

曹盼夏,彭紫凝,李剑,等. 冠心病痰瘀互结证中巨噬细胞代谢与免疫作用研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(9): 157-164.

Cao PX, Peng ZN, Li J, et al. Research progress on macrophage metabolism and immune function in coronary heart disease with phlegm and blood stasis syndrome [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(9): 157-164.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.09.018

# 冠心病痰瘀互结证中巨噬细胞代谢与免疫作用研究进展

曹盼夏<sup>1</sup>, 彭紫凝<sup>3</sup>, 李剑<sup>2</sup>, 吴鸿<sup>1\*</sup>

(1. 河南中医药大学第二临床医学院, 郑州 450002; 2. 郑州人民医院, 郑州 450002;  
3. 云南中医药大学第一临床医学院, 昆明 650000)

**【摘要】** 冠心病在中医学中属“胸痹心痛、真心痛”等范畴, 脂质代谢紊乱和炎症反应可作为“痰、瘀”的生化表象, 贯穿疾病始终。巨噬细胞的能量代谢与其免疫功能密切相关, 是调节冠心病代谢紊乱和炎症反应的重要因素。本文综述了巨噬细胞在冠心病病理生理中的角色, 讨论了这些代谢途径如何影响巨噬细胞的免疫反应, 以及它们如何通过能量代谢途径影响疾病, 深入探讨巨噬细胞能量代谢的不同模式, 特别是促炎的 M1 型和抗炎的 M2 型巨噬细胞在冠心病痰瘀互结证中的代谢特性及其免疫调节功能。为理解冠心病痰瘀互结证的病理机制和开发新的治疗策略提供理论指导。

**【关键词】** 巨噬细胞; 能量代谢; 冠心病痰瘀互结证; 免疫调节

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 09-0157-08

## Research progress on macrophage metabolism and immune function in coronary heart disease with phlegm and blood stasis syndrome

CAO Panxia<sup>1</sup>, PENG Zining<sup>3</sup>, LI Jian<sup>2</sup>, WU Hong<sup>1\*</sup>

(1. the Second Clinical Medical College of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China.  
2. Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450002. 3. the First Clinical Medical College of Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650000)

**【Abstract】** In traditional Chinese medicine, coronary heart disease falls under the categories of “chest impediment and heart pain” and “true heart pain”, with lipid metabolism disorder and the inflammatory response acting as biochemical manifestations of “phlegm and stasis” throughout the disease. The energy metabolism of macrophages is closely related to their immune function and is an important factor in regulating the metabolic disorder and inflammatory responses in coronary heart disease. This article reviews the role of macrophages in the pathophysiology of coronary heart disease. We discuss how these metabolic pathways affect the immune responses of macrophages and influence the disease. We delve into the different modes of macrophage energy metabolism in coronary heart disease, especially the metabolic characteristics and immune regulatory functions of pro-inflammatory M1 and anti-inflammatory M2 macrophages in the syndrome of phlegm and blood stasis. This provides a theoretical guidance for understanding the pathogenic mechanism of the syndrome of phlegm and

**【基金项目】** 河南省科技攻关项目 (232102310403); 河南省高校重点科研项目 (23A360013)。

**【作者简介】** 曹盼夏 (1993—), 女, 博士, 研究方向: 中医药防治心血管疾病。E-mail: cp312579211@163.com

**【通信作者】** 吴鸿 (1974—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 中医药防治心血管疾病。E-mail: kevin5me@126.com

blood stasis in coronary heart disease and developing new treatment strategies.

**[Keywords]** macrophages; energy metabolism; coronary heart disease with phlegm and blood stasis syndrome; immune regulation

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

冠心病 (coronary heart disease, CHD) 是心血管疾病中的一种高发病症,其核心病理变化为冠状动脉发生粥样硬化斑块,引发心肌缺血<sup>[1]</sup>。巨噬细胞作为动脉斑块的主要组成部分,不仅在炎症反应过程中扮演重要角色,同时还具备免疫调节功能。近年来的研究表明,巨噬细胞的能量代谢状态与其免疫功能密切相关,能量代谢的改变会直接影响巨噬细胞的活化状态和功能,从而在 CHD 的进展中起到决定性作用。

CHD 属中医“胸痹心痛、真心痛”,为本虚标实之证,痰瘀互结是其最主要的证型之一。巨噬细胞能够通过改变能量代谢方式进行表型转换,使其在病理状态下呈现不同的活性,进而参与 CHD 血液循环障碍、代谢紊乱和炎症反应等“痰、瘀”形成过程。这种代谢变化不仅体现中医的“瘀阻”现象,也强调了调节巨噬细胞代谢状态在治疗 CHD 中的潜在重要性。因此,本文将综述巨噬细胞的能量代谢如何在 CHD 痰瘀互结证中调节免疫反应,并探讨促炎的 M1 型与抗炎的 M2 型巨噬细胞的代谢特性及其对疾病进程的影响。

## 1 巨噬细胞能量代谢与 CHD

巨噬细胞是免疫系统中关键的白细胞类型,主要负责吞噬病原体、清除死亡细胞,并在免疫调节和组织修复中发挥重要作用。巨噬细胞的能量代谢不仅支持其生存和功能执行,更通过不同的代谢状态直接调控其在疾病中的免疫响应。在 CHD 的病理环境下,巨噬细胞能够根据不同的病理阶段和微环境需求,改变代谢方式,使之从促炎的 M1 型向促进组织修复的 M2 型转变,或反之,并利用这种代谢的可塑性干预 CHD 的发生发展。

