DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.05.022

基于正邪理论探讨巨噬细胞极化在冠脉微循环障碍中的作用及中药干预

李艺[1],张艳[2],牟琪瑞[1]
(1.辽宁中医药大学,辽宁 沈阳 110847;2.辽宁中医药大学附属医院,辽宁 沈阳 110032)

摘要:巨噬细胞通过极化过程获得特定的功能表型,分泌不同的细胞因子,参与冠脉微循环障碍进程。中医正邪理论是指导临床的重要理论,与冠脉微循环障碍的发生发展密切相关。主要从巨噬细胞极化在冠脉微循环障碍中的作用、正邪理论与冠脉微循环障碍、正邪理论与巨噬细胞极化相关性及中药干预等方面进行论述,从正邪理论的角度探究巨噬细胞极化在冠脉微循环障碍中的作用,以期阐释冠脉微循环障碍的发病机制,为冠脉微循环障碍的临床治疗提供理论参考。

关键词:巨噬细胞极化;冠脉微循环障碍;正邪理论;扶正祛邪
中图分类号:R259 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)05-0115-05

Exploration on Role of Macrophage Polarization in Coronary Microvascular Dysfunction and TCM Intervention Based On Theory of Healthy Qi and Pathogenic Factors

LI Yi[1],ZHANG Yan[2],MU Qirui[1]
(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine,Shenyang 110847,Liaoning,China;
2. The Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032,Liaoning,China)

Abstract:Macrophages acquire specific functional phenotypes secrete different cytokines and participate in the process of coronary microvascular dysfunction through polarization processes. The theory of healthy Qi and pathogenic factors in traditional Chinese medicine is an important guiding theory for clinical practice, closely related to the occurrence and development of coronary microvascular dysfunction. This article mainly discussed the role of macrophage polarization in coronary microvascular dysfunction, the relationship between the theory of healthy Qi and pathogenic factors and coronary microvascular dysfunction, the correlation between the theory of healthy Qi and pathogenic factors and macrophage polarization, and traditional Chinese medicine intervention. From the perspective of the theory of healthy Qi and pathogenic factors, it explored the role of macrophage polarization in coronary microvascular dysfunction, in order to explain the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction and provide theoretical references for the clinical treatment of coronary microvascular dysfunction.

Keywords:macrophage polarization;coronary microvascular dysfunction;theory of healthy Qi and pathogenic factors;supporting healthy Qi and eliminating pathogenic factors

冠脉微循环是指心脏中由微动脉、微静脉和毛细血管组成的微循环系统。影响冠脉微循环结构和(或)功能而导致冠脉血流受损并最终引起心肌缺血的疾病统称为冠脉微循环障碍(coronary microvascular dysfunction,CMD)[1]。研究发现[2],在接受冠状动脉造影的冠心病患者中,约有49%的患者冠脉管腔无明显狭窄。并且在这部分患者中,CMD的患病率可能高达60%。此外,临床中还有部分患者于冠脉血运重建术后合并CMD,此类患者远期心血管事件复合终点的发生率显著增加[3]。炎症反应是CMD发生发展的重要病理基础。巨噬细胞是心脏免疫细胞群的重要组成部分,并且在调控心脏炎症微环境中发挥着主导作用[4]。静息状态下的M0型巨噬细胞可在不同微环境的诱导下,极化为具有不同生物学功能的M1和M2型巨噬细胞,这一变化过程被称为巨噬细胞极化[5]。其中,M1型巨噬细胞"促炎",推动CMD进展。与之相反,M2型巨噬细胞"抑炎",延缓CMD进展。中医正邪理论以"正气"和"邪气"双方力量的增减变化来阐释疾病的发生、进展和转归。巨噬细胞M1、M2极化对冠脉微循环系统的调节作用与中医正邪理论之间存在着密切的相关性。基于此,本文将从正邪理论的角度探究巨噬细胞极化在CMD中的作用,以期为临床防治CMD提供新思路。

1 巨噬细胞极化在CMD中的作用

巨噬细胞M1极化多受脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)或

基金项目:国家自然科学基金项目(82174241,81774157);国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室建设项目(2022-304)
作者简介:李艺(1996-),女,辽宁沈阳人,博士在读,研究方向:中医药防治心脑血管疾病。
通讯作者:张艳(1960-),女,辽宁丹东人,教授、主任医师,博士研究生导师,博士,研究方向:中医药防治心脑血管疾病。E-mail:yanzhang1016@126.com。

