞内外刺激时,脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 或者白介素-1 (interleukin-1, IL-1) 与自身受体结合^[13-15],导致自身的构象改



注:TAK1;转化生长因子激酶 1;NIK;NF- κB 诱导激酶。

图 1 NF- κB 信号通路的两种激活途径

Note. TAK1, TGF β -activated kinase 1. NIK, NF- κB -inducing kinase.

Figure 1 Two activation pathways of NF- κB signaling pathway

变或寡聚化,然后启动一系列信号级联反应,最终释放 RelA/p50 二聚体到核内进行靶基因调控,促使目的基因的转录^[15]。非经典的 NF- κ B 通路由肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNFR)家族的几个成员激活,包括 CD40 (cluster of differentiation 40, CD40)、淋巴毒素 β 受体(lymphotoxin- β receptor, LT β -R)、B 细胞活化因子受体(B-cell activating factor receptor, BAFF-R)等。从而导致 p52 与 RelB 形成异二聚体发挥转录激活作用^[16-20]。

1.2 NF- κ B 与 MIRI

研究发现,NF- κ B 信号通路与心肌缺血再灌注损伤有很大关系^[7-8]。NF- κ B 是心肌缺血再灌注反应的重要调控系统,是由缺血再灌注产生的促炎因子(如 TNF- α 、IL-1)和内源性 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)配体所调控的^[21]。另外,长期缺氧可使脯氨酰羟化酶 1(prolyl hydroxylase domain1, PHD1)的活性降低,从而加强 IKK β 表达以及 I κ B α 的磷酸化,促进缺血后的 NF- κ B 活化^[22]。缺氧也会导致 NF- κ B 依赖性转录激活因子-缺氧诱导因子 1(hypoxia-inducible factor1, HIF1)的表达,这也会使 NF- κ B 亚基的表达增加。

当心肌缺血再灌注后,自由基和内质网钙超载会导致 NF- κ B 信号通路的激活,进而调控各种活性细胞因子、黏附分子的表达。从而引起白细胞聚集,释放多种炎症因子,促进血管内皮细胞的炎症反应,这已在心肌缺血再灌注后患者来源的人心房组织中得到表征。此外,IL-6、TNF- α 等炎症因子持续作用于 NF- κ B,进一步加重再灌注引起的心脏损伤^[23-24],NF- κ B 的缺失也可使心肌梗死后的心脏功能得到改善并降低死亡率^[25]。这说明 NF- κ B 信号通路与 MIRI 密切相关,因此,研究 NF- κ B 介导 MIRI 的机制,找寻对应靶点,对于防治 MIRI 具有重要的医学价值。

1.3 NF- κ B 与 MI

心肌梗死(myocardial infarction, MI)与 MIRI 之间存在紧密联系,MI 发生后,采用溶栓或经皮冠状动脉介入的方式来及时恢复心肌灌注是改善临床预后最有效的策略。但是缺血心肌的血流恢复可能会导致心肌再灌注损伤,这种情况反而降低了其治疗效果。研究揭示了 NF- κ B 信号通路对 MI 的显著影响,特别是在 MI 后 NF- κ B 通路的亚基活性有了明显提升,例如经典激活途径的 p50、RelA 等,随

之而来的就是加重的炎症反应以及心功能的降低。并且,NF- κ B 通过诱导氧化应激和炎症反应,从而损伤内皮细胞,促进心脏纤维化,诱导心肌细胞肥大、焦亡以及自噬等,加重 MI^[26]。

巨噬细胞是心肌梗死患者最重要的免疫细胞,在心肌梗死的各个阶段,巨噬细胞的调控都对心脏恢复起着至关重要的作用。 α -硫辛酸可以通过 NF- κ B 通路减轻 MI,诱导巨噬细胞向 M2 型极化,进而阻止炎症、氧化、细胞凋亡及自噬等病理生理过程,可能是治疗 MI 的潜在策略之一^[27]。因此,从 MI 这一方面进一步说明了 NF- κ B、巨噬细胞和 MIRI 三者之间密切相关。

2 巨噬细胞概述

2.1 心脏中的巨噬细胞

20 世纪 60 年代, Van 等^[28]首次提出巨噬细胞(macrophages, MFs)的概念。了解组织巨噬细胞生物学近年来变得具有挑战性,因为巨噬细胞亚群的复杂性越来越高。这一点在心肌中尤其重要,因为我们已经了解到心脏巨噬细胞在心肌稳态、炎症和病理中扮演着重要的角色^[29],这使得研究巨噬细胞在心脏中的作用变得至关重要。