### 1.1 巨噬细胞能量代谢路径的免疫调节功能

巨噬细胞作为免疫系统中的关键细胞,其能量代谢状态直接影响其免疫功能<sup>[2]</sup>。生理条件下,巨噬细胞一般处于静息状态,主要利用氧化磷酸化 (oxidative phosphorylation, OXPHOS) 产能,维持其监控功能和基本免疫反应<sup>[3]</sup>。然而,面临感染或炎症刺激时,它们会迅速切换为糖酵解代谢途径,这种代谢方式能够使巨噬细胞快速地产生能量,以增强

其吞噬作用、产生炎症介质 (如细胞因子和化学因子) 并有效参与炎症反应<sup>[4]</sup>。

巨噬细胞的极化状态决定它们在免疫作用中的功能定位,也是调节机体免疫反应性质和强度的关键因素。极化主要分为两种,其中, M1 型巨噬细胞以糖酵解作为主要产能方式,支持其产生大量促炎细胞因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素- $1\beta$  (interleukin- $1\beta$ , IL- $1\beta$ ) 和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6), 以快速响应感染和促进炎症反应<sup>[5]</sup>。此外,这种糖酵解依赖的能量供应方式也与 M1 型巨噬细胞在抗肿瘤和感染防御中的活跃角色相符<sup>[6]</sup>。而 M2 型巨噬细胞则依赖于有氧呼吸,特别是线粒体氧化磷酸化和脂肪酸氧化 (fatty acid oxidation, FAO), 其产生的抗炎因子如白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10) 和转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 有助于调节免疫反应,促进组织修复和纤维化<sup>[7]</sup>。这种能量代谢方式的高效性支持 M2 型巨噬细胞在长期免疫调节中的功能。这种高效的能量代谢方式不仅维持了 M2 型巨噬细胞的存活,还增强了它们在长期免疫调节中的功能。研究发现,改变 M2 型巨噬细胞的代谢特征和生物能量状态,将其从 FAO 转向糖酵解后, M2 型巨噬细胞的免疫抑制功能减弱,并促进肿瘤微环境中的抗肿瘤免疫反应<sup>[8]</sup>。相反,柑橘类水果中的黄酮类化合物 Didymin 通过促进 FAO, 将促炎的 M1 型巨噬细胞转变为抗炎的 M2 型巨噬细胞,显著改善了急性和慢性结肠炎小鼠的临床症状<sup>[9]</sup>。因此,巨噬细胞的能量代谢不仅是其生存和免疫功能的能源基础,也是其在免疫反应中适应和调节的关键因素。

### 1.2 免疫代谢调节对 CHD 的作用

免疫代谢调节在 CHD 的病理进程中起着关键作用,尤其是通过调节巨噬细胞的功能和活性。巨噬细胞作为免疫系统的重要组成部分,其能量代谢状态能显著影响它们在炎症和免疫反应中的角色,从而直接影响 CHD 的发展和进程。CHD 的病理基础在于动脉粥样硬化,在动脉粥样硬化的过程中,巨噬细胞的能量代谢方式从依赖 OXPHOS 转变为糖酵解,这种转变支持它们在炎症环境中的快速反

应和活化<sup>[10]</sup>。激活的巨噬细胞通过吞噬氧化的低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 转变为泡沫细胞,从而加速斑块的形成与扩大<sup>[11]</sup>。动物实验揭示,当巨噬细胞的代谢方式被诱导为糖酵解时,细胞内脂质的吸收与积累、促炎细胞因子的表达均有所增加,导致动脉粥样硬化模型小鼠的主动脉斑块面积显著扩大,并伴随更多病变组织的出现<sup>[12]</sup>。此外,巨噬细胞代谢状态的改变进一步加剧了局部炎症反应,增加了斑块不稳定及其破裂的风险,可能触发心肌梗塞、心绞痛等急性冠状动脉事件。临床研究表明,激活的巨噬细胞是评估 CHD 斑块稳定性的重要指标,与内膜糜烂、脂质斑块的长度、狭窄程度以及斑块稳定性紧密相关<sup>[13]</sup>。而且,巨噬细胞向糖酵解代谢转变会促进泡沫细胞形成,使患者冠状动脉粥样硬化负荷加重、高危斑块特征及心血管事件风险增高;相反,抑制巨噬细胞的糖酵解代谢可减少新斑块形成,提高斑块稳定性,降低心血管风险事件的发生率<sup>[14]</sup>。因此,通过调节巨噬细胞的代谢途径,特别是抑制糖酵解代谢,可以有效降低新斑块的形成,增加现有斑块的稳定性,从而减少心血管事件的发生,巨噬细胞的代谢调节为治疗 CHD 提供了一种潜在的策略。

## 2 巨噬细胞在 CHD 痰瘀互结证的病理特征及其代谢机制

CHD 在中医中常归类为“胸痹心痛”或“真心痛”,痰瘀互结证是 CHD 最主要的实证,巨噬细胞的能量代谢异常在 CHD 痰瘀互结证中不仅表现为“痰”的代谢紊乱与促炎、促“瘀”的病理过程,而且通过它们的免疫调节功能影响疾病的长期进展和临床表现,为中医“痰瘀互结”病机理论与现代医学病理学之间构建了重要的联系。

