

· 综述 ·

巨噬细胞在肿瘤治疗相关心肌损伤中的研究进展

宋书扬 方伟 汪蕾

(北京协和医学院 国家心血管病中心 中国医学科学院阜外医院核医学科, 北京 100037)

【摘要】 肿瘤治疗相关心肌损伤是肿瘤治疗过程中出现的一种严重副作用, 化疗、放疗、免疫治疗等多种常见的肿瘤治疗方法均可引起心肌损伤。巨噬细胞是心肌组织中主要的免疫细胞, 参与肿瘤治疗相关心肌损伤的发生发展。在不同治疗方法引起的心肌损伤中, 巨噬细胞的作用有所不同。现对巨噬细胞在放疗、化疗、免疫治疗相关心肌损伤中的作用进行综述, 以期对肿瘤治疗相关心肌损伤的机制研究提供帮助。

【关键词】 巨噬细胞; 心肌损伤; 心脏毒性; 肿瘤治疗

【DOI】 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2025. 05. 001

Role of Macrophages in Tumor Treatment-Related Myocardial Injury

SONG Shuyang, FANG Wei, WANG Lei

(Department of Nuclear Medicine, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, National Center of Cardiovascular Diseases, Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

【Abstract】 Tumor treatment-related myocardial injury is a serious side effect during tumor treatment. Common tumor treatment methods such as chemotherapy, radiotherapy, and immunotherapy are able to cause myocardial injury. Macrophages as the main immune cells in myocardial tissue, participate in the occurrence and development of tumor treatment-related myocardial injury. The role of macrophages differs depending on the myocardial injury caused by different treatment methods. This article reviews the role of macrophages in myocardial injury related to radiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy, in order to provide clues for the mechanism research of tumor treatment-related myocardial injury.

【Keywords】 Macrophage; Myocardial injury; Cardiotoxicity; Tumor treatment

随着肿瘤治疗手段的发展, 化疗、放疗、免疫治疗等多种手段均已成为成熟的肿瘤治疗方法, 然而, 肿瘤治疗带来的副作用成为肿瘤治疗的一大阻碍。随着肿瘤患者生存时间的延长, 肿瘤治疗的远期副作用发生率也逐渐增高。其中, 心肌损伤对患者健康状况影响严重, 易危及生命, 引起广泛关注。不同治疗方法引起心肌损伤的发生率与死亡率也不尽相同。据不完全统计, 肿瘤治疗相关心肌损伤的发生率为 0.06% ~ 30%, 在某些急性心脏损伤的情况下, 死亡率为 50%。然而, 目前对于心脏损伤的监测方法仍然基于心脏超声、心肌损伤标志物等传统手段, 尽管对患者进行了危险分层, 仍无较为特异的监测方法, 除右雷佐生可通过减少自由基生成保护心肌外, 鲜有特异性预防或治疗药物^[1-3]。巨噬细胞是心肌组织中主要的免疫细胞, 对于维持心肌组织内稳态十分重要。在应激条件下, 巨噬细胞进行自我增殖或从骨髓募集至损伤部

位, 通过分泌细胞因子、趋化因子并与其他细胞相互作用等方式参与各种心脏疾病的进展^[4]。近年来, 随着肿瘤心脏病学的发展, 在肿瘤治疗相关心肌损伤中, 巨噬细胞的作用也受到越来越多的关注, 通过对心脏巨噬细胞在肿瘤治疗过程中变化及作用机制的深入理解, 有利于发现肿瘤治疗相关心肌损伤的监测、预防、治疗靶点。现着重综述巨噬细胞在化疗、放疗、免疫治疗等常见的肿瘤治疗相关心肌损伤中的作用。