干扰素-γ的影响,经典活化的M1型巨噬细胞表面高表达CD80、Toll样受体4,分泌白细胞介素(interleukin,IL)-1β、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)、IL-12等促炎因子和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1,MCP-1)、CXC趋化因子配体-12(C-X-C motif chemokine ligand 12,CXCL12)等趋化因子,还能表达诱导性一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase,iNOS),具有促炎的作用[6]。巨噬细胞M2极化通常在IL-13、免疫复合物、糖皮质激素等信号刺激下完成,M2型巨噬细胞高表达CD163、IL-4、IL-10、转化生长因子-β(transforming growth factor-β,TGF-β)、促血管生成素(angiopoietin,Ang)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)、CC趋化因子配体17(CCL17)、精氨酸酶-1(arginase-1,Arg-1)等分子,参与抑制炎症反应、促进组织修复和诱导血管生成[7]。CMD是由冠脉微血管器质性病变如冠状前小动脉及小动脉重构、狭窄甚至阻塞,毛细血管稀疏和冠脉微血管功能性病变如微血管痉挛,血管扩张受损等引起的心肌缺血综合征。多项研究证实,巨噬细胞极化参与CMD的病理发展过程[8-9]。其中,巨噬细胞M1极化多"促CMD",巨噬细胞M2极化则多"抗CMD"。具体分析如下。

M1型巨噬细胞水平与CMD呈正相关,由M1巨噬细胞极化诱导的炎症反应是影响CMD发生发展的重要原因之一,炎症反应可通过诱发微血管内皮损伤导致CMD。例如,由M1型巨噬细胞释放的IL-1β能够下调内皮细胞间黏附连接蛋白和紧密连接蛋白的表达[10],致使微血管通透性增加,内皮屏障功能受损。镜下可见微血管内皮细胞损伤,血管周围炎性细胞浸润和心肌内出血、水肿等病理表现。若M1型巨噬细胞持续过量分泌炎症介质,则会促使未极化的巨噬细胞继续向M1极化,进一步扩大炎症效应。炎症因子还能同步活化血小板、促进氧化应激,多种机制相互作用,共同推动CMD病情的发展。M1型巨噬细胞可产生大量的TNF-α激活微血管壁中的NADPH氧化酶,促使活性氧(reactive oxygen species,ROS)过量产生并不断积累,由此引发氧化应激反应。一方面,ROS可以诱导NO水平降低和内皮型一氧化氮合酶解偶联,使生物可利用NO的有效浓度降低,引发冠脉微血管的收缩。另一方面,过量的ROS还会作用于线粒体,升高线粒体中钙离子的浓度,降低线粒体电子传递链的效率,导致微血管内皮功能障碍[11]。此外,TNF-α还能增加微血管内皮细胞表面组织因子的表达,触发凝血过程。在炎症区域,大量凝血酶的产生可以促进纤维蛋白的聚合交联以及血小板的激活,最终导致冠脉微循环中微栓子的形成和栓塞。

M2型巨噬细胞水平与CMD呈负相关,能够减轻炎症反应,增加血管密度并修复心肌缺血损伤,从多个角度对CMD进行干预。首先,M2型巨噬细胞能够上调炎性抑制因子如IL-10、IL-4的表达,抑制多种前炎性因子如IL-6、IL-12的释放和活性,减少炎性细胞的浸润和黏附。其中,IL-10[12]可通过DNA损伤诱导因子4抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)信号通路,促进线粒体自噬,减少ROS的产生,从而抑制炎症反应,减轻冠脉微血管损害。其次,当人体组织微环境发生改变,巨噬细胞M2极化、增殖、募集至缺血部位,通过CD163/HIF1α/VEGF-A等信号通路参与新生血管的形成[13],促进侧支循环的建立,从而改善CMD。M2型巨噬细胞产生的VEGF-A与VEGFR-2结合,激活PI3K/AKT等信号通路,促进内皮细胞增殖并迁移至受损区域,形成血管芽,这些血管芽相互连接形成芽环后,进一步发展构建出新的管腔结构。随着平滑肌细胞的覆盖和基底膜的重建,新生血管逐渐成熟。在既有的血管系统中实现新生血管的生成与整合,可以增强微循环系统的血液供应能力,缓解CMD导致的心肌缺血。再者,M2型巨噬细胞能释放多种生长因子如成纤维生长因子2(fibroblast growth factor 2,FGF2)及TGF-β,参与受损组织的修复。研究发现[14],FGF2能通过调节肌内质网蛋白的变化来改善心肌细胞内钙离子的释放和摄取,从而保护心脏免受与缺血性发作相关的功能障碍和结构损伤。此外,M2型巨噬细胞还能调控基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases,MMPs)与组织金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitors of matrix metalloproteinases,TIMPs)之间的平衡,维持细胞外基质(extracellular matrix,ECM)的稳定状态,对于修复CMD造成的心肌损伤有积极意义。

