

心脏驻留巨噬细胞在心脏发育和稳态维持中的作用

郑佩瑶 李佳怡 柯越海 程洪强*

(浙江大学基础医学院病理与病理生理学系, 杭州 310058)

摘要 近年来,随着细胞谱系追踪、单细胞组学及空间组学等技术的快速发展,人们对心脏驻留巨噬细胞的起源及功能异质性的认识不断加深。越来越多的研究表明,心脏巨噬细胞并非单一来源或功能一致的细胞群体,而是具有多重胚胎起源和显著功能分化特征,且在生物学性质上不同于循环单核细胞来源的巨噬细胞。心脏驻留巨噬细胞主要在胚胎发育阶段产生,并通过自我更新在成年期长期维持,作为心脏的重要常驻免疫细胞和免疫哨兵发挥关键作用。该文系统综述心脏驻留巨噬细胞的复杂起源及其功能特化,重点阐述其在心肌细胞增殖与成熟、心脏瓣膜与传导系统形成以及成年心脏稳态维持等方面的关键调控作用,并对未来研究方向进行展望,强调将这些机制性研究成果向靶向特定巨噬细胞亚群的心血管疾病治疗策略转化的重要性。

关键词 心脏驻留巨噬细胞; 心脏发育; 稳态

Roles of Cardiac Resident Macrophages in Heart Development and Homeostasis

ZHENG Peiyao, LI Jiayi, KE Yuehai, CHENG Hongqiang*

(Department of Pathology and Physiopathology, School of Basic Medical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

Abstract Recent advances in lineage tracing, single-cell sequencing, and spatial omics technologies have greatly deepened the understanding of the origin and functional heterogeneity of cardiac resident macrophages. Accumulating evidence indicates that cardiac macrophages don't represent a uniform population but instead comprise a heterogeneous pool with multiple embryonic origins and distinct functional specializations, which are biologically different from circulating monocyte-derived macrophages. Cardiac resident macrophages are primarily generated during embryonic development and are maintained throughout adulthood via self-renewal, thereby serving as essential permanent immune residents and sentinels of the heart. This review systematically summarizes the complex origin and functional specialization of cardiac resident macrophages, with a particular focus on their critical roles in cardiomyocyte proliferation and maturation, the formation of cardiac valves and the conduction system, as well as the maintenance of adult cardiac homeostasis. Finally, this article discusses future research directions, emphasizing the importance of translating these mechanistic insights into therapeutic strategies targeting specific macrophage subpopulations for cardiovascular diseases.

Keywords cardiac resident macrophages; heart development; homeostasis

收稿日期: 2025-11-13

接受日期: 2025-12-25

浙江省自然科学基金(批准号: LZ23H020002)和浙江省“三农九方”科技协作计划(批准号: 2022SNJF050)资助的课题

*通信作者。Tel: 0571-88208583, E-mail: hqcheng11@zju.edu.cn

Received: November 13, 2025

Accepted: December 25, 2025

This work is supported by the Zhejiang Province Natural Science Foundation of China (Grant No.LZ23H020002) and the Zhejiang Province Three, the Agriculture and Nine Aspects Science and Technology Cooperation Project (Grant No.2022SNJF050)

*Corresponding author. Tel: +86-571-88208583, E-mail: hqcheng11@zju.edu.cn

自19世纪末METCHNIKOFF^[1]发现巨噬细胞具有显著吞噬作用以来,这类细胞始终处于先天免疫的核心地位。传统观点认为巨噬细胞主要来源于循环单核细胞,根据功能可分为促炎型M1和替代性激活的M2型。然而,随后在脾脏等组织中发现的、不依赖循环单核细胞补充的巨噬细胞逐渐形成了“组织驻留巨噬细胞”的概念。组织驻留巨噬细胞多在胚胎发育阶段形成,通过局部增殖长期维持,并在各组织中承担着组织特异性的功能。例如小胶质细胞在神经系统中参与突触修剪,而肺泡巨噬细胞维持表面活性剂稳态。

心脏作为一个机械负荷极高的器官,终末分化的心肌细胞具有高代谢状态,且电-收缩耦合精密复杂,这些特殊的微环境共同塑造了心脏驻留巨噬细胞(cardiac resident macrophages, CRMs)独特且不可替代的表型与功能。传统上,CRMs被认为是成体心脏中最丰富的免疫细胞类型,约占非心肌细胞的7%至8%^[2]。近期基于单细胞RNA测序的研究提供了更精确的定量:在新生(P1和P7)小鼠心脏中,巨噬细胞与单核细胞共同约占非心肌细胞总数的3%至4%^[3]。它们不仅参与心脏发育过程中血管及淋巴管生成、维持成体心脏稳态,还直接参与心脏电传导^[4]。此外,研究显示,CRMs在心肌重构及心力衰竭等病理条件下具有重要的保护作用^[5]。本文将从CRMs的多重发育来源出发,重点阐述其在心脏发育、成体稳态维持中的生理作用。