### 2.1 痰瘀互结证的中医理解与现代医学表现

CHD 属“胸痹心痛、真心痛”等病的范畴,而痰瘀互结证是其最主要的实证。传统医学认为,“痰瘀互结”是一个描述痰浊、血瘀相互作用和相互促进的病理状态的术语。《景岳全书痰饮》言:“痰涎本皆血气,若化失其正,则脏腑病,津液败,而血气即成痰涎。”痰湿源自饮食水谷,因转化不当,积聚于体内,其重浊粘稠的特性易于阻滞气血经脉,使得血液循环受阻,形成血瘀。血瘀又会进一步妨碍气血的运行,加重了痰湿的积累,痰瘀互相促进,形成一个恶性循环,从而导致疾病的发生。基于全国 21 个省市自治区的 40 家医院调查发现,8129 例冠

心病患者中,血瘀和痰浊是最常见的实性证素,并且实性证素(如血瘀和痰浊)的严重程度高于虚性证素(如气虚和阴虚),显示出“实重于虚”的特点<sup>[15]</sup>。越来越多的 CHD 患者呈现痰瘀互结的特点,CHD 的病机也已从“阳微阴弦”演变为痰瘀互生互衍的状态<sup>[16-17]</sup>。痰浊与瘀血既是 CHD 的病理结果<sup>[18]</sup>,也是致病因素,二者可相互促进,相互发展,痰浊致瘀,瘀血生痰,痰瘀互结贯穿 CHD 始终并成为重要病机。

临床研究发现,CHD 痰证患者出现了更高的血脂表达水平,提示脂质代谢紊乱是“痰”证的关键<sup>[19]</sup>。而血瘀证患者的凝血系统活性增高,且血栓形成较多<sup>[20-21]</sup>,表明凝血因子的异常、血小板的活化和血液流变学异常可视为“瘀”的表现。脂质代谢异常可刺激血管内皮细胞,引发炎症反应,基础炎症因子的相互作用增高血粘稠度,导致血液流动受阻,血流动力学的改变使更多脂质沉积在血管内壁,进而募集更多的免疫细胞与受损的内皮细胞一起形成血栓、斑块,堵塞血管,造成心肌缺血、心绞痛的出现<sup>[22]</sup>。因此,痰瘀互结不仅在中医理论中占据重要地位,也在现代医学中表现为脂质代谢异常、血液流变学异常、凝血系统的活性增高,以及炎症因子的释放等病理现象。痰浊与血瘀相互作用,不仅促进了病理状态的形成,也为冠心病等疾病的防治提供了重要的理论基础和治疗靶点。

### 2.2 痰瘀互结证的巨噬细胞能量代谢特征及临床表现

痰瘀互结证的复杂性涉及到“痰”和“瘀血”在心脉的相互作用,这种相互作用不仅导致局部微环境的失衡,还促进了疾病进程中的脂质沉积、血液循环障碍等多个生物学机制的激活。在这一背景下,巨噬细胞的能量代谢特征尤其重要,尤其是在促炎的 M1 型与抗炎的 M2 型巨噬细胞中的代谢活动差异,如图 1 所示。这些差异性体现了巨噬细胞如何通过其代谢途径影响疾病的发展与治疗。

#### 2.2.1 M1 型巨噬细胞

M1 型巨噬细胞是在 Th1 细胞因子如  $\gamma$ -干扰素 (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 的影响下激活的,通常与促炎反应相关。M1 巨噬细胞的能量代谢主要依赖于糖酵解过程,即使在氧气充足的情况下,也倾向于进行无氧糖酵解,这种现象称为“Warburg 效应”。无氧糖酵解能快速提供能量,支持其炎症介质的产生和释放,还能使巨噬细胞能更有效地吞噬脂质,造

