·专题研究：巨噬细胞极化·

基于阴阳学说探讨巨噬细胞极化在心肌梗死后心肌纤维化中的作用*

杨振宇[1]，孙志刚[1]，朱馨雨[1]，张瑞婷[1]，李纪新[2]，李晨[1]，顾晨浩[1]，李丙泉[1]，郭丹丹[1,3]✉

1. 黑龙江中医药大学，黑龙江 哈尔滨 150040；2. 中国中医科学院西苑医院，北京 100091；
3. 黑龙江中医药大学附属第二医院，黑龙江 哈尔滨 150001

摘要：心肌梗死后心肌纤维化是导致心力衰竭的重要病理基础，其发生发展与免疫炎症反应密切相关，尤以巨噬细胞极化在炎症调控和组织修复中的双向作用最为关键。M1 型巨噬细胞偏重攻伐、加速炎症损伤，代表阳；M2 型巨噬细胞偏重修复、促进纤维化，象征阴。M1 型过度极化会加重心肌损伤，而 M2 型过度极化则会导致心室重塑，二者动态消长，契合中医“阴平阳秘”的平衡观。临床应以调控阴阳平衡为切入点，通过中医药干预 M1/M2 型巨噬细胞极化比例，运用益气温阳、平肝潜阳、活血化瘀、祛痰通络等治法，调控 TGF－β/Smad、TLR4/NF－κB 等信号通路，双向调节巨噬细胞极化状态，从而减轻炎症损伤、抑制过度纤维化、改善心室重塑。中医药具有多靶点、多通路调控优势，相关中药复方及有效成分已展现出良好的防治潜力，但当前研究仍以动物和细胞实验为主，临床证据尚不充分，未来需深入开展多中心、大样本的临床研究，进一步揭示了巨噬细胞极化与阴阳理论的深层关联，推动中医药在心肌梗死后心肌纤维化防治中的广泛应用。

关键词：巨噬细胞极化；阴阳学说；心肌梗死；心肌纤维化；免疫炎症；中医药
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2026.08.238
中图分类号：R226　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2026)08－1606－07

Role of Macrophage Polarization in Myocardial Fibrosis After Heart Attack Based on Yin－Yang Theory

YANG Zhenyu[1], SUN Zhigang[1], ZHU Xinyu[1], ZHANG Ruiting[1], LI Jixin[2], LI Chen[1], GU Chenhao[1], LI Bingquan[1], GUO Dandan[1,3]

1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang China 150040; 2. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing China 100091; 3. The Second Affiliated Hospital to Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang China 150001

Abstract: Myocardial fibrosis after myocardial infarction is an important pathological basis for heart failure, and its occurrence and progression are closely related to immune and inflammatory responses, especially the bidirectional role of macrophage polarization in inflammation regulation and tissue repair. M1 macrophages mainly attack and accelerate inflammatory damage, representing Yang; M2 macrophages focus on repair and promote fibrosis, symbolizing Yin. Excessive M1 polarization worsens myocardial injury, while excessive M2 polarization leads to ventricular remodeling. Their dynamic rise and fall align with the traditional Chinese medicine concept of balancing

*基金项目：黑龙江省中医药科研项目(ZHY2020－148，ZHY2023－174)；哈尔滨市科技局应用技术研究与开发项目(2017RAQXJ208)

作者简介：杨振宇(1998－)，男，山东烟台人，医学硕士，研究方向：中西医结合治疗心血管病。
✉通信作者：郭丹丹，医学博士，硕士研究生导师，研究方向：中西医结合治疗心血管病。E－mail：guodan9634@sohu.com

Yin and Yang. Clinically, adjusting the Yin – Yang balance should be the entry point. Through TCM interventions that regulate the M1/M2 macrophage polarization ratio, using treatments like boosting Qi and warming Yang, calming the Liver and subduing Yang, promoting blood circulation and removing stasis, and clearing Phlegm and unblocking meridians, it is possible to modulate signaling pathways such as TGF – β/Smad and TLR4/NF – κB, thereby bidirectionally regulating macrophage polarization, reducing inflammatory damage, inhibiting excessive fibrosis, and improving ventricular remodeling. TCM has the advantage of multi – target and multi – pathway regulation. Relevant herbal formulas and active ingredients have shown good preventive and therapeutic potential, but current research is mainly based on animal and cell experiments, with limited clinical evidence. In the future, large – scale, multi – center clinical studies are needed to further uncover the deep connections between macrophage polarization and Yin – Yang theory, and to promote the wider application of TCM in preventing and treating myocardial fibrosis after myocardial infarction.