心脏包含巨噬细胞亚群:CCR2- CMs 和 CCR2+ CMs,其功能和起源各不相同^[30-31]。其中 CCR2- CMs 来源于胚胎卵黄囊,不需要单核细胞的募集就能维持,可参与维持体内平衡。而 CCR2+ 心脏巨噬细胞则需要单核细胞的募集才能维持,具有炎症性。

此外,巨噬细胞在机体内环境稳态遭到破坏的情况下,通过吞噬作用将外来微生物清除,并释放炎症因子使机体内稳态恢复,这一过程被称为活化。伴随着活化,巨噬细胞在细胞因子的作用下,通过改变表型来增强对微环境变化的反应能力,这个过程就叫做巨噬细胞极化。巨噬细胞在极化状态下通常可以分为两种:促炎 M1 型和修复性 M2 型,都与炎症反应密切相关^[32]。在特定条件下,当微环境发生变化时,M1 和 M2 可以相互转化,维持组织稳态与机体平衡。由此可见,巨噬细胞的不同亚群对机体会产生不同的作用,因此可以通过极化巨噬细胞来改善炎症环境,从而对疾病进行治疗^[33-34]。

2.2 巨噬细胞在 MIRI 中的作用

心脏内含有一组在损伤后通过单核细胞的募集和巨噬细胞的增殖而显著膨胀的常驻巨噬细胞。

巨噬细胞在心肌缺血再灌注损伤中参与损伤和修复反应;巨噬细胞在冠状动脉粥样硬化的病变过程中,参与疾病进展和斑块破裂的致病机理^[35]。巨噬细胞的功能多种多样,每一种都能影响 MIRI 的进展。其中巨噬细胞极化是指器官受到感染或炎症时,巨噬细胞可表现为 M1 或 M2 表型。当感染严重时,巨噬细胞首先表现为 M1 表型(称为经典型巨噬细胞),释放 TNF- α 、IL-12 和 IL-18 等炎症因子以对抗刺激。然而,如果延长 M1 期,就有可能导致组织损伤。这时它可以表现出 M2 表型(又称替代活化巨噬细胞),分泌大量抑制炎症、参与组织愈合的 IL-10 和 TGF- β 。由此可见,通过不同的细胞因子与通路来调节巨噬细胞向 M1 或 M2 型的转化就可以对抗炎症减轻损伤。并且如今越来越多的证据表明,通过调节巨噬细胞的募集与极化可以减弱 MIRI,这无疑为我们带来了新的治疗思路^[4-5,36-38]。除了巨噬细胞的极化,巨噬细胞的自噬也起着重要作用,在心肌缺血的时期,启动的自噬机制能够消除导致心肌细胞死亡的错误折叠蛋白和坏死的线粒体等物质,保护心肌;然而,在心肌再灌注的过程中,心肌细胞内的溶酶体数量会显著减少,对自噬体的清除被抑制,出现自噬体过多、溶酶体过少的现象。此时自噬小体与溶酶体的融合及清除发生障碍,从而加重了心肌损伤。因此维持巨噬细胞的溶酶体功能是对抗 MIRI 的重要环节,可通过促进自噬小体与溶酶体的融合,减少自噬小体的积累,提高自噬流量,起到保护心肌的作用^[38]。有研究显示,单核巨噬细胞自噬可以减轻心脏炎症和纤维化,例如脂联素可以促进巨噬细胞自噬,通过腺苷 5'-单磷酸活化蛋白激酶途径,并且抑制血管紧张素 II (Angiotensin II, Ang II) 引起的炎症反应和心脏纤维化,从而减轻缺血再灌注损伤或心肌梗死后的心脏重塑^[39]。此外,多项研究显示巨噬细胞的焦亡^[6]、炎症状态^[7]、胞葬效应^[40]等都与缺血再灌注损伤的形成和进展有着紧密的联系,故我们可以以此为方向找寻治疗靶点^[41-43]。

3 NF- κ B 通路与巨噬细胞

3.1 NF- κ B 通路调节巨噬细胞极化

目前已有多项研究表明,NF- κ B 通路调节巨噬细胞极化,主要通过 NF- κ B 靶基因 C-C 基序趋化因子配体 2 (CC chemokine ligand 2, CCL2) 的表达,CCL2 负责巨噬细胞的募集与极化。当 NF- κ B 通路

受刺激激活后,P-I κ B α 、P-IKK α/β 、p52、RelA 和 RelB 亚基表达上调。这些易位入核的 NF- κ B 转录因子能促进 CCL2 的表达,引起巨噬细胞的募集和极化,使 MIRI 后的炎症反应和组织损伤加重,最终导致心脏重构和心力衰竭^[4,44]。