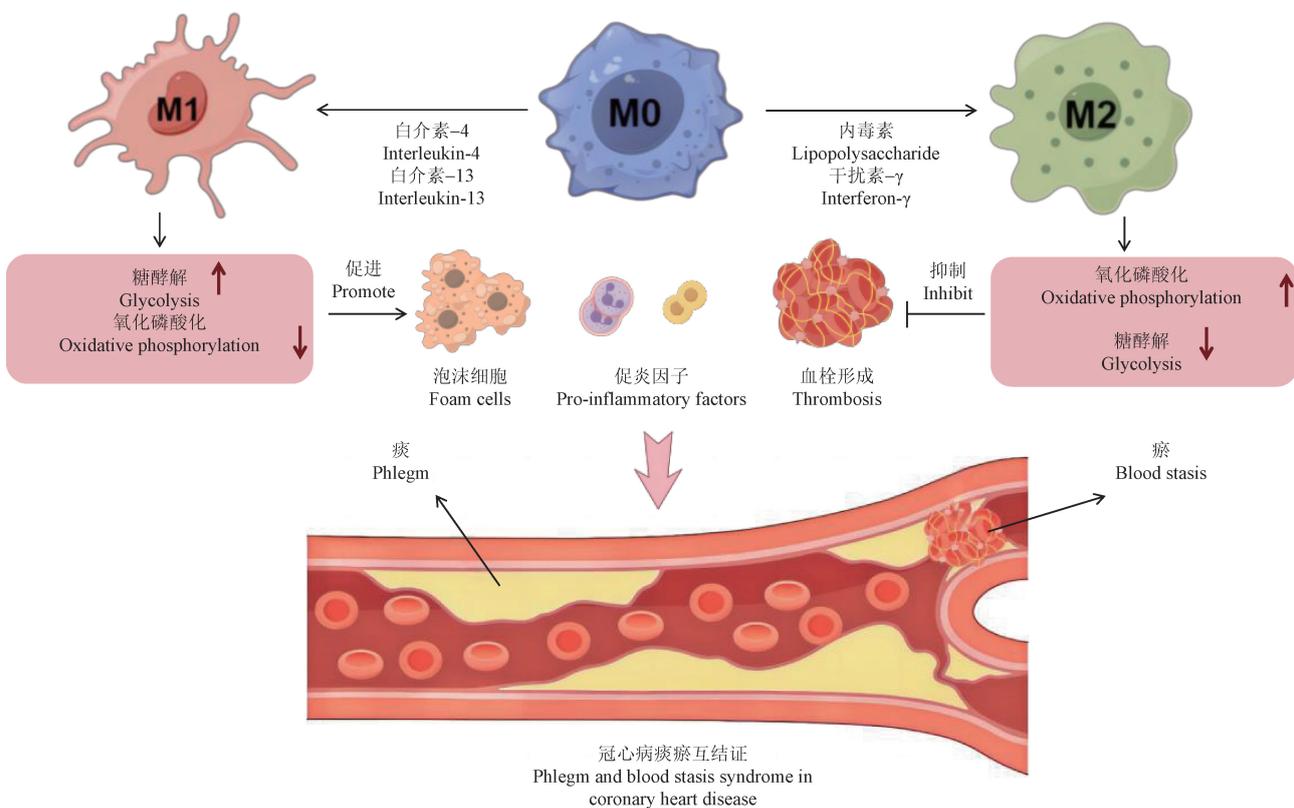


图 1 CHD 痰瘀互结证中的巨噬细胞能量代谢特征

Figure 1 Characteristics of macrophage energy metabolism in phlegm and blood stasis syndrome of coronary heart disease (CHD)

成细胞内脂质的积累<sup>[23]</sup>。这些促炎介质和脂质沉积在 CHD 痰瘀互结证中加剧动脉斑块发生发展,促进“血瘀”和“痰浊”的形成。动物实验揭示,当巨噬细胞糖酵解代谢增加时, M1 型巨噬细胞和泡沫细胞明显增多,促炎因子的表达增高,导致动脉粥样硬化模型小鼠的主动脉斑块面积显著扩大,并伴随更多病变组织的出现<sup>[12]</sup>。研究发现, M1 型巨噬细胞的有氧糖酵解增加,促进促炎细胞因子(如 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$ )的释放,可增加血管内皮的通透性,导致更多炎症细胞(包括血小板和白细胞)的吸附和渗透。同时,促炎细胞因子如 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  可直接作用于血小板,增加其活化和聚集,加剧了血液流变学的改变,从而增加了急性冠脉综合征和其他血栓性事件的风险<sup>[24]</sup>。此外,糖酵解过程支持 M1 型巨噬细胞释放基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的亚型 MMP-1、MMP-3 和 MMP-9,这可能导致斑块纤维帽内的胶原纤维被分解,从而引起斑块的不稳定<sup>[13]</sup>。临床研究表明,巨噬细胞向糖酵解代谢增强会促进泡沫细胞形成,使患者冠状动脉粥样硬化负荷加重、高危斑块特征及

心血管事件风险增高;相反,抑制巨噬细胞的糖酵解代谢可减少新斑块形成,提高斑块稳定性,降低心血管风险事件的发生率<sup>[14]</sup>。事实上,动脉斑块中 M1、M2 型巨噬细胞数量均较外周正常组织明显增多,稳定斑块中以 M2 型为主,而不稳定斑块中以 M1 型居多,其分布于内膜易破裂的肩部区,释放更多促炎因子,加剧炎症反应,导致斑块破裂出血和血栓形成<sup>[25]</sup>。总之, M1 型巨噬细胞与动脉粥样硬化中的炎症过程密切相关。它们通过释放各种炎症介质促进脂质在泡沫细胞中的积累,加速斑块形成。M1 型的促炎表型与脂质负荷状态相关,这种状态有助于斑块的不稳定性。

### 2.2.2 M2 型巨噬细胞

M2 巨噬细胞是免疫系统的一种抗炎和组织修复型巨噬细胞,与 M1 型巨噬细胞倾向于进行糖酵解不同, M2 型巨噬细胞通过更有效率的 OXPHOS 过程来产生能量,这有助于支持它们在组织修复和抗炎反应的长期活动。研究发现,增强 OXPHOS 后, M2 型巨噬细胞能够更有效地进行抗炎介质(如 IL-10)的合成和分泌,这有助于缓解心肌缺血后的