2 正邪理论与CMD

CMD的病变部位主要集中在微小血管(直径<500 μm),这些血管穿行于心肌间,主要负责调控心肌的血流灌注,其结构分布和功能与中医学之心络基本相同。CMD的症状以胸痛为主,常由劳力诱发并且单次发作持续时间较长。根据CMD的发病部位和临床表现,可将其归属于中医"心络病""胸痹"范畴。CMD的病因病机错综复杂,张艳教授认为气虚是CMD的根本,瘀血、痰浊等是伴随着CMD发展的病理产物[15],杨思进教授认为CMD的演变进程与"虚、毒、瘀、滞、痰"密切相关[16]。可见,CMD的发生发展与正邪盛衰紧密相连,展开分析如下。

2.1 正气不足是CMD发病的根本原因

《圣济总录》载:"卒心痛者,本于脏腑虚弱",明确指出"脏腑虚弱"是"卒心痛"发作的根本原因,句中"脏腑"多指心、脾、肾、肺四脏,因中医常将CMD归于"心痛"范畴,故可将心肺气虚、脾肾不足视为CMD的发病基础。先论心肺气虚。因心肺同居于横膈之上,故心胸部不适常责之于二者。心主血脉,肺主气司呼吸,二者共同维系心脏的血氧供应。当心肺气虚,上焦出气失常,肺无力宣发卫气于体表,导致卫外不固。同时,气主煦之,气虚则温煦失职,阴寒之邪便得以乘之。外感寒邪乘虚而入,先犯肺窍,继而循经络内传至心,引发胸痹,正如《医门法律》所载:"胸痹心痛,然总因阳虚,故阴得乘之"。再论脾肾不足。先天禀赋不足或后天起居失常、饮食失节,皆可致脾失健运,肾阴阳失衡,进而损及心脏。孙思邈曰:"心劳病者,补脾气以益之",主张治心病当先实脾。脾气虚弱,运化无力,一则气血生化不足致心络失养,二则水湿不运,凝聚成痰,阻于心络。《景岳全书》曰:"肾虚羸弱之人,多有胸胁间隐隐作痛",表明胸痛可因肾虚而发作,肾阴亏损,虚火内盛,灼津成痰,亦或肾阳亏虚,失于资助,导致心阳不足,脉络失温,血滞成瘀,痰瘀互结,痹阻心络,而发胸痹。由此观之,CMD的发病以心肺气虚、脾肾不足为本。既可因心肺气虚、卫外不固、外感寒邪而发病;又可因脾肾不足、运化无权、阴阳不调、内生痰瘀而发病。

2.2 邪盛内阻是CMD发病的重要条件

《灵枢》曰:"邪在心,则病心痛",邪气内犯于心是CMD发病的重要条件,尤以寒邪、痰浊、瘀血、热毒为核心致病因素。

首先,寒邪内阻。一方面,寒性收引可致心络绌急挛缩,《内经》有言:“脉寒则缩踡”,这与现代医学的观点相吻合,即冷刺激能够促进人体内皮素的合成与释放,进而导致冠脉微血管过度收缩。另一方面,寒性凝滞主痛。寒邪侵袭使得气血凝结,心络痹阻,不通则痛,正如《素问》所述“有寒故痛”。其次,痰浊内阻。肺之宣降失常,脾之运化无权,肾之气化不利导致水、湿内生,张景岳提出:“湿动则为痰”“水泛亦为痰”,主张水、湿皆可化痰,痰浊盘踞于心,胸阳失展,气机不畅,心络阻滞。再者,瘀血内阻。肝失疏泄,气机阻滞;脾失健运,宗气不足;肾失温煦,内寒凝滞,最终均可导致血液凝泣,心络不通,症见心胸刺痛不适。最后,热毒内阻。《素问》云:“心热病者……热争则卒心痛”,热毒多由阴虚、瘀血、痰浊所化。阴虚内热,热极化火,火聚成毒;痰瘀胶结,蕴而化热,久酿成毒。毒邪不解,灼伤心络,引发胸痹。

