

· 学术探讨 ·

## 基于阴阳学说探讨巨噬细胞极化在心力衰竭炎症中的作用

杨梦, 李琳, 梁昊, 钟森杰, 叶嘉豪, 胡思远\*, 胡志希\*  
(湖南中医药大学 中医学院, 长沙 410208)

**[摘要]** 炎症是心力衰竭(以下简称“心衰”)的关键致病特征,其过表达可致心肌肥大、凋亡及纤维化,加重心衰的进程。巨噬细胞是人体重要的免疫细胞,具有高度异质性,参与炎症反应及维持心脏稳态。巨噬细胞极化是一个动态过程,在不同微环境的刺激下,巨噬细胞可极化2个亚群:经典激活的M1型和替代激活的M2型,两者相互拮抗。当巨噬细胞极化为促炎表型M1为主时,启动炎症反应;以抗炎表型M2为主时,发挥抑制心衰炎症、修复组织作用。同时,在心衰发展的不同阶段,M1和M2之间可相互转化,这与中医学说的阴阳制约、平衡和转化内涵相似。基于此,笔者拟通过阴阳理论来阐明M1与M2型巨噬细胞之间的关系,提出临床防治心衰应重视微观和宏观的炎症反应,调控巨噬细胞极化,使“抗炎”和“促炎”达到平衡,这与中医理论中调节机体阴阳平衡相一致,可为心衰的中医药治疗提供新靶点和新方向。

**[关键词]** 心力衰竭; 阴阳学说; 巨噬细胞极化; 炎症反应; 中医药; 微环境; 心脏稳态

**[中图分类号]** R2;Q2;R364.5;R541.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)05-0219-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20211850

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210802.1521.002.html>

**[网络出版日期]** 2021-08-03 11:20

### Discussion on Role of Macrophage Polarization in Inflammation of Heart Failure Based on Yin-yang Theory

YANG Meng, LI Lin, LIANG Hao, ZHONG Sen-jie, YE Jia-hao, HU Si-yuan\*, HU Zhi-xi\*  
(College of Traditional Chinese Medicine,  
Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

**[Abstract]** Inflammation is the key pathogenic feature of heart failure (HF), and its overexpression can cause myocardial hypertrophy, apoptosis and fibrosis, aggravating the process of HF. Macrophages are important immune cells in human body with high heterogeneity, which involve in inflammation response and maintain heart homeostasis. Macrophage polarization is a dynamic process. Under the stimulation of different microenvironment, it can polarize two subsets, including classically activated M1 type and alternatively activated M2 type, which are antagonistic to each other. When macrophages polarize into the pro-inflammatory phenotype (M1), the inflammatory response is initiated, the anti-inflammatory phenotype (M2) plays a role in inhibiting inflammation and repairing tissue. At the same time, in different stages of development of HF, M1 and M2 macrophages can be transformed into each other, which is similar to the connotation of Yin-yang restriction, balance and transformation of traditional Chinese medicine (TCM) theory. Based on this, this paper

**[收稿日期]** 20210507(004)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81774208);广东省重点领域研发项目(2020B1111100001);湖南省自然科学基金面上项目(2020JJ4062);湖南省自然科学基金青年基金项目(2019JJ50447, 2020JJ5408);湖南省学位与研究生教改重大项目(2020JGZX012);湖南省科技创新计划项目(2020RC2061);湖南中医药大学中医学一流学科开放基金项目(2021ZYX03)

**[第一作者]** 杨梦,在读博士,从事心血管疾病证本质与诊治规律研究,E-mail:941438021@qq.com

**[通信作者]** \*胡志希,博士,教授,博士生导师,从事心血管疾病证本质与诊治规律研究,E-mail:515800272@qq.com;

\*胡思远,博士,讲师,从事运动干预心血管疾病机制研究,E-mail:6484808@qq.com

intends to clarify the relationship between M1 and M2 macrophages by Yin-yang theory, proposing that the clinical prevention and treatment of HF should pay attention to regulating micro and macro inflammatory responses, regulating macrophage polarization, and achieving the balance between anti-inflammatory and pro-inflammation, which is consistent with the balance of Yin-yang in TCM theory. It can provide a new target and direction for TCM treatment of HF.