1 巨噬细胞的分类

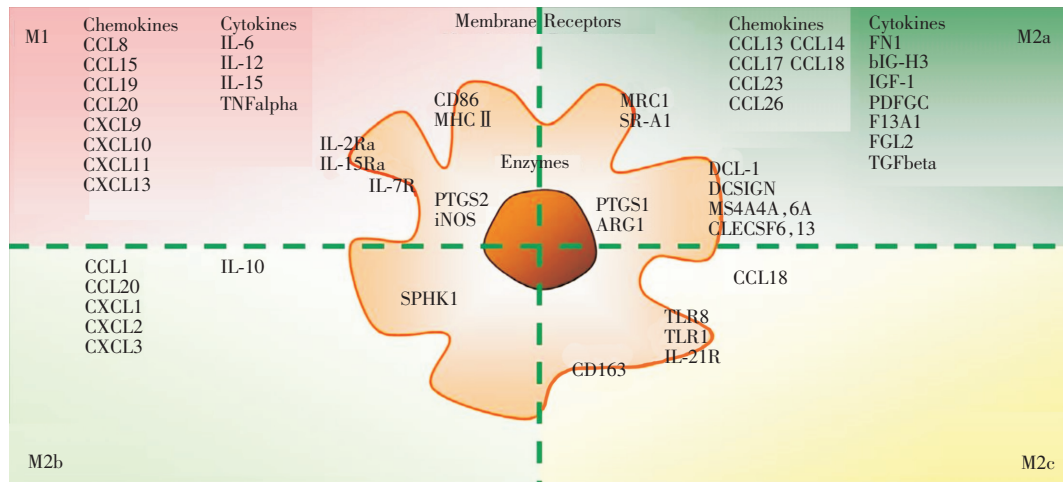
巨噬细胞具有高度可塑性, 不同微环境中巨噬细胞表型往往不同, 且能根据周围环境变化进行改变。目前常用 M1/M2 分型方法对巨噬细胞进行分类, M1 型巨噬细胞有促炎作用, M2 型巨噬细胞有抗炎作用, 根据刺激巨噬细胞分化的细胞因子不同, M2 型巨噬细胞又可分为 M2a、M2b、M2c 三种类型。然而, 这种

基金项目: 国家自然科学基金 (82372006)

通信作者: 汪蕾, E-mail: leiwangfw@126.com

分类方式更适用于体外试验,并不能精确地描述体内生理状态下巨噬细胞的功能,因此,基于巨噬细胞的来源、激活状态、基因表型以及一系列分子标志物来

描述其特征的分类方式也应运而生。由于巨噬细胞表型的复杂性,任何一种分类都无法完全地描述巨噬细胞的表型(图 1)^[5-6]。



注: Chemokines, 趋化因子; Cytokines, 细胞因子; IL, 白细胞介素; TNF, 肿瘤坏死因子; Membrane Receptors, 膜受体; Enzymes, 酶。该图引自参考文献[6]。

图 1 巨噬细胞不同极化状态对应不同的表面标志物、转录标志物、细胞因子和趋化因子

2 巨噬细胞在化疗相关心肌损伤中的作用

引起心肌损伤的化疗药物中,最常见的是蒽环类药物。蒽环类药物能通过氧化应激等多种途径破坏 DNA 链和线粒体等细胞结构,使得细胞自噬失调,细胞内稳态失衡,最终导致细胞坏死或凋亡^[7-8]。巨噬细胞参与了上述过程,影响蒽环类药物的心脏毒性^[9-10]。

2.1 蒽环类药物使用后不同亚型的巨噬细胞变化趋势不同

蒽环类药物本身会导致巨噬细胞的凋亡^[11]。不同类型的巨噬细胞对于蒽环类药物的敏感性不同。心肌组织内的常驻巨噬细胞易受蒽环类药物损伤,其数目在蒽环类药物注射后 1 周内急速下降;幸存的常驻巨噬细胞表面存在一种清道夫受体——A1 型清道夫受体, A1 型清道夫受体可与蒽环类药物损伤形成的脂质过氧化物等有害物质相结合,刺激常驻巨噬细胞增殖。而蒽环类药物导致的免疫原性细胞凋亡则会募集单核细胞来源的巨噬细胞^[12],这些巨噬细胞以促炎表型巨噬细胞的形式存在^[10],在发挥作用后逐渐凋亡。4 周后,两种巨噬细胞数目大致相等^[12]。