Key words: macrophage polarization; Yin – Yang theory; myocardial infarction; myocardial fibrosis; immune inflammation; traditional Chinese medicine

心肌梗死可诱发缺血性重塑，心肌纤维化（myocardial fibrosis，MF）是其主要病理生理学过程。早期表现为炎症浸润，随后出现心肌组织中胶原纤维堆积及胶原含量显著升高，晚期可致心律失常、胸闷及呼吸困难等症状，常伴心功能减退及心肌僵硬度增加[1-2]。适度纤维化有助于梗死区域的修复，而过度纤维化则会加重心脏负荷。若未得到有效治疗，可逐渐发展为慢性心力衰竭，严重影响患者的生活质量[3]。在代谢性危险因素高发与人口老龄化加剧的双重背景下，心肌梗死后 MF 的防治显得尤为重要。目前，其治疗以抗血小板聚集为主，常用药物包括阿司匹林、阿托伐他汀及硫酸氢氯吡格雷等，但长期服用可致肝肾功能异常，甚至损害神经系统、骨骼肌及心脑血管系统[4]，因此寻找新的用药靶点已成为当前主要研究方向。既往研究多聚焦于逆转纤维化状态，但新近研究表明，免疫炎症反应在心肌梗死后 MF 的发生发展中起关键作用。巨噬细胞属于固有免疫细胞，作为免疫系统的重要组成部分，可率先对机体生理变化及外界刺激作出反应，通过极化作用调控炎症状态，促进组织再生[5-6]。

1　MF 源流

中医古籍中无“心肌纤维化”病名的明确记载，根据该病的临床症状与体征，可将其归属于“心悸”“怔忡”“胸痹”等范畴。早在《灵枢·经脉》中，就有关于“心中憺憺大动”的论述，《金匮要略》则首次明确提出“胸痹”之名，曰：“胸痹之病，喘息咳唾……瓜蒌薤白白酒汤主之。”《伤寒论·辨太阳病脉证并治》则具体论述了“心下悸”的临床证治，提出“发汗过多……桂枝甘草汤主之”“胸胁满烦惊，小便不利……柴胡加龙骨牡蛎汤主之”等。《痰火点雪》将此类病症概括为：“惊者，心卒动而不宁也；悸者，心跳动而怕惊也；怔忡者，心中躁动不安，惕惕然如人将捕之也”，认为“其原皆由心血虚”[7]。徐彦纯[8]则认为“心悸”“胸痹”的病机多虚实夹杂。《医林改错》中多用血府逐瘀汤治疗“胸痹”[9]。

纵览历代医家论述，本病病位在心，病因包括感受外邪、七情内伤、情志不遂、饮食劳倦等，病机可责之于心阳不足、阴虚阳亢以及瘀血阻滞、肝郁气结、瘀热互结等。“阴平阳秘，精神乃治，阴阳离决，精气乃绝”“阳盛则热，阴胜则寒”，可见气血阴阳调和是机体健康的关键。气血相调，则阴平阳秘，心神得养；阴阳失衡，则寒热错杂，心神失养。心肌梗死后 MF 的发生发展与阴阳理论密切相关，调控阴阳平衡可能是治疗本病的关键[10]。

2　巨噬细胞对 MF 的影响

心肌梗死后 MF 是一种慢性炎症过程，单核 – 巨噬细胞在其中发挥主要作用。巨噬细胞（macrophage）可以拆解为词根“macro –”和“ – phage”。“macro –” = “large”，即“大的”“宏观的”，表明其体积较大，形状不规则，可做变形运动；“ – phage” = “eat”，说明其有吞噬作用，能够消灭侵入机体的病原体，吞噬体内损伤或衰老的细胞，参与免疫反应。巨噬细胞是固有免疫系统的核心部分，有较强的可塑性和异质性，受局部微环境影响，可分化为不同表型，其极化与氧化应激、炎症反应、组织修复等密切相关[11]。正常状态下，巨噬细胞分布于机体各组织中，并可由外周单核细胞循环补充[12]。外周单核细胞作为前体，由骨髓造血干细胞生成后释放入循环系统，经迁移并渗出血管内皮后分化为巨噬细胞[13-14]。另有部分巨噬细胞来源于胚外卵黄囊和胎肝。胎儿时期，胚外卵黄囊的第一波红系 – 髓系前体细胞在转录因子作用下分化为卵黄囊巨噬细胞，经血液运输定植于胚胎组织，发育为表型成熟的巨噬细胞；第二波红系 – 髓系前体细胞则迁移至胎肝，接受转录因子刺激，分化为胎肝单核细胞，随后运输至其他组织发育成熟[15-16]。巨噬细胞感知周