**[Keywords]** heart failure; Yin-yang theory; macrophage polarization; inflammation response; traditional Chinese medicine; microenvironment; cardiac homeostasis

心力衰竭(HF)是各种心脏病的终末期阶段<sup>[1-2]</sup>,具有高发病率、高住院率及高死亡率的特点<sup>[3-4]</sup>,影响全世界2 600万人<sup>[5]</sup>。炎症是HF发生的核心机制<sup>[6-7]</sup>,如白细胞介素(IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-8等细胞因子已被评估为HF危险分层、早期诊断及预后的潜在标志物<sup>[8-9]</sup>。巨噬细胞在参与HF炎症、维持心脏稳态等方面起主导作用,其具体特征在于巨噬细胞的表型、功能及趋化因子的诱导、激活<sup>[10]</sup>,呈免疫失调状态。

阴阳学说是中医理论的核心内容,被用来阐释人体的生理功能、疾病的发生原因及病理变化,并指导疾病的诊断和防治。其阴阳平衡理论与免疫平衡观念类似,均受阴阳平衡规律的支配与调控<sup>[7]</sup>。巨噬细胞在免疫系统扮演着重要角色,其极化状态在HF炎症中呈双向调节,即抗炎与促炎。这与阴阳的制约、平衡与转化等内涵相似。基于此,笔者拟以阴阳学说来探究巨噬细胞极化在HF炎症的作用,以期为临床诊治HF提供一定的指导作用。

## 1 巨噬细胞极化

巨噬细胞广泛存在于人体组织中,对控制和调节局部微环境至关重要,尤其在炎症和宿主防御方面<sup>[11]</sup>。有研究发现活化的巨噬细胞可产生各种细胞因子、趋化因子和酶,这些因子在抑制或激活许多对抗功能中起着核心作用,如促炎和抗炎反应、组织修复和损伤等<sup>[12]</sup>。巨噬细胞可塑性极强,在不同微环境或药物的影响下,可从一种表型转换为另一种表型。如M0型巨噬细胞在特定外源性因子的刺激下,可转换为不同表型,参与多种疾病的发生发展。如在脂多糖(LPS)或 $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )作用下<sup>[13]</sup>,M0型巨噬细胞可转变为经典激活型巨噬细胞(M1型)<sup>[14-15]</sup>;在IL-4等作用下,M0型巨噬细胞可转变为可交替激活型巨噬细胞(M2型)<sup>[16]</sup>。且M1型与M2型在一定条件下可相互转化。如在组织炎症的第一阶段,巨噬细胞获得“经典激活”状态,可分泌各种细胞因子,如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和CC趋化因子配体2(CCL2),且与促炎因子的释放

及吞噬、蛋白水解活性有关,从而加剧炎症过程<sup>[17-18]</sup>;在后期阶段,巨噬细胞切换为修复表型(M2型)<sup>[19]</sup>,通过分泌抗炎细胞因子和生长因子等,以抑制炎症,去除病原体,促进组织修复<sup>[20-21]</sup>。综上所述,巨噬细胞在不同微环境中,其极化状态及功能可发生转换,形成一个动态变化过程<sup>[22]</sup>,参与HF炎症反应,如何调控巨噬细胞极化已成为治疗HF的重要靶点。

许多信号通路参与巨噬细胞极化,如核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)和Notch等信号通路,均与诱导巨噬细胞向M1型转化有关<sup>[23]</sup>。Notch信号通路主要由相关蛋白(Notch1~4)及5种配体(Jagged 1, Jagged 2, Delta-like 1, Delta-like 3和Delta-like 4)构成,参与细胞的生长,维持组织稳态。其具体过程为Notch1受体与配体结合后,可激活下游去整合素金属蛋白酶(ADAM)和 $\gamma$ -分泌酶,使Notch1胞内段(NICD)入核,与重组信号结合蛋白-J(RBP-J)相结合,促进M1型极化<sup>[24]</sup>。此外,Split多毛增强子(HES)家族<sup>[25]</sup>、微小核糖核酸(miR)-148a-3p<sup>[26]</sup>也参与Notch介导的M1表型极化。有研究发现黄芪多糖(RAP)可通过Notch信号通路诱导巨噬细胞向M1表型极化<sup>[27]</sup>。具体作用机制见图1<sup>[28]</sup>。

Janus激酶(JAK)/信号转导和转录激活因子(STAT)信号通路也参与了M1/M2极化。STAT主由7个结构和功能相关的蛋白构成,其中STAT1与诱导M1极化相关,STAT6则诱导M2极化<sup>[29]</sup>,其过表达可激活Wnt/ $\beta$ -连环蛋白(Wnt/ $\beta$ -catenin)信号传导,促进巨噬细胞向M2型转化,以维持动脉粥样硬化斑块的稳定<sup>[30]</sup>。其次,Krüppel样因子4(KLF4)可协同STAT6促进M2型巨噬细胞极化,还可拮抗NF- $\kappa$ B及过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (PPAR- $\gamma$ )以抑制M1, M2的表达<sup>[31]</sup>。具体作用机制见图2<sup>[28]</sup>。

