

· 综述 ·

炎症在梗死心肌损伤与修复中的作用

余帮兴, 王文*, 刘婷婷

(首都医科大学宣武医院实验动物室, 北京 100053)

【摘要】 炎症在心肌梗死后心肌损伤与修复中扮演着重要的角色, 其中 Ly6C^{Lo} 单核细胞、M2 巨噬细胞及 CC 类趋化因子受体 2 (CCR2) 阴性巨噬细胞可能有助于心肌梗死后心肌再生修复。同时, 心肌梗死后单核/巨噬细胞释放大量的炎症因子, 如白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-10、CCR2 等, 它们也发挥重要作用。研究已经表明心肌梗死后强烈的炎症反应是造成心肌组织继发性损伤的重要因素, 因此通过药物等外界手段抑制心肌梗死后的炎症反应, 减轻心脏损伤, 保护心肌组织, 可能会为心肌梗死后的心肌再生修复提供新的策略。

【关键词】 心肌梗死; 再生; 炎症

【中图分类号】 R541 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.12.220

Role of inflammation in myocardial injury and repair following myocardial infarction

YU Bang-Xing, WANG Wen*, LIU Ting-Ting

(Laboratory Animal Centre, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China)

【Abstract】 Inflammation plays an important role in the process of myocardial impairment and repair after myocardial infarction. Ly6C^{Lo} mononuclear cells, M2 macrophages and CCR2-negative macrophages may be helpful in myocardial regeneration and repair after myocardial infarction. At the same time, large amounts of inflammatory cytokines, such as IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-10 and CCR2, are released by monocytes/macrophages. They play important roles in the process. Studies show that strong inflammatory reactions after myocardial infarction are the main reason for the secondary injuries in the myocardial tissues. So, inhibition of inflammatory reactions by drugs or other means can alleviate myocardial injury and protect the tissues, and, may provide a new strategy for regeneration and repair after myocardial infarction.

【Key words】 myocardial infarction; regeneration; inflammation

This work was supported by Major Special Project for Major Drug Innovative Science and Technology (2012ZX09102201-106) and the National Natural Science Foundation of China (81373994, 81503049, 81573633, 81173575).

Corresponding author: WANG Wen, E-mail: 2678516356@qq.com

成年心肌细胞几乎不可再生, 梗死心肌主要依赖瘢痕修复, 炎症在心肌梗死后损伤与修复中具有重要作用, 既有有害一面, 同时适度炎症对心肌损伤后的修复又是必要的^[1]。本文综述了炎症在心肌梗死后损伤与修复中的作用, 以期为中心肌梗死后修复提供新的策略。

1 单核/巨噬细胞在心肌梗死后损伤与修复中的作用

研究表明, 心肌梗死后血中单核细胞水平升高程度与预后明显相关^[2]。心肌梗死后招募单核/巨

噬细胞分 2 个时相: 3 d 内在单核细胞趋化蛋白 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 作用下募集 Ly6C^{Hi} 单核细胞和 M1 巨噬细胞, 也就是传统意义上的单核/巨噬细胞 (循环中的单核/巨噬细胞); 3 ~ 7 d 后进入第 2 个时相, 该时相募集的单核/巨噬细胞 (Ly6C^{Lo} 和 M2) 大部分常驻在心肌组织。心肌梗死后第一阶段招募 Ly6C^{Hi} 单核细胞, 需依赖 CC 类趋化因子受体 2 (CC chemokine receptor 2, CCR2)。第二阶段招募 Ly6C^{Lo} 单核细胞, 需依赖 CX3C 类趋化因子受体 1 (CX3C chemokine receptor 1, CX3CR1)。Ly6C^{Hi} 和 Ly6C^{Lo} 单核细胞表型类似于

收稿日期: 2017-06-28; 修回日期: 2017-08-21

基金项目: 重大新药创新科技重大专项 (2012ZX09102201-106); 国家自然科学基金 (81373994, 81503049, 81573633, 81173575)