NF- κ B 的两条激活路径都能触发巨噬细胞的极化过程。从机制角度看,IL-34 的缺失不仅会导致 P-IKK β 和 P-I κ B α 激酶的水平下降,从而抑制经典的 NF- κ B 信号通路,也可以导致 NF- κ B RelB 和 p52 亚基的表达降低,抑制非经典的 NF- κ B 信号途径。这些变化最终都会导致趋化因子 CCL2 的表达减少,进一步削弱巨噬细胞的聚集能力和 CCR2+巨噬细胞的极化现象。从而抑制炎症反应,缓解 MIRI,因此我们可针对此靶点治疗 MIRI^[4]。

从临床角度看,IL-34 的缺失会抑制经典和非经典的 NF- κ B 信号途径,这就导致巨噬细胞的聚集和 CCR2+巨噬细胞的极化减弱,进而有助于缓解 MIRI 后心脏重塑和心力衰竭。因此,针对 IL-34 的免疫调节策略可能为预防和逆转经皮冠状动脉介入治疗后的临床心肌梗死患者的心脏重塑和心力衰竭提供了新的治疗途径^[4]。免疫调节分子 VSIG4 是一种表达于巨噬细胞中 B7 家族相关蛋白的 I 型跨膜蛋白,通过深入研究 VSIG4 在 MIRI 中的分子作用机制和通路观察到 VSIG4 的表达增强可以通过阻断 NF- κ B 的激活来抑制巨噬细胞的 M1 型极化,进而抑制心肌细胞的凋亡,这为 MIRI 在临床治疗中提供了新的治疗靶点^[45]。

除了上述结论,在中医药方面对于 NF- κ B 通路调节巨噬细胞极化也有研究进展。暖心康(Nuanxinkang tablet, NXK)是一种用于治疗心力衰竭的有效中草药方剂,有助于提升慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)患者的心脏健康。通过实验知道,NXK 已被证明通过抑制 NF- κ B 磷酸化和核易位介导巨噬细胞极化,这样可增强心脏的功能,逆转心肌的纤维化过程,并增强对缺血再灌注伤害的心脏防护效果,表明他可能作为 CHF 的创新治疗策略^[8,46]。延胡索乙素(tetrahydropalmatine, THP)可通过抑制 NF- κ B 信号传导,诱导 M1 巨噬细胞极化为 M2 以抑制炎症,从而缓解因急性肺损伤而引起的肢体缺血再灌注(limb ischemia reperfusion-acute lung injury, LIR-ALI)^[47]。

3.2 NF- κ B 通路调节巨噬细胞炎症状态

同样的,在调节巨噬细胞的炎症状态时,经典

与非经典的 NF- κ B 通路均发挥着至关重要的角色。当使用 NF- κ B 抑制剂 BAY 11-7082 进行治疗时,能够通过抑制 I κ B α 和 IKK β 的磷酸化,进而有效地抑制经典的 NF- κ B 通路,减少炎症因子的释放,并有助于控制疾病的进展^[48-49]。钙/钙调蛋白依赖性激酶 II (calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMK II) 在心肌缺血再灌注造成的伤害中扮演中心角色,并被视为缺血性心脏病的关键治疗目标。研究发现特异性抑制 CaMK II- δ 9 可以显著保护心脏缺血/再灌注损伤及其后续的心肌重构和心力衰竭。故其中机制就显得尤为重要,通过实验验证发现 CaMK II- δ 9 可磷酸化并降解 NF- κ B 通路中的 IKK β 和 I κ B α ,从而激活经典 NF- κ B 通路,引起心肌细胞的炎症反应。并且证明特异性靶向 CaMK II- δ 9 可显著抑制心脏 NF- κ B 的激活,缓解炎症和损伤,从而改善心肌重构和心力衰竭,提供了针对缺血性心脏病的创新治疗方案^[50]。微小核糖核酸 (microRNAs, miRNAs) 也可以通过 NF- κ B 途径调节巨噬细胞的炎症变化。M2 巨噬细胞源性外泌体 (M2 macrophage exosomes, M2-exos) 可携带 microRNA-148a,通过下调硫氧还蛋白互作蛋白 (thioredoxin-interacting protein, TXNIP) 和灭活 TLR4/NF- κ B/NLRP3 炎症小体信号通路来减轻 MIRI 损伤,该研究或将为治疗 MIRI 损伤提供新的观点^[7]。