围环境刺激后做出的反应称为活化；伴随活化，在细胞因子作用下分化为不同表型，这一过程即为巨噬细胞的极化。由于其高度异质性和可塑性，巨噬细胞的功能及表型与组织微环境中的多种信号密切相关[17]。正常状态下的巨噬细胞称为 M0，受不同微环境的影响，M0 型可以极化为 M1 型或 M2 型。M1 型巨噬细胞以促炎为主，主要由肿瘤坏死因子－α（tumor necrosis factor－α，TNF－α）、干扰素－γ（interferon－γ，IFN－γ）和脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）激活，表面有 CD16、CD32、CD64、CD80、CD86 和 Toll 样受体－2（Toll－like receptor－2，TLR－2）等多种受体，可以大量分泌白细胞介素－1β（interleukin－1β，IL－1β）、IL－6、IL－12、IL－23、TNF－α 等促炎因子，并通过趋化作用产生诱导型一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase，iNOS）及活性氧（reactive oxygen species，ROS）[18]。M1 型巨噬细胞分泌的 IL－1β、IL－6、TNF－α 可通过正反馈调节机制进一步驱动 M0 型巨噬细胞极化[19]，加速免疫应答，使 M1 型巨噬细胞大量增殖，并快速清除病原体。但过度的免疫反应可造成组织损伤，对机体产生不利影响[17]。M2 型巨噬细胞以抑制炎症反应并诱导伤口愈合为主，主要由 TLR 激动剂、糖皮质激素、免疫复合物、IL－1β、IL－4、IL－6、IL－13、IL－10、转化生长因子－β（transforming growth factor－β，TGF－β）和 A2a 腺苷受体激动剂诱导，根据激活分子的不同可进一步分为 M2a、M2b、M2c 和 M2d 等 4 种亚型[20－21]。M2a 受 IL－4 和 IL－13 诱导，表面有 CD206、CC 趋化因子配体 17（CC chemokine ligand 17，CCL17）、CCL18 等受体，可以通过分泌 IL－10 及精氨酸酶－1（arginase－1，Arg－1）等抗炎因子促进慢性炎症消除，参与组织修复[22－23]。M2b 在 IL－1β、免疫复合物及 TLR 激动剂的联合刺激下，高表达 CD86、IL－10R 及肿瘤坏死因子超家族成员 14 等标志物，分泌 IL－10 和 CCL1 等抗炎细胞因子，有效减轻炎性损伤[24]。同时，可分泌 IL－1β、IL－6 及 TNF－α 等促炎细胞因子，双向调节炎症反应，延缓纤维化进程[22]。M2c 由 IL－10、TGF－β 和糖皮质激素诱导产生，其特征为 CD206、IL－10、TLR－1 高表达，通过释放 CCL16、CCL18 和 TGF－β 等细胞因子吞噬凋亡细胞，调节炎症反应[25]。M2d 主要与肿瘤组织相关，表达 IL－10R 和 IL－12R 等表面受体，在 A2a 腺苷受体激动剂及 IL－6 刺激下可释放血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF），促进血管内皮细胞及肿瘤组织生长[26]。

3　阴阳理论与巨噬细胞极化的相关性

3.1　阴阳对立制约　巨噬细胞极化常被认为是心肌梗死后 MF 炎症反应的核心病理机制，M1 型巨噬细胞促炎，偏重攻伐，主升主动，加速心肌损伤，代表阳；M2 型巨噬细胞抑炎，偏重修复，收敛静谧，促进纤维化，象征阴，见图 1。心肌梗死后，大量 M1 型巨噬细胞聚集于梗死灶附近，通过高度表达 CD80、CD86 以及 MHC－Ⅱ等表面蛋白，释放高水平的促炎因子，如 IL－6、IL－12、TNF－α 等，吞噬坏死细胞并加重心肌损伤[27]。此外，外泌体介导的促炎反应，也被认为是心肌梗死后 MF 发展的重要机制。研究表明，M1 型巨噬细胞在坏死区域释放的大量外泌体，可通过 RAC1/PAK2 通路降低血管生成能力，抑制心脏愈合[28－29]。Tang 等[30]发现，外泌体可以通过 TLR4/NF－κB 信号通路改变血管内皮细胞的表达，引起心脏的氧化应激反应。M2 型巨噬细胞侧重于释放 VEGF、胰岛素样生长因子－1 等促纤维化因子以及抗炎因子，诱导心肌细胞增殖并发挥组织修复和抑制心室重塑的功能。在小鼠心肌缺血模型中，其病灶内有大量细胞因子，这些细胞因子及其受体与单核－巨噬细胞在心肌的聚集及成纤维细胞的分化有关，其中，血管紧张素Ⅱ（angiotensin Ⅱ，AngⅡ）及盐皮质激素可通过激活抗炎型巨噬细胞促进心肌细胞纤维化反应[31－32]。Wang 等[33]提出“巨噬细胞－成纤维细胞”转化的观点，发现在小鼠肾脏纤维化模型中，巨噬细胞可通过 TGF－β/Smad3 通路转化为成纤维细胞，进而加重肾脏纤维化，其作用机制主要与 M2 型巨噬细胞过度极化有关，但仍需更进一步的实验验证。此外，单核－巨噬细胞可通过内源性适应性反应，分泌内质网膜蛋白复合物 10；通过 MAPK 通路促进血管内皮细胞发生迁移及血管新生，从而改善 MF 小鼠心肌组织的血液循环，提高心脏功能[34]。M2 型巨噬细胞与 M1 型巨噬细胞在功能上相互拮抗，犹如阴阳的对立制约[35]。