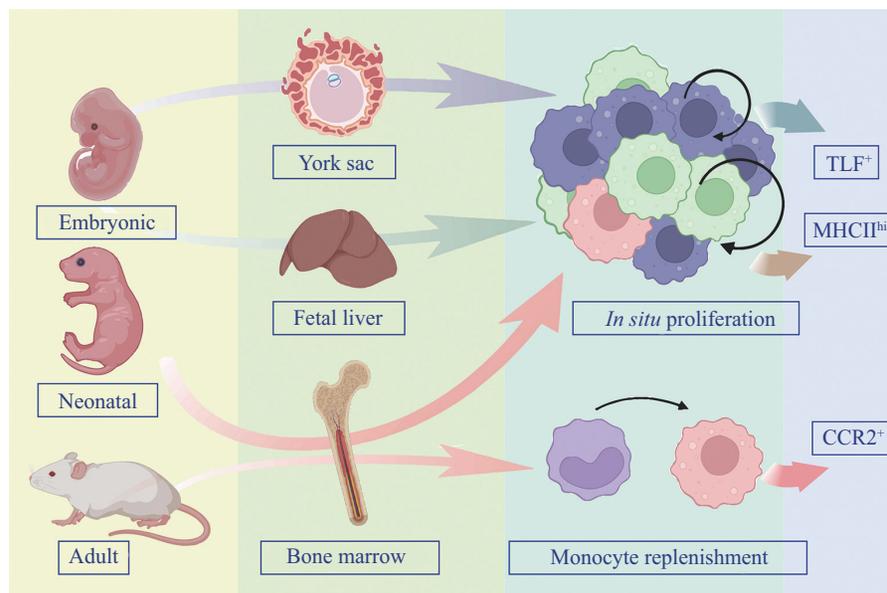
1 心脏驻留巨噬细胞的多重发育来源

随着遗传谱系追踪和单细胞测序技术的发展,人们逐渐认识到心脏巨噬细胞的显著异质性。依据C-C趋化因子受体2(C-C chemokine receptor 2, CCR2)的表达,心脏巨噬细胞可粗略分为CCR2阳性(CCR2⁺)与阴性(CCR2⁻)两个主要群体。CCR2是在巨噬细胞和单核细胞等免疫细胞中表达的趋化因子受体,介导免疫细胞对趋化因子[如血管内皮细胞表达并分泌的C-C趋化因子配体2(C-C motif ligand 2, CCL2,又名MCP-1)]的响应。CCR2⁺巨噬细胞由单核前体细胞分化而来,主要分布在心内膜肌小梁凸起。CCR2⁻巨噬细胞则来自胚胎的卵黄囊(yolk sac),通常被称为心脏驻留巨噬细胞(CRMs),主要分布在心脏壁和冠脉血管周围。进一步的单细胞测序揭示,CCR2⁻巨噬细胞又可以分成两个亚群(图1),分别是

TLF⁺巨噬细胞(其特征为TIMD4、LYVE1和FOLR2高表达,而主要组织相容性复合体II类分子(major histocompatibility complex class II, MHCII)表达水平较低,MHCII^{lo})和TLF⁻巨噬细胞(MHCII^{hi})。其中,TLF⁺ CRMs高表达T细胞免疫球蛋白及黏蛋白结构域蛋白4(T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 4, TIMD4)、淋巴管内皮透明质酸受体1(lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1, LYVE1)和叶酸受体 β (folate receptor beta, FOLR2)三个细胞表面分子,在心脏中完全通过原位增殖来维持其数量^[6](表1)。而MHCII^{hi} CRMs缺乏TLF及CCR2标记,但特异性高表达MHCII基因,部分来源于循环单核细胞,且MHCII的表达主要在出生后被诱导。

不同亚群的CRMs呈现显著的空间功能关联。TLF⁺ CRMs分布在血管和淋巴管周围,最新的研究表明,LYVE1⁺ CRMs与心脏发育过程中的淋巴管形成有关^[3]。MHCII^{hi}和CCR2⁺ CRMs则分布在神经周围,这样的分布是否与神经调控作用有关目前仍在研究。值得注意的是,尽管不同组织的驻留巨噬细胞起源相似,但由于局部微环境不同,它们在表型和功能上表现出高度组织特异性。例如肺泡巨噬细胞与CRMs均来自胚胎来源,但在损伤条件下循环单核细胞可大量补充肺泡巨噬细胞^[7],而在心脏中胚源性CRMs则更加稳定。此外,肺泡巨噬细胞以脂代谢活跃为特征^[8],表现为脂肪酸结合蛋白(fatty acid-binding proteins, FABPs)和表面活性蛋白C(surfactant protein C, SFTPC)的高表达。而CRMs则更偏向于吞噬损伤细胞器与调节机械应激反应(高表达CD11c、CD206、CD169和Siglec-F分子),体现了两者差异显著。

综上所述,心脏巨噬细胞可分为两大谱系:(1)主要由循环单核细胞分化而来、依赖CCR2-CCL2轴募集的CCR2⁺群体,其在损伤等情况下发挥即时免疫的作用;(2)主要在胚胎期由卵黄囊起源、通过原位增殖自我维持的CCR2⁻群体,即心脏驻留巨噬细胞(CRMs)。后者构成了成年心脏巨噬细胞的稳定核心,并可进一步划分为功能特化的亚群:TLF⁺ CRMs(TIMD4⁺LYVE1⁺FOLR2⁺, MHCII^{lo})定位于血管/淋巴管周围,主要参与组织构建与稳态维持;而MHCII^{hi} CRMs则更多分布在神经周围,可能在免疫监视与精细调控中发挥作用。这种“起源决定谱系,



各类心脏驻留巨噬细胞(CRMs)亚群在不同发育阶段相继形成,各自拥有独特的转录特征与生命周期。首先,在胚胎期出现了两个自我更新的亚群:其一是 TLF^+ CRMs(图例中的紫色巨噬细胞),源于卵黄囊和胎儿肝脏;其二是胎儿单核细胞来源并带有 $MHCII$ 转录特征的巨噬细胞(图例中的绿色巨噬细胞)。其次,在出生后初期,由造血产生的单核细胞源性巨噬细胞(图例中的红色巨噬细胞)开始定植于心脏,它们呈现出 $CCR2^+$ 的转录程序并能自我更新。在成年阶段,骨髓会持续供应并维持源自单核前体细胞的 $CCR2^+$ CRMs。

Developmental origin and temporal establishment of CRM (cardiac resident macrophage) subsets. During embryogenesis, two self-renewing macrophage populations are established in the heart: TLF^+ CRMs (purple macrophages in the schematic), which originate from the Yolk sac and fetal liver, and a second population derived from fetal monocytes, characterized by a $MHCII$ -associated transcriptional program (green macrophages). In the early postnatal period, hematopoietic-derived monocyte-derived macrophages (red macrophages) progressively seed the heart, exhibiting a $CCR2^+$ transcriptional profile and the capacity for self-renewal. In adulthood, the bone marrow continuously supplies and maintains $CCR2^+$ CRMs originating from monocyte progenitors.