而非经典的 NF- κ B 信号途径与多个生物学活动密切相关,包括淋巴器官的形成、B 细胞的成熟、以及炎症反应等^[51]。NF- κ B 诱导激酶 (NF- κ B-inducing kinase, NIK) 的活性是控制非经典 NF- κ B 通路激活的关键步骤,可以通过抑制转录因子 RelA 和 RelB 从而沉默非经典 NF- κ B 通路,达到控制炎症的效果^[52]。

在临床实践中,瑞马唑仑作为心脏手术的镇静药物,已被证实能够通过抑制 NF- κ B 经典路径中的 p50 和 RelA 的磷酸化,进而抑制巨噬细胞极化为 M1 型,减轻炎症,治疗 MIRI 损伤^[53]。此外,纳米颗粒介导的 TAK-242(一种 TLR4 的化学抑制剂)已被证实可以通过调节 NF- κ B 通路和 TLR4 依赖性单核细胞/巨噬细胞介导的炎症来减轻 MIRI,这代表了一种新的临床可行策略,适用于接受冠状动脉血运重建治疗的 AMI 患者^[54]。

另外,在中医药方面也有一定进展,研究显示复方丹参滴丸 (compound danshen dripping pills,

CDDP) 可以通过抑制 LOX-NF- κ B 炎症途径缓解心肌缺血缺氧损伤^[55]。因此,有针对性地削弱 NF- κ B 通路可减轻巨噬细胞炎症,从而治疗心肌缺血再灌注损伤。

3.3 NF- κ B 通路调节细胞自噬

自噬是指细胞在恶劣环境下,通过自我吞噬细胞质内成分以维持细胞生命活动的生物学现象。一方面,细胞自噬可受环境条件影响与细胞凋亡进行转化。另一方面,自噬能影响巨噬细胞和 T 细胞极化的免疫代谢状态,进一步影响炎症的发生和消退。NF- κ B 通路在细胞自噬中具有重要作用,针对 NF- κ B 通路的激活与抑制可以调控细胞自噬从而减轻心肌损伤。在 MIRI 的研究中发现 NF- κ B 信号通路经典途径的 RelA 亚基可以通过 Beclin1 因子激活自噬从而加重心肌损伤^[56]。此外,肌生长抑制素有能力强通过阻断 NF- κ B 信号通路来抑制心脏的过度自噬行为,从而减弱病理性心脏肥大和功能障碍^[57]。可见从 NF- κ B 通路入手可以防止 MIRI 的进展,在临床应用中具有重大意义。

在当前的临床治疗实践中,已有研究证明某些药物是通过此机制发挥作用的。氟伐他汀是一种传统的减脂药物,它可以通过降低 NF- κ B 的表达,从而降低自噬相关蛋白的表达和促炎介质的释放,最终改善心肌损伤^[58]。茜草这一治疗方法能够抑制 NF- κ B 通路的活性和小鼠自噬因子的表达,从而减轻小鼠 MIRI 并抑制炎症反应。这一发现证实了茜草在治疗 MIRI 方面的有效性,并展示了其在临床治疗 MIRI 方面的潜在应用价值^[59]。

3.4 NF- κ B 通路调节巨噬细胞焦亡

细胞焦亡 (pyroptosis) 是一种新的细胞程序性死亡方式,当发生焦亡时,细胞膜上会形成大量的低直径孔洞,这会导致胞膜失去其完整性和调控物质进出的功能,最终可能引发细胞膜的溶解和内容物的释放,从而触发炎症反应。同时细胞发生焦亡后会释放和募集大量炎症细胞,扩大炎症反应。MIRI 后的炎症级联反应和细胞死亡十分复杂,研究发现大量的炎性细胞因子会在巨噬细胞发生焦亡后释放出来,导致心肌在缺血再灌注时损伤加剧^[60]。因此我们有能力通过预防巨噬细胞焦亡的发生,进而实现减轻心肌再灌注损伤的目的^[6]。现在已有研究证明,巨噬细胞的焦亡可以通过 NF- κ B 通路来调节,从而减少炎症因子的释放降低炎症损伤。例如核受体亚家族 1D 组成员 1 (nuclear

receptor subfamily 1 group D member 1, NR1D1) 在心血管系统里表现出了显著的保护效果。经实验表明, NR1D1 通过 NF- κ B/NLRP3 炎性小体途径抑制巨噬细胞的焦亡, 调节炎症和氧化应激, 起到保护脉管系统的作用^[9]。安石榴苷 (Punicalagin, PUN) 对 NF- κ B 信号通路的活化也有抑制作用, 这有助于巨噬细胞的 M1 极化和焦亡^[61]。