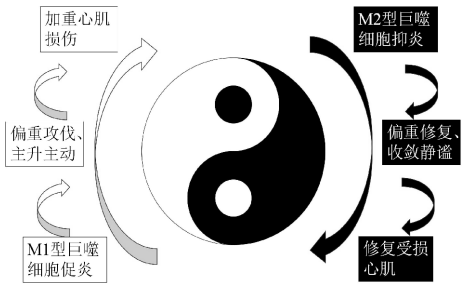


图 1　巨噬细胞与阴阳的关系

3.2　孤阴不生，孤阳不长　唐代王冰在注解《素

问·四气调神大论》时指出:“阳气根于阴,阴气根于阳,无阴则阳无以生,无阳则阴无以化。”M1 型巨噬细胞和 M2 型巨噬细胞看似是两个极端的过程,但其极化效应均以对方的存在和作用为前提,二者相互资生,互为根本。巨噬细胞极化的过程具有连续性[36],若一方的表达不明显,则另一方的激活就会受影响。如 M1 型巨噬细胞的极化主要由 TNF-α 激活,而 M2b 型巨噬细胞有促炎和抗炎两种作用,其极化后分泌的 TNF-α 等炎性因子又可反馈作用于 M1 型巨噬细胞。在 MF 发生发展的各阶段,M1 型巨噬细胞和 M2 型巨噬细胞同时存在。M1 型巨噬细胞被大量激活后,其分泌的 IL-1β、IL-6、IL-12 等细胞因子正是 M2 型巨噬细胞极化的必要条件。因此,若 M1 型巨噬细胞的功能效应表达不明显,必将减缓修复进程,影响心脏愈合。

3.3　阴中有阳,阳中有阴　阴阳互藏是互根互用的基础和纽带。例如,属阴的 M2 型巨噬细胞拥有较多亚型,根据功能的不同,可划分出不同的阴阳属性[37]。M2a 型巨噬细胞是典型的抗炎细胞,参与受损组织的修复,属阴;M2b 型巨噬细胞又称调节性巨噬细胞,可分泌 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 等促炎细胞因子,偏重攻伐,属阳;同时其又可分泌 IL-10 和 CCl1 等抗炎因子,加速纤维化进程,属阴;M2c 型巨噬细胞通过吞噬凋亡细胞促进心肌组织重塑,属阴;M2d 型巨噬细胞分泌的 VEGF 等细胞因子增强了血管再生能力,属阴。

3.4　阴消阳长,阳消阴长　“万物负阴而抱阳,冲气以为和。”人体及自然万物只有维持在“阴平阳秘”的状态才能和谐共生[38-39]。“重阴必阳,重阳必阴。”随着人体微环境的改变,在不同诱导因子的刺激下,巨噬细胞可从一种亚型转化为另一种亚型[40],保护宿主免受炎症级联损伤,这种“转化”的特性有助于修复受损病灶。只有阴阳平衡才能使心肌细胞保持健康状态,阴阳偏盛或偏衰都不利于心肌梗死后 MF 的转归。正常情况下,心脏中的巨噬细胞类似抗炎的 M2 型。心肌梗死形成之后,缺血组织大量募集循环系统中的巨噬细胞,通过极化作用对病灶进行修复[41]。首先,由于心脏微环境的急剧改变,巨噬细胞通过极化作用逐渐向促炎的 M1 表型转化,促使其大量分泌 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 等炎性因子,吞噬坏死细胞并降解细胞外基质。当炎性细胞因子积累到一定阈值时,则诱导 M2 型巨噬细胞极化,通过分泌 IL-10、CCl1、CCl16 和 CCl18 等抗炎细胞因子以及各类清道夫受体,促进细胞增殖和血管新生,发挥组织修复和抑制心室重塑的功能[42]。M1 表型与 M2 表型之间相互配合,此消彼长,与中医“阴阳消长平衡”的理论环环相扣。心肌修复是一个动态连续的过程(图 2),抑制 M1 型巨噬细胞极化、促进 M2 型巨噬细胞极化是整个修复过程的关键,但一味地激活 M2 型巨噬细胞又会加重心室重塑。因此,以维持阴阳平衡为切入点,协调 M1 与 M2 型巨噬细胞极化的比例,是 MF 治疗的重要方向。

