

· 心力衰竭专题研究 ·

基于正邪理论探讨巨噬细胞胞葬在心力衰竭中的调控机制

扫描二维码
查看更多

李琳莉, 刘富林, 施敏, 夏旭婷, 葛俊, 毛彩薇

作者单位: 410208湖南省长沙市, 湖南中医药大学中医学院

通信作者: 刘富林, E-mail: 616217372@qq.com

【摘要】 胞葬作为一种新型程序性凋亡细胞清除方式, 指巨噬细胞将凋亡细胞吞噬、降解以防止细胞内自身抗原引起的继发性坏死的过程, 是机体生理过程中一种关键的稳态机制, 在心力衰竭中起着关键作用。本文分析了中医正邪理论, 阐释心力衰竭乃本虚标实之证, 正虚邪实构成其关键病机。并进一步探讨正邪理论在心力衰竭发生发展中的作用机制, 指出巨噬细胞胞葬乃“气”的微观表现, 可能具有祛病维稳之功效。基于此, 本文提出以正邪理论为指导, 通过扶正祛邪之法选方遣药, 从而调控巨噬细胞胞葬, 这可为心力衰竭的临床防治提供新的思路。

【关键词】 心力衰竭; 正邪相争; 巨噬细胞; 胞葬

【中图分类号】 R 541.6 **【文献标识码】** A **DOI:** 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.122

Regulatory Mechanism of Macrophage Phagocytosis in Heart Failure Based on Theory of Healthy Qi and Pathogenic

LI Linli, LIU Fulin, SHI Min, XIA Xuting, GE Jun, MAO Caiwei

School of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Corresponding author: LIU Fulin, E-mail: 616217372@qq.com

【Abstract】 Efferocytosis was a novel programmed cell death clearance method, where macrophages phagocytize and degrade apoptotic cells to prevent secondary necrosis caused by intracellular autoantigens. It is a key homeostatic mechanism in the physiological processes of the body and plays a crucial role in heart failure. This article analyzes the traditional Chinese medicine theory of healthy Qi and pathogenic, elucidates that the heart failure is a syndrome of root deficiency and branch excess, and the key pathogenesis is composed of healthy Qi deficiency and pathogenic excess, and further explores the mechanism of theory of healthy Qi and pathogenic in the occurrence and development of heart failure, points out that macrophage efferocytosis is a microcosmic manifestation of "Qi", and may have the effect of removing disease and maintaining stability. Based on this, this article proposes using the theory of healthy Qi and pathogenic as a guide, selecting appropriate treatments through the method of healthy Qi and eliminate pathogenic, in order to regulate macrophage efferocytosis, and this can provide new ideas for the clinical prevention and treatment of heart failure.

【Key words】 Heart failure; Struggle between vital Qi and pathogen; Macrophages; Efferocytosis

心力衰竭是多种心血管疾病发展的终末期, 是一种由于心脏结构和功能异常改变导致的射血功能受损或心室充盈状态^[1], 近年来, 心力衰竭发病率逐渐上升, 这与高血压、心肌梗死、缺血性心脏病等有关^[2]。中医认为, 心力衰竭基本病机为正虚邪实, 与气血阴阳虚衰、脏腑功能失调, 导致痰饮血瘀等病邪壅塞于心有关^[3-4]。胞葬是维持细胞内环境稳态的自我保护机制, 巨噬细胞可通过胞葬作用清除凋亡细胞, 进而维持机体稳态, 但巨噬细胞胞葬功能的缺陷是不利于维持心脏正常功能^[5]。本文以正邪理论为切入点, 探讨中医对心力衰竭的认识, 结合巨噬细胞胞葬从中、西医两个维度阐述心力衰竭的病因病机, 并总结中药通过调控巨噬细胞胞葬防治心力衰竭的方法, 以期为中心力衰竭的治疗提供新的思路 and 参考。

1 正邪理论

1.1 正邪理论溯源

正邪理论肇端于《黄帝内经》, 是中医学特有的概念和理论基础之一。正邪主要指正气和邪气, 正气又称真气, 邪气是正气的对立面, 二者既对立又统一。《侣山堂类辨》云: “有正气, 必有邪淫, 此天地自然之理也。”正气指抗邪能力、防御能力、自我调节能力等生理功能^[6]。邪气泛指六淫、疫毒疔气及内伤七情等致病因素^[7]。正邪相互斗争, 若机体正气充足, 则对邪气的防御力和抵抗能力较强, “正足邪自去”, 机体阴阳平衡不易发病; 若机体正气弱, 则正邪交争、邪盛正衰, 阴阳失衡易发病, 即“邪之所凑, 其气必虚”^[8]。