通信作者: 王文, E-mail: 2678516356@qq.com

M1 和 M2 巨噬细胞,但 Ly6C^{hi} 单核细胞可分化成 M1 和 M2 巨噬细胞。研究表明 M2 巨噬细胞可能有助于心脏损伤后抗炎、血管新生、肌成纤维细胞激活^[3]。M1/M2 比例的变化,可能提示促炎与抗炎、损伤与修复的动态平衡^[3]。

Ly6C^{hi} 单核细胞招募至炎症处产生高水平的促炎因子,如白细胞介素-1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),因此 Ly6C^{hi} 单核细胞被命名为炎性单核细胞。Ly6C^{hi} 单核细胞可转变为炎性巨噬细胞,分泌大量的基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs)、组织蛋白酶等,加重组织损伤。随后, Ly6C^{lo} 单核细胞转变的巨噬细胞、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、转化生长因子 (transforming growth factor- β , TGF- β) 共同作用促进心肌纤维化、胶原蛋白沉积、血管新生等,进而促进伤口愈合。

血液中 Ly6C^{hi} 单核细胞一旦进入心肌组织可呈现出许多 Ly6C^{lo} 单核细胞的特征并在发生转变后进入淋巴系统。经典的单核细胞 (人类 CD14⁺ CD16⁻, 小鼠 Ly6C^{hi} CCR2⁺ CD62L⁺ CX3CR1^{Mid}) 募集到损伤处可分化成炎性巨噬细胞,非经典单核细胞 (人类 CD14⁺ CD16⁺, 小鼠 Ly6C^{lo} CCR2⁻ CD62L⁻ CX3CR1^{hi}) 在血管腔内“巡逻”,以清除损伤的内皮细胞^[4]。

单核细胞在骨髓里产生后依赖 CCR2 进入血液^[5]。小鼠冠状动脉结扎后 24 h 内,招募至心脏的单核细胞大约一半来源于脾库^[4]。研究显示脾脏被膜下的红髓是 Ly6C^{hi} 单核细胞的主要来源, β -受体阻滞剂倍他乐克可抑制单核细胞从脾库释放,从而抗心肌炎症^[4]。一个有趣的实验结果是脾切除后心肌梗死后新生鼠心脏未见疤痕,可见心肌梗死后,单核细胞离开脾红髓还依赖于血管紧张素 II 受体^[6],血管紧张素促进 Ly6C^{hi} CCR2⁺ 单核细胞从脾脏进入循环系统。

卵黄囊和胎儿巨噬细胞起先在固有层,出生后开始消退,取而代之的是血液单核细胞,这个过程取决于 CCR2 和共生的肠道微生物群。几乎所有的心脏巨噬细胞出生时是 CX3CR1⁺ 和主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) II 表型,随着年龄增长, MHC II 表型增加,而 CX3CR1 减少。胚胎形成期卵黄囊衍生的巨噬细胞具有特征性 CX3CR1^{hi} F4/80^{hi} CD11b^{lo} 表型,最近研究表明许多组织巨噬细胞来源于卵黄囊的祖细胞而非单核细胞^[7]。

胚胎来源的心肌巨噬细胞可促进血管再生和损伤愈合^[8]。研究表明有益的巨噬细胞起源于胚胎心脏,而有害的巨噬细胞起源于骨髓,可通过它们表面是否表达 CCR2 加以区分。CCR2⁻ 巨噬细胞主要是胚胎源性巨噬细胞 (卵黄囊型巨噬细胞),这些巨噬细胞多数不依赖于血液单核细胞而独立存在。CCR2⁺ 巨噬细胞则来源于骨髓^[8]。CCR2⁺ 巨噬细胞能产生多种核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide binding oligomerization domain like receptor protein 3, NLRP3) 炎性小体,这些巨噬细胞是生成 IL-1 β 所必需的。新生心脏 CCR2⁺ 巨噬细胞起心脏修复作用,而成年心脏 CCR2⁺ 巨噬细胞仅起炎症作用。这些结论有助于解释针对 CCR2⁺ 巨噬细胞的靶向治疗为什么会对心肌缺血损伤有益处^[9]。