2.2 巨噬细胞通过影响心肌细胞自噬影响蒽环类药物的心脏毒性

心肌细胞可通过自噬维持细胞稳态,在蒽环类药物的刺激下,细胞自噬过度启动以及自噬体形成和累积是心肌细胞损伤的重要原因^[8]。应用蒽环类药物后, M1 型巨噬细胞可通过释放儿茶酚胺激活 β -肾上腺素受体信号通路,增加 p53 蛋白在心肌母细胞线粒

体中的聚集,诱导线粒体出现自噬缺陷,改变线粒体形态,增加线粒体凋亡,促使心肌母细胞凋亡^[10]。 M2b 型巨噬细胞在功能上与 M1 型巨噬细胞相反^[6]。在注射蒽环类药物的同时,增加体内 M2b 型巨噬细胞的含量可提高心肌细胞自噬能力,这种自噬能力的改变可能是 M2b 型巨噬细胞减少蒽环类药物导致心肌细胞凋亡的机制^[13]。

2.3 巨噬细胞分泌多种细胞因子而影响蒽环类药物的心脏毒性

应用蒽环类药物后,巨噬细胞分泌细胞因子的能力也发生变化。蒽环类药物可导致巨噬细胞分泌更多的白细胞介素(interleukin)-22,而 IL-22 又反作用于巨噬细胞,促进巨噬细胞向 M1 型巨噬细胞分化^[9]。此外,蒽环类药物还能激活巨噬细胞产生 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎症小体,单核来源的巨噬细胞内 NLRP3 炎症小体增多可使巨噬细胞加工更多的 IL-1 β 前体,增加血清中的 IL-1 β ,加重心肌损伤^[14],而常驻巨噬细胞内 NLRP3 炎症小体的增多则促使巨噬细胞产生更多的 IL-10,从而增加心肌细胞对蒽环类药物的抵抗力^[15]。

2.4 巨噬细胞在蒽环类药物相关心房颤动中的作用

在稳定状态下,巨噬细胞和心肌细胞通过一种连接蛋白 43 直接相连,实现电偶联,传导电信号,稳定心肌电生理^[5]。有研究^[16]发现,阿霉素诱发心房颤动(房颤)不仅与心肌细胞死亡、萎缩和空泡化相关,也和连接蛋白 43 表达降低和重分布相关。Sun 等^[17]发

现,在小鼠模型中,用脂多糖抑制巨噬细胞可减少房颤的诱发。Hulsmans 等^[18]进一步发现,房颤发生时,心房内 CCR2⁺巨噬细胞增多,且巨噬细胞内 SPP1 基因表达上调,巨噬细胞通过分泌 SPP1 而促进自身增殖,促进成纤维细胞活化、迁移并产生细胞外基质,加重炎症反应与纤维化,证明了巨噬细胞在房颤发生过程中起关键作用。然而,有动物实验^[16]显示,在阿霉素注射 4 周后,小鼠心房内并未发现明显增多的巨噬细胞浸润。巨噬细胞在蒽环类药物引发房颤中的作用仍需进一步研究。

3 巨噬细胞在放疗相关心肌损伤中的作用

放疗可通过电离辐射直接损伤心肌细胞,或通过损伤血管内皮细胞影响心肌血供,导致心肌细胞缺血坏死。传统观念认为,巨噬细胞在放疗相关心肌损伤中的作用继发于电离辐射导致的细胞凋亡或产生的炎症介质^[19]。近年来的研究发现,巨噬细胞也会受到放疗的直接影响。