1.2 正邪理论与心力衰竭

中医学中无心力衰竭病名, 其归属于“心胀”“心水”“心咳”等范畴, 相关症状及病机最早记载于《黄帝内

经》中^[9]。许多医家认为,心力衰竭属于本虚标实之证,本虚为正气虚,标实则邪气实,基本病机可概括为“正虚邪实”^[10-11]。正邪相争贯穿疾病始终,正气不足是致病的内因,邪气强盛是发病的重要条件,疾病的发生是正邪相争的过程,若正能胜邪则不发病或虽发病但趋于康复,若正虚邪胜则无力抵抗邪气侵袭心脏而发病或疾病趋向恶化。故心力衰竭的发病是机体正亏邪侵的结果。

心力衰竭的正虚主要以气血两虚为基础,伴阴血不足,其发病以心为主,同时与多脏腑精气虚衰、功能失调有关。心居上焦,乃五脏六腑之大主,是营运气血的动力器官,心脏搏动源于心气的推动,心气虚衰则鼓动无力,心脉瘀阻。肾居下焦,肾阳上温心阳,肾阴上济心阴而制心火,肾可调节心功能;肾气虚衰,元阳不振,可导致心气更虚。百脉皆朝于肺,肺虚不能主气,则不能助心行血。脾主统血,若脾气虚弱,则气血生化乏源,宗气生成不足,心气益虚。肝主藏血,可调节心脉,若肝血亏耗、血不养心,则易致心悸怔忡^[12]。心脏的正常搏动依赖心气的推动,若各种因素导致正虚则无力推动血液运行。陈可冀院士认为心力衰竭的发生以气虚为主,常兼阳虚、阴虚及瘀血、痰浊、水饮等^[13]。卫气虚弱、开阖失度、腠理疏松致外来之邪乘虚而入,正虚无力行血,血液滞涩成瘀,气机不畅,津液不得输布,进而结痰湿水饮停滞于心,发为心力衰竭。由此可见,心力衰竭乃本虚标实的结果。人体正气不足时,其调控作用减弱,无法抵御炎症因子等邪气侵袭心脏,导致痰湿、水饮、瘀血等病理产物相搏结,郁而发病^[12]。而邪气又能促进病理产物不断形成,变成新的致病因素并消耗正气,正邪交杂可进一步加快心力衰竭的进展。

2 心力衰竭中巨噬细胞胞葬作用

2.1 “释”说巨噬细胞胞葬

胞葬来自拉丁语*efferre*,指巨噬细胞将凋亡、受损或衰老的细胞吞噬、降解、清除的过程。胞葬是巨噬细胞和凋亡细胞之间相互协调的生理过程,主要包括招募、识别、吞噬三个阶段^[14]。胞葬的信号系统主要由“find me”“do not eat me”及“eat me”构成^[15-16]。

巨噬细胞胞葬有助于防护凋亡细胞的相邻细胞被凋亡细胞内部有毒的酶、氧化剂以及胱蛋白酶等成分损伤,巨噬细胞胞葬产生的血管内皮生长因子可促进机体对凋亡细胞进行更新;此外,巨噬细胞胞葬亦能激活细胞内部的下游信号传递路径,从而达到减轻炎症、降低蛋白酶活性和促进细胞生长等多重益处^[17]。若巨噬细胞胞葬过程中存在缺陷,则病灶内的凋亡细胞会发生聚集,病变扩大形成“胞葬逃逸”。一旦这些凋亡细胞没有得到及时的“埋葬”,就会“爆发”并对机体造成损伤,致使机体产生炎症反应,从而诱发各种疾病^[18-20]。

2.2 心力衰竭与巨噬细胞胞葬

在心力衰竭的发展过程中,存在心肌细胞凋亡现象,心肌中的巨噬细胞通过有效识别、捕获并降解这些凋亡心肌细胞而发挥消退炎症和修复组织效应,但若胞葬过程紊乱则会导致心肌中的凋亡细胞异常堆积,进而促进心力衰竭进