4 总结与展望

综上, 巨噬细胞是 MIRI 进展中重要的免疫细胞, NF- κ B 通路可以通过调控 MIRI 病变处巨噬细胞极化和炎症状态、焦亡、自噬等功能参与 MIRI 的病

理过程, 在一定程度上影响 MIRI 病变进程, 因此 NF- κ B 通路有可能成为防治 MIRI 的一个有效目标 (图 2)。在当前阶段, NF- κ B 通路调控巨噬细胞的相关研究在某些方面尚有欠缺, 例如对于 NF- κ B 通路调控巨噬细胞的胞葬作用以及自噬仍缺乏有利研究, 关于 NF- κ B 通路调控巨噬细胞极化与自噬功能之间是否有关联, 以及 NF- κ B 通路在调节巨噬细胞的功能和 MIRI 方面的作用, 都需要进一步的科学研究。总之, 进一步探索 NF- κ B 通路对巨噬细胞功能的调节作用, 对于深入了解 MIRI 的病理过程以及探索更安全、更高效的治疗措施具有重要的意义。

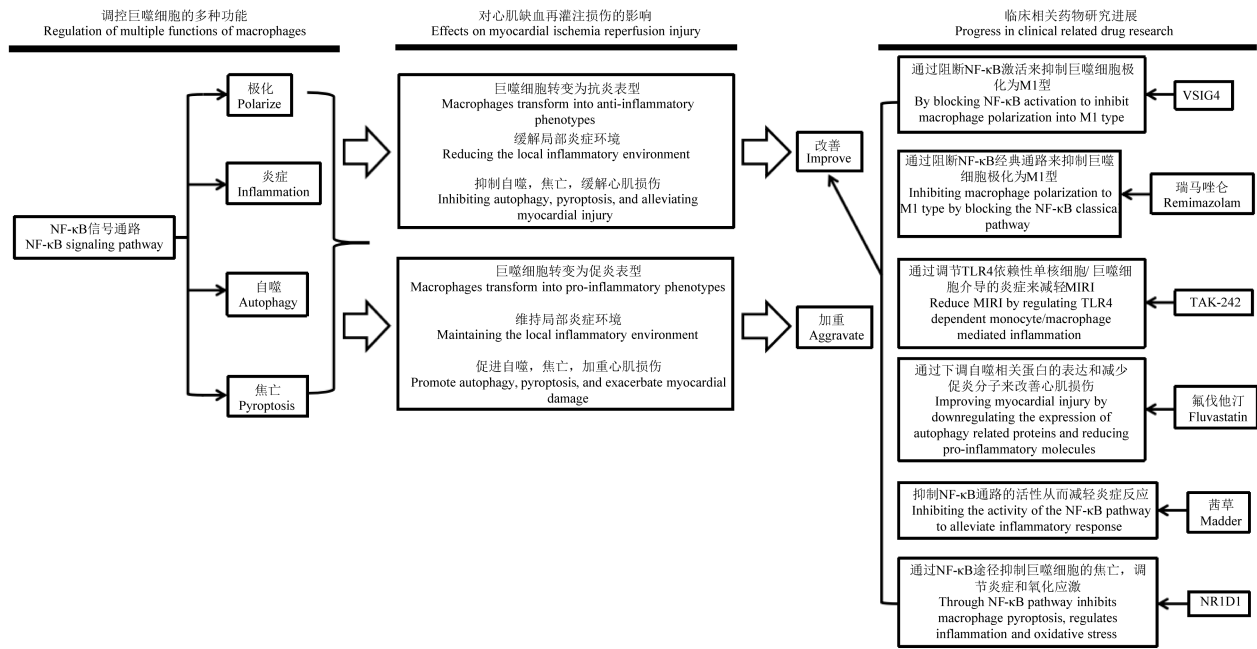


图 2 NF- κ B 通过调控巨噬细胞的多种功能介导心肌缺血再灌注损伤的病理过程

Figure 2 NF- κ B mediates the pathological process of myocardial ischemia-reperfusion injury by regulating multiple functions of macrophages

参考文献:

[1] ALGOET M, JANSSENS S, HIMMELREICH U, et al. Myocardial ischemia-reperfusion injury and the influence of inflammation [J]. Trends Cardiovasc Med, 2023, 33(6): 357-366.

[2] SHEN S, WANG Z, SUN H, et al. Role of NLRP3 inflammasome in myocardial ischemia-reperfusion injury and ventricular remodeling [J]. Med Sci Monit, 2022, 28: e934255.