发生炎症时,经典的单核细胞分化成巨噬细胞,这些单核细胞衍生的巨噬细胞与组织驻留性巨噬细胞不同,驻留性巨噬细胞为胚胎衍生,并通过局部增殖作用来维持^[9]。也有研究报道,巨噬细胞是新生小鼠心肌梗死后心肌修复所必需,与成年小鼠心脏损伤相比,新生小鼠的炎症应答更少^[10]。缺失巨噬细胞的小鼠被证实心肌梗死后心肌愈合能力较差^[3]。

2 炎症介质在心肌梗死后损伤与修复中的作用

根据在炎症反应中的作用,炎症因子可分为促炎因子和抗炎因子。促炎因子有 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 等,抗炎因子有 IL-4、IL-10、IL-13、TGF- β 等。IL-1 β 和 TNF- α 能促进内皮细胞表达细胞间黏附分子 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、ICAM-2、血管细胞黏附分子 (vascular cell adhesion molecule, VCAM-1)、选择素 P 和选择素 E^[11],激活白细胞整合素,最终导致炎症细胞渗出至梗死心肌。

Ly6C^{hi} 单核细胞来源的巨噬细胞表达 IL-1 β 和 TNF- α 。M1 巨噬细胞表达诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-6、IL-12、IL-15、IL-18、TNF- α 、CCL2,而 M2 巨噬细胞表达精氨酸酶 1、抗炎细胞因子 IL-10 和 VEGF。

心肌梗死后,左心室形态和功能取决于基质降解和基质保留信号之间的平衡。IL-1 β 和 MCP-1 等促炎介质激活 MMPs,过度降解基质以减少心肌张力,导致左心室扩张和收缩功能不全。相反,基质

保留反应过度激活,可能与 TGF- β 信号通路增强有关,最终促进心肌纤维化,导致舒张功能不全^[1]。

尽管心肌梗死后 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等促炎因子表达上调,但是这些细胞因子在心脏损伤和修复中的多效性妨碍了对它们在心肌梗死损伤和修复中的作用研究。例如 TNF- α 既可促进炎症损伤也可抑制心肌细胞凋亡,通过 TNF 受体 1 和 2 介导的不同效应也可能调节心肌梗死后重塑。动脉内的 TNF- α 可促进急性局部血管炎症,以及与受损有关的人组织型纤维溶酶激活剂 (human tissue type plasminogen activator, t-PA) 的释放持续大幅增加,因此它对血管舒缩既有不良影响,又对纤溶酶影响内皮功能有益处^[12]。又如 IL-1 β 能促进炎症但可延迟肌成纤维细胞活化^[1]。

TNF- α 是由单核/巨噬细胞、星形胶质细胞、小胶质细胞等产生的具有多效作用的促炎因子,对心脏的作用复杂,作用于心肌梗死早期,使梗死面积扩大。心肌缺血后早期释放的 TNF- α 可诱导浸润到缺血心肌区的单核细胞产生 IL-6。敲除 TNF-R1/TNF-R2 受体的大鼠结扎左侧冠状动脉后,可出现梗死面积扩大,心肌细胞凋亡增加,说明 TNF- α 同时也诱发保护心肌的细胞因子产生^[13]。TNF- α 的过度表达可引起心肌重构,其机制是通过影响 MMPs 及其抑制物的比例,改变心肌胶原纤维的含量,最终导致心室重塑。心肌梗死后早期大量表达也可能与心肌梗死后室性心律失常发生有关。小鼠动脉硬化实验结果表明, TNF 基因敲除的 ApoE -/- 小鼠斑块形成显著降低^[14], 然而 TNF- α 基因表达的 ApoE -/- 小鼠斑块却增多^[15]。

Padfield^[16] 研究表明 TNF- α 对急性心肌梗死患者内皮和血小板的作用机制目前尚不清楚,但 TNF- α 可能是一个很好的临床生物标志物,针对 TNF- α 的急性心肌梗死的预防和治疗可能会有效。研究表明 TNF- α 拮抗剂依那西普虽有抗炎作用,但可能增强血小板聚集,不应被视为一个治疗急性心肌梗死的有前途药物^[17]。TNF- α 拮抗剂在急性心肌梗死炎症早期使用可预防急性心肌梗死合并的室上性和室性心律失常,基于依那西普的副作用得出 TNF- α 拮抗剂是没前途的结论为时过早,尚需继续研究^[18]。