展,说明巨噬细胞胞葬过程在心脏健康和疾病中具有双重影响^[21]。

心力衰竭的心肌细胞凋亡可分为诱导期、效应期、降解期三个阶段^[22]。在心力衰竭发展过程中,低氧、细菌毒素、氧自由基、细胞因子、血管紧张素Ⅱ、去甲肾上腺素、病毒、生长因子等均可诱导并触发细胞凋亡,从而进入效应期,触发影响细胞核内与凋亡相关的基因**bcl-2**、**P53**、**ras**、**c-myc**、**c-fas**等的表达,进而启动Caspase酶和DNA酶,活化的始动Caspase进一步活化效应Caspase,促进去氧核糖核酸酶游离并进入细胞核内以降解DNA,从而引起心肌细胞凋亡^[23]。在此过程中,Caspase家族酶的激活起着核心作用,标志着心肌细胞凋亡的不可逆转点,并最终导致细胞的系统性降解,而凋亡细胞的清除障碍与心血管系统疾病、免疫系统异常应答等密切相关^[24]。

综上,巨噬细胞胞葬功能缺陷导致的凋亡及坏死细胞清除障碍是推动心力衰竭进展的关键因素,而通过深入了解心力衰竭与巨噬细胞胞葬之间的运行机制,有望开发出更有效的干预措施,以减缓或逆转心力衰竭的进程。

3 正邪理论与巨噬细胞胞葬

3.1 从正邪理论探讨巨噬细胞胞葬机制

巨噬细胞胞葬作用乃正邪相互关系的微观体现^[25]。自古以来医家认为,正邪理论贯穿疾病始终。正气虚弱是疾病发生的内因,邪气亢盛是疾病发展的前提条件。古今医家研究总结了正气的几个主要作用^[26]:(1)抵抗外邪:正气充盈可抗邪防病或感邪后驱邪外出,以保护机体免受外界侵害;(2)维持生理功能:正气可维持人体各种生理功能的正常运作,以适应内外环境的变化,保持“阴平阳秘”的健康状态;(3)促进自我康复:病后机体虚弱时,正气可促进机体恢复和创口的愈合,正气的强弱直接影响机体恢复的速度和质量。因此,疾病发生的根本原因取决于正邪斗争的胜负。正气充足时,机体能抵御外邪侵袭,避免机体受到邪气的侵害,即正胜邪退;若正虚抗邪无力,或正虚邪由内生,则导致机体阴阳失衡、脏腑功能紊乱,进而发生疾病。

而巨噬细胞胞葬也具有和正气相似的功能:(1)防邪侵袭:巨噬细胞胞葬可清除凋亡细胞并防止其产生炎症细胞,从而保护周围组织免受病理性损伤,这与正气驱邪外出、避免机体受病邪侵袭的功能相似;(2)维持生理功能:通过清除凋亡细胞,巨噬细胞胞葬有助于维持内环境稳态,促进组织再生和修复;(3)自我康复:通过清除凋亡细胞,巨噬细胞胞葬可以减轻炎症反应,促进创口愈合,从而加速机体的康复过程^[5]。

综上,正常的巨噬细胞胞葬作用可将凋亡、死亡、受损或衰老的细胞吞噬、降解、清除,保护周围组织免受病理产物损伤,发挥抗炎和促进细胞生长等作用,这与中医概念中的正气具有祛邪维稳之功相似。