综上所述,可将CMD的病机归纳为正气亏虚,邪盛内阻。机体心肺脾肾之气不足,复外感寒邪或内生痰瘀毒邪,虚弱的正气与亢盛的邪气相互斗争,邪胜正败,故而发病。

3 正邪理论与巨噬细胞极化

在现代医学与传统医学的交融探索中,巨噬细胞极化与中医学正邪理论的关联研究日益升温。基于前文的总结分析,中西医结合研究发现,在CMD中,M1、M2型巨噬细胞的功能与中医“正气”与“邪气”的作用存在一定的相关性。同时,M1、M2型巨噬细胞之间的关系与中医学正邪关系相似。下文将从上述两个层面进行深入剖析。

3.1 功能方面

3.1.1 M1型巨噬细胞与“邪气”相关性 在CMD中,M1型巨噬细胞主要发挥促进炎症反应的作用,与中医学“邪气”的致病属性相似。M1型巨噬细胞可分泌多种前炎性因子,其中IL-12能促使幼稚的$CD4^+$ T细胞高度表达转录因子T-bet、信号转导和转录激活因子4(signal transducer and activator of transcription 4,STAT4),进而分化为Th1细胞,Th1细胞常与M1型巨噬细胞协同致炎[17-18]。同时,M1型巨噬细胞还能分泌MCP-1、CXCL12等趋化因子,驱动促炎型Th1细胞、树突状细胞、中性粒细胞等免疫细胞向炎症部位募集迁移,加重炎症损伤[19]。此外,M1型巨噬细胞内iNOS mRNA表达升高,可产生大量NO,一方面与超氧自由基反应,产生过氧亚硝酸盐,造成细胞氧化损伤并促使炎性介质释放;另一方面促进白细胞黏附,在炎症的进展过程中起推动作用[20]。中医学之“邪气”泛指各种致病因素,陶弘景有言:“夫病之所由来虽多,而皆关于邪”。当外感六淫或内生痰湿、瘀血、热毒等邪气羁留体内,阻碍气血畅行,致使机体阴阳失调、气机逆乱,常可引发类似现代医学所指的炎症反应[21]。综上可见,M1型巨噬细胞与中医学之“邪气”皆可致炎。

3.1.2 M2型巨噬细胞与“正气”相关性 M2型巨噬细胞具备抗炎、促进组织修复和血管生成的功能,这些特性与中医学“正气”的部分作用有着明显的相似性,分点阐述如下:

(1)抗炎:M2型巨噬细胞释放一系列抑炎因子,其中IL-4可通过酪氨酸磷酸化激活STAT6,上调转录因子GATA结合蛋白3的表达,促使$CD4^+$ T细胞向Th2细胞分化[22]。Th2细胞在CCL17、CCL22的作用下,定向移动以抵消Th1细胞介导的炎症反应。巨噬细胞M2极化抑制炎症反应与正气主抵抗邪气功能相似。《内经》云:“正气存内,邪不可干”,正气充盈既可抵御外邪入侵,又可祛除体内邪气。当正气亏虚时,机体免疫系统功能受损,致使巨噬细胞M2极化失衡,进而导致邪气滞留,炎症介质蓄积引发慢性炎症。

(2)促进血管生成:M2型巨噬细胞参与血管生成。由M2型巨噬细胞分泌的IL-10作用于内皮细胞,增加细胞内磷酸化的STAT3(pSTAT3)水平,使pSTAT3直接与VEGF-A、血小板衍生生长因子-B(platelet-derived growth factor-B,PDGF-B)和MMP2的启动子结合,促进它们的产生,进而诱导血管生成[23]。此外,Ang也参与调节新生血管的成熟、稳定和重塑。《素问》云:“天地合气,六节分而万物化生矣”,中医学“气一元论”提出气是万物生成的本源物质,气聚则成形。益气行气可生血活血以通脉生脉,气血充沛、通畅方可濡养、修复受损之脉络,促使其再生、新生。由此可见,M2型巨噬细胞同“正气”在促进血管生成方面呈现出显著的相似性。