## 2 巨噬细胞极化在HF炎症中的作用

心肌主要由心肌细胞、成纤维细胞、内皮细胞和巨噬细胞组成。巨噬细胞与心肌舒张功能受损

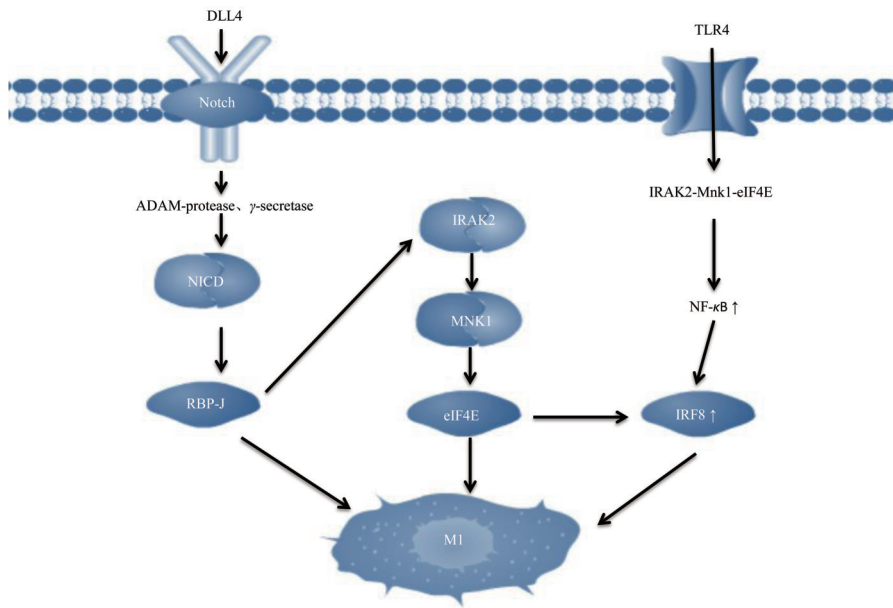
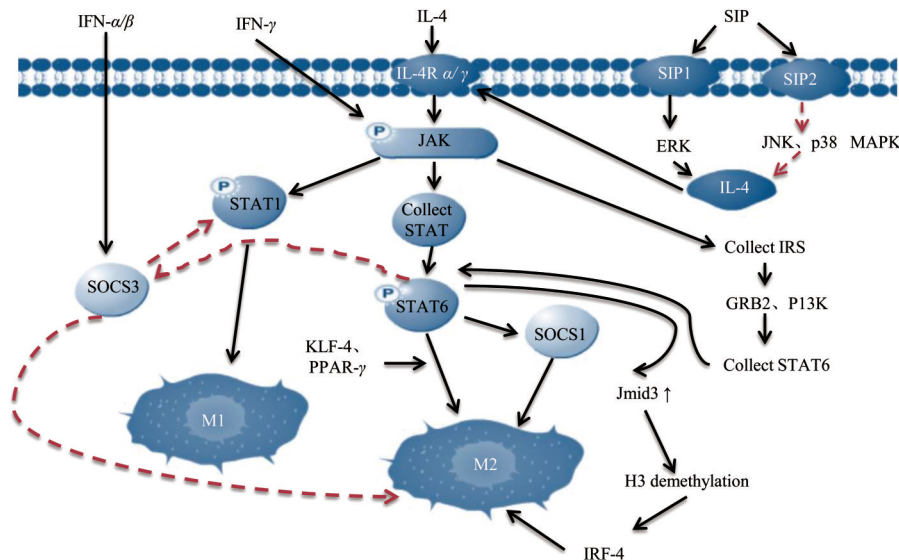


图1 Notch信号通路参与巨噬细胞极化的调控机制

Fig. 1 Regulation mechanism of Notch signaling pathway in macrophage polarization



实线表示促进;虚线表示抑制

图2 JAK/STAT信号通路参与巨噬细胞极化的调控机制

Fig. 2 Regulation mechanism of JAK/STAT signaling pathway in macrophage polarization

及心肌僵硬加重有关,还可导致舒张功能障碍<sup>[32]</sup>。据报道, HF 的发生常伴随系统性炎症状态,先天性和适应性免疫系统均参与<sup>[33]</sup>。如在 HF 炎症、心肌重塑等病程的早期损伤及后期修复阶段,均可见到单核-巨噬细胞增多,这也是引起 HF 炎症和纤维化的主要原因<sup>[34-35]</sup>。巨噬细胞属于先天性和适应性免疫细胞,参与心肌损伤的炎症、修复和重塑过程。在疾病发展的不同阶段,其极化类型也会随之发生变化。如当心肌缺血时,即 HF 早中期阶段,外周血中的单核细胞在趋化因子的作用下浸润到损伤组