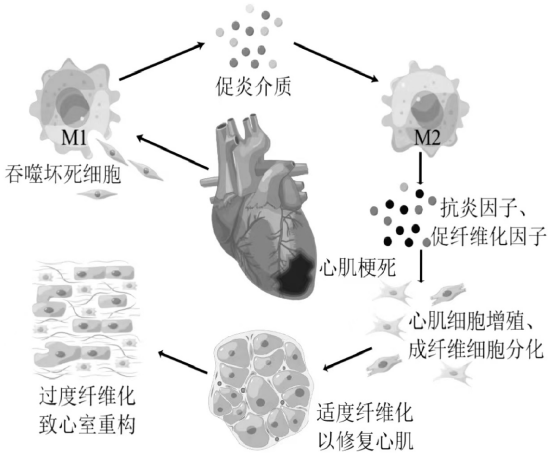


图 2　心肌修复

3.5　以阴阳为纲论治 MF　现代药理学研究认为,中药单体或中药复方可以作用于多个靶点,协调人体脏腑的功能,对心肌梗死后 MF 的防治具有全面性和系统性[43-44]。益心附葶方以益气温阳为主要原则,可抑制 TGF-β/Smad 通路,下调 *TGF-β* 及 *Smad* mRNA 表达,防止 M2 型巨噬细胞过度激活[45]。MF 的形成会产生多种心血管活性物质,如 Ang Ⅱ、内皮素-1(endothelin-1,ET-1)和 ROS,引发炎症反应。“红花-葶苈子”药对通过激活 miRNA、抑制 TGF-β1,减轻炎症浸润,抑制 M1 型巨噬细胞活性,改善心室重塑[46]。降压清心方有平肝潜阳之效,可通过抑制 Ang Ⅱ、ET-1 表达减轻炎症反应,同时下调 TGF-β 活性,逆转成纤维细胞增殖[47]。芪龙胶囊化裁于补阳还五汤,可通过调控 TLR4/NF-κB 通路抑制 M0 向 M1 极化,促进其向 M2 极化,并减少血管细胞黏附因子-1(vascular cell adhesion molecule-1,VCAM-1)的表达[48]。稳律平悸颗粒由牡蛎、玄参、当归、黄芪等 15 味中药组成。王新东等[49]发现,服药后,患者血清 IL-1β、IL-18、TNF-α 等促炎因子明显减少,SOD 活性升高,可有效抑制心肌纤维化进程。强心饮具有双向调节作用,经强心饮含药血清干预后,M1 型巨噬细胞表面 TLR-2、CD16 及 CD32 等标志物明显减少,IL-1β、IL-6 和 TNF-α 等促炎因子释放

受到抑制；M2 型巨噬细胞表面 Arg－1、CD206 标志物及抗炎因子 IL－10 含量增多，有效减轻胶原沉积[50]。消痰化瘀利窍方以丹参、半夏为君，主治痰瘀阻滞证，能下调 TGF－β/Smad3 通路活性，抑制 *TIMP－2* mRNA 表达，减少胶原沉积，阻止 M2 型巨噬细胞过度向成纤维细胞转化。丹参通络解毒汤由清营汤与丹参饮化裁而来。李鑫辉等[51]发现，该方能下调细胞间黏附因子－1（intercellular cell adhesion molecule－1，ICAM－1）、VCAM－1 及 ET－1 表达，升高一氧化氮（nitric oxide，NO）水平，改善血管内皮功能，减少胶原纤维生成。丹参酮ⅡA 能提高机体耐缺氧能力，抑制 TGF－β1 诱导的 Smad3 磷酸化，上调 Smad7 蛋白活性，从而降低 M1 型巨噬细胞分化相关基因 TNF－α 和 IL－6 的表达，升高 M2 型巨噬细胞分化相关基因 IL－10 的表达，修复受损组织[52]。黄芪甲苷广泛用于心血管疾病的治疗，可抑制 TGF－β1、促进基质金属蛋白酶 13（matrix metalloproteinase－13，MMP－13）在心脏中的表达，显著减轻 M1 型巨噬细胞浸润引发的炎症反应，改善心室重塑[53]。葛根素主要从中药葛根中提取，可抑制 M1 型巨噬细胞分泌 IL－1β、IL－2、IL－6 等炎性细胞因子，减少 TGF－β 产生，延缓 MF 大鼠左室心肌间质胶原沉积，保护心肌细胞[54]。纤维化进程与 TGF－β/Smad 通路密切相关。TGF－β 可激活 AMPK 信号通路，而 AMPK 的激活又可抑制 TGF－β 介导的 Smad 通路，二者共同影响心肌纤维化。黄芩苷作为黄芩的主要成分，具有抗炎，保护血管内皮等作用[55]。Xiao 等[56]发现黄芩苷可激活 AMPK 信号通路，抑制 TGF－β 及 Smad 过度表达，下调血清 IL－1β、TNF－α 和 IL－6 水平，在抑制炎症的同时防止过度纤维化。雷公藤内酯则通过激活 TGF－β/Smad 信号通路，减少 NLRP3 炎症小体激活，降低 M1 型巨噬细胞分泌 ROS 等趋化因子及 IL－6、IL－1β、IL－18 等炎性因子，促进心脏愈合[57]。