(3)促进组织修复:在TGF-β、Arg-1等细胞因子的刺激下,M2型巨噬细胞合成胶原蛋白、纤维连接蛋白、糖胺聚糖等ECM成分,调节MMPs和TIMPs活性,同时调节成纤维细胞和干细胞行为,参与ECM沉积与重塑,进而促进受损组织的修复[24-25]。正气主修复损伤,即当邪气侵袭致使脏腑形质损伤和机能失常时,正气便会发挥其自行修复、补充、调节的作用,促使疾病向愈。正气充盛方可调动体内精血津液等基础物质进行自我修复,这种修复能力可通过巨噬细胞M2极化等生理过程得以实现。

3.2 相互关系

在CMD中,M1、M2型巨噬细胞之间的关系与中医正邪理论互通互用。从功能特性来看,促炎性M1型巨噬细胞与抑炎性M2型巨噬细胞相互拮抗,二者在一定程度上呈现出类似正邪相互对立的关系;在CMD发展的各个阶段,M1、M2型巨噬细胞始终并存,分别代表巨噬细胞极化过程中的两个极端状态,一方功能的行使以另一方的存在及功能状态为前提,这一现象与正邪相互依存关系存在相似之处;M1型巨噬细胞可通过重编程或再极化转化为M2型巨噬细胞,反之亦然。当M1型巨噬细胞过度活化,由其分泌的促炎因子累积到一定阈值时,机体便会开启代偿修复机制,促使部分M1型巨噬细胞向M2型转化[26]。此外,还有研究指出,M2型巨噬细胞可能通过STAT6/PPAR-γ通路向M1型转化[27]。这不仅反映了巨噬细胞自身功能的动态调整,更是正邪消长盛衰、相互转化在细胞层面的微观表现。

中医学应象思维主张,依据某类事物的特性,将与其相似、相同特性的物象或现象,归纳为同一类别。结合前文可知,在CMD中,M1型巨噬细胞过度激活诱发的炎症损伤与中医理论中“邪气”的致病属性相似;M2型巨噬细胞能抑炎,促进组织修复与血管生成,分别与中医学“正气”主抵御病邪、修复损伤、化生脉络等作用相契合。因而从中医学正邪理论的视角考量,M1型巨噬细胞属“邪”,M2型巨噬细胞属“正”。在正常情况下,M1型和M2型巨噬细胞维持着一种动态平衡,此时机体保持相对稳定的状态。当M1/M2型极化平衡被打破,M1型巨噬细胞异常活化或M2型巨噬细胞极化受抑制,这两种情况分别可与中医病机理论中的“邪盛克正”和“正虚邪克”相对应,上述两种失衡情况,均可引发CMD。