IL-1 α 和 IL-1 β 都是促炎因子,可抑制内皮细胞增殖,诱导内皮细胞表达黏附分子,引起单核细胞和淋巴细胞聚集、浸润并牢固黏附于内皮,同时也刺激内皮细胞产生促凝活性物质以促进血栓形成,在动脉粥样硬化形成过程中起重要作用。IL-1 可刺激 B 淋巴细胞增殖和分化,促进 T 淋巴细胞增殖,下调

抗血栓蛋白 c/蛋白 S,引起内皮细胞合成 IL-6、IL-8^[11]。IL-1 β 能促进中性粒细胞释放,引起嗜碱性粒细胞和肥大细胞脱颗粒,诱导单核细胞趋化浸润到炎症局部。还可引起心肌细胞凋亡,参与梗死区心肌的损伤。白细胞介素 1 受体相关激酶 3 (interleukin 1 receptor associated kinase 3, IRAK-3) 抑制巨噬细胞源性炎症和成纤维细胞介导的细胞外基质降解^[1]。

IL-6 是一个多功能细胞因子,是炎症的主要参与者。对于急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患者来说, IL-6 与内皮功能障碍相关,高浓度的 IL-6 和 C 反应蛋白 (C reactive protein, CRP) 与不良结果以及心肌损伤程度相关。IL-6 参与缺血/再灌注损伤,也有助于细胞黏附分子 (cell adhesion molecules, CAMs) 和血管性血友病因子 (von Willebrand factor, vWF) 表达增强^[19]。

IL-6 的主要生物学作用包括:(1)趋化、活化中性粒细胞和单核细胞;(2)促进血管内皮细胞表达黏附分子和其他炎症介质,增强局部的炎症反应;(3)促进血管内皮细胞释放凝血因子,启动凝血过程;(4)诱导肝细胞合成纤维蛋白原、CRP 等急性期蛋白,是肝释放急性期蛋白的最强刺激因子;(5)干扰脂质代谢和介导细胞凋亡;(6)直接促进骨髓造血,增加血小板数目和活性;(7)可刺激基质降解酶的合成,侵蚀斑块内的基质,从而导致不稳定斑块破裂^[11]。

IL-6 既有促炎作用也有抗炎作用。IL-6 有两条信号通路:(1)经典的信号通路:IL-6 与 IL-6R 结合,继而激活糖蛋白 130 (glycoprotein 130, gp130);(2)跨信号通路 (trans-signaling): IL-6 通过 IL-6s/IL-6R 异质二聚体轴起作用^[20]。现有的研究表明经典的信号通路有益于再生和抗细菌作用,而跨信号通路发挥有害的作用。抗 IL-6 受体的抗体治疗可减轻非再灌注小鼠心肌梗死模型不良重塑^[1], IL-6 下调可促进梗死愈合^[1]。

小的趋化因子是一个大家族 (8 ~ 14 ku),可调节免疫功能和炎症反应。根据 N 端半胱氨酸残基区域不同,分为 4 个亚家族 (CC, CXC, CX3C, XC),大多数趋化因子属于 CC 和 CXC 亚家族。CXC 趋化因子介导中性粒细胞聚集,CC 趋化因子是有效的单核细胞引诱物,不同 CC 亚群介导不同单核细胞亚群聚集,例如 CCR2/MCP-1 聚集促炎单核细胞。趋化因子也招募抑制性或修复性单核细胞亚群。趋化因子在纤维化、血管新生和血管细胞的增殖和凋亡方面也发挥作用,但他们的主要作用是吸引白细

胞。心肌梗死后 CC 和 CXC 趋化因子表达增加^[1]。CCR2^{-/-}小鼠血液单核细胞减少、单核细胞仍保留在骨髓中,招募至受损心肌处的 Ly6C^{hi}单核细胞显著减少^[21]。siRNA 沉默 CCR2 (SiCCR2) 可阻止单核细胞聚集,减少心肌梗死后梗死面积^[22]。