3.1 放疗照射后巨噬细胞的动态变化

有研究^[20]观察到,放疗后心肌组织内的巨噬细胞主要聚集在受损的心肌细胞周围,其数目在受到放疗照射 4 周后明显增加,并至少持续至放疗照射后 8 周。Cao 等^[21]进一步发现在放疗照射后第 7 天,心肌组织内占比最高的巨噬细胞亚群特征是衰老相关巨噬细胞,主要组织相容性复合物/趋化因子受体 2 (major histocompatibility complex /C-C chemokine receptor type 2, MHC/CCR2) 分型为 MHC II⁻CCR2⁻,到放疗照射后第 35 天,心肌组织内占比最高的巨噬细胞亚群转变为以干扰素调节敏感为特征的类型, MHC/CCR2 分型为 MHC II⁺CCR2⁺。值得一提的是,尽管在第 7 天左右的巨噬细胞主要类型更倾向于传统分型的 M2 型,却具有更强的炎症表型,而第 35 天时的巨噬细胞主要类型更像传统分型的 M1 型,却有更轻的炎症表型,这与经典的 M1、M2 巨噬细胞表型并不相同^[21]。

3.2 放疗照射对巨噬细胞的直接作用

Teresa Pinto 等^[22]对从肿瘤组织中分离出的巨噬细胞进行了放疗照射,发现尽管巨噬细胞发生了 DNA 损伤,但依然能保持代谢活跃并具有向 M1 或 M2 表型分化的能力,并且更倾向于向 M1 表型转化。然而,除 CD80 的表达显著增加外,放疗照射后的巨噬细胞并未表达更多的促炎表型基因标志物,也未大量分泌传统 M1 型巨噬细胞会分泌的细胞因子。此现象提示,经放疗照射产生的 M1 型巨噬细胞和经典的 M1 型巨噬细胞不完全一致。此外,放疗照射也能改变巨噬细胞的形态,使细胞的长轴与短轴的比值增高,增加了巨噬细胞表面积。由于心肌组织内的巨噬细胞与肿

瘤组织内的巨噬细胞表型不完全一致,经放疗照射后,心肌组织内的巨噬细胞是否与肿瘤组织中分离出的巨噬细胞表现出相同的变化特征,仍需进一步研究^[22]。

3.3 巨噬细胞与其他细胞相互作用导致放疗后心肌损伤

放疗后,巨噬细胞合成并释放大量的半乳糖凝集素-3 蛋白。半乳糖凝集素-3 可与成纤维细胞结合,通过激活细胞周期蛋白 D1 促进成纤维细胞的增殖,并上调其胶原纤维 I、胶原纤维 III 和转化生长因子- β_1 基因的表达,也可与层粘连蛋白和胶原蛋白等细胞外基质成分相结合,促进成纤维细胞与巨噬细胞之间的相互作用,加速心肌纤维化^[20,23-24]。

Tang 等^[25]发现放疗照射后,尽管血液中 T 细胞数目下降,但心肌组织内 T 细胞的变化趋势与巨噬细胞一致。因为 T 细胞在心肌组织内的浸润是左心室纤维化的必要条件之一,放疗后的巨噬细胞也可能通过与 T 细胞相互作用,促进心肌纤维化形成^[26]。

4 巨噬细胞在免疫检查点抑制剂相关心肌炎中的作用

4.1 T 细胞是免疫检查点抑制剂相关心肌炎中的主要炎症细胞

和放疗、化疗相关心肌损伤不同,免疫检查点抑制剂并不直接损伤心肌细胞,而是通过增强 T 细胞的杀伤效应,间接对心肌细胞产生伤害。在应用免疫检查点抑制剂时,免疫检查点对心肌的保护作用亦被阻断,进一步加重了 T 细胞对心肌细胞的损伤。因此 T 细胞是免疫检查点抑制剂的主要效应细胞,也是免疫检查点相关心肌炎中浸润的主要炎症细胞^[27]。

4.2 巨噬细胞通过与 T 细胞进行细胞间通讯而参与免疫检查点抑制剂相关心肌炎的发展

Johnson 等^[28]报道了由免疫检查点抑制剂导致的暴发性心肌炎的病例,发现除 T 细胞外,巨噬细胞在免疫检查点抑制剂相关心肌炎中也有大量浸润。Palaskas 等^[29]分析了 28 例疑诊免疫检查点抑制剂相关心肌炎患者的心内膜活检标本及临床资料,发现巨噬细胞浸润程度和肌钙蛋白、N 末端脑钠肽前体水平呈正相关,提示巨噬细胞的浸润程度与心肌损伤的严重程度相关。