炎症状态。同时,这些抗炎因子还能改善局部微环境,促进心肌细胞的存活和心脏功能的恢复<sup>[26]</sup>。FAO 是 M2 型巨噬细胞 OXPHOS 的主要形式之一, M2 型巨噬细胞通过增强 FAO, 能够激活胆固醇运出途径, 如 ATP 结合盒转运蛋白 A1 和 ATP 结合盒转运蛋白 G1, 这有助于降低巨噬细胞内的胆固醇负荷, 减少泡沫细胞的形成, 从而抑制动脉粥样硬化斑块的发展<sup>[27]</sup>。另外, M2 型巨噬细胞还可以通过 FAO 激活产生大量的抗炎因子(如 IL-10 和 TGF- $\beta$ ), 这些细胞因子不仅具有抗炎作用, 还能促进胶原蛋白的合成和沉积, 有助于加强斑块内的细胞外基质结构。这种加固作用可以减少斑块的脆弱性, 防止斑块破裂, 从而维持斑块的整体稳定性<sup>[28]</sup>。相反, CHD 痰瘀互结证中巨噬细胞的促炎活化, 抑制了 FAO, 导致脂质代谢紊乱和持续性炎症反应, 并对血管功能和血液流变学指标造成不利影响<sup>[29]</sup>。进一步的研究表明, M2 型巨噬细胞在斑块早期出现, 其内的 FAO 和 OXPHOS 活性急剧提升, 并展示出较高的吞噬功能。随着病变环境的改变, 细胞代谢方式随之转变, FAO 能力的丧失导致其向 M1 极化并促进动脉粥样硬化斑块进展<sup>[30]</sup>。相反, 促进巨噬细胞的 M2 型极化, 可降低 CHD 小鼠血脂水平, 抑制炎症反应, 并诱导斑块消退<sup>[31]</sup>。因此, 使 M1 型细胞的代谢方式转变为 M2 型方式, 可能使 M1 巨噬细胞恢复原始 M2 表型的特征, 有利于逆转 CHD 病变。

### 3 巨噬细胞能量代谢在 CHD 痰瘀互结证中的治疗作用

在 CHD 痰瘀互结证的治疗中, 巨噬细胞的能量代谢调节发挥着关键作用。通过调控巨噬细胞从促炎的 M1 型向抗炎的 M2 型的转变, 不仅可以减轻炎症和改善血液循环, 而且还有助于增加动脉粥样硬化斑块的稳定性, 减少心脏事件的风险。

#### 3.1 CHD 痰瘀互结证的诊疗现状

传统医学在 CHD 痰瘀互结证的诊断过程中, 重视通过患者的症状和舌象进行辨证。在符合 CHD 基本诊断的条件下, 主要依据病人的临床症状和体征进行辨证, 如胸闷、胸痛、咳痰、脉弦或滑等<sup>[32]</sup>。此外, 舌象(如舌质暗、舌下静脉曲张等)能够进一步确认痰瘀互结证的诊断。研究发现, 相对于 CHD 血瘀证患者, 痰瘀互结证患者的舌色可能呈现较浅的青紫色, 舌苔颜色偏向更为浅淡光亮的青黄色<sup>[33]</sup>, 这些舌象特征揭示了“痰”和“血瘀”在体内

的相互作用及其对气血流通的影响。除中医诊断方法外, 现代医学还采用血液检测、心脏超声和冠状动脉造影等技术来确认冠状动脉疾病的存在及其严重性。这些方法有助于识别动脉中的物理阻塞和心脏的整体功能<sup>[34]</sup>。

根据 CHD 中医证候临床流行病学调查发现, CHD 患者的痰瘀互结证的比例随病程的发展呈现逐渐增加的趋势, 且与随着病程进展和严重程度呈正相关, 病情越重, 证候特征愈发明显。该证候在老年及男性患者中更为普遍, 且不同地区的流行程度存在差异, 这些差异可能与生活习惯和饮食文化相关<sup>[16]</sup>。因此, 中医治疗主要通过使用活血化瘀、化痰散结的中药方剂(如瓜蒌薤白半夏汤、血府逐瘀汤等)及针灸、推拿等方法, 调整体内气血运行, 清除痰瘀, 以缓解心脏病症<sup>[35]</sup>。现代医学对 CHD 的治疗主要包括药物治疗(如抗血小板药物、降脂药物等)、外科手术(如冠状动脉旁路移植或经皮冠状动脉介入治疗), 以及生活方式的调整(如戒烟、合理饮食、适量运动等)<sup>[32]</sup>。此外, 现代临床治疗策略也趋向于结合中医药治疗原则与西医治疗手段, 如在药物治疗方面, 除了传统中药外, 也包括中成药的使用, 例如丹参片因其效果显著而被频繁使用<sup>[35]</sup>。这种综合治疗方法有助于改善患者的心血管功能, 减轻病症。目前, 对 CHD 痰瘀互结证更深入的理解的研究仍在进行中, 基因组学和生物标志物研究的进展开始影响 CHD 及其中医证型如痰瘀互结证的治疗方式。此外, 还需要更多的临床研究来验证各种治疗方法的效果, 以及它们在不同类型和阶段的 CHD 患者中的适用性和安全性<sup>[36]</sup>。

#### 3.2 巨噬细胞能量代谢调节治疗痰瘀互结证的机制与潜力

在针对 CHD 痰瘀互结证的治疗策略中, 调整巨噬细胞的能量代谢路径已成为关注的焦点。这类治疗手段可能涉及应用药物或小分子抑制剂, 靶向特定的代谢通道。例如, 通过抑制糖酵解途径可以降低促炎 M1 型巨噬细胞的活性, 或通过促进 OXPHOS 增强抗炎 M2 型巨噬细胞的功能<sup>[37-38]</sup>。同时, 对缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )、雷帕霉素靶点蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)以及磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)等关键信号通路的调节也被视为有效的治疗途径。其中, PI3K/Akt 通路通过促