织,可分化为早期经典激活型(M1型)。该巨噬细胞可通过分泌促炎性细胞因子(IL-6, IL-1 $\beta$ 和趋化因子等),加剧心肌组织损伤<sup>[36]</sup>。在 HF 后期,巨噬细胞以晚期替代激活型(M2型)为主,可分泌相关抗炎因子(IL-4, IL-10及精氨酸酶1等),参与组织修复及炎症消退过程<sup>[37]</sup>。综上所述,在 HF 炎症过程中, M1 和 M2 型巨噬细胞在不同阶段及不同条件下可相互转化,二者之间的动态平衡与 HF 的发生、发展密切相关,促进 M1 巨噬细胞向 M2 分化可改善心脏功能。因此,恢复 M1 和 M2 型巨噬细胞之间的平

衡,以及促进M1型向M2型转化可能是治疗HF的有效策略。

HF可由多种病理、生理变化触发,包括心肌缺血、压力或容量超负荷等,以上均与炎症信号级联反应的局部及全身激活有关<sup>[38-39]</sup>。在有心肌炎或炎症性心肌病的患者中,炎症是HF的主要原因<sup>[40]</sup>。最新研究表明,HF与持续的促炎状态有关,其特征是活化的促炎巨噬细胞浸润(M1型)<sup>[41]</sup>。HF初期时,居住和募集的免疫细胞(巨噬细胞等)存在于心肌组织,通过介导炎症/修复途径,参与HF的全过程<sup>[42]</sup>。有研究发现压力超负荷诱导HF小鼠中存在肝肾损伤,其机制与巨噬细胞的活化状态有关<sup>[43]</sup>。同时,巨噬细胞炎性蛋白-2(MIP-2)对HF合并肺部感染患者的诊疗具有一定指导意义<sup>[44]</sup>。此外,心脏巨噬细胞与成纤维细胞存在串扰现象,介导心肌纤维化的发展。如在射血分数保留型HF(HFpEF)患者的心肌活检中,发现巨噬细胞数量增加1倍,则转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )的表达呈上升趋势,还可分泌半乳糖凝集素-3(Gal-3),在吞噬作用下诱导TGF- $\beta$ 表达<sup>[45]</sup>。

### 3 阴阳学说在HF中的应用

“善诊者,察色按脉,先别阴阳。”阴阳为八纲辨证之总纲,HF辨证论治亦如此。HF多因气血阴阳亏虚,心失所养;或痰饮、瘀血阻滞所致,为本虚标实之证。心为阳脏,主通明,心气分为阴阳,心气虚日久,可发展为阳虚,甚则停饮留痰,水饮凌心。《伤寒论》云:“气虚停饮,阳气内弱,心下空虚,正气内动而悸也。”强调心气虚、阳虚是HF重要病因之一。素体阴虚,或瘀血痰湿日久化热,损及阴分可发展为阴虚,甚者阴虚于下,虚阳浮越,临床可见心悸、失眠、五心烦热、舌红少苔等症状。即吉益南涯在《医范》总结为“阳病者,气有动水血之证也;阴病者,有水血塞气之证也。”故临床论治HF可从阴阳论治。《黄帝内经·素问·生气通天论》云:“阳气根于阴,阴气根于阳,无阴则阳无以生,无阳则阴无以化。”邓铁涛以“阴阳分治,立温心阳”为治疗原则,将HF分为心阴虚和心阳虚两大类,代表方暖心方和养心方<sup>[46]</sup>。周仲瑛以“益阴助阳,活血通脉”为治疗原则,以温补心肾为主,佐以阴中求阳<sup>[47]</sup>。正如张景岳所云“善补阳者必于阴中求阳,则阳得阴助而生化无穷”。毛静远根据临证经验,提出HF本虚以气虚为主,兼见阴、阳两虚,标实可兼血瘀、水饮及痰浊<sup>[48]</sup>。《黄帝内经·素问·阴阳应象大论》基于阴阳的盛衰,提出不同治法,即阴虚者以“壮水之主,

以制阳光”为主,阳虚者以“益火之源,以消阴翳”之法,以达到阴平阳秘。

### 4 阴阳学说与巨噬细胞极化

阴阳是对自然界相互关联事物或现象对立统一属性的概括<sup>[49]</sup>,是中医认识人体生理功能及诊治疾病的理论指导。《道德经》第四十二章云:“万物负阴而抱阳,冲气以为和。”提示人体需将身体维持在一个“阴平阳秘”状态,方可保证机体生命活动有序进行,失衡则是HF的基本病机之一。气血同源,阴阳互根,一方受损可影响多方面,故可概括为两方面力量在一个系统中不断消长变化共同决定。当机体损伤达到一定程度,导致阴阳失调,超出机体自身调节能力则发病。