[3] HEUSCH G, GERSH B J. The pathophysiology of acute myocardial infarction and strategies of protection beyond reperfusion: a continual challenge [J]. Eur Heart J, 2017, 38(11): 774-784.

[4] ZHUANG L, ZONG X, YANG Q, et al. Interleukin-34-NF- κ B signaling aggravates myocardial ischemic/reperfusion injury by facilitating macrophage recruitment and polarization [J]. EBioMedicine, 2023, 95: 104744.

[5] FAN Q, TAO R, ZHANG H, et al. Dectin-1 contributes to myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating macrophage polarization and neutrophil infiltration [J]. Circulation, 2019, 139(5): 663-678.

[6] SUN W, LU H, CUI S, et al. NEDD4 ameliorates myocardial reperfusion injury by preventing macrophages pyroptosis [J]. Cell Commun Signal, 2023, 21(1): 29.

[7] DAI Y, WANG S, CHANG S, et al. M2 macrophage-derived

- exosomes carry microRNA-148a to alleviate myocardial ischemia/reperfusion injury via inhibiting TXNIP and the TLR4/NF- κ B/NLRP3 inflammasome signaling pathway [J]. J Mol Cell Cardiol, 2020, 142: 65–79.
- [8] DONG X, JIANG J, LIN Z, et al. Nuanxinkang protects against ischemia/reperfusion-induced heart failure through regulating IKK β /I κ B α /NF- κ B-mediated macrophage polarization [J]. Phytomedicine, 2022, 101: 154093.
- [9] WU Z, LIAO F, LUO G, et al. NR1D1 deletion induces rupture-prone vulnerable plaques by regulating macrophage pyroptosis via the NF- κ B/NLRP3 inflammasome pathway [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 5217572.
- [10] MUSSBACHER M, DERLER M, BASÍLIO J, et al. NF- κ B in monocytes and macrophages-an inflammatory master regulator in multitasked immune cells [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1134661.
- [11] SEN R, BALTIMORE D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences [J]. Cell, 1986, 46(5): 705–716.
- [12] ALHARBI K S, FULORIA N K, FULORIA S, et al. Nuclear factor- κ B and its role in inflammatory lung disease [J]. Chem Biol Interact, 2021, 345: 109568.
- [13] YU H, LIN L, ZHANG Z, et al. Targeting NF- κ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study [J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 209.
- [14] HONG L, WANG S, GUO J, et al. Bacterial TIR domain-derived peptides inhibit innate immune signaling and catabolic responses in chondrocyte [J]. Mol Biol Rep, 2019, 46(2): 2493–2504.
- [15] HAYDEN M S, GHOSH S. Regulation of NF- κ B by TNF family cytokines [J]. Semin Immunol, 2014, 26(3): 253–266.
- [16] COOPE H J, ATKINSON P G, HUHSE B, et al. CD40 regulates the processing of NF- κ B2 p100 to p52 [J]. EMBO J, 2002, 21(20): 5375–5385.
- [17] DEJARDIN E, DROIN N M, DELHASE M, et al. The lymphotoxin-beta receptor induces different patterns of gene expression via two NF- κ B pathways [J]. Immunity, 2002, 17(4): 525–535.
- [18] CLAUDIO E, BROWN K, PARK S, et al. BAFF-induced NEMO-independent processing of NF- κ B2 in maturing B cells [J]. Nat Immunol, 2002, 3(10): 958–965.
- [19] NOVACK D V, YIN L, HAGEN-STAPLETON A, et al. The I κ B function of NF- κ B2 p100 controls stimulated osteoclastogenesis [J]. J Exp Med, 2003, 198(5): 771–781.