巨噬细胞移动抑制因子 (macrophage migration inhibition factor, MIF) 是一种体内广泛存在的、具有炎性趋化因子、神经内分泌激素及酶等多种生物活性的蛋白。近年研究发现, MIF 与心肌缺血关系密切。MIF 既能激活炎症网络诱发并加重心肌损伤,也能调节代谢及氧化还原反应启动心肌保护。作为一种促炎因子,在急性心肌缺血时 MIF 通过介导炎症反应发挥致病作用。MIF 参与心肌缺血的发生、发展,具有介导炎症反应、诱发和加重心肌损伤以及改善心肌能量代谢、保护心肌的双重作用。这种双重作用可能与心肌缺血过程中不同来源的 MIF 有关。MIF 可能成为心肌缺血的新型生物标志物和治疗靶点^[2]。

高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein B1, HMGB1) 可通过 Toll 样受体 (Toll like receptors, TLRs) 和晚期糖基化终末产物受体 ((receptor for advanced glycation end products, RAGE) 介导心肌缺血后炎症损伤。小分子量透明质酸和纤维连接蛋白片段可激活 TLRs, 作为促炎信号的重要启动因素。固有免疫系统通过 TLRs 识别危险信号, 其中 TLR2 和 TLR4 在心肌梗死后的炎症反应中起重要介导作用。

3 心肌梗死与抗炎治疗

70 多年前, 研究人员发现梗死心脏存在白细胞浸润, 这些白细胞可扩大缺血损伤^[1]。20 世纪 80 ~ 90 年代研究表明在心肌梗死再灌注阶段, 针对白细胞活化、黏附和渗出的靶向分子 (如整合素、选择素等) 治疗可显著减小梗死面积, 减轻心肌缺血损伤^[1]。目前, 炎症已被认为是心血管疾病发生、发展的一个关键因素, 许多动物实验证明抗炎药能有效减轻心肌损伤, 临床试验也在测试抗炎药物治疗是否可减少心血管事件^[23], 包括临床试验 cox-2 抑制剂 (coxibs)、抗 TNF- α 等治疗^[24]。CANTOS 研究 (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study) 评估了一种针对 IL-1 β 的人类单克隆抗体 (canakinumab) 是否能降低复发性心肌梗死、中风和心血管事件死亡率^[24]。CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial) 研究评估了低剂量氨甲喋呤 (10 ~ 25 mg/周) 是否能降低心血管疾病风

险^[23]。ENTRACTE 是正在进行的第 3 个评估 IL-6 受体拮抗剂 Tocilizumab 和 Etanercept 对心血管事件发生率是否有影响的试验 (4 期试验)^[25]。

使用合成的丙咪胍 (guanylylhydrazone)、塞马莫德 (semapimod) 可降低心肌梗死后大鼠心肌 TNF- α 水平, 然而, 这种治疗可导致心功能变差、死亡率增加。研究表明 IL-1 受体拮抗剂安全可行, 治疗 ST 段抬高型心肌梗死 (ST elevation myocardial infarction, STEMI) 患者前景乐观^[1]。

CCR2 抑制剂是否能阻断骨髓的巨噬细胞进入心脏? Frangogiannis 等^[9]发现, 使用 CCR2 抑制剂后来自骨髓的巨噬细胞并没有进入心脏, 起源于胚胎心脏的巨噬细胞仍继续存在。这些受损成年心脏炎症减轻, 氧化损伤减轻, 还出现了血管新生。通过阻断 CCR2 信号, 能够使定居巨噬细胞保持在梗死心肌周围, 并促进心肌修复。有趣的是, 促炎性巨噬细胞 (几乎一半的 Ly6⁺ 巨噬细胞和 MHCII^{hi}CD11c^{hi} CCR2^{hi} 巨噬细胞) 特异性表达 CCR2。CCR2 抑制剂阻断了单核细胞的招募, 降低 MCP-1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 表达, 从而减轻炎症, 提高冠状动脉系的血管新生。这些结果可解释基于 CCR2 轴的治疗策略为什么会预防心血管疾病。SiCCR2 治疗主要是针对脾库来源的单核细胞, 与传统的抗炎治疗例如类固醇、环氧酶 (cyclooxygenase-2, COX-2) 抑制剂和氨甲喋呤相比, CCR2 沉默更具有细胞特异性, 可避免一些副作用, 如类固醇治疗心肌梗死会招致水钠潴留以及尿糖等。氨甲喋呤抑制免疫, 特异性不强, 副作用大^[22]。