**4.1 阴阳对立制约** 阴阳是相互对立的,是一个事物或现象的2个方面。HF局部炎性微环境的阴阳属性与巨噬细胞的促炎、抗炎细胞因子密切相关。根据阴阳属性分类,其中具有促进生长、增殖作用的促炎因子,属于“阳”,其过表达则使机体向阳性状态发,加重HF炎症;抗炎因子与之相反,具有抑制促炎因子的生长、增殖作用,属于“阴”,其增多则走向阴性结局,缓解HF炎症。巨噬细胞在特定的微环境下,根据其作用可分为两类,即M1和M2。其中M1型巨噬细胞可促进炎性介质的释放,具有吞噬、促炎及抗原提呈等作用,其特点偏重攻伐,属于阳,可加重或促进心脏炎症反应及心肌损伤。随着病情进一步加重,可发展为肺动脉高压、骨骼肌无力、功能障碍及心肾综合征等全身性炎症表现,即中医整体属性。M2型巨噬细胞属于阴,侧重于减轻炎症及组织修复,参与机体的防御。两者在功能上相互制约,维持机体的阴阳平衡,以保证机体的各项生命活动能够得到有序调控。如心阳亢盛时,需清其阳热,滋心阴以抑阳,常以莲子心、栀子、天冬、麦冬清心除烦,滋养心阴。若阴阳平衡失衡,则会激活免疫系统,局部炎症反应逐级放大。综上所述,如何有效保持阴阳的动态平衡,达到阴平阳秘,是治疗HF的有效方法。

**4.2 阴阳互藏** 阴阳互藏,是指相互对立的阴阳双方中的任何一方都包含着另一方,即阴中有阳,阳中有阴。M1和M2型巨噬细胞根据功能不同,可再分阴阳,如据活化分子的不同,M2可进一步分化为M2a,M2b,M2c和M2d<sup>[50]</sup>。M2a由IL-4或IL-13诱导产生,具有抗炎表型,对炎症刺激不敏感,主要参与伤口愈合、组织重塑及血管形成,属于阴;M2b巨噬细胞具双重属性,可分泌大量的抗炎因子(IL-10)

及少量促炎因子(IL-12),发挥抗炎与促炎的作用,为调节性巨噬细胞,体现了阴中有阳,阳中有阴,《黄帝内经·素问·阴阳应象大论》云:“阴在内,阳之守也;阳在外,阴之使也”。M2c由IL-10诱导,具有再生、可治愈的表型,在促进组织修复和沉默炎症反应中起主要作用<sup>[51]</sup>;M2d是由Toll样受体(TLR)和腺苷A2a受体激动剂协同诱导,可抑制炎症反应,促进血管生成,以上均属于阴。研究发现M2b巨噬细胞可减轻早期心肌梗死/再灌注(MI/RI)的组织损伤<sup>[52]</sup>。因此,临床可通过干预M2b巨噬细胞来缓解HF症状,是治疗HF的新途径。

**4.3 阴阳的消长平衡与相互转化** 人体之生命现象的本质是阴阳的动态平衡。现代生物学也逐渐认识到内环境稳态是健康的基本保证。一旦人体内的这种动态平衡失调,将会产生各种疾病。同时,阴阳在一定条件下可相互转化,即“物极必反”。巨噬细胞亦如此。当机体内环境中某一刺激因素占优势时,巨噬细胞会向这一型(M1或M2)巨噬细胞极化,或者新的因素影响时,M1与M2型巨噬细胞的比重也会随之变化,甚至发生转化,即重阳必阴,重阴必阳。如当缺血、缺氧等外界因素作用HF时,人体之阳气(心阳,M1)可奋起抗邪,以防止心肌进一步损伤;与此同时,阳生阴长,机体为防止炎症反应进一步扩展,释放抗炎介质,将炎症反应局限,以使机体局部达到阴阳平衡。正所谓“阳者,卫外而为固也。”当应激反应过度时,其微环境已不能控制炎症损伤(阴阳失衡),则促炎因子的作用进一步加强,使炎症范围扩大,加重心肌纤维化,导致心室重构,形成恶性循环。即人体阳偏盛,攻伐太过,损伤正气。例如,心气虚日久,可致心阳虚衰,进一步损伤肾阳,使肾水寒而不化,上凌于心,可见胸闷、心悸、尿少等症状。因此,及早促使巨噬细胞表型从M1型向M2型转化,即温扶心阳,兴奋或激发心之阳气以制肾水,有助于缓解HF。此外,当M1或M2型巨噬细胞效应不足时,即阴阳两虚,无法抵抗外邪侵袭,机体应激能力减弱。其中阳偏衰时,正气不足以奋起抗邪,使HF炎症反应持续或加重,不利于组织的修复与再生;阴偏衰时,心无阴血之濡养,无以维持正常机能。因此,临床治疗要以清心、泻心、温心及养心等治法调和气血阴阳,以平为期。现代研究表明M1/M2失衡,或巨噬细胞极化状态转换不足均会导致慢性炎症性病理反应,如心肌梗死、心律失常和HF等。因此,M1和M2型巨噬细胞在发挥作用时应维持动态平衡,即阴平阳秘。