3.2 心力衰竭中正邪关系与巨噬细胞胞葬

心力衰竭发病以正虚邪实为基本病机。正气充足,巨噬细胞胞葬功能正常则不易发病;正虚邪实,胞葬逃逸,凋亡细胞不能被及时清除,有害的病理产物堆积体内成为邪气,邪气

又加重正虚,进一步加速心力衰竭的发生和发展^[21, 27]。

3.2.1 正气充足,巨噬细胞胞葬功能正常

《素问·刺法论》言:“正气存内,邪不可干”,正气充足、脏腑功能正常时不易发生心力衰竭。此时机体中心肌细胞的凋亡水平正常,巨噬细胞也可发挥胞吞作用,清除凋亡细胞,从而减轻炎症反应,维持内环境稳定。因此,巨噬细胞胞葬功能正常可被视为“正气充足”的微观体现。巨噬细胞清除凋亡细胞的过程相当于正邪相争,若正盛邪退则不病。DICK等^[28]等对心肌梗死小鼠的研究发现,心脏中巨噬细胞耗竭会影响坏死心肌细胞的清除,增加坏死心肌细胞残留,进而导致心功能障碍,这种巨噬细胞的耗竭可被视为正气不足的表现。实验表明,Mertk是巨噬细胞胞葬作用的关键受体,其能够清除心肌梗死后凋亡的心肌细胞,促进炎症消退,提高心脏收缩功能,从而缓解心力衰竭的进展^[29]。炎症是心力衰竭的伴随症状,而巨噬细胞胞葬作用可以刺激抗炎细胞因子产生并抑制促炎细胞因子生成,促进炎症消退,这有利于缓解动脉粥样硬化性疾病向心力衰竭的进展^[30-31]。高效的巨噬细胞胞葬作用不仅能避免次生性细胞死亡以及凋亡细胞释放炎症递质和有害分子,还能通过多种巨噬细胞胞葬途径如LRP1、SR-B I和Mertk等发挥抗炎和防止细胞程序性死亡的信号来降低炎症反应^[32]。以上研究表明,正气充足,巨噬细胞胞葬功能正常在预防心力衰竭中发挥关键作用。如同邪气侵袭人体后,正气奋起抗邪,以维护机体自身的平衡与稳定。

3.2.2 正虚邪实,胞葬逃逸

劳逸失度和耗伤正气或内邪产生可导致正虚邪实,引发心力衰竭,此时若巨噬细胞胞葬作用受损,可造成胞葬逃逸,导致无法及时清除凋亡的心肌细胞,机体可能会受到凋亡细胞内毒素的损伤。内毒素的产生归属于“邪气”范畴,此种邪气会抑制细胞生长因子对凋亡细胞的更新和促进细胞生长等^[17],引起继发性局部组织坏死、自身免疫反应和后续炎症反应,形成心力衰竭病变持续进展和巨噬细胞胞葬功能受损的恶性循环。这种巨噬细胞胞葬功能失衡导致的心脏功能变化,归属于“邪盛正虚”范畴。随着心力衰竭的进展,患者体内氧自由基产生增加,氧化应激反应增强,使低密度脂蛋白通过氧化修饰形成氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)^[33], ox-LDL通过与凋亡细胞竞争吞噬受体(如清道夫受体B类1型)^[34]和桥梁分子(如乳脂球表皮生长因子8)^[35],进而影响巨噬细胞胞葬功能。此过程乃邪气亢盛,不断损耗正气,致使正气渐衰,无力抗邪,病情加重,趋向恶化。炎症伴随心力衰竭的发生和发展,炎症因子是痰浊、水饮、瘀血等病邪阻络的微观体现^[36]。在心力衰竭发展进程中,由于心气亏虚,无力推动气血津液运行输布,反而化生痰浊、水饮、瘀血停滞心脉,进一步成为致病因素,耗伤心气,损伤心脉,形成恶性循环^[37]。正如疾病缠绵,日久不愈,耗伤正气,导致病理产物堆积,机体正虚邪盛失去平衡。这种机制与巨噬细胞胞葬功能失衡导致炎症因子过度释放,损伤心肌细胞的病理过程极为相似。以上研究表明,正虚邪实时,心脏中胞葬逃逸会加

速心力衰竭的进展。

4 中医药通过调控巨噬细胞胞葬治疗心力衰竭

巨噬细胞胞葬作用的动态平衡能更好地调节机体功能,而胞葬逃逸与正气不足和邪气过盛相关。基于心力衰竭正虚邪实的基本病机,以扶正祛邪为法,调节巨噬细胞胞葬功能,使其趋于正常,可达到改善心功能、治疗心力衰竭的目的。