- [20] TANG T, CHENG X, TRUONG B, et al. Molecular basis and therapeutic implications of CD40/CD40L immune checkpoint [J]. Pharmacol Ther, 2021, 219: 107709.
- [21] VAN DER HEIDEN K, CUHLMANN S, LUONG L A, et al. Role of nuclear factor κ B in cardiovascular health and disease [J]. Clin Sci, 2010, 118(10): 593–605.
- [22] CUMMINS E P, BERRA E, COMERFORD K M, et al. Prolyl hydroxylase-1 negatively regulates I κ B kinase- β , giving insight into hypoxia-induced NF κ B activity [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(48): 18154–18159.
- [23] LETAVERNIER E, ZAFRANI L, PEREZ J, et al. The role of calpains in myocardial remodelling and heart failure [J]. Cardiovasc Res, 2012, 96(1): 38–45.
- [24] KE J J, YU F X, RAO Y, et al. Adenosine postconditioning protects against myocardial ischemia-reperfusion injury though modulate production of TNF- α and prevents activation of transcription factor NF- κ B [J]. Mol Biol Rep, 2011, 38(1): 531–538.
- [25] FRANTZ S, HU K, BAYER B, et al. Absence of NF- κ B subunit p50 improves heart failure after myocardial infarction [J]. FASEB J, 2006, 20(11): 1918–1920.
- [26] ZHOU J D, LIN H, LV T T, et al. Inappropriate activation of TLR4/NF- κ B is a cause of heart failure [J]. Cardiovasc Innov Appl, 2022, 7(1): 73–89.
- [27] WANG Y, ZHENG Y, QI B, et al. α -Lipoic acid alleviates myocardial injury and induces M2b macrophage polarization after myocardial infarction via HMGB1/NF- κ B signaling pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 121: 110435.
- [28] VAN FURTH R, COHN Z A. The origin and kinetics of mononuclear phagocytes [J]. J Exp Med, 1968, 128(3): 415–435.
- [29] ZAMAN R, EPELMAN S. Resident cardiac macrophages: Heterogeneity and function in health and disease [J]. Immunity, 2022, 55(9): 1549–1563.
- [30] LEID J, CARRELHA J, BOUKARABILA H, et al. Primitive embryonic macrophages are required for coronary development and maturation [J]. Circ Res, 2016, 118(10): 1498–1511.
- [31] 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.
- [32] YUNNA C, MENGURU H, LEI W, et al. Macrophage M1/M2 polarization [J]. Eur J Pharmacol, 2020, 877: 173090.
- [33] LI Y, DONG M, WANG Q, et al. HIMF deletion ameliorates acute myocardial ischemic injury by promoting macrophage transformation to reparative subtype [J]. Basic Res Cardiol, 2021, 116(1): 30.
- [34] WANG W B, LI J T, HUI Y, et al. Combination of pseudoephedrine and emodin ameliorates LPS-induced acute lung injury by regulating macrophage M1/M2 polarization through the VIP/cAMP/PKA pathway [J]. Chin Med, 2022, 17(1): 19.
- [35] KUBOTA A, FRANGOGIANNIS N G. Macrophages in myocardial infarction [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2022, 323(4): C1304–C1324.
- [36] SONG M, CUI X, ZHANG J, et al. Shenlian extract attenuates myocardial ischaemia-reperfusion injury via inhibiting M1 macrophage polarization by silencing *miR-155* [J]. Pharm Biol, 2022, 60(1): 2011–2024.
- [37] XU M, LI X, SONG L. Baicalin regulates macrophages polarization and alleviates myocardial ischaemia/reperfusion injury via inhibiting JAK/STAT pathway [J]. Pharm Biol,