## 5 调整阴阳指导HF炎症的治疗

《黄帝内经·素问·至真要大论篇》曰:“谨察阴阳所在而调之,以平为期”,强调调整阴阳平衡是中医治疗疾病的根本。现代医学亦如此,人体是由无数的复杂元件之间相互作用而成,需彼此间相互和谐,才能维持机体动态平衡<sup>[53]</sup>。现代临床已使用免疫抑制剂治疗HF,但HF相关症状无明显改善<sup>[10]</sup>。而中医药可通过调控巨噬细胞极化来改善HF炎症、纤维化及心室重构,如芪参颗粒可通过抑制M1型巨噬细胞,激活TGF- $\beta_1$ /Smad3途径发挥抗纤维化作用,还可调控M1型向M2型巨噬细胞分化,促进血管生成<sup>[54]</sup>。

心的气血阴阳失调与HF炎症的发病密切相关,临床可通过调整心之阴阳(气、血)使M1和M2型巨噬细胞之间恢复动态平衡,以减轻HF炎症。中医认为,当M1型巨噬细胞效应过强时,机体呈阳性状态发展(心火炽盛或心阴不足),既“阳胜则热、阴虚则内热”,可见烦躁、口干、失眠等表现,临床可通过抑其阳盛(清心泻火),治热以寒,即清心降火来减轻M1型巨噬细胞效应,可选用犀角地黄汤、银翘白虎汤、清瘟败毒饮、栀子豉汤、泻心汤、导赤散等方剂。因阴阳互根,可配伍生地、丹参、麦冬、玄参、玉竹等药物以滋心阴。还可采用清、消、汗、下、吐等法使热邪从汗液、尿液中排出。有研究发现丹红注射液干预经LPS诱导后的人单核巨噬细胞THP-1后,可抑制TNF- $\alpha$ 、IL-6和IL-1 $\beta$ 的分泌,下调NF- $\kappa$ B和TLR-4的表达,从而抑制巨噬细胞向M1极化<sup>[55]</sup>。若M2型巨噬细胞效应过强时(心阳虚衰或阳虚水泛),即HF迁延日久、正气虚弱,即“阴胜则寒、阳虚则外寒”,临床见畏寒肢冷、小便清长等表现,可通过益气温阳、扶虚补正、活血利水来调整,常以参附注射液、通脉四逆汤、真武汤、苓桂术甘汤、芪蒯强心胶囊、济生肾气丸等方剂或制剂,以及桂枝、细辛、人参、附子、干姜、五味子等中药扶正温阳。有研究发现人参皂苷可使小鼠腹腔巨噬细胞精氨酸酶1和甘露糖受体(MR)的表达升高,降低诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达,使巨噬细胞向M2方向极化<sup>[56]</sup>。

## 6 讨论与结论

研究已证实,巨噬细胞在HF炎症的发生、发展中具有重要作用。巨噬细胞作为维持心脏稳态的重要免疫细胞,其表型及功能随着心脏组织微环境的变化而发生改变。即在HF炎症不同阶段极化为M1和M2两型,二者在功能上相互拮抗,与中医阴

阳学说相符合,有助于实现阴阳学说的微观化、具体化。笔者基于阴阳学说阐释巨噬细胞极化在HF炎症的作用,发现可借助阴阳学说,一方面进一步阐述HF炎症的病理机制,即M1和M2二者失衡与HF炎症的发生密切相关,调节巨噬细胞极化可能为干预HF的有效措施;另一方面可借助中医理论调节巨噬细胞极化,即M1型效应过强时,可清心泻火;M2型效应过强时,可益气温阳、扶虚补正,实现中医药防治HF,对挽救患者生命、提高生活质量具有重要意义。

目前,巨噬细胞极化在HF炎症的作用已受到学者的广泛关注,但其调控HF炎症的相关病理机制研究较少,尚未进行系统性研究。巨噬细胞极化过程复杂,涉及多种转录因子、信号通路等,不同阶段巨噬细胞的表型及功能尚未阐明;同时,中医药基于调控巨噬细胞极化干预HF的研究较少。中医阴阳学说贯穿HF的发生发展,与巨噬细胞极化存在共性,可为认识巨噬细胞极化在HF炎症中的作用提供另一种思路。因此,基于阴阳的制约、转化及对立等特征,以探索其防治HF的作用靶点及功能,使阴阳在微观(HF局部)和宏观上(人与自然、社会环境)达到“平衡”。因此,临床上可通过中药调控HF炎症的阴阳动态平衡(M1和M2),调控巨噬细胞的极化状态,以延缓病情进展。综上所述,将M1/M2失衡与中医学阴阳理论进行阐释,以期为临床治疗M1/M2失衡引起的HF提供理论依据,丰富阴阳理论的应用范围;同时,利用现代实验技术对中医理论进行阐释,有助于实现中医药理论现代化。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] GLASENAPP A, DERLIN K, WANG Y, et al. Multimodality imaging of inflammation and ventricular remodeling in pressure-overload heart failure[J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(4):590-596.
- [2] BUI A L, HORWICH T B, FONAROW G C. Epidemiology and risk profile of heart failure[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2011, 8(1):30-41.
- [3] LAVINE K J, PINTO A R, 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.
- [4] LI L, ZHONG S, CHENG B, et al. Cross-talk between gut microbiota and the heart: a new target for the

herbal medicine treatment of heart failure? [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 9097821.