王建茹等^[38]通过网络药理学研究发现,牛膝、红花、半枝莲、木蝴蝶、白果、葛花等中药在调控巨噬细胞胞葬作用方面有较大潜力,其主要作用机制是通过调畅全身气机和调气血运行,达到扶正祛邪的功效。部分黄酮类化合物、生物碱和萜类化合物具有调控巨噬细胞胞葬的作用^[38]。黄芩苷能通过抑制RhoA/ROCK信号而上调抗炎细胞因子白介素10的表达,下调M1/M2巨噬细胞比值,进而改善巨噬细胞胞葬功能^[39]。人参具有大补元气的功效,其主要成分人参皂苷具有抗氧化、抗炎、舒张血管等药理作用^[40]。实验表明,人参皂苷Rg5可以通过消除SLC7A11对糖酵解的抑制作用,增强巨噬细胞胞葬功能,减轻凋亡细胞负担,改善组织损伤。此研究还发现,Rg5可通过减轻核因子 κ B p65的积累,降低其磷酸化来增强体外巨噬细胞的胞吞作用^[41]。动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是心力衰竭发生的重要危险因素,中药单体丹参有活血化瘀的功效,丹参酮IIA作为其主要脂溶性活性成分,可能通过增强巨噬细胞胞葬作用而减少脂质蓄积,提高损伤部位凋亡细胞的清除率,从而治疗AS,降低心力衰竭发生风险^[42]。近期研究发现,石榴皮乙醇提取物可能通过降低细胞氧化应激来防止巨噬细胞表面受体Mertk的裂解,从而提高晚期AS病变中巨噬细胞胞葬功能,减少斑块坏死^[43]。与中药单体相比,中药复方配伍得当,相得益彰。丁洁等^[44]研究发现,具有益气活血、扶正祛邪功效的中药复方冠心康可能通过调控SENPI在巨噬细胞中的表达,减轻ox-LDL诱导的对巨噬细胞胞葬作用的损伤;此外,冠心康还可通过MAPK信号通路降低白介素1 β 、白介素6和肿瘤坏死因子 α 等炎症因子水平并增强巨噬细胞胞葬功能^[45];或者通过促进肝组织巨噬细胞胞葬功能,改善AS发展进程^[46]。补肺益肾方由黄芪、人参、酒萸肉、枸杞子、淫羊藿等组成,具有补气养血、扶正祛邪的功效,研究发现,其可通过活化巨噬细胞过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 而上调巨噬细胞胞葬相关表面受体和桥梁分子的表达,增强巨噬细胞胞葬功能并抑制炎症反应和组织损伤^[47]。王曼曼^[48]研究显示,与西药相比,具有活血化瘀功效的血府逐瘀汤可以更好地改善ApoE^{-/-}小鼠血脂水平,并通过下调CD47、上调过氧化物酶体增殖物激活受体和核受体亚家族1组成员3表达水平而增强巨噬细胞胞葬作用,防治AS。除了运用中药治疗AS,延缓心力衰竭进展,还有学者运用中医外治法对此进行干预。张薇等^[49]观察穴位埋线法对心肌梗死大鼠巨噬细胞胞葬作用的影响,穴位选用内关穴和心俞穴,两穴合用具有补心养气、通脉止痛之效,结果显示,穴位治疗组大鼠心肌组织中Mertk受体表达水平高于模型组,且血清炎症指标明显低于模型组。

综上所述,中药提取物、中药单体、中药复方及中医外

治法可以通过提高巨噬细胞胞葬功能而减轻炎症、改善AS等,从而延缓心力衰竭的发生。巨噬细胞胞葬在心力衰竭中的调控机制及中医药干预机制见图1。

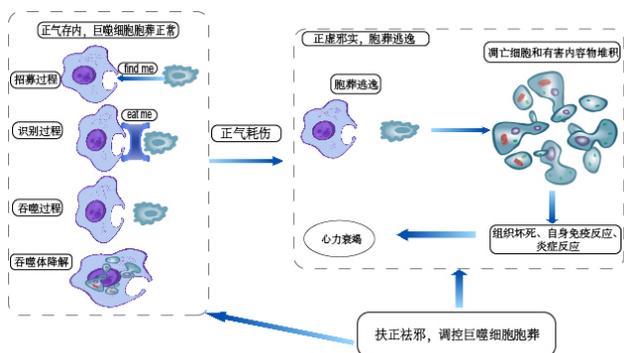


图1 巨噬细胞胞葬在心力衰竭中的调控及中医药干预机制

Figure 1 The regulation of macrophage phagocytosis in heart failure and the intervention mechanism of traditional Chinese medicine