综上，心肌梗死后 MF 的临床治疗原则在于加速 M1 型巨噬细胞向 M2 型过渡，同时通过干预 TGF－β/Smad 通路抑制 M2 型巨噬细胞的过度极化，逆转成纤维细胞增殖，减轻心室重塑。辨证论治是中医特色，临床应以“阴平阳秘”为总纲，根据不同证型灵活施治。阳气充足对心脏功能的发挥具有关键作用，机体阳气不足时表现为心悸怔忡、四肢逆冷，可采用益气温阳法治疗，如益心附葶方、强心饮，可通过补益正气适度激活 M2 型巨噬细胞，消除 M1 型巨噬细胞过度表达所致炎症反应。人体阴阳必须保持动态平衡，阳气偏盛则出现阴虚阳亢的病理状态[58]，表现为心烦失眠、急躁易怒、胸闷胸痛，若不及时治疗，可致阴津枯涸的危重症。此时，可选用降压清心方和稳律平悸颗粒，平肝潜阳兼滋补阴液，降低心肌梗死后 MF 患者血清 IL－1β、IL－18、TNF－α 等促炎因子水平。阴阳失衡又会导致多种病理产物，其中，瘀血是加重心肌梗死后 MF 病情的重要危险因素[48]。MF 病位在心，《素问·痿论》言：“心主身之血脉。”血液正常运行及输布全身脏腑，均有赖于心气的推动与心神的调控，心受病则必然影响气血阴阳之平衡。中医认为，“气为血之帅”“气能行血”，心气虚则血行无力，血液瘀滞脉道而成瘀血，瘀血又进一步影响心脏气机，甚则导致气滞[59]。临床多用红花、丹参、桃仁活血化瘀；气虚络瘀型可选用芪龙胶囊，抑制巨噬细胞向 M1 极化、促进其向 M2 过渡，补气药与少量活血药相伍，共奏气旺血行、祛瘀通络之功。此外，中医认为，津血同源，瘀血的产生会影响全身水液代谢，水液运化失常则化生痰饮，进一步加重 MF。消痰化瘀利窍方可通过干预 TGF－β/Smad 通路发挥清除痰饮的作用。瘀血日久，气机不畅，郁而化热，表现为胸部刺痛、躁扰不安，甚则登高而歌、弃衣而走。丹参通络解毒汤由清营汤与丹参饮化裁而来，可上调 NO、下调 ET－1 以扩张血管，并降低 IL－1β、IL－6 及 TNF－α 等炎性因子水平，调节气血阴阳平衡。

4　启示与展望

心肌梗死后 MF 病理机制复杂，往往伴随心脏功能损害，严重者会出现心室重构，早期干预是延缓和控制心血管事件的重要举措。本文创新性地从阴阳理论出发，探讨巨噬细胞极化在心肌梗死后 MF 中的作用。在“阴平阳秘”原则指导下，中药通过多靶点、多途径、多通路抑制 M1 型巨噬细胞过度激活，减轻炎症瀑布损伤，同时激活 M2 型巨噬细胞以修复受损心肌。但纤维化过程是一把“双刃剑”，适度纤维化可调节心脏功能、维持内环境稳态，过度重构则加重心脏负荷，甚至导致心力衰竭。因此，调控 M2 型巨噬细胞极化程度是未来研究心肌梗死后 MF 的关键。

该领域尚存在以下局限性：相关中药复方及单体研究不足，证据链尚待完善；多数研究局限于细胞或动物水平，缺乏临床证据，需进一步开展多中心、大样本的临床试验；通路研究多集中于 TGF－β/Smad 和 TLR4/NF－κB 信号通路，对 MAPK 通路关注不足，亦未深入探讨外泌体与巨噬细胞极化之间的关系，治疗潜力有待进一步挖掘。随着基础与临

床研究的不断深入，巨噬细胞极化与阴阳学说的理论将更加完善，二者在心肌梗死后 MF 中的关联将得到更深入的阐释，中医药作为有效干预手段也将得到更广泛的应用。

参考文献：

[1] Espeland T, Lunde I G, H amundsen B, et al. Myocardial fibrosis[J]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2018, 138(16): 1533 – 1539.

[2] 薛立华，梁颖，闫琳，等. 心肌纤维化大鼠 Intermedin1 – 53 及其受体的变化[J]. 宁夏医科大学学报，2009，31(3)：281 – 284.

[3] Stempien – otero A, Kim D H, Davis J. Molecular networks underlying myofibroblast fate and fibrosis[J]. J Mol Cell Cardiol, 2016, 97: 153 – 161.

[4] 付学伟，万云高，王慧娟，等. 对比分析他汀类药物依从性对心肌梗死及脑梗死患者预后的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志，2020，12(7)：877 – 881.

[5] Locati M, Curtale G, Mantovani A. Diversity, mechanisms, and significance of macrophage plasticity[J]. Annu Rev Pathol, 2020, 15: 123 – 147.

[6] 籍辰，张文娟，关宁，等. M1 型巨噬细胞对慢性牙周炎模型小鼠免疫状态的影响[J]. 吉林大学学报：医学版，2020，46(6)：1137 – 1142，1346.

[7] 龚居中. 痰火点雪[M]. 傅国治，王庆文，点校. 北京：人民卫生出版社，1996.

[8] 徐彦纯. 玉机微义[M]. 刘洋，校注. 北京：中国医药科技出版社，2011.

[9] 王清任. 医林改错[M]. 李天德，张学文，整理. 北京：人民卫生出版社，2005.