图1 心脏驻留巨噬细胞的来源及分型(使用BioRender进行绘制)

Fig.1 Origins and subtypes of cardiac resident macrophages (created with BioRender)

微环境塑造功能”的基本原则,诠释了心脏巨噬细胞的复杂分工,也为其在不同生理病理条件下的角色转换提供了理论基础。

2 CRMs在心脏发育中的作用

在小鼠心脏中,最早的巨噬细胞起源于原始造血阶段,约在胚胎第6.5至8.5天(E6.5~E8.5),在卵黄囊中产生^[9-10],形成 $CCR2^- MHCII^lo$ 的巨噬细胞亚群。这些卵黄囊源性巨噬细胞通过原位增殖实现自我维持,长期驻留于组织中,不依赖骨髓来源单核细胞的补充^[11],是成年心脏巨噬细胞的主要组成部分。有研究发现,这群巨噬细胞的增殖过程受心外膜分泌信号的精确调控,心外膜的缺失可显著抑制其扩增^[12],提示其与局部发育微环境密切相关。随着胚胎发育的推进,造血干细胞自E10.5起由主动脉性腺-中肾区迁移至胎肝,后者成为中后期胚胎(E12.5~E17.5)巨噬细胞生成的重要场所,进一步补充 $CCR2^+$ 心脏巨噬细胞群体。至E16.5后,造血功能

逐步向骨髓转移,产生 $CCR2^+$ 单核细胞并持续进入心脏,与早期胚源性细胞共同构建出复杂而动态平衡的心脏巨噬细胞网络^[2,11]。最早的CRMs可于E10左右出现在心流出道区域,随后其数量逐步增加至E14.5,主要分布于心外膜下间隙。该特定的时空分布与其在心脏发育过程中的功能密切相关——包括参与调控心肌细胞的增殖与成熟,促进冠状动脉与淋巴管生成,调节心脏瓣膜形态发生^[11,13-14](图2)。

2.1 促进心肌细胞增殖和成熟

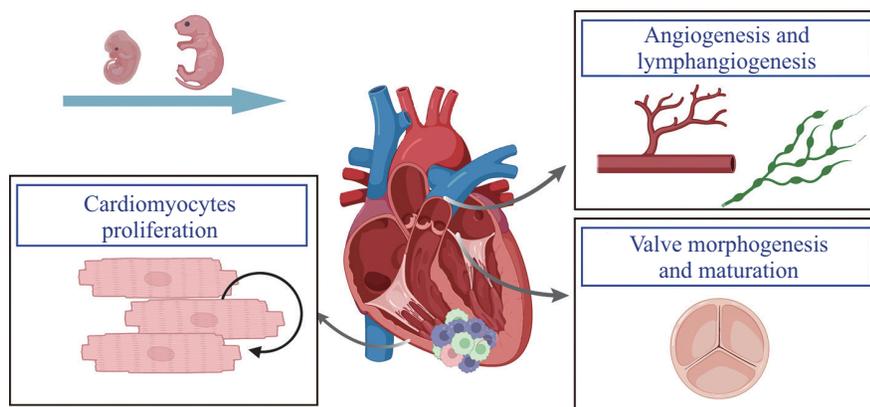
心脏是最早发育且发挥功能的器官,心肌细胞增殖是胚胎心脏发育过程的主要事件。成年鱼和爬行类动物的心脏心肌细胞保留增殖能力,损伤后可以通过增殖实现心脏再生。与此不同,成年哺乳动物的心肌细胞不具有增殖能力,在损伤后发生纤维化,形成瘢痕减弱心脏的收缩功能。在胚胎及新生儿心脏中,CRMs呈现低炎症高修复表型^[15],可分泌IGF、VEGF、TGF等生长因子,促进心肌细胞增殖与血管新生^[3]。此外,在胚胎及新生阶段,CRMs还能

表1 心脏驻留巨噬细胞(CRMs)亚群对比
Table 1 Comparison of CRMs (cardiac resident macrophages) subsets

亚群 Subsets	发育来源 Developmental origin	增殖方式 Mode of proliferation	标志物 Markers	组织分布 Tissue localization		主要功能 Main functions	
				发育期 Developmental stage	成年期 Adult stage	发育期 Developmental stage	成年期 Adult stage
				TLF ⁺ MHCII ^{lo}	Yolk sac/ fetal liver	<i>In situ</i> proliferation	TIMD4, LYVE1, FOLR2
TLF ⁻ MHCII ^{lo}	Yolk sac/ fetal liver	<i>In situ</i> proliferation	—	Myocardial interstitium	Myocardial wall, near coronary arteries	Maintains tissue homeostasis	Maintains tissue homeostasis
MHCII ^{hi}	Fetal liver, supplemented by circulating monocytes	<i>In situ</i> proliferation, monocyte-derived replenishment	MHCII	Distal regions of cardiac valves	Myocardial wall, nerve bundles, atrioventricular node	Participates in cardiac immune surveillance Distal valve tissue remodeling	Maintains electrical conduction homeostasis Participates in cardiac immune surveillance

现有研究基于不同层面对CRMs进行命名: 以转录组特征划分的TLF⁺/TLF⁻ CRMs亚群, 与以表面分子表达划分的MHCII^{lo}/MHCII^{hi}亚群, 两种分型在功能和起源上通常高度对应(例如TLF⁺常呈MHCII^{lo}表型), 但两者并非严格等同, 在比较不同研究时需谨慎区分其定义与依据。

Existing studies have named CRMs (cardiac resident macrophages) based on different criteria: transcriptional features define TLF⁺/TLF⁻ CRMs subsets, whereas surface marker expression defines MHCII^{lo}/MHCII^{hi} subsets. These two classification schemes generally correspond closely in terms of function and origin (e.g., TLF⁺ cells often exhibit an MHCII^{lo} phenotype), but they are not strictly equivalent. Therefore, caution should be taken when comparing definitions and criteria across different studies.