Ma 等^[30]发现,在免疫检查点抑制剂相关心肌炎模型小鼠心肌中,以 CXC 趋化因子配体 9 [chemokine (C-X-C motif) ligand 9, CXCL9⁺] CXC 趋化因子配体 10 [chemokine (C-X-C motif) ligand 10, CXCL10⁺] 为特征的 CCR2⁺巨噬细胞亚群介导了巨噬细胞与 T 细胞之间的交流。该研究在免疫检查点抑制剂相关心肌

炎的临床样本中,也发现了高表达 CXCL9⁺CXCL10⁺的巨噬细胞亚群,而普通淋巴细胞性心肌炎则不具备这类细胞,提示这样的细胞间通讯可能是免疫检查点抑制剂相关心肌炎所特有的。

T 细胞,特别是 CD8⁺T 细胞,可产生大量的 γ 干扰素,招募 CCR2⁺巨噬细胞,并促进 CCR2⁺巨噬细胞向 CXCL9⁺ CXCL10⁺ 巨噬细胞分化,而 CXCL9⁺ CXCL10⁺巨噬细胞则通过 CXCL9 和 CXCL10 与 CD8⁺T 细胞上的 CXCR3 趋化因子受体 3 (CXCR3) 相互作用,促进 CD8⁺T 细胞向巨噬细胞迁徙,增加 CD8⁺T 细胞在心肌组织中的浸润^[30]。Huang 等^[31]发现通过阻断 CXCR3 或阻断 γ 干扰素均可减轻小鼠免疫检查点抑制剂相关心肌炎的严重程度并延长小鼠的寿命,更进一步印证了巨噬细胞和 T 细胞之间的通讯在免疫检查点抑制剂相关心肌炎发病机制中的重要作用。

4.3 免疫检查点抑制剂对巨噬细胞的直接作用

除了和 T 细胞相互作用,巨噬细胞也受到程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)抑制剂的直接影响。巨噬细胞上也表达程序性死亡受体配体 1^[32],较低水平的程序性死亡受体配体 1 表达与 M2 型极化相关^[33]。抗 PD-1 治疗通过 miR-34a/Krüppel 样因子 4 信号通路诱导巨噬细胞向 M1 型极化^[34]。PD-1 抑制剂能刺激 M1 型巨噬细胞产生 miR-34a-5p 外泌体,外泌体被心肌细胞摄取,增高心肌细胞内 miR-34a-5p 水平,导致心肌细胞衰老与功能下降^[35]。而用于抑制炎症反应的单克隆抗体 baricitinib 可通过抑制 JAK1/STAT3 信号通路的激活改变巨噬细胞表型,诱导巨噬细胞向 M2 型极化,发挥对免疫检查点抑制剂相关心肌炎的保护作用^[36]。

5 总结与展望

综上,巨噬细胞是肿瘤治疗相关心肌损伤中关键的免疫细胞。不同种类的巨噬细胞在肿瘤治疗相关心肌损伤中的作用不同,在化疗、放疗、免疫治疗等各种外界刺激的影响下,数目的消长、分化的趋势也不同。巨噬细胞能直接影响心肌细胞的生理状态,或通过各种途径与其他细胞相互作用,共同参与心肌损伤的过程。然而,巨噬细胞也在肿瘤微环境中发挥重要作用,既能加速肿瘤的发生发展,又能通过调控促进抗肿瘤免疫反应。利用巨噬细胞的高度可塑性,寻找心脏组织内的巨噬细胞表面特异性表达靶点,在防治心肌损伤的同时,又不影响肿瘤治疗的效果^[37],有望成为肿瘤治疗相关心肌损伤监测、预防和治疗的新方法。