- [5] SAVARESE G, LUND L H. Global public health burden of heart failure[J]. *Card Fail Rev*, 2017, 3(1): 7-11.
- [6] BRENES-CASTRO D, CASTILLO E C, VÁZQUEZ-GARZA E, et al. Temporal frame of immune cell infiltration during heart failure establishment: lessons from animal models[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): 3719.
- [7] MANN D L. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited[J]. *Circ Res*, 2015, 116(7):1254-1268.
- [8] SHAHID F, LIP G Y H, SHANTSILA E. Role of monocytes in heart failure and atrial fibrillation[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(3):e007849
- [9] ABERNETHY A, RAZA S, SUN J L, et al. Pro-inflammatory biomarkers in stable versus acutely decompensated heart failure with preserved ejection fraction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(8):e007385.
- [10] DUNCAN S E, GAO S, SARHENE M, et al. Macrophage activities in myocardial infarction and heart failure [J]. *Cardiol Res Pract*, 2020, 2020: 4375127.
- [11] SICA A, MANTOVANI A. Macrophage plasticity and polarization: *in vivo* veritas[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(3):787-795.
- [12] WANG N, LIANG H, ZEN K. Molecular mechanisms that influence the macrophage M1-M2 polarization balance[J]. *Front Immunol*, 2014, 5:614.
- [13] 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.
- [14] O'ROURKE S A, DUNNE A, MONAGHAN M G. The role of macrophages in the infarcted myocardium: Orchestrators of ECM remodeling [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2019, 6:101.
- [15] ZHANG Y H, HE M, WANG Y, et al. Modulators of the balance between M1 and M2 macrophages during pregnancy[J]. *Front Immunol*, 2017, 8:120.
- [16] WANG Y, HAN C C, CUI D Q, et al. Is macrophage polarization important in rheumatoid arthritis? [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 50:345-352.
- [17] VAN DER LAAN A M, TER HORST E N, DELEWIER, et al. Monocyte subset accumulation in the human heart following acute myocardial infarction and the