[10] 张笑霄，姚魁武，林建国，等. 基于“阳化气，阴成形”探析泛血管疾病的辨治思路[J]. 中医杂志，2023，64(7)：671 – 676.

[11] Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas[J]. J Clin Invest, 2012, 122(3): 787 – 795.

[12] Wculek S K, Dunphy G, Heras – murillo I, et al. Metabolism of tissue macrophages in homeostasis and pathology[J]. Cell Mol Immunol, 2022, 19(3): 384 – 408.

[13] Guilliams M, Mildner A, YONA S. Developmental and functional heterogeneity of monocytes[J]. Immunity, 2018, 49(4): 595 – 613.

[14] 管菲. microRNA – 191 对脓毒症保护作用的机制研究[D]. 武汉：华中科技大学，2019.

[15] Franken L, Schiwon M, Kurts C. Macrophages: sentinels and regulators of the immune system[J]. Cell Microbiol, 2016, 18(4): 475 – 487.

[16] Kaur S, Raggatt L J, Millard S M, et al. Self – repopulating recipient bone marrow resident macrophages promote long – term hematopoietic stem cell engraftment[J]. Blood, 2018, 132(7): 735 – 749.

[17] Shapouri – moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(9): 6425 – 6440.

[18] Bashir S, Sharma Y, Elahi A, et al. Macrophage polarization: the link between inflammation and related diseases[J]. Inflamm Res, 2016, 65(1): 1 – 11.

[19] Kang S J, Kumanogoh A. The spectrum of macrophage activation by immunometabolism[J]. Int Immunol, 2020, 32(7): 467 – 473.

[20] 刘佳宁，王鑫雅，孙玥. 巨噬细胞极化对炎症性疾病影响的研究进展[J]. 生物化工，2020，6(1)：112 – 115.

[21] 崔涵雨，胡长平. 巨噬细胞极化与心血管疾病研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学，2025，30(4)：548 – 555.

[22] Wang L X, Zhang S X, Wu H J, et al. M2b macrophage polarization and its roles in diseases[J]. J Leukoc Biol, 2019, 106(2): 345 – 358.

[23] 伊宏煜. HBcAg 对巨噬细胞极化和功能的影响[D]. 西安：空军军医大学，2020.

[24] Yue Y, Yang X, Feng K N, et al. M2b macrophages reduce early reperfusion injury after myocardial ischemia in mice: a predominant role of inhibiting apoptosis via A20[J]. Int J Cardiol, 2017, 245: 228 – 235.

[25] Zizzo G, Hilliard B A, Monestier M, et al. Efficient clearance of early apoptotic cells by human macrophages requires M2c polarization and MerTK induction[J]. J Immunol, 2012, 189(7): 3508 – 3520.

[26] Yang Z H, Lin S S, Feng W Y, et al. A potential therapeutic target in traditional Chinese medicine for ulcerative colitis: Macrophage polarization[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 999179.

[27] ViolA A, Munari F, Sánchez – rodríguez R, et al. The metabolic signature of macrophage responses[J]. Front Immunol, 2019, 10: 1462.

[28] Liu S J, Chen J, Shi J, et al. M1 – like macrophage – derived exosomes suppress angiogenesis and exacerbate cardiac dysfunction in a myocardial infarction microenvironment[J]. Basic Res Cardiol, 2020, 115(2): 22.

[29] 董陈颖. 甘草酸干预巨噬细胞外泌体抗炎作用研究[D]. 北京：中国中医科学院，2021.

[30] Tang N, Sun B, Gupta A, et al. Monocyte exosomes induce adhesion molecules and cytokines via activation of NF – κB in endothelial cells[J]. FASEB J, 2016, 30(9): 3097 – 3106.

[31] Blyszczuk P, Berthonneche C, Behnke S, et al. Nitric oxide synthase 2 is required for conversion of pro – fibrogenic inflammatory $CD133^+$ progenitors into $F4/80^+$ macrophages