在小鼠胚胎发育及成熟过程中, CRMs通过分泌生长因子及直接细胞接触, 精准调控心肌细胞的增殖与成熟。同时, 它们通过释放细胞因子, 促进冠状动脉成熟与淋巴管生成, 并通过清除凋亡细胞保障心脏瓣膜的正常形态发生。

During mouse embryonic development and maturation, CRMs precisely regulate cardiomyocyte proliferation and maturation through the secretion of growth factors and direct cell-cell contacts. At the same time, they promote coronary artery maturation and lymphangiogenesis via cytokine release, and ensure proper cardiac valve morphogenesis by clearing apoptotic cells.

图2 心脏驻留巨噬细胞在胚胎发育及成熟中的作用(使用BioRender进行绘制)

Fig.2 Roles of CRMs during embryonic development and maturation
(created with BioRender)

通过 Jagged-1-Notch1 直接接触信号诱导心肌细胞增殖^[6]。在成年期心肌细胞丧失增殖能力后, CRMs 与心肌细胞紧密接触并感受心肌细胞收缩的机械力, 通过机械力感受器 TRPV4 调控 IGF-1 的表达, 促进心肌细胞肥大生长与心脏血管生成, 是压力负荷下心肌适应性重构的关键调控因子^[7]。

哺乳动物出生后, 心肌细胞的增殖能力急剧下降, 同时, 心肌细胞发生显著的分化成熟过程, 通过这个过程心脏体积增大, 尤其是心脏的功能显著增强。心肌成熟具体表现为肌小节蛋白和结构成熟, 线粒体结构和代谢成熟, 以及心肌细胞结构和电生理成熟, 这些成熟过程是互为调控的。因此在哺乳动物出生后, 心脏通过心肌细胞生长和成熟而不是增殖来满足个体成长所需要的循环负荷。近期利用心脏类器官的研究显示, 加入来源于人胚胎干细胞的 LYVE1⁺ CRMs 可显著促进心肌肌小节成熟^[8], 提示 CRMs 可能直接参与心肌成熟, 这一发现为其在生理成熟过程中的作用提供了新的思路。

综上所述, CRMs 在心肌细胞发育的不同阶段发挥了阶段特异性的调控作用。在胚胎期和新生期, CRMs 通过分泌生长因子及 Jagged-1-Notch1 接触信号直接促进心肌细胞的增殖; 在成年期, 则通过机械力感受通路调控 IGF-1 表达, 参与心肌肥大与适应性重构。同时, 近年类器官研究进一步提示 CRMs 可能直接参与心肌结构与代谢成熟过程。上述研究共同表明, CRMs 贯穿心肌细胞“增殖-成熟-适应性重构”的全过程, 是心脏发育与稳态维持的重要调控枢纽。

2.2 促进心脏血管及淋巴管的生成与成熟

心脏含有丰富的血管, 并形成特殊的冠脉循环。免疫染色发现 CCR2⁻ CRMs 分布在心脏血管周围。通过多种方法清除小鼠胚胎中的巨噬细胞后发现, 心脏的总血管密度未发生显著变化, 但冠状动脉出现了过度分支化或形态异常^[4]。这一现象表明, CRMs 可能并不主导胚胎期心脏血管的初始生成, 而是通过修剪冗余分支、促进管壁成熟或引导血管规范化生长等方式, 对冠状动脉的最终形态构建和功能成熟起着关键的调控作用。CRMs 的这一促血管新生的作用是否与其吞噬作用相关尚不明确, 可能与其分泌的 IGF-1 有关^[4]。值得强调的是, 清除 CCR2⁺ CRMs 并不影响小鼠心脏冠脉的发育和成熟。CRMs 的促血管作用在病理条件下也同样存在。在 cTnT 突变的扩张型心肌病小鼠和主动脉弓限制性

狭窄诱导的心肌肥厚小鼠中, 与心肌细胞紧密接触的 CRMs 通过机械力感受分子 TRPV4 调控 IGF-1 的表达, 显著提高心脏的血管密度, 促进心肌重构^[7]。与血管相似, CRMs 在心脏中与淋巴管靠近^[9]。清除巨噬细胞后, 小鼠心脏的淋巴管发育遭到严重破坏, 表现为淋巴管异常增生、长度缩短且分支减少。由此说明 CRMs 促进心脏淋巴管生成。CRMs 的这一作用主要由 CX3CR1⁺ 巨噬细胞合成的胞外基质透明质酸介导。循环单核细胞来源的巨噬细胞同样具有促进心脏淋巴管生成的作用^[20]。心脏损伤后, 凋亡的心肌细胞由巨噬细胞吞噬, 这个过程诱导巨噬细胞表达和分泌 VEGFC, 通过两方面促进修复。一方面 VEGFC 促进心脏淋巴管生成, 另一方面, VEGFC 通过自分泌作用抑制巨噬细胞炎症因子产生。这些研究显示 CRMs 具有显著的促心脏血管和淋巴管生成的作用, 具体的机制尚需要更多的研究。

现有研究表明, CRMs 并非决定心脏血管和淋巴管“是否生成”, 而是通过调控血管分支修剪、管壁成熟及结构规范化, 精细塑造冠脉和淋巴管网络结构。该过程可能依赖 CRMs 分泌的 IGF-1、VEGFC 及其合成的胞外基质成分。无论是在发育期还是在病理性心肌重构过程中, CRMs 均通过血管与淋巴管重塑协同参与心脏微环境稳态调节, 体现出其在心脏循环支持系统构建中的关键地位。