- role of the spleen as monocyte reservoir[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(6):376-385.
- [18] 李俊杰, 李亚玲, 刘永琦, 等. M1/M2型肺泡巨噬细胞亚群在新型冠状病毒肺炎中的作用及中医药调控机制研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(19):99-107.
- [19] BACI D, BOSI A, PARISI L, et al. Innate immunity effector cells as inflammatory drivers of cardiac fibrosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19):7165.
- [20] 何莲花, 覃清霞, 王晗, 等. 二妙散对大鼠骨髓来源的巨噬细胞M1/M2极化的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(11):71-77.
- [21] FRANGOIANNIS N G. Inflammation in cardiac injury, repair and regeneration[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2015, 30(3):240-245.
- [22] BEN-MORDECHAI T, PALEVSKI D, GLUCKSAM-GALNO Y Y, et al. Targeting macrophage subsets for infarct repair[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2015, 20(1):36-51.
- [23] OLEFSKY J M, GLASS C K. Macrophages, inflammation, and insulin resistance[J]. *Annu Rev Physiol*, 2010, 72:219-246.
- [24] XU H X, ZHU J, SMITH S, et al. Notch-RBP-J signaling regulates the transcription factor IRF8 to promote inflammatory macrophage polarization[J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(7):642-650.
- [25] LIN Y, ZHAO J L, ZHENG Q J, et al. Notch signaling modulates macrophage polarization and phagocytosis through direct suppression of signal regulatory protein  $\alpha$  expression[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:1744.
- [26] HUANG F, ZHAO J L, WANG L, et al. miR-148a-3p mediates Notch signaling to promote the differentiation and M1 activation of macrophages[J]. *Front Immunol*, 2017, 8:1327.
- [27] WEI W, LI Z P, BIAN Z X, et al. Astragalus polysaccharide RAP induces macrophage phenotype polarization to M1 via the Notch signaling pathway[J]. *Molecules*, 2019, 24(10):2016.
- [28] 阮静瑶, 陈必成, 张喜乐, 等. 巨噬细胞M1/M2极化的信号通路研究进展[J]. *免疫学杂志*, 2015, 31(10):911-917.
- [29] HAWIGER J. Innate immunity and inflammation: a transcriptional paradigm[J]. *Immunol Res*, 2001, 23(2/3):99-109.
- [30] GONG M, ZHUO X Z, MA A Q. STAT6 upregulation promotes M2 macrophage polarization to suppress atherosclerosis[J]. *Med Sci Monit Basic Res*, 2017, 23:240-249.
- [31] DATE D, DAS R, NARLA G, et al. Kruppel-like transcription factor 6 regulates inflammatory macrophage polarization[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(15):10318-10329.
- [32] HULSMANS M, SAGER H B, ROH J D, et al. Cardiac macrophages promote diastolic dysfunction[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(2):423-440.
- [33] TPRRE-AMIONE G. Immune activation in chronic heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2005, 95(11A):3C-8C, 38C-40C.
- [34] APOSTLAKIS S, LIP G Y H, SHANTSILA E. Monocytes in heart failure: relationship to a deteriorating immune overreaction or a desperate attempt for tissue repair?[J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 85(4):649-660.
- [35] 胡丹丽. 激肽释放酶-1过表达通过选择性调节巨噬细胞的极化延缓心脏衰老[D]. 武汉:华中科技大学, 2018.
- [36] HALADE G V, NORRIS P C, KAIN V, et al. Splenic leukocytes define the resolution of inflammation in heart failure[J]. *Sci Signal*, 2018, 11(520):eaao1818.
- [37] LYU J, CHEN J, WANG M J, et al. Klotho alleviates indoxyl sulfate-induced heart failure and kidney damage by promoting M2 macrophage polarization[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(10):9139-9150.
- [38] DICK S A, EPELMAN S. Chronic heart failure and inflammation: what do we really know?[J]. *Circ Res*, 2016, 119(1):159-176.
- [39] PRABHU S D, FRANGOIANNIS N G. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: from inflammation to fibrosis[J]. *Circ Res*, 2016, 119(1):91-112.
- [40] HANNA A, FRANGOIANNIS N G. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2020, 34(6):849-863.
- [41] VERJANS R, DERKS W J A, KORN K, et al. Functional screening identifies microRNAs as multicellular regulators of heart failure[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):6055.
- [42] STRASSHEIM D, DEMPSEY E C, GERASIMOVSKAYA E, et al. Role of inflammatory cell subtypes in heart failure[J]. *J Immunol Res*, 2019, 2019:2164017.
- [43] 权月, 田格尔, 周骏腾, 等. 压力超负荷诱导的心肌肥厚/心力衰竭模型鼠肝肾损伤及巨噬细胞活化水平的变化[J]. *四川大学学报:医学版*, 2020, 51(3):331-336.

- [44] 李静,梅冬.血清巨噬细胞炎性蛋白-2在心力衰竭合并肺部感染诊断中临床价值研究[J].湖南师范大学学报:医学版,2016,13(5):33-36.
- [45] GONZÁLEZ G E, RHALEB N E, D'AMBROSIO M A, et al. Cardiac-deleterious role of galectin-3 in chronic angiotensin II -induced hypertension[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, 311 (5) : H1287-H1296.
- [46] 邹旭,吴焕林,邓铁涛.邓铁涛教授治疗充血性心力衰竭经验选粹[J].中华中医药学刊,2004,22(4):583-590.
- [47] 周仲瑛.读经典,谈感悟[J].南京中医药大学学报,2007,23(5):273-277.
- [48] 毛静远.心力衰竭的中医辨证治疗要点[J].中国中西医结合杂志,2008,28(12):1063-1064.
- [49] LU H. p53 and MDM2: their Yin-Yang intimacy[J]. *J Mol Cell Biol*, 2017, 9(1):1-2.
- [50] PERDIGUERO E G, GEISSMANN F. The development and maintenance of resident macrophages [J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(1):2-8.
- [51] MURRAY P J, ALLEN J E, BISWAS S K, et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines [J]. *Immunity*, 2014, 41 (1):14-20.
- [52] YUE Y, HUANG S Q, LI H Y, et al. M2b macrophages protect against myocardial remodeling after ischemia/reperfusion injury by regulating kinase activation of platelet-derived growth factor receptor of cardiac fibroblast[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(21) : 1409.
- [53] ANONYMITY. Essence of harmony[J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(4) : 325.
- [54] LU W J, WANG Q Y, SUN X Q, et al. Qishen granule improved cardiac remodeling via balancing M1 and M2 macrophages [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1399.
- [55] 曾海燕,方勇,曾高峰.丹红注射液对脂多糖诱导THP-1巨噬细胞促炎因子分泌的影响及机制[J].中南医学科学杂志,2014,42(5):443-446.
- [56] ZHANG X, LIU M H, QIAO L, et al. Ginsenoside Rb<sub>1</sub> enhances atherosclerotic plaque stability by skewing macrophages to the M2 phenotype [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(1):409-416.

[责任编辑 刘德文]