in experimental autoimmune myocarditis[J]. Cardiovasc Res,2013,97(2):219 - 229.
[32]王玮. 心肌梗死后大鼠左心室肌细胞钾通道的改变及夹竹桃麻素的干预作用研究[D]. 苏州:苏州大学,2013.
[33]Wang S,Meng X M,Ng Y Y,et al. TGF - β/Smad3 signalling regulates the transition of bone marrow - derived macrophages into myofibroblasts during tissue fibrosis[J]. Oncotarget,2016,7(8):8809 - 8822.
[34]Reboll M R,Korf - klingebiel M,Klede S,et al. EMC10 (endoplasmic reticulum membrane protein complex subunit 10) is a bone marrow - derived angiogenic growth factor promoting tissue repair after myocardial infarction[J]. Circulation,2017,136(19):1809 - 1823.
[35]刁雅静,冼绍祥. 从中医阴阳学说论巨噬细胞极化在动脉粥样硬化中的作用[J]. 世界中医药,2023,18(6):823 - 827.
[36]Ma R Y,Black A,Qian B Z. Macrophage diversity in cancer revisited in the era of single - cell omics[J]. Trends Immunol,2022,43(7):546 - 563.
[37]王玉,张露,黄思敏,等. 基于中医阴阳理论探讨肿瘤相关巨噬细胞极化在肺癌中的作用[J]. 中国中医药信息杂志,2024,31(7):14 - 19.
[38]杨梦,李琳,梁昊,等. 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[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(5):219 - 226.
[39]王憭瑶,李宣霖,王海峰. 中医学“和”的思想探析[J]. 中医研究,2017,30(6):1 - 3.
[40]Biswas S K,Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets:cancer as a paradigm[J]. Nat Immunol,2010,11(10):889 - 896.
[41]Heidt T,Courties G,Dutta P,et al. Differential contribution of monocytes to heart macrophages in steady - state and after myocardial infarction[J]. Circ Res,2014,115(2):284 - 295.
[42]Wynn T A,Barron L. Macrophages:master regulators of inflammation and fibrosis[J]. Semin Liver Dis,2010,30(3):245 - 257.
[43]杨凤鸣,边汝涛,王振涛. 抗纤益心方通过调节 RhoA/ROCK2 信号通路改善扩张型心肌病大鼠心肌纤维化[J]. 中医学报,2022,37(6):1254 - 1260.
[44]聂恒,黄斌,苏帆. 基于 TGF - β1/Smads 信号通路探讨抗纤益心方对心肌纤维化时相性对扩张型心肌病模型大鼠的影响[J]. 中医学报,2022,37(10):2162 - 2170.
[45]刘婧,张妍,李凡勃,等. 基于 TGF - β/Smad 通路研究益心附葶饮抗腹主动脉缩窄大鼠心肌纤维化的机制[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(22):3886 - 3890.
[46]王咏,马度芳,王成,等. 基于心脏成纤维细胞 microRNA - 22/TGFβ - 1 信号通路研究红花 - 葶苈子对心肌纤维化的抑制作用[J]. 辽宁中医杂志,2020,47(12):171 - 175,240.
[47]虞东玲,汪涛,郑偕扣,等. 降压清心方对高血压大鼠心肌纤维化及神经内分泌影响的实验研究[J]. 山西中医,2011,27(10):46 - 48.
[48]高佳明,郭浩,张业昊,等. 芪龙胶囊对气虚血瘀型缺血性心肌病大鼠心肌纤维化和血液循环的影响[J]. 中国中药杂志,2022,47(5):1327 - 1335.
[49]王新东,孙雪梅,方祝元. 稳律平悸颗粒对心房颤动心肌纤维化干预效应的 CMR T1 mappi ng 定量评估[J]. 南京中医药大学学报,2020,36(3):307 - 312.
[50]沈雁,严世芸. 中药强心饮含药血清对心肌成纤维细胞增殖和胶原合成的影响[J]. 辽宁中医杂志,2011,38(2):236 - 238.
[51]李鑫辉,黄淼鑫,杜建芳,等. 丹参通络解毒汤联合骨髓干细胞移植对急性心肌梗死大鼠心肌纤维化的影响及其机制[J]. 北京中医药大学学报,2019,42(8):655 - 661.
[52]周代星,李智慧,占成业,等. 丹参酮ⅡA 抑制心肌细胞的纤维化[J]. 中国组织工程研究,2013,17(20):3715 - 3722.
[53]蒋洪强,张金国. 黄芪甲苷抑制慢性心力衰竭大鼠心肌纤维化和转化生长因子 β1 的表达[J]. 新医学,2016,47(1):27 - 33.
[54]刘诗英,邢卫平,吴志勇,等. 葛根素对心肌纤维化模型大鼠左室心肌组织中转化生长因子 β1 和结缔组织生长因子表达的影响[J]. 临床心血管病杂志,2010,26(12):942 - 946.
[55]郇义超,赵佳,包永睿,等. 银黄颗粒治疗急慢性咽炎的临床疗效研究[J]. 中国医药导报,2012,9(10):83 - 84,86.
[56]Xiao Y C,Ye J T,Zhou Y,et al. Baicalin inhibits pressure overload - induced cardiac fibrosis through regulating AMPK/TGF - β/Smads signaling pathway[J]. Arch Biochem Biophys,2018,640:37 - 46.
[57]Li R J,Lu K Y,Wang Y,et al. Triptolide attenuates pressure overload - induced myocardial remodeling in mice via the inhibition of NLRP3 inflammasome expression[J]. Biochem Biophys Res Commun,2017,485(1):69 - 75.
[58]高志平,荣瑞芬. “阴平阳秘”阐析[J]. 中华中医药杂志,2017,32(7):2975 - 2977.
[59]刘悦,梁晓,魏竞竞,等. 心脑血管疾病瘀毒互结证的研究现状与展望[J]. 中华中医药杂志,2023,38(3):937 - 941.

收稿日期:2026 - 02 - 17
编辑:吴楠