急性心肌梗死后, M1 巨噬细胞未能过渡到 M2 巨噬细胞, 可能引起 M1 巨噬细胞调控延期, 继而影响心肌梗死后结果^[3,5]。因此, 调节促炎巨噬细胞向抗炎巨噬细胞转变可作为一种新的治疗方法。凋亡细胞吞噬作用发生时, 随着时间的推移, 炎性巨噬细胞通过细胞表面配体磷脂酰丝氨酸 (phosphatidyl serine, PS) 识别可调节其表型成为抗炎巨噬细胞。事实上, 体内静脉注射 PS 脂质体进入心肌梗死大鼠显示, 吞噬 PS 脂质体的心脏巨噬细胞 M1 标志物、TNF- α 、CD86 表达减少, M2 标志物、CD206 和 TGF- β 、IL-10 表达增加, 表明巨噬细胞极性转变^[26]。经 PS 脂质体治疗的心脏血管新生增加、梗死面积减少、心脏功能改善^[4,26]。除调脂作用外, 他汀类药物还具有抗炎、改善内皮功能、抑制血小板聚集的多效性, 因此, 所有无禁忌证的 STEMI 患者入院后应尽早开始他汀类药物, 且无需考虑胆固醇水平^[26]。

目前, 关于心肌梗死后再生修复的研究越来越

关注心肌梗死后的炎症反应。大量实验已经证实,心肌梗死后强烈的炎症反应是造成心肌组织继发性损伤的因素之一。因此,通过药物等外界手段抑制心肌梗死后的炎症反应,减轻心脏损伤,保护心肌组织,可能会为心肌梗死后再修复提供新的策略。

【参考文献】

[1] Frangiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2014, 11(5): 255-265. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.28.

[2] 邓湘宁, 王新宇, 高炜. 巨噬细胞移动抑制因子在心肌缺血中的双重作用[J]. *国际心血管病杂志*, 2016, 43(2): 68-71. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6583.2016.02.002.

Deng XN, Wang XY, Gao W. Dual roles of macrophage migration inhibitory factor in myocardial ischemia[J]. *Inter J Cardiovasc Dis*, 2016, 43(2): 68-71. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6583.2016.02.002.

[3] Nahrendorf M, Swirski FK, Aikawa E, et al. The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions[J]. *J Exp Med*, 2007, 204(12): 3037-3047. DOI: 10.1084/jem.20070885.

[4] Sager HB, Nahrendorf M. Inflammation: a trigger for acute coronary syndrome[J]. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 60(3): 185-193.

[5] Tsou CL, Peters W, Si Y, et al. Critical roles for CCR2 and MCP-3 in monocyte mobilization from bone marrow and recruitment to inflammatory sites[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(4): 902-909. DOI: 10.1172/jci29919.

[6] Leuschner F, Panizzi P, Chico-Calero I, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents the release of monocytes from their splenic reservoir in mice with myocardial infarction[J]. *Circ Res*, 2010, 107(11): 1364-1373. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.227454.

[7] Wynn TA, Chawla A, Pollard JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease[J]. *Nature*, 2013, 496(7446): 445-455. DOI: 10.1038/nature12034.

[8] Lavine KJ, Epelman S, Uchida K, et al. Distinct macrophage lineages contribute to disparate patterns of cardiac recovery and remodeling in the neonatal and adult heart[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(45): 16029-16034. DOI: 10.1073/pnas.1406508111.

[9] Frangiannis NG, Dewald O, Xia Y, et al. Critical role of monocyte chemoattractant protein-1/CC chemokine ligand 2 in the pathogenesis of ischemic cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2007, 115(5): 584-592. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.646091.