2.3 调控心脏瓣膜正常发育

在小鼠胚胎发育过程中, 心脏心房与心室交界 (atrioventricular canal) 以及流出道 (outflow tract) 的心内膜细胞通过上皮-间质转化形成心内膜垫 (endocardial cushion)。心内膜垫生长和延长形成原始瓣膜, 出生后经过胞外基质重构形成成熟瓣膜^[21]。在心脏瓣膜发育的各个时期都有巨噬细胞存在, 且有多重来源。胚胎心脏瓣膜上主要是 CD206⁺ CRMs, 小鼠出生后, 这群巨噬细胞减少, 而 MHCII^{hi} CRMs 增加。CD206⁺ CRMs 位于瓣膜底端的心内膜处, MHCII^{hi} CRMs 位于瓣膜的远端。随着胎肝造血变成骨髓造血, CCR2⁺ 巨噬细胞开始被招募到瓣膜^[22], 在稳态条件下, 清除瓣膜中的 CCR2⁺ 巨噬细胞未观察到明显影响, 这可能是因为心脏发育成熟后, 瓣膜的稳态维持主要由胚胎来源的心脏驻留巨噬细胞 (CRMs) 承担^[23]。这些细胞参与正常的组织维护, 而 CCR2⁺ 巨噬细胞在此情况下并非必需。除了以上 CRMs 外, 还发现一群心内膜垫起源的巨噬细胞, 一个明显的

特征就是较强的吞噬作用^[13]。特异清除这些巨噬细胞导致小鼠心脏瓣膜发育异常,主动脉瓣出现异位弹性组织和细胞密度增加,二尖瓣发生因胶原和黏蛋白增加导致的典型的黏液瘤改变。瓣膜这些改变与巨噬细胞清除后凋亡细胞累积有关。因此,CRMs对心脏瓣膜的正常发育至关重要(图2)。

在心脏瓣膜发育过程中,不同来源和表型的CRMs在时间和空间上呈现出高度分化的分工特征。胚胎期以CD206⁺ CRMs为主,出生后逐渐向MHCII^{hi} CRMs转变,而CCR2⁺巨噬细胞主要参与炎症或病理过程。特别是来源于心内膜垫的高吞噬活性CRMs,其可清除凋亡细胞维持胞外基质稳态,对防止瓣膜结构异常至关重要。上述研究充分说明,CRMs不仅是瓣膜发育的“参与者”,更是瓣膜结构与功能成熟的“质量控制者”。

3 CRMs在维持成年心脏稳态中的作用

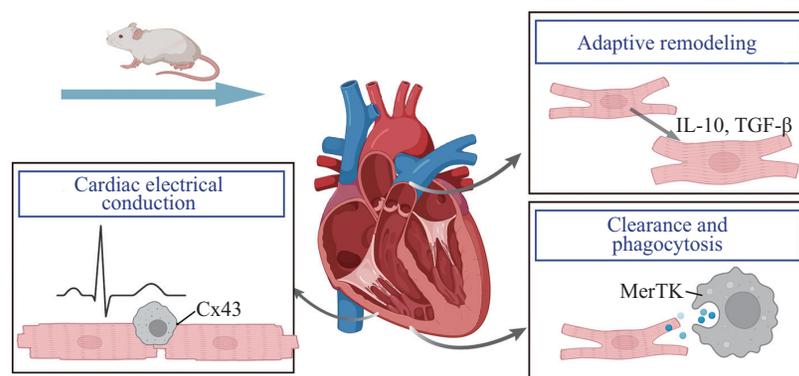
虽然大部分CRMs在胚胎阶段形成,但它们在成年心脏稳态中的作用同样重要,包括维持电传导稳态、代谢稳态及免疫微环境平衡(图3)。

3.1 维持心脏电传导稳态

心脏同步化的机械收缩依赖于电传导系统。电信号从窦房结产生,通过心房壁传递到房室结,再经希氏浦肯野系统传导到心室心肌细胞,从而实现心房和心室的有序收缩与舒张以及心脏高效泵血功

能。房室结电传导延迟或受损会导致房室阻滞,造成心脏循环功能下降,引起小鼠晕厥甚至死亡。研究发现CRMs在房室结及传导束周围高度富集^[24]。CRMs通过连接蛋白43(connexin 43, Cx43)缝隙连接和双调蛋白(amphiregulin, AREG)-表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)信号通路,在维持心脏电传导稳态中扮演关键角色。研究证实,在房室结和房室束连接处分布着丰富的巨噬细胞,其形态呈长条形,通过胞质延伸与心肌细胞紧密包绕。这些CRMs不仅表达MHCII和CCR2,还表达多种离子通道与交换分子。它们与心肌细胞膜通过Cx43形成缝隙连接,实现结构性电耦合,直接参与电信号传递^[25]。基因敲除实验表明,巨噬细胞特异性缺失Cx43虽不显著改变其自身基因表达,但会导致小鼠PR间期延长及房室结功能不全;而清除巨噬细胞则会诱发更严重的房室传导阻滞,凸显了CRMs在传导系统中的基础性作用^[26]。除结构性耦合外,CRMs还通过分泌AREG以旁分泌方式激活心肌细胞上的EGFR-ERK信号通路,该通路能促进Cx43的磷酸化^[27],从而稳定缝隙连接的正确组装与功能,共同保障电信号的稳定传导,有效预防心律失常。