进 mTOR/HIF-1 $\alpha$  轴的活化,推动巨噬细胞代谢向糖酵解倾斜,进一步影响 M1 型极化<sup>[39-40]</sup>。除此之外,利用代谢产物或其拮抗剂,如乳酸或乳酸的拮抗剂,来调节巨噬细胞的代谢状态及其免疫功能,亦是探索中的治疗方法<sup>[41]</sup>。

巨噬细胞的能量代谢过程与氧化应激的应对、脂质代谢的调控及细胞因子与化学因子的生成紧密相关,这些要素共同作用于“痰、瘀”等病邪的生成、交互作用以及其转化过程中的虚实变化。通过改变巨噬细胞的代谢模式,调整其激活状态和免疫功能,可以有效降低促炎细胞因子的释放,纠正脂质代谢的失衡,促使斑块稳定,从而抑制痰瘀相结的现象,延缓 CHD 的发展。

#### 4 小结

CHD 在中医学中视为“胸痹心痛”“真心痛”等疾病,其中代谢异常和炎症反应是“痰、瘀”现象的关键表现,这些病理特征在疾病的整个过程中起着核心作用。近年来,研究发现巨噬细胞的能量代谢异常是导致血液循环障碍、代谢紊乱和炎症反应的重要因素,这一发现为理解 CHD 的病理机制提供了新的视角。这不仅有助于深入理解 CHD 的发病机制,也为开发新的治疗策略提供了理论基础和临床指导。本综述阐述了巨噬细胞在 CHD 的背景下,代谢变化及其对免疫功能的影响,即促炎的 M1 型和抗炎的 M2 型巨噬细胞展现出不同的代谢特征,以及不同代谢方式对巨噬细胞免疫功能的调节作用。这些发现强调了代谢途径在调节巨噬细胞功能和炎症反应和代谢异常中的核心作用,有助于更好地理解 CHD 痰瘀互结证病理机制,为疾病的早期诊断和预后评估提供新的生物标志物。

目前,巨噬细胞能量代谢研究的局限性主要在于其复杂性和多变性,以及目前对其精确调控机制的理解尚不完全。巨噬细胞在不同组织环境和疾病状态下展现出高度的可塑性和代谢多样性,这使得理解和操纵其代谢途径变得复杂。此外,目前的研究多集中在体外实验和动物模型上,其结果可能无法完全适用于人类。对于临床应用而言,如何精确调节巨噬细胞的代谢状态,同时避免影响正常免疫功能和产生不良反应,是一个重要挑战。未来的展望包括更深入地理解巨噬细胞在不同病理条件下的代谢特性,开发更为精确和安全的代谢调节策略,以及将这些研究成果转化为有效的临床治疗方

法。此外,结合代谢组学、转录组学和蛋白质组学等多组学方法,可以更全面地揭示巨噬细胞代谢调控的网络,为发现新的治疗靶点和策略提供更多可能。

#### 参考文献:

- [1] GUDMUNDSSON E F, BJÖRNSDÓTTIR G, SIGURDSSON S, et al. Carotid plaque is strongly associated with coronary artery calcium and predicts incident coronary heart disease in a population-based cohort [J]. *Atherosclerosis*, 2022, 346: 117-123.
- [2] COLLINS S L, OH M H, SUN I H, et al. mTORC1 signaling regulates proinflammatory macrophage function and metabolism [J]. *J Immunol*, 2021, 207(3): 913-922.
- [3] NOTTI R Q, YI F, HEISSEL S, et al. The resting state of the human T-cell receptor [J]. *bioRxiv*, 2023, 8(554360): 1-53.
- [4] WANG W, ZHENG F, LIN C, et al. Changes in energy metabolism and macrophage polarization: Potential mechanisms of arsenic-induced lung injury [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, 204: 110948.
- [5] MENG M, CAO Y, ZHANG Y, et al. HnRNP2B1 aggravates inflammation by promoting M1 macrophage polarization [J]. *Nutrients*, 2023, 15(7): 1555.
- [6] GUNASSEKARAN G R, POONGKAVITHAI VADEVOO S M, BAEK M C, et al. M1 macrophage exosomes engineered to foster M1 polarization and target the IL-4 receptor inhibit tumor growth by reprogramming tumor-associated macrophages into M1-like macrophages [J]. *Biomaterials*, 2021, 278: 121137.
- [7] CHEN C, TANG Y, ZHU X, et al. P311 promotes IL-4 receptor-mediated M2 polarization of macrophages to enhance angiogenesis for efficient skin wound healing [J]. *J Invest Dermatol*, 2023, 143(4): 648-660. e6.
- [8] LV Q, XING Y, LIU Y, et al. Didymin switches M1-like toward M2-like macrophage to ameliorate ulcerative colitis via fatty acid oxidation [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 169: 105613.
- [9] HINSHAW D C, HANNA A, LAMA-SHERPA T, et al. Hedgehog signaling regulates metabolism and polarization of mammary tumor-associated macrophages [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(21): 5425-5437.
- [10] LI L, MOU J, HAN Y, et al. Calenduloid e modulates macrophage polarization via KLF2-regulated glycolysis, contributing to attenuates atherosclerosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 117: 109730.
- [11] KING S D, CAI D, FRAUNFELDER M M, et al. Surfactant protein A promotes atherosclerosis through mediating macrophage foam cell formation [J]. *bioRxiv*, 2023; 2023.03.23.533959.
- [12] ZHANG L, LI L, LI Y, et al. Disruption of COMMD1 accelerates diabetic atherosclerosis by promoting glycolysis [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2023, 20(1): 14791641231159009.