参考文献

- [1] Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(8): 893-911.
- [2] Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(41): 4229-4361.
- [3] Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(suppl 7): vii155-vii166.
- [4] Lavine KJ, Pinto AR, Epelman S, et al. The macrophage in cardiac homeostasis and disease: JACC Macrophage in CVD Series (Part 4) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(18): 2213-2230.
- [5] Leuschner F, Nahrendorf M. Novel functions of macrophages in the heart: insights into electrical conduction, stress, and diastolic dysfunction [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(9): 989-994.
- [6] Martinez FO, Sica A, Mantovani A, et al. Macrophage activation and polarization [J]. *Front Biosci*, 2008, 13: 453-461.
- [7] Narezkina A, Narayan HK, Zemljic-Harpf AE. Molecular mechanisms of anthracycline cardiovascular toxicity [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2021, 135(10): 1311-1332.
- [8] Koleini N, Kardami E. Autophagy and mitophagy in the context of doxorubicin-induced cardiotoxicity [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(28): 46663-46680.
- [9] Ye J, Wang Y, Xu Y, et al. Interleukin-22 deficiency alleviates doxorubicin-induced oxidative stress and cardiac injury via the p38 MAPK/macrophage/Fizz3 axis in mice [J]. *Redox Biol*, 2020, 36: 101636.
- [10] Gambardella J, Santulli G, Fiordelisi A, et al. Infiltrating macrophages amplify doxorubicin-induced cardiac damage: role of catecholamines [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2023, 80(11): 323.
- [11] Krysko DV, Kaczmarek A, Krysko O, et al. TLR-2 and TLR-9 are sensors of apoptosis in a mouse model of doxorubicin-induced acute inflammation [J]. *Cell Death Differ*, 2011, 18(8): 1316-1325.
- [12] Zhang H, Xu A, Sun X, et al. Self-maintenance of cardiac resident reparative macrophages attenuates doxorubicin-induced cardiomyopathy through the SR-A1-c-Myc axis [J]. *Circ Res*, 2020, 127(5): 610-627.
- [13] Chen S, Huang Y, Huang S, et al. M2b macrophages protect against doxorubicin induced cardiotoxicity via alternating autophagy in cardiomyocytes [J]. *PLoS One*, 2023, 18(7): e0288422.
- [14] Sauter KA, Wood LJ, Wong J, et al. Doxorubicin and daunorubicin induce processing and release of interleukin-1 β through activation of the NLRP3 inflammasome [J]. *Cancer Biol Ther*, 2011, 11(12): 1008-1016.
- [15] Kobayashi M, Usui F, Karasawa T, et al. NLRP3 deficiency reduces macrophage interleukin-10 production and enhances the susceptibility to doxorubicin-induced cardiotoxicity [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26489.
- [16] Tan R, Cong T, Xu G, et al. Anthracycline-induced atrial structural and electrical remodeling characterizes early cardiotoxicity and contributes to atrial conductive instability and dysfunction [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2022, 37(1-3): 19-39.
- [17] Sun Z, Zhou D, Xie X, et al. Cross-talk between macrophages and atrial myocytes in atrial fibrillation [J]. *Basic Res Cardiol*, 2016, 111(6): 63.
- [18] Hulsmans M, Schloss MJ, Lee IH, et al. Recruited macrophages elicit atrial fibrillation [J]. *Science*, 2023, 381(6654): 231-239.

(下转第 393 页)

- [29] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37 (27): 2129-2200.
- [30] Pasqualucci D, Fornaro A, Castelli G, et al. Clinical spectrum, therapeutic options, and outcome of advanced heart failure in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Circ Heart Fail*, 2015, 8 (6): 1014-1021.
- [31] Adler A, Fourey D, Weissler-Snir A, et al. Safety of outpatient initiation of disopyramide for obstructive hypertrophic cardiomyopathy patients [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6 (6): e005152.
- [32] Basu J, Finocchiaro G, Jayakumar S, et al. Impact of exercise on outcomes and phenotypic expression in athletes with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 80 (15): 1498-1500.
- [33] Lampert R, Ackerman MJ, Marino BS, et al. Vigorous exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *JAMA Cardiol*, 2023, 8 (6): 595-605.
- [34] 许浩博, 王娟, 张海鹏, 等. 不同程度阻塞性睡眠呼吸暂停对非梗阻性肥厚型心肌病患者临床特征的影响 [J]. *中国循环杂志*, 2021, 36 (6): 579-585.