然而,在心肌梗死、心力衰竭或房颤等病理状态下,这一稳态机制被破坏。CRMs的数量显著减少,导致其电耦合作用减弱,AREG分泌也可能不足^[26]。



在成年心脏中,CRMs通过多重机制维持心脏稳态:在电传导方面,通过Cx43缝隙连接与心肌细胞形成电耦合,确保正常心律;在代谢调控中,借助MerTK受体清除心肌细胞排出的含损伤线粒体的外排体,维持代谢平衡;在免疫调节方面,通过抑制炎症细胞浸润并促进修复性巨噬细胞极化,从而有效控制心脏炎症反应。

In the adult heart, CRMs maintain cardiac homeostasis through multiple mechanisms. In electrical conduction, they form electrical coupling with cardiomyocytes via Cx43 (connexin 43)-mediated gap junctions, ensuring normal heart rhythm. In metabolic regulation, CRMs maintain metabolic balance by clearing extracellular vesicles containing damaged mitochondria released from cardiomyocytes through the MerTK (Mer tyrosine kinase) receptor. In immune regulation, they effectively control cardiac inflammation by suppressing infiltration of inflammatory cells and promoting polarization of reparative macrophages.

图3 成体心脏驻留巨噬细胞的功能(使用BioRender.com进行绘制)

Fig.3 Functions of adult CRMs (cardiac resident macrophages) (created with BioRender.com)

与此同时, 循环单核细胞来源的CCR2⁺巨噬细胞大量浸润心脏^[28-29], 这些巨噬细胞表现出促炎表型, 通过分泌IL-1 β 、TNF- α 和胞外基质分子SPP1等因子, 扰乱心肌离子通道, 诱导CaMKII活化和钙泄漏, 从而延长动作电位时程, 并促进心房胞外基质重构, 显著增加心律失常风险^[30]。此外, 它们释放的转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)和神经生长因子(nerve growth factor, NGF)会进一步加剧心肌纤维化和促进异常神经出芽^[31]。因此, 胚胎来源的CRMs是心脏电稳态的关键守护者, 而炎症募集的循环来源巨噬细胞则发挥着相反的作用。针对巨噬细胞亚群的功能进行特异性调控, 例如增强CRMs功能或抑制循环来源巨噬细胞的促炎活性, 可能成为心血管疾病治疗的新策略。

3.2 维持心肌代谢稳态

心肌细胞含有丰富的线粒体, 产生大量ATP以满足心肌细胞收缩的能量需要。在生理条件下, 成年心脏不能通过增殖方式更新心肌细胞, 为避免炎症反应和代谢紊乱的发生, 心肌细胞产生的受损线粒体通过线粒体自噬进行清除。最近的一项标志性研究通过GFP标记CRMs的成年小鼠心脏透明化后观察发现心室壁存在大量巨噬细胞, CRMs与心肌细胞之间形成紧密的互作结构, 平均每个巨噬细胞可同时与多个(约5个)心肌细胞建立物理接触。清除巨噬细胞后, 心肌细胞中线粒体含量增加, 但是线粒体的功能下降, 与之对应的, 心功能下降。进一步研究发现, CRMs高表达巨噬细胞吞噬相关受体MerTK, 吞噬清除心肌细胞排出的大囊泡外排体——exopher^[32]。外排体囊泡达微米级大小, 比分泌体大, 在心肌细胞中通过自噬途径选择性包装损伤的线粒体, 可能是线粒体自噬的另一条途径。因此在生理条件下, CRMs与心肌细胞通过外排体介导, 消除心肌细胞损伤线粒体, 维持心脏稳态。为了处理吞噬的外排体和凋亡心肌细胞(在心肌损伤时), CRMs高表达定位于内溶酶体的半胱氨酸蛋白酶legumain, 缺失该蛋白酶会使得CRMs对凋亡心肌细胞的吞噬减少, 心脏炎症加剧, 损伤加重^[33]。值得注意的是, 体外培养的原代巨噬细胞对成年凋亡心肌细胞的吞噬作用较差^[34], 这可能与所获取的原代细胞缺乏心脏驻留巨噬细胞(CRMs)特有的组织特异性表型及微环境依赖的功能激活机制(如MerTK信号通路的空间调控)密切相关。

3.3 维持心脏免疫微环境平衡

CRMs通过多层级、多通路的免疫调控机制, 在维持心脏免疫稳态中发挥核心作用, 主要体现在对炎症细胞浸润、巨噬细胞表型极化以及免疫调节因子分泌的精细调控。首先是调控炎症细胞浸润, 抑制过度炎症反应: CRMs在抑制炎症细胞异常募集方面具有重要的“免疫屏障”作用。实验研究表明, CRMs缺失会直接导致缺血-再灌注损伤后中性粒细胞和单核细胞的大量浸润; 而在同种异体心脏移植模型中, 清除供体心脏CRMs可引发显著增强的排斥反应, 提示CRMs在抑制炎症细胞过度募集、维持局部免疫耐受方面具有关键保护作用^[35]。此外, 在部分缺血损伤模型中, CRMs缺失还可诱导中性粒细胞向更强的促炎表型极化, 进一步加重心脏炎症反应并导致心肌异常重塑^[36]。其次是精细调控单核/巨噬细胞表型, 维持免疫平衡: CRMs对单核/巨噬细胞系统的调控尤为精细。在缺血-再灌注损伤发生前清除CRMs, 会特异性诱导CCR2⁺单核来源巨噬细胞向更强的促炎表型极化, 同时增强其在局部的增殖能力, 从而放大炎症反应^[37]。相反, 在CRMs功能完整的情况下, 其可通过分泌多种免疫调节因子, 抑制CCR2⁺促炎型巨噬细胞的扩增, 并促进其向修复性M2表型转化, 从而有利于炎症消退与组织修复^[38]。此外, CRMs还能分泌免疫调节因子, 构建抗炎微环境: 在分子机制层面, CRMs通过分泌多种关键抗炎因子参与免疫稳态的精细调控。其中, 白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)发挥双重保护作用: 一方面通过抑制miR-375上调PDK1/AKT信号通路活性, 促进血管生成与细胞存活; 另一方面通过抑制可稳定促炎因子mRNA的HuR蛋白的表达, 抑制心脏炎症反应、细胞凋亡及纤维化^[39]。此外, CRMs分泌的TGF- β 1在损伤修复后期通过其免疫抑制作用, 进一步精细调控炎症反应的时序性变化, 促进心脏组织修复与结构重建^[40]。综上, CRMs通过抑制炎症细胞浸润、精细调控单核/巨噬细胞表型极化以及分泌多种关键抗炎因子, 共同构建一个多层级的免疫调控网络, 从而维持心脏免疫微环境的动态平衡, 防止炎症失控并促进心脏损伤后的有序修复。