5 小结

本文立足于正邪理论,概括了心力衰竭正虚邪实的病机,确定了扶正祛邪的治法,即通过调控巨噬细胞胞葬功能防治心力衰竭。近年来中医药通过调控巨噬细胞胞葬功能防治心力衰竭逐渐受到人们的关注,但目前还存在许多有待研究的问题,如关于中医药调控巨噬细胞胞葬功能的研究多集中在细胞、动物水平,大样本量、多中心临床研究报道较少。此外,尚缺乏关于中医药通过调节巨噬细胞胞葬功能治疗心力衰竭的直接证据,未来需要更多、更直接的试验设计,深入研究中医药通过靶向调节巨噬细胞胞葬治疗心力衰竭的作用机制,从而为中医药防治心力衰竭提供新的思路。

作者贡献:李琳莉、刘富林、施敏进行文章的构思与设计;刘富林进行研究的实施与可行性分析,负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理;夏旭婷进行资料收集;葛俊、毛彩薇进行资料整理;李琳莉撰写论文;李琳莉、施敏进行论文的修订。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] 王华, 杨杰孚.心力衰竭治疗的现状与展望[J].中国分子心脏病学杂志, 2021, 21(5): 4158-4161.DOI: 10.16563/j.cnki.1671-6272.2021.10.002.

[2] BOZKURT B, AHMAD T, ALEXANDER K M, et al.Heart failure epidemiology and outcomes statistics: a report of the Heart Failure Society of America [J]. J Card Fail, 2023, 29(10): 1412-1451.DOI: 10.1016/j.cardfail.2023.07.006.

[3] 郭丽君, 马晓昌, 王晓娟.马晓昌治疗心力衰竭经验[J].中华中医药杂志, 2018, 33(12): 5438-5440.

[4] 程顺昇, 徐超凡, 康蕊, 等.中药通过促进血管新生抗心力衰竭的研究进展[J].实用心脑血管病杂志, 2023, 31(12): 22-26.DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.302.

[5] DORAN A C, YURDAGUL A Jr, TABAS I.Efferocytosis in health and disease [J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(4): 254-267. DOI: 10.1038/s41577-019-0240-6.

[6] 刘燕, 吴耀松, 刘俊, 等.从正邪转化探讨肿瘤病机与治疗

[J].北京中医药大学学报, 2021, 44(2): 183-187.DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2021.02.015.

[7] 卢红蓉, 刘孚嘉, 贾海骅, 等.2020—2022年中医病因病机学说研究进展[J].中国中医基础医学杂志, 2022, 28(12): 1915-1920.DOI: 10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2022.12.009.

[8] 郝瑞森, 李文娜, 朱佩, 等.刘燕池运用滋阴法治疗冠心病经验[J].辽宁中医杂志, 2022, 49(5): 34-36.DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2022.05.010.

[9] 王名才, 李博文, 李双庆, 等.充血性心力衰竭中医辨证论治研究进展[J].中国中医急症, 2021, 30(1): 182-184.DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2021.01.053.

[10] 唐震, 张明雪.中医药治疗慢性心力衰竭临床研究进展[J].实用中医内科杂志, 2022, 36(6): 8-11.DOI: 10.13729/j.issn.1671-7813.Z20210959.

[11] 辛亚然, 范新发.基于“阴中求阳”理论探讨益气养阴助阳法治疗慢性心力衰竭的思路[J].实用心脑血管病杂志, 2023, 31(8): 39-43.DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.221.

[12] 白佳欢, 张艳.慢性心力衰竭中医研究进展[J].实用中医内科杂志, 2020, 34(6): 88-90.DOI: 10.13729/j.issn.1671-7813.Z20191119.

[13] 于子凯.陈可冀院士治疗常见心血管疾病临证经验[J].中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(16): 3083-3086.DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2023.16.036.

[14] MEHROTRA P, RAVICHANDRAN K S.Drugging the efferocytosis process: concepts and opportunities [J]. Nat Rev Drug Discov, 2022, 21(8): 601-620.DOI: 10.1038/s41573-022-00470-y.

[15] KELLEY S M, RAVICHANDRAN K S.Putting the brakes on phagocytosis: "don't-eat-me" signaling in physiology and disease [J]. EMBO Rep, 2021, 22(6): e52564.DOI: 10.15252/embr.202152564.