[10] Aurora AB, Porrello ER, Tan W, et al. Macrophages are required for neonatal heart regeneration[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(3): 1382-1392. DOI: 10.1172/JCI72181.

[11] 汪军, 孙莉莉, 李斌. 心肌缺血相关炎症因子的研究进展[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2014(3): 232-236. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2014.00055.

Wang J, Sun LL, Li B. Inflammatory factors related to myocardial ischemia: research progress[J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2014(3): 232-236. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2014.00055.

[12] Chia S, Qadan M, Newton R, et al. Intra-arterial tumor necrosis factor-alpha impairs endothelium-dependent vasodilatation and

stimulates local tissue plasminogen activator release in humans[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(4): 695-701. DOI: 10.1161/01.atv.0000065195.22904.fa.

[13] Deng X, Chen J, Li H, et al. Cardioprotective effects of timosaponin B II from *Anemarrhena asphodeloides* Bge on isoproterenol-induced myocardial infarction in rats[J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 240: 22-28. DOI: 10.1016/j.cbi.2015.08.001.

[14] Ohta H, Wada H, Niwa T, et al. Disruption of tumor necrosis factor-alpha gene diminishes the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice[J]. *Atherosclerosis*, 2005, 180(1): 11-17. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.11.016.

[15] Schreyer SA, Peschon JJ, LeBoeuf RC. Accelerated atherosclerosis in mice lacking tumor necrosis factor receptor p55[J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(42): 26174-26178.

[16] Padfield GJ. Tumor necrosis factor-alpha is a foe for patients with acute myocardial infarction[J]. *Heart*, 2014, 100(2): 180-181. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304199.

[17] Padfield GJ, Din JN, Koushiappi E, et al. Cardiovascular effects of tumor necrosis factor alpha antagonism in patients with acute myocardial infarction: a first in human study[J]. *Heart*, 2013, 99(18): 1330-1335. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-303648.

[18] Padfield GJ. Tumor necrosis factor-alpha antagonism: a potential therapeutic target for prevention of arrhythmogenesis in the setting of acute myocardial infarction? [J]. *Heart*, 2014, 100(3): 264. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304494.

[19] Holte E, Kleveland O, Ueland T, et al. Effect of interleukin-6 inhibition on coronary microvascular and endothelial function in myocardial infarction[J]. *Heart*, 2017, 103(19): 1521-1527. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-310875.

[20] Morieri ML, Passaro A, Zuliani G. Interleukin-6 "trans-signaling" and ischemic vascular disease: the important role of soluble gp130[J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 1396398. DOI: 10.1155/2017/1396398.

[21] Jia T, Pamer EG. Immunology. Dispensable but not irrelevant[J]. *Science*, 2009, 325(5940): 549-550. DOI: 10.1126/science.1178329.

[22] Leuschner F, Dutta P, Gorbatov R, et al. Therapeutic siRNA silencing in inflammatory monocytes in mice[J]. *Nat Biotechnol*, 2011, 29(11): 1005-1010. DOI: 10.1038/nbt.1989.

[23] De Caterina R, D'Ugo E, Libby P. Inflammation and thrombosis - testing the hypothesis with anti-inflammatory drug trials[J]. *Thromb Haemost*, 2016, 116(6): 1012-1021. DOI: 10.1160/th16-03-0246.

[24] Ridker PM, Lüscher TF. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(27): 1782-1791. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu203.

[25] Harel-Adar T, Ben Mordechai T, Amsalem Y, et al. Modulation of cardiac macrophages by phosphatidylserine-presenting liposomes improves infarct repair[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(5): 1827-1832. DOI: 10.1073/pnas.1015623108.

[26] 中华医学会心血管病学分会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(5): 675-690. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2015.05.003.

Chinese Society of Cardiology. Guideline for diagnosis and treatment of patients with ST-elevation myocardial infarction[J]. *Chin J Cardiol*, 2015, 43(5): 675-690. DOI: 10.3760/cm.a.j.issn.0253-3758.2015.05.003.

(编辑: 王彩霞)