4 总结与展望

心脏驻留巨噬细胞(CRMs)与循环来源巨噬细胞构成心脏的巨噬细胞群体, 共同维护心脏的稳态

并参与相关疾病的发生与进展,但是在起源上和功能上两群巨噬细胞具有显著差异。心脏驻留巨噬细胞在心脏发育和稳态中发挥重要的作用,而循环来源巨噬细胞则在疾病尤其是炎症反应中发挥主导作用。

鉴于CRMs在心脏生理与病理中的核心地位,靶向CRMs的治疗策略展现出广阔临床转化前景。目前主要策略包括:靶向CRMs以维持电稳态,例如,研究证实导电聚合物PAMB-G可通过抑制MAPK激酶(P38、JNK)的活化来逆转Cx43的下调,从而改善心肌细胞间通讯并缓解房颤^[41];增强CRMs的胞葬作用(efferocytosis),即清除凋亡细胞的能力,以加速心肌梗死等疾病后炎症的消退并改善心脏重塑^[42];以及利用人多能干细胞来源的心脏-巨噬细胞组装体(human pluripotent stem cell-derived heart-macrophage assembloid, hHMA)等新型模型,在体外精准复刻免疫-心脏互作,为机制解析和药物筛选提供平台^[43]。然而,这些策略面临诸多挑战,首要的是心脏巨噬细胞存在高度异质性和可塑性,如何实现特定CRMs亚群的精准靶向而不波及其他免疫细胞仍是待突破的技术瓶颈。目前对心脏驻留巨噬细胞(CRMs)的表面标志物已经有了相当深入的认识^[44],未来的关键突破或将依赖于空间组学技术,以实现CRMs亚群的更精细鉴定,并进一步结合纳米载体或病毒载体,实现治疗药物/基因在心脏CRMs中的高效、特异性递送,从而推动靶向CRMs的疗法从基础研究迈向临床应用。

参考文献 (References)

- GORDON S. Alternative activation of macrophages [J]. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3(1): 23-35.
- JIN J, WANG Y, LIU Y, et al. Cardiac resident macrophages: spatiotemporal distribution, development, physiological functions, and their translational potential on cardiac diseases [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(4): 1483-93.
- CHAPMAN B G, KLAOURAKIS K, DE VILLIERS C, et al. Cardiac lymphatics retain LYVE-1-dependent macrophages during neonatal mouse heart regeneration [J]. *Nat Cardiovasc Res*, 2025, 4(10): 1258-76.
- PINTO A R, ILINYKH A, IVEY M J, et al. Revisiting cardiac cellular composition [J]. *Circ Res*, 2016, 118(3): 400-9.
- THORP E B. Cardiac macrophages and emerging roles for their metabolism after myocardial infarction [J]. *J Clin Invest*, 2022, 133(18): e171953.
- DICK S A, WONG A, HAMIDZADA H, et al. Three tissue resident macrophage subsets coexist across organs with conserved origins and life cycles [J]. *Sci Immunol*, 2022, 7(67): eabf7777.
- PANG P, LIU W, MA S, et al. Self-assembling natural flavonoid nanomedicines for alveolar macrophage reprogramming by restoring mitochondrial function in acute lung injury therapy [J]. *Chem Eng J*, 2025, 506: 160171.
- FENG Z, JING Z, LI Q, et al. Exosomal STIMATE derived from type II alveolar epithelial cells controls metabolic reprogramming of tissue-resident alveolar macrophages [J]. *Theranostics*, 2023, 13(3): 991-1009.
- GINHOUX F, GUILLIAMS M. Tissue-resident macrophage ontogeny and homeostasis [J]. *Immunity*, 2016, 44(3): 439-49.
- EPELMAN S, LAVINE K J, RANDOLPH G J. Origin and functions of tissue macrophages [J]. *Immunity*, 2014, 41(1): 21-35.
- HOLT M, LIN J, CICKA M, et al. Dissecting and visualizing the functional diversity of cardiac macrophages [J]. *Circ Res*, 2024, 134(12): 1791-807.
- STEVENS S M, VON GISE A, VANDUSEN N, et al. Epicardium is required for cardiac seeding by yolk sac macrophages, precursors of resident macrophages of the adult heart [J]. *Dev Biol*, 2016, 413(2): 153-9.
- SHIGETA A, HUANG V, ZUO J, et al. Endocardially derived macrophages are essential for valvular remodeling [J]. *Dev Cell*, 2019, 48(5): 617-30.e3.
- LEID J, CARRELHA J, BOUKARABILA H, et al. Primitive embryonic macrophages are required for coronary development and maturation [J]. *Circ Res*, 2016, 118(10): 1498-511.
- LAVINE K J, 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): 16029-34.
- CHEN R, ZHANG S, LIU F, et al. Renewal of embryonic and neonatal-derived cardiac-resident macrophages in response to environmental cues abrogated their potential to promote cardiomyocyte proliferation via Jagged-1-Notch1 [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(1): 128-41.
- SANSONETTI M, WALECZEK F J G, JUNG M, et al. Resident cardiac macrophages: crucial modulators of cardiac (patho)physiology [J]. *Basic Res Cardiol*, 2020, 115(6): 77.
- HAMIDZADA H, PASCUAL-GIL S, WU Q, et al. Primitive macrophages induce sarcomeric maturation and functional enhancement of developing human cardiac microtissues via efferocytic pathways [J]. *Nat Cardiovasc Res*, 2024, 3(5): 567-93.
- CAHILL T J, SUN X, RAVAUD C, et al. Tissue-resident macrophages regulate lymphatic vessel growth and patterning in the developing heart [J]. *Development*, 2021, 148(3): dev194563.
- GLINTON K E, MA W, LANTZ C, et al. Macrophage-produced VEGFC is induced by efferocytosis to ameliorate cardiac injury and inflammation [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(9): e140685.
- KIM A J, XU N, YUTZEY K E. Macrophage lineages in heart valve development and disease [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(3): 663-73.
- KIM A J, XU N, UMEYAMA K, et al. Deficiency of circulating monocytes ameliorates the progression of myxomatous valve degeneration in Marfan syndrome [J]. *Circulation*, 2020, 141(2): 132-46.
- YANG S, PENNA V, LAVINE K J. Functional diversity of cardiac macrophages in health and disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2025,