- 2020, 58(1): 655–663.
- [38] YAN M, YANG Y, ZHOU Y, et al. Interleukin-7 aggravates myocardial ischaemia/reperfusion injury by regulating macrophage infiltration and polarization [J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(21): 9939–9952.
- [39] QI G M, JIA L X, LI Y L, et al. Adiponectin suppresses angiotensin II-induced inflammation and cardiac fibrosis through activation of macrophage autophagy [J]. Endocrinology, 2014, 155(6): 2254–2265.
- [40] WANG X, DU W, LI Y, et al. Macrophage-enriched Sectm1a promotes efficient efferocytosis to attenuate ischemia/reperfusion-induced cardiac injury [J]. JCI Insight, 2024, 9(5): e173832.
- [41] WAN E, YEAP X Y, DEHN S, et al. Enhanced efferocytosis of apoptotic cardiomyocytes through myeloid-epithelial-reproductive tyrosine kinase links acute inflammation resolution to cardiac repair after infarction [J]. Circ Res, 2013, 113(8): 1004–1012.
- [42] HOWANGYIN K Y, ZLATANOVA I, PINTO C, et al. Myeloid-epithelial-reproductive receptor tyrosine kinase and milk fat globule epidermal growth factor 8 coordinately improve remodeling after myocardial infarction via local delivery of vascular endothelial growth factor [J]. Circulation, 2016, 133(9): 826–839.
- [43] FRACCAROLLO D, THOMAS S, SCHOLZ C J, et al. Macrophage mineralocorticoid receptor is a pleiotropic modulator of myocardial infarct healing [J]. Hypertension, 2019, 73(1): 102–111.
- [44] CHEN J, JI K, GU L, et al. HMGA1 promotes macrophage recruitment via activation of NF- κ B-CCL2 signaling in hepatocellular carcinoma [J]. J Immunol Res, 2022, 2022: 4727198.
- [45] ZHANG D, SHEN X, PANG K, et al. VSIG4 alleviates intracerebral hemorrhage induced brain injury by suppressing TLR4-regulated inflammatory response [J]. Brain Res Bull, 2021, 176: 67–75.
- [46] DONG X, HAN X, ZHANG X, et al. A simplified herbal formula improves cardiac function and reduces inflammation in mice through the TLR-mediated NF- κ B signaling pathway [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 865614.
- [47] WEN H, LU D, CHEN H, et al. Tetrahydropalmatine induces the polarization of M1 macrophages to M2 to relieve limb ischemia-reperfusion-induced lung injury via inhibiting the TLR4/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway [J]. Drug Dev Res, 2022, 83(6): 1362–1372.
- [48] LAPPAS M, YEE K, PERMEZEL M, et al. Sulfasalazine and BAY 11–7082 interfere with the nuclear factor- κ B and I κ B kinase pathway to regulate the release of proinflammatory cytokines from human adipose tissue and skeletal muscle *in vitro* [J]. Endocrinology, 2005, 146(3): 1491–1497.
- [49] LEE J, RHEE M H, KIM E, et al. BAY 11–7082 is a broad-spectrum inhibitor with anti-inflammatory activity against multiple targets [J]. Mediators Inflamm, 2012, 2012: 416036.
- [50] YAO Y, LI F, ZHANG M, et al. Targeting CaMKII- δ 9 ameliorates cardiac ischemia/reperfusion injury by inhibiting myocardial inflammation [J]. Circ Res, 2022, 130(6): 887–903.
- [51] CILDIR G, LOW K C, TERGAONKAR V. Noncanonical NF- κ B signaling in health and disease [J]. Trends Mol Med, 2016, 22(5): 414–429.
- [52] LIU Z, MAR K B, HANNERS N W, et al. A NIK-SIX signalling axis controls inflammation by targeted silencing of non-canonical NF- κ B [J]. Nature, 2019, 568(7751): 249–253.
- [53] XU H, CHEN Y, XIE P, et al. Remimazolam attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting the NF- κ B pathway of macrophage inflammation [J]. Eur J Pharmacol, 2024, 965: 176276.
- [54] FUJIWARA M, MATOBA T, KOGA J I, et al. Nanoparticle incorporating Toll-like receptor 4 inhibitor attenuates myocardial ischaemia-reperfusion injury by inhibiting monocyte-mediated inflammation in mice [J]. Cardiovasc Res, 2019, 115(7): 1244–1255.
- [55] 曹博雅, 陈家黎, 石晓溪, 等. 复方丹参滴丸调控 LOX-NF- κ B 炎症途径治疗心肌缺血的机制研究 [J]. 中草药, 2023, 54(1): 151–159.
- CAO B Y, CHEN J L, SHI X X, et al. Mechanism of Compound Danshen Dripping Pills against myocardial ischemia based on LOX-NF- κ B pathway [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(1): 151–159.
- [56] ZENG M, WEI X, WU Z, et al. Simulated ischemia/reperfusion-induced p65-Beclin 1-dependent autophagic cell death in human umbilical vein endothelial cells [J]. Sci Rep, 2016, 6: 37448.
- [57] QI H, REN J, BA L, et al. MSTN attenuates cardiac hypertrophy through inhibition of excessive cardiac autophagy by blocking AMPK/mTOR and miR-128/PPAR γ /NF- κ B [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 19: 507–522.
- [58] DING H S, YANG J, YANG J, et al. Fluvastatin attenuated ischemia/reperfusion-induced autophagy and apoptosis in cardiomyocytes through down-regulation HMGB1/TLR4 signaling pathway [J]. Mol Biol Rep, 2021, 48(5): 3893–3901.
- [59] GAO J, WANG Z, YE Z. Madder (*Rubia cordifolia* L.) alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury by protecting endothelial cells from apoptosis and inflammation [J]. Mediators Inflamm, 2023, 2023: 5015039.
- [60] ZENG C, WANG R, TAN H. Role of pyroptosis in cardiovascular diseases and its therapeutic implications [J]. Int J Biol Sci, 2019, 15(7): 1345–1357.
- [61] GE G, BAI J, WANG Q, et al. Punicalagin ameliorates collagen-induced arthritis by downregulating M1 macrophage and pyroptosis via NF- κ B signaling pathway [J]. Sci China Life Sci, 2022, 65(3): 588–603.