4 扶正祛邪指导CMD治疗

CMD的病机特点为正邪相兼、本虚标实。临床治疗遵循

扶正祛邪的基本原则，扶正旨在补心、肺、脾、肾之不足，祛邪在于损寒邪、瘀血、痰浊、热毒之有余。调整正邪之盛衰消长，恢复机体 M1/M2 型巨噬细胞的动态平衡，是治疗 CMD 的关键。现代医学研究发现，中药可以调节巨噬细胞极化，进而改善 CMD。如麝香通心滴丸具有益气活血之功效，研究发现[8-9]，麝香通心滴丸一方面可以通过 Dectin-1/Syk/IRF5 信号通路，抑制 M1 巨噬细胞极化，降低 iNOS 和 TNF-α 的表达，改善炎症诱导的血管内皮功能障碍，缓解 CMD，发挥心脏保护作用；另一方面，还可以通过 PI3K/AKT/mTORC1 信号通路，促进巨噬细胞 M2 极化，上调 VEGF-A 的表达，诱导冠脉微血管的生成，从而对抗 CMD。同样具有显著疗效的还有通心络胶囊，通心络胶囊亦可益气活血、通络止痛。它能够抑制 LPS 刺激下巨噬细胞内 active Notch-1、DLL4 和 Hes-1 蛋白的表达，Notch 信号通路被阻断后，巨噬细胞无法极化为 M1 表型，进而减少 IL-6 和 TNF-α 的表达，并降低内皮细胞的凋亡率[28-29]。此外，还有研究表明，通心络胶囊能增加 M2 型巨噬细胞数目，提高 VEGF 的表达，从而发挥加速血管生成、促进组织修复的功能[30]。贾承明团队研究发现[31]，补肾活血方可能通过下调心肌 miR-155 mRNA 的表达水平，抑制心肌巨噬细胞 M1 极化，促进巨噬细胞 M2 型极化，调整促炎因子 IL-1β、TNF-α 与抑炎因子 IL-10 的比例，减轻冠脉微血管炎症反应，改善 CMD。若 M1 型巨噬细胞比例显著增加，机体“邪气偏盛”，治疗时则应重用“祛邪”之品，以抑制巨噬细胞 M1 极化。比如，三七能活血散瘀，其有效成分三七总皂苷可以通过 Notch 通路抑制巨噬细胞 M1 型极化[32]；丹皮有凉血化瘀之效，其主要活性成分丹皮酚可能通过下调 miR-155/JAK1-STAT1 通路，实现对巨噬细胞 M1 极化的抑制作用，从而减轻炎症反应[33]。若 M2 型巨噬细胞比例显著减少，机体“正气偏衰”，也可酌情加以“扶正”之品，以促进巨噬细胞 M2 极化。相关研究发现，人参皂苷 Rb1 通过增加小鼠体内 IL-4 和 IL-13 的分泌，激活 STAT6 信号通路，促进巨噬细胞 M2 型极化，从而减轻炎症[34]；黄芪甲苷通过调控 MAP3K8 的表达，诱导巨噬细胞向 M2 型极化[35]。

5 小结

在 CMD 中，M1、M2 型巨噬细胞是一对具有正邪属性的免疫细胞。其中，M1 型巨噬细胞异常活化，持续过量表达促炎因子和趋化因子会引发加剧炎症反应，属“邪”；M2 型巨噬细胞能够分泌一系列抑炎因子和促血管生成因子，还参与合成细胞外基质，属“正”。正气亏虚，邪盛内阻是 CMD 发生发展的病机关键。临床治疗时需要注重扶正祛邪，补正气之不足以促进巨噬细胞 M2 极化，损邪气之有余以抑制巨噬细胞 M1 极化，正邪兼顾，恢复 M1/M2 型巨噬细胞的动态平衡，是目前 CMD 治疗的研究热点。本文基于中医正邪理论阐述了巨噬细胞极化在 CMD 中的作用，实现了中医宏观理论与现代医学微观机制的有机结合，为中西医结合防治 CMD 提供新方向。

参考文献

[1] DEL BUONO M G, MONTONE R A, CAMILLI M, et al. Coronary microvascular dysfunction across the spectrum of cardiovascular diseases: JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 78(13): 1352-1371.

[2] CHEN C, WEI J, ALBADRI A, et al. Coronary microvascular dysfunction epidemiology, pathogenesis, prognosis, diagnosis, risk factors and therapy[J]. Circ J, 2017, 81(1): 3-11.

[3] 中华医学会心血管病学分会. 冠状动脉微血管疾病诊断和治疗中国专家共识(2023版)[J]. 中华心血管病杂志, 2024, 52(5): 460-492.

[4] 杨梦, 胡思远, 李琳, 等. 巨噬细胞极化在心血管疾病中的作用及中药干预研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(3): 261-270.

[5] 李悦, 张蕾, 石玉君, 等. 巨噬细胞极化在心血管疾病中的研究进展[J]. 医学综述, 2023, 29(5): 852-858.

[6] 魏秀容, 杨子江, 张秀娟. 巨噬细胞极化及其在临床疾病治疗中的潜在应用价值[J]. 生理科学进展, 2024, 55(4): 296-303.

[7] 马丽莎, 刘纪元, 何惠宇. 巨噬细胞极化通路及相关疾病的研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 276-283.

[8] CUI L W, LIU Y Z, HU Y Y, et al. Shexiang Tongxin Dropping Pill alleviates M1 macrophage polarization-induced inflammation and endothelial dysfunction to reduce coronary microvascular dysfunction *via* the Dectin-1/Syk/IRF5 pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 316: 116742.

[9] LU X Y, YAO J K, LI C X, et al. Shexiang Tongxin dropping pills promote macrophage polarization-induced angiogenesis against coronary microvascular dysfunction *via* PI3K/Akt/mTORC1 pathway[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 840521.