- 22(6): 431-42.
- [24] HULSMANS M, CLAUSS S, XIAO L, et al. Macrophages facilitate electrical conduction in the heart [J]. *Cell*, 2017, 169(3): 510-22, e20.
- [25] DING C, TANG G, SUN Y, et al. A functional cardiac patch promotes cardiac repair by modulating the CCR2-cardiac-resident macrophage niche and their cell crosstalk [J]. *Cell Rep Med*, 2025, 6(2): 101932.
- [26] LAZZERINI P E, ACAMPA M, CUPELLI M, et al. Unravelling atrioventricular block risk in inflammatory diseases: systemic inflammation acutely delays atrioventricular conduction via a cytokine-mediated inhibition of connexin43 expression [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(21): e022095.
- [27] SUGITA J, FUJII K, NAKAYAMA Y, et al. Cardiac macrophages prevent sudden death during heart stress [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1910.
- [28] 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.
- [29] HULSMANS M, SCHLOSS M J, LEE I H, et al. Recruited macrophages elicit atrial fibrillation [J]. *Science*, 2023, 381(6654): 231-9.
- [30] SUZUKI Y, OZAWA T, KURATA T, et al. A molecular complex of Cav1.2/CaMKK2/CaMK1a in caveolae is responsible for vascular remodeling via excitation-transcription coupling [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(16): e2117435119.
- [31] YIN J, WANG Y, HU H, et al. P2X7 receptor inhibition attenuated sympathetic nerve sprouting after myocardial infarction via the NLRP3/IL-1 β pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(11): 2695-710.
- [32] NICOLÁS-ÁVILA J A, LECHUGA-VIECO A V, ESTEBAN-MARTÍNEZ L, et al. A network of macrophages supports mitochondrial homeostasis in the heart [J]. *Cell*, 2020, 183(1): 94-109, e23.
- [33] JIA D, CHEN S, BAI P, et al. Cardiac resident macrophage-derived legumain improves cardiac repair by promoting clearance and degradation of apoptotic cardiomyocytes after myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2022, 145(20): 1542-56.
- [34] ZHANG S, YEAP X Y, GRIGORYEVA L, et al. Cardiomyocytes induce macrophage receptor shedding to suppress phagocytosis [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 87: 171-9.
- [35] KOPECKY B J, DUN H, AMRUTE J M, et al. Donor macrophages modulate rejection after heart transplantation [J]. *Circulation*, 2022, 146(8): 623-38.
- [36] WEINBERGER T, MESSERER D, JOPPICH M, et al. Resident and recruited macrophages differentially contribute to cardiac healing after myocardial ischemia [J]. *eLife*, 2024, 12: RP89377.
- [37] BAJPAI G, BREDEMEYER A, LI W, et al. Tissue resident CCR2⁻ and CCR2⁺ cardiac macrophages differentially orchestrate monocyte recruitment and fate specification following myocardial injury [J]. *Circ Res*, 2019, 124(2): 263-78.
- [38] WANG Q, ISMAHIL M A, ZHU Y, et al. CD206⁺IL-4R α ⁺ macrophages are drivers of adverse cardiac remodeling in ischemic cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 2025, 152(4): 257-73.
- [39] GOSWAMI S K, RANJAN P, DUTTA R K, et al. Management of inflammation in cardiovascular diseases [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 173: 105912.
- [40] WANG M, CHU X, FAN Z, et al. Macrophage transition to a myofibroblast state drives fibrotic disease in uropathogenic *E. coli*-induced epididymo-orchitis [J]. *J Clin Invest*, 2025, 135(19): e193793.
- [41] ZHANG C Y, FAN C, LI S H, et al. A conductive polymer restores connexin43 expression through the suppression of mitogen-activated protein kinases to improve intercellular communication and alleviate atrial fibrillation [J]. *Acta Biomater*, 2025, 196: 123-35.
- [42] PENG L, XIA Y, ZHAO H, et al. Piezo1 upregulation in monocyte-derived macrophages impairs post-myocardial infarction cardiac repair via defective efferocytosis and enhanced ferroptosis [J]. *Adv Sci*, 2026, 13(5): e10991.
- [43] O'HERN C, CAYWOOD S, AMINOVA S, et al. Human heart-macrophage assembloids mimic immune-cardiac interactions and enable arrhythmia disease modeling [J]. *Cell Stem Cell*, 2025, 32(11): 1671-90, e13.
- [44] JUNG S H, HWANG B H, SHIN S, et al. Spatiotemporal dynamics of macrophage heterogeneity and a potential function of Trem2hi macrophages in infarcted hearts [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4580.