- [13] LIN C. Early diagnosis and treatment of coronary heart disease with image features of optical coherence tomography under adaptive segmentation algorithm [J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022: 1261259.
- [14] KARPOUZAS G A, PAPOTTI B, ORMSETH S, et al. Serum cholesterol loading capacity on macrophages is linked to coronary atherosclerosis and cardiovascular event risk in rheumatoid arthritis [J]. *RMD Open*, 2022, 8(2): e002411.
- [15] 毕颖斐, 王贤良, 赵志强, 等. 冠心病现代中医证候特征的临床流行病学调查 [J]. *中医杂志*, 2017, 58(23): 2013–2019.  
BI Y F, WANG X L, ZHAO Z Q, et al. Clinical epidemiological investigation on current syndrome characteristics of coronary heart disease in Chinese medicine [J]. *China J Chin Mater Med*, 2017, 58(23): 2013–2019.
- [16] 王传池, 许伟明, 江丽杰, 等. 11 383 例健康人群及冠心病不同阶段患者痰瘀互结证分布规律的多中心横断面研究 [J]. *中医杂志*, 2021, 62(6): 494–504.  
WANG C C, XU W M, JIANG L J, et al. Distribution of phlegm and stasis binding pattern in healthy subjects and all stages of coronary heart disease: a multi-centered, cross-sectional study of 11 383 cases [J]. *J Tradit Chin Med*, 2021, 62(6): 494–504.
- [17] 王传池, 吴珊, 江丽杰, 等. 1990—2020 年我国冠心病中医证的流行病学调查研究概况 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2020, 26(12): 1883–1893.  
WANG C C, WU S, JIANG L J, et al. Research situation of traditional Chinese medicine clinical epidemiological investigation of coronary heart disease in China from 1990 to 2020 [J]. *J Basic Chin Med*, 2020, 26(12): 1883–1893.
- [18] 钟森杰, 李静, 王陵军, 等. 基于痰瘀相关理论探讨冠心病脂质浸润机制及痰瘀同治的研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(6): 1431–1437.  
ZHONG S J, LI J, WANG L J, et al. Research advances in mechanism of lipid infiltration of coronary heart disease and simultaneous treatment of phlegm and blood stasis based on phlegm-blood stasis correlation theory [J]. *China J Chin Mater Med*, 2023, 48(6): 1431–1437.
- [19] 周秀莉, 苏文, 崔天益, 等. 不同性别冠心病患者体质与脂质代谢异常关系研究 [J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(11): 2804–2806.  
ZHOU X L, SU W, CUI T P, et al. Study on the relationship between constitution and abnormal lipid metabolism in patients with coronary heart disease of different sexes [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2020, 31(11): 2804–2806.
- [20] 张省委, 梁倩倩, 寿好长, 等. 冠心病血瘀证患者凝血检验指标分析 [J]. *北京中医药*, 2021, 40(12): 1379–1380.  
ZHANG S W, LIANG Q Q, SHOU H C, et al. Analysis of coagulation indexes in patients with coronary heart disease of blood stasis syndrome [J]. *Beijing J Tradit Chin Med*, 2021, 40(12): 1379–1380.
- [21] 孟昊, 周琦, 刘红旭, 等. 血小板小微粒在冠心病血瘀证中的研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(9): 5500–5503.  
MENG H, ZHOU Q, LIU H X, et al. Study on small platelet microparticles in blood-stasis syndrome of coronary heart disease [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2022, 37(9): 5500–5503.
- [22] SALAZAR J, PIRELA D, NAVA M, et al. Specialized proresolving lipid mediators: a potential therapeutic target for atherosclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 3133.
- [23] MERKLEY S D, MOSS H C, GOODFELLOW S M, et al. Polystyrene microplastics induce an immunometabolic active state in macrophages [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2022, 38(1): 31–41.
- [24] SUKKAR S G, BASSETTI M. Induction of ketosis as a potential therapeutic option to limit hyperglycemia and prevent cytokine storm in COVID-19 [J]. *Nutrition*, 2020, 79/80: 110967.
- [25] CHEN Z, ZHUO R, ZHAO Y, et al. Oleoylethanolamide stabilizes atherosclerotic plaque through regulating macrophage polarization via AMPK-PPAR $\alpha$  pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 524(2): 308–316.
- [26] YANG Y, JOHNSON J, TROUPES C D, et al. MiR-182/183-Rasa1 axis induced macrophage polarization and redox regulation promotes repair after ischemic cardiac injury [J]. *Redox Biol*, 2023, 67: 102909.
- [27] Mei J, Xu F Q, Zhou Q B, et al. Tetramethylpyrazine and paeoniflorin synergistically attenuate cholesterol efflux in macrophage cells via enhancing ABCA1 and ABCG1 expression [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022(1): 1–8.
- [28] SHI W, HUANG Y, YANG Z, et al. Reduction of TMAO level enhances the stability of carotid atherosclerotic plaque through promoting macrophage M2 polarization and efferocytosis [J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(6): BSR20204250.
- [29] YANG G, LIU C, LIU L C, et al. Mechanisms of traditional Chinese medicine formulas and active ingredients in regulation of macrophage subsets involved in inflammation and repair of coronary heart disease [J]. *China J Chin Mater Med*, 2023, 48(12): 3255–3262.
- [30] SHEN L, CHEN W, DING J, et al. The role of metabolic reprogramming of oxygen-induced macrophages in the dynamic changes of atherosclerotic plaques [J]. *FASEB J*, 2023, 37(3): e22791.
- [31] HUANG H, SUN Z, XU J, et al. Yang-Xin-Shu-Mai granule alleviates atherosclerosis by regulating macrophage polarization via the TLR9/MyD88/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318(Pt A): 116868.
- [32] 胡镜清. 痰瘀互结证新论 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2023, 29(1): 12–13, 115.  
HU J Q. New discussion on phlegm and blood stasis syndrome [J]. *J Basic Chin Med*, 2023, 29(1): 12–13, 115.
- [33] 陈聪, 洪静, 宋雪阳, 等. 冠心病痰瘀互结证舌诊图像特征