[10] 高安迪, 许光明, 王传, 等. IL-1β 诱导体外培养大鼠脑微血管内皮细胞的损伤[J]. 中国法医学杂志, 2022, 37(4): 331-335.

[11] SHAITO A, ARAMOUNI K, ASSAF R, et al. Oxidative stress-induced endothelial dysfunction in cardiovascular diseases[J]. Front Biosci, 2022, 27(3): 105.

[12] EDDIE IP W K, HOSHI N, SHOUVAL D S, et al. Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages[J]. Science, 2017, 356(6337): 513-519.

[13] GUO L, AKAHORI H, HARARI E, et al. CD163$^+$ macrophages promote angiogenesis and vascular permeability accompanied by inflammation in atherosclerosis[J]. J Clin Invest, 2018, 128(3): 1106-1124.

[14] MANNING J R, WIJERATNE A B, OLOIZIA B B, et al. Phosphoproteomic analysis identifies phospho-Threonine-17 site of phospholamban important in low molecular weight isoform of fibroblast growth factor 2-induced protection against post-ischemic cardiac dysfunction[J]. J Mol Cell Cardiol, 2020, 148: 1-14.

[15] 李艺, 张艳, 孙晓宁. 基于“气血理论”探讨冠脉微循环障碍病机及治法[J]. 西部中医药, 2023, 36(11): 120-123.

[16] 董丽, 江云东, 潘洪, 等. 基于“络病-玄府”探讨糖尿病心肌病冠脉微循环病变[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(5): 633-634, 668.

[17] ZHANG Y, ZHANG Y G, GU W P, et al. TH1/TH2 cell differentiation and molecular signals[J]. Adv Exp Med Biol, 2014, 841: 15-44.

[18] ZHAO X B, DI Q Q, LIU H, et al. MEF2C promotes M1 macrophage polarization and Th1 responses[J]. Cell Mol Immunol, 2022, 19(4): 540-553.

[19] 张晓天, 任昊麟, 亢梦婕, 等. 巨噬细胞功能 M1/M2 极性化在心血管疾病中的研究进展[J]. 中南医学科学杂志, 2023, 51(6): 818-823.

[20] COLEMAN J W. Nitric oxide in immunity and inflammation[J]. Int Immunopharmacol, 2001, 1(8): 1397-1406.

DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.05.023

基于生物信息学探讨原发性干燥综合征和特发性肺间质纤维化的共病机制及潜在中药预测

叶晓滨[1,2],罗芳涛[3]
(1.厦门大学附属中山医院,福建 厦门 361004;2.厦门市思明区筼筜街道社区卫生服务中心,福建 厦门 361012;
3.厦门医学院附属第二医院,福建 厦门 361021)

摘要:目的 通过生物信息学方法获得原发性干燥综合征(Primary Sjögren's syndrome,pSS)-特发性肺间质纤维化(Idiopathic pulmonary fibrosis,IPF)的差异基因及所涉及途径,匹配预测治疗pSS-IPF的潜在中药。方法 从GEO数据库分别下载训练数据集和验证集的基因芯片数据,确定pSS-IPF样本中的差异基因、蛋白互作网络,并应用CytoHubba插件鉴定关键基因,MCODE插件聚类分析并挖掘疾病相关功能模块,利用TRRUST数据库预测共同差异表达基因的转录因子。对关键基因的GO功能和KEGG通路进行分析,阐明关键基因的生物学过程。同时采用验证集差异基因表达情况对前面分析的结果进行验证。最后利用Coremine Medical数据库预测对关键基因具有显著调控作用的中药。结果 从GEO数据库获得pSS-IPF差异表达基因136个,导入STRING数据库进行检索得到127个节点和474条边组。MCODE插件聚类分析并挖掘5个疾病相关功能模块,CytoHubba插件寻找关系网络数据中的25个Hub基因,上传至GeneMANIA数据库,得出*MX*1、*IFI*44*L*、*ISG*15、*RSAD*2等与核心基因最密切的10个基因,然后对以上基因进行GO注释和KEGG通路分析。富集分析结果显示,内质网蛋白质加工、病毒感染相关信号通路、脂质与动脉粥样硬化、氨基酸的生物合成和细胞质DNA传感途径信号通路等通路对pSS-IPF的发病至关重要。经TRRUST分析获得*IRF*1、*SP*1和*E*2*F*1以上3个主要的转录因子,还有*CASP*7、*TNFSF*10、*HSPA*5和*PHGDH*受转录因子调控的基因。采用COREMINE预测关键基因和通路,结果显示人参、菟丝子、雷公藤、苦参、枸杞、甘草、冬虫夏草、人参叶是治疗pSS-IPF的核心中药。结论 本研究明确了pSS-IPF的核心基因及基因所富集的通路,探讨了pSS-IPF主要涉及的生物学过程,并采用验证数据集验证了Hub基因,为pSS-IPF治疗的新靶点选择提供了支撑,预测了针对核心基因的治疗中药,为pSS-IPF的治疗和研究提供了依据。