[16] BANERJEE H N, BARTLETT V, KRAUSS C, et al.Efferocytosis and the story of "find me" "eat me" and "don't eat me" signaling in the tumor microenvironment [J]. Adv Exp Med Biol, 2021, 1329: 153-162.DOI: 10.1007/978-3-030-73119-9_8.

[17] NAGATA S.Apoptosis and clearance of apoptotic cells [J]. Annu Rev Immunol, 2018, 36: 489-517.DOI: 10.1146/annurev-immunol-042617-053010.

[18] KOURTZELIS I, HAJISHENGALLIS G, CHAVAKIS T. Phagocytosis of apoptotic cells in resolution of inflammation [J]. Front Immunol, 2020, 11: 553.DOI: 10.3389/fimmu.2020.00553.

[19] RAZI S, YAGHMOORIAN KHOJINI J, KARGARIJAM F, et al.Macrophage efferocytosis in health and disease [J]. Cell Biochem Funct, 2023, 41(2): 152-165.DOI: 10.1002/cbf.3780.

[20] 张瀚文, 黄晶晶, 朱旭冬, 等.心血管疾病中的巨噬细胞[J].中国科学: 生命科学, 2022, 52(5): 709-731.DOI: 10.1360/SSV-2021-0245.

[21] LI Y T, LI Q Q, FAN G C.Macrophage efferocytosis in cardiac pathophysiology and repair [J]. Shock, 2021, 55(2): 177-188.DOI: 10.1097/SHK.0000000000001625.