- 参数分析 [J]. 中医杂志, 2019, 60(16): 1395-1400.  
CHEN C, HONG J, SONG X Y, et al. Analysis of image characteristic parameters of tongue diagnosis of coronary heart disease with phlegm and blood stasis syndrome [J]. China J Chin Mater Med, 2019, 60(16): 1395-1400.
- [34] LIU R, JIANG L J, YANG Y, et al. Study on syndrome differentiation strategy of phlegm and blood stasis syndromes of coronary heart disease based on expert consultation on medical cases [J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(9): 9940-9952.
- [35] 吴珊, 王传池, 林明欣, 等. 近 30 年中医治疗冠心病痰瘀互结证用药概况分析 [J]. 中医杂志, 2022, 63(17): 1685-1690.  
WU S, WANG C C, LIN M X, et al. Analysis of the medications in treating coronary heart disease with binding of phlegm and stasis syn-drome by traditional Chinese medicine in recent 30 years [J]. J Tradit Chin Med, 2022, 63(17): 1685-1690.
- [36] 李增, 张明雪. 精准医学背景下冠心病痰瘀互结证辨治研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(9): 38-42.  
LI Z, ZHANG M X. Research progress on syndrome differentiation and treatment of phlegm and blood stasis syndrome of coronary heart disease under the background of precision medicine [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2022, 24(9): 38-42.
- [37] 刘继军, 于林君, 王博, 等. 沙格列汀激活 AMPK-PPAR $\alpha$  途径促进巨噬细胞向 M2 型极化减轻动脉粥样硬化的作用研究 [J]. 实用药物与临床, 2022, 25(4): 295-301.  
LIU J J, YU L J, WANG B, et al. Saxagliptin activating the AMPK-PPAR  $\alpha$  pathway to promote M2 polarization of macrophages to reduce atherosclerosis [J]. Pract Pharm Clin Remedies, 2022, 25(4): 295-301.
- [38] 钟耕瑞, 付萌萌, 王小波, 等. Pim1 调控巨噬细胞 M1 型极化介导血管内皮细胞炎症在 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠动脉粥样硬化中的作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(12): 2113-2121.  
ZHONG G R, FU M M, WANG X B, et al. Role of Pim1 in regulating M1 macrophage polarization and vascular endothelial inflammation in atherosclerosis of ApoE<sup>-/-</sup> mice [J]. Chin J Pathophysiol, 2022, 38(12): 2113-2121.
- [39] 陈卓, 林城, 张换换, 等. 紫草素通过 HSP90/PKM2/HIF-1 $\alpha$  介导脂多糖诱导的 RAW264.7 巨噬细胞炎症反应 [J]. 山西医科大学学报, 2023, 54(6): 800-807.  
CHEN Z, LIN C, ZHANG H H, et al. Shikonin mediates lipopolysaccharide-induced inflammatory response of RAW<sub>264.7</sub> macrophages by HSP90/PKM2/HIF-1 $\alpha$  [J]. J Shanxi Univ, 2023, 54(6): 800-807.
- [40] 马佳睿, 徐芳芷, 左惠演, 等. PI3K/AKT 通过激活糖酵解促进巨噬细胞 M1 极化 [J]. 中国心血管杂志, 2023, 28(2): 145-151.  
MA J R, XU F Z, ZUO H Y, et al. PI3K/AKT promotes M1 polarization of macrophages by activating glycolysis [J]. Chin J Cardiovasc Med, 2023, 28(2): 145-151.
- [41] 杨颖颖, 黄瑾, 刘新宇, 等. 乳酸调控小鼠巨噬细胞 M2 型极化的关键靶点分子筛选 [J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(10): 2041-2048.  
YANG Y Y, HUANG J, LIU X Y, et al. Screening of key target molecules for lactic acid regulation of M2-type polarization of mouse macrophages [J]. Chin J Immunol, 2023, 39(10): 2041-2048.

[收稿日期]2024-04-18