关键词:生物信息学;pSS;IPF;差异基因分析;中药预测
中图分类号:R259.32;R256.3 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)05-0119-13

基金项目:国家重点研发计划项目(2021YFC3312218);成都中医药大学大学生科研实践创新项目(ky-2023002);成都中医药大学临床医学院研究生科研创新实践项目(CXZD2021007)
作者简介:叶晓滨(1982-),男,福建厦门人,主管中药师,学士,研究方向:中药学。
通讯作者:罗芳涛(1964-),男,福建厦门人,主任医师,学士,研究方向:内分泌与骨质疏松等。E-mail:4283298@qq.com。

[21] 刘培,俞赟丰,杨欣雨,等. 基于"痰、瘀、毒"理论探讨冠心病炎症机制和中药干预策略[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(12):185-191.
[22] KAPLAN M H, SCHINDLER U, SMILEY S T, et al. Stat6 is required for mediating responses to IL-4 and for development of Th2 cells[J]. Immunity, 1996, 4(3): 313-319.
[23] FAN Y G, ZHANG W X, HUANG X S, et al. Senescent-like macrophages mediate angiogenesis for endplate sclerosis *via* IL-10 secretion in male mice[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 2939.
[24] MEIZLISH M L, KIMURA Y, POPE S D, et al. Mechanosensing regulates tissue repair program in macrophages[J]. Sci Adv, 2024, 10(11): eadk6906.
[25] YAN L F, WANG J, CAI X, et al. Macrophage plasticity: signaling pathways, tissue repair, and regeneration[J]. MedComm, 2024, 5(8): e658.
[26] 朱玲玲,谭莹,佘云,等. 基于中医阴阳学说探讨巨噬细胞极化在糖尿病肾脏疾病中的作用[J]. 中国中医药信息杂志,2024,31(10):19-23.
[27] 杨虹,周世欣,李红梅,等. 基于STAT6/PPAR-γ通路探讨升陷化纤方及其拆方调控M2型巨噬细胞极化对肺纤维化的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2025,32(1):113-119.
[28] 李红蓉,常丽萍,秘红英,等. 巨噬细胞对内皮细胞凋亡的影响及通心络的干预作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(13):121-127.
[29] 李红蓉,常丽萍,刘玉金,等. 通心络对巨噬细胞极化的影响[J]. 中国药理学通报,2017,33(4):577-580.
[30] 李会玉,孔青,郝彦雷. 中药通心络胶囊对糖尿病足大鼠nephrin、podocin水平、巨噬细胞M1表型及VEGF蛋白的作用[J]. 中国老年学杂志,2024,44(1):137-142.
[31] 贾承明,马静,陈昌波,等. 补肾活血方对去卵巢小鼠冠脉微循环的保护作用及机制研究[J]. 中国中西医结合杂志,2019,39(2):230-236.
[32] 王亚萍,张金梅,周漫,等. 基于Notch通路探讨三七总皂苷抑制巨噬细胞M1型极化的机制研究[J]. 现代中西医结合杂志,2024,33(21):2921-2930.
[33] 孙颖,刘玲,施晓艳,等. 丹皮酚通过下调miR-155/JAK1-STAT1通过抑制巨噬细胞M1极化[J]. 中国中药杂志,2020,45(9):2158-2164.
[34] ZHANG X, LIU M H, QIAO L, et al. Ginsenoside Rb1 enhances atherosclerotic plaque stability by skewing macrophages to the M2 phenotype[J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(1): 409-416.
[35] 何信用,张哲,贾连群,等. 黄芪甲苷调控MAP3K8介导的细胞焦亡及巨噬细胞极化交互作用防治动脉粥样硬化的机制[J]. 中华中医药杂志,2023,38(5):2311-2316.