[22] KROEMER G, DALLAPORTA B, RESCHE-RIGON M.The

- mitochondrial death/life regulator in apoptosis and necrosis [J]. *Annu Rev Physiol*, 1998, 60: 619–642. DOI: 10.1146/annurev.physiol.60.1.619.
- [23] XU X B, LAI Y Y, HUA Z C. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39 (1): BSR20180992. DOI: 10.1042/BSR20180992.
- [24] CABRERA J T O, MAKINO A. Efferocytosis of vascular cells in cardiovascular disease [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 229: 107919. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.107919.
- [25] 陈纪烨, 李晓雅, 于宗良, 等. 基于瘀毒理论与细胞胞葬的关系探讨动脉粥样硬化易损斑块的病机 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29 (1): 188–193. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2022002021.
- [26] 曾勇, 任卫琼, 文爱珍, 等. 基于正邪理论的局部运用论高血压LVH发生的原因: 心脏局部邪侵正乏 [J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34 (10): 4836–4838.
- [27] 黄淑敏, 李书楠, 钟森杰, 等. 基于“正邪理论”探讨自噬在慢性心力衰竭发展中的作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28 (12): 233–239. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20221296.
- [28] DICK S A, MACKLIN J A, NEJAT S, et al. Self-renewing resident cardiac macrophages limit adverse remodeling following myocardial infarction [J]. *Nat Immunol*, 2019, 20 (1): 29–39. DOI: 10.1038/s41590-018-0272-2.
- [29] WAN E, YEAP X Y, DEHN S, et al. Enhanced efferocytosis of apoptotic cardiomyocytes through myeloid-epithelial-reproductive tyrosine kinase links acute inflammation resolution to cardiac repair after infarction [J]. *Circ Res*, 2013, 113 (8): 1004–1012. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301198.
- [30] HALADE G V, LEE D H. Inflammation and resolution signaling in cardiac repair and heart failure [J]. *EBioMedicine*, 2022, 79: 103992. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103992.
- [31] GUPTA L, THOMAS J, RAVICHANDRAN R, et al. Inflammation in cardiovascular disease: a comprehensive review of biomarkers and therapeutic targets [J]. *Cureus*, 2023, 15 (9): e45483. DOI: 10.7759/cureus.45483.
- [32] 卢娜, 崔朝初, 张淑红, 等. 胞葬作用影响动脉粥样硬化的分子机制研究进展 [J]. *新乡医学院学报*, 2021, 38 (3): 207–212. DOI: 10.7683/xyxyxb.2021.03.002.
- [33] 周更苏, 李拥军. 慢性心力衰竭脂联素和血浆氧化低密度脂蛋白相关性研究 [J]. *中国误诊学杂志*, 2011, 11 (25): 6068–6069.
- [34] GILLOTTE-TAYLOR K, BOULLIER A, WITZTUM J L, et al. Scavenger receptor class B type I as a receptor for oxidized low density lipoprotein [J]. *J Lipid Res*, 2001, 42 (9): 1474–1482.
- [35] BORISENKO G G, IVERSON S L, AHLBERG S, et al. Milk fat globule epidermal growth factor 8 (MFG-E8) binds to oxidized phosphatidylserine: implications for macrophage clearance of apoptotic cells [J]. *Cell Death Differ*, 2004, 11 (8): 943–945. DOI: 10.1038/sj.cdd.4401421.
- [36] 王栋, 李琳, 魏小棋, 等. 心力衰竭“毒”邪理论与中医药解毒治疗的研究进展 [J]. *生物医学转化*, 2022, 3 (3): 15–21.
- [37] 王菲, 胡思远, 李琳, 等. 基于“亢害承制”理论探讨巨噬细胞外泌体在慢性心力衰竭发展中的作用 [J/OL]. *中国中医药信息杂志*, 2024: 1–5. (2024-04-12) [2024-02-20]. <https://doi.org/10.19879/j.cnki.1005-5304.202309092>.
- [38] 王建茹, 李彬, 王新陆, 等. 中药调控胞葬作用物质基础及用药规律的研究 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2021, 27 (10): 1649–1656. DOI: 10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.20210328.001.
- [39] CAI X, SHI Y, DAI Y, et al. Baicalin clears inflammation by enhancing macrophage efferocytosis via inhibition of RhoA/ROCK signaling pathway and regulating macrophage polarization [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 105: 108532. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.108532.
- [40] KIM J H. Pharmacological and medical applications of Panax ginseng and ginsenosides: a review for use in cardiovascular diseases [J]. *J Ginseng Res*, 2018, 42 (3): 264–269. DOI: 10.1016/j.jgr.2017.10.004.
- [41] XIA W, ZHU Z D, XIANG S, et al. Ginsenoside Rg5 promotes wound healing in diabetes by reducing the negative regulation of SLC7A11 on the efferocytosis of dendritic cells [J]. *J Ginseng Res*, 2023, 47 (6): 784–794. DOI: 10.1016/j.jgr.2023.06.006.
- [42] WANG J R, ZHANG Y F, FENG X T, et al. Tanshinone II A alleviates atherosclerosis in LDLR^{-/-} mice by regulating efferocytosis of macrophages [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1233709. DOI: 10.3389/fphar.2023.1233709.
- [43] MANICKAM V, DHAWAN U K, SINGH D, et al. Pomegranate peel extract decreases plaque necrosis and advanced atherosclerosis progression in Apoe^{-/-} mice [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 888300. DOI: 10.3389/fphar.2022.888300.
- [44] 丁洁, 张一凡, 冯骁腾, 等. 冠心康通过SEN1调控巨噬细胞胞葬作用的机制研究 [J]. *时珍国医国药*, 2022, 33 (9): 2073–2076.
- [45] ZHANG Y F, DING J, WANG Y R, et al. Guanxinkang decoction attenuates the inflammation in atherosclerosis by regulating efferocytosis and MAPKs signaling pathway in LDLR^{-/-} mice and RAW264.7 cells [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 731769. DOI: 10.3389/fphar.2021.731769.
- [46] 张一凡, 王怡茹, 丁洁, 等. 基于从肝论治理论冠心康促进肝脏胞葬作用改善LDLR^{-/-}小鼠动脉粥样硬化 [J]. *辽宁中医杂志*, 2022, 49 (4): 194–197, 224. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2022.04.052.
- [47] 武颖烁, 尚艺婉, 孟丹华, 等. 补肺益肾方对慢性阻塞性肺疾病模型小鼠肺泡巨噬细胞胞葬功能及PPAR γ 通路的影响 [J]. *中医杂志*, 2021, 62 (23): 2084–2091. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2021.23.012.
- [48] 王曼曼. 血府逐瘀汤抗动脉粥样硬化的胞葬作用机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [49] 张薇, 黄小楼, 韦雪兰, 等. 穴位埋线对心肌梗死大鼠巨噬细胞MerTK胞葬作用的影响 [J]. *云南中医药大学学报*, 2023, 46 (4): 87–92. DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2023.04.017.

(收稿日期: 2024-02-20; 修回日期: 2024-04-12)

(本文编辑: 陈素芳)