收稿日期: 2024-10-15

(上接第 388 页)

- [19] Meziani L, Deutsch E, Mondini M. Macrophages in radiation injury: a new therapeutic target [J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7 (10): e1494488.
- [20] Sharma UC, Sonkawade SD, Spernyak JA, et al. A small peptide Ac-SDKP inhibits radiation-induced cardiomyopathy [J]. *Circ Heart Fail*, 2018, 11 (8): e004867.
- [21] Cao C, Wu R, Wang S, et al. Elucidating the changes in the heterogeneity and function of radiation-induced cardiac macrophages using single-cell RNA sequencing [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1363278.
- [22] Teresa Pinto A, Laranjeiro Pinto M, Patrícia Cardoso A, et al. Ionizing radiation modulates human macrophages towards a pro-inflammatory phenotype preserving their pro-invasive and pro-angiogenic capacities [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 18765.
- [23] Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction [J]. *Circulation*, 2004, 110 (19): 3121-3128.
- [24] Zhang XZ, Li QL, Tang TT, et al. Emerging role of macrophage-fibroblast interactions in cardiac homeostasis and remodeling [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2024, 10 (1): 113-127.
- [25] Tang Y, Wang B, Sun M, et al. Mass cytometry reveals immunological response to radiation-induced cardiac fibrosis in mice [J]. *bioRxiv*, 2021. DOI: 10.1101/2021.02.23.432001.
- [26] Hulsmans M, Sam F, Nahrendorf M. Monocyte and macrophage contributions to cardiac remodeling [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 93: 149-155.
- [27] Gergely TG, Drobni ZD, Sayour NV, et al. Molecular fingerprints of cardiovascular toxicities of immune checkpoint inhibitors [J]. *Basic Res Cardiol*, 2025, 120 (1): 187-205.
- [28] Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (18): 1749-1755.
- [29] Palaskas NL, Segura A, Lelenwa L, et al. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: elucidating the spectrum of disease through endomyocardial biopsy [J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23 (10): 1725-1735.
- [30] Ma P, Liu J, Qin J, et al. Expansion of pathogenic cardiac macrophages in immune checkpoint inhibitor myocarditis [J]. *Circulation*, 2024, 149 (1): 48-66.
- [31] Huang YV, Lee D, Sun Y, et al. A Novel therapeutic approach using CXCR3 blockade to treat immune checkpoint inhibitor-mediated myocarditis [J]. *bioRxiv*, 2024.
- [32] Huang X, Venet F, Wang YL, et al. PD-1 expression by macrophages plays a pathologic role in altering microbial clearance and the innate inflammatory response to sepsis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106 (15): 6303-6308.
- [33] Champion SN, Stone JR. Immune checkpoint inhibitor associated myocarditis occurs in both high-grade and low-grade forms [J]. *Mod Pathol*, 2020, 33 (1): 99-108.
- [34] Xia W, Zou C, Chen H, et al. Immune checkpoint inhibitor induces cardiac injury through polarizing macrophages via modulating microRNA-34a/Krüppel-like factor 4 signaling [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11 (7): 575.
- [35] Xia W, Chen H, Chen D, et al. PD-1 inhibitor inducing exosomal miR-34a-5p expression mediates the cross talk between cardiomyocyte and macrophage in immune checkpoint inhibitor-related cardiac dysfunction [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8 (2): e001293.
- [36] Wang X, Chen J, Shen Y, et al. Baricitinib protects ICIs-related myocarditis by targeting JAK1/STAT3 to regulate macrophage polarization [J]. *Cytokine*, 2024, 179: 156620.
- [37] Čiháková D. T cells and macrophages drive pathogenesis of immune checkpoint inhibitor myocarditis [J]. *Circulation*, 2024, 149 (1): 67-69.

收稿日期: 2024-10-25