

- for Zn²⁺ ions with various dissociation constants. Detection of Zn²⁺ ions in live cells and tissues by two-photon microscopy [J]. Chem Asian J, 2011, 6(5): 1234-1240.
- [23] KIM H M, JUNG C, KIM B R, et al. Environment-sensitive two-photon probes for intracellular free magnesium ions in live tissue [J]. Angew Chem Int Ed, 2007, 46 (19): 3460-3463.
- [24] KIM H M, SEO M S, AN M J, et al. Two-photon fluorescent probes for intracellular free zinc ions in living tissue [J]. Angew Chem Int Ed, 2008, 120(28): 5245-5248.
- [25] TIAN Y S, LEE H Y, LIM C S, et al. A two-photon tracer for glucose uptake [J]. Angew Chem Int Ed, 2009, 48(43): 8027-8031.
- [26] LEE J H, LIM C S, TIAN Y S, et al. A two-photon fluorescent probe for thiols in live cells and tissues [J]. J Am Chem Soc, 2010, 132: 1216-1217.
- [27] LIM C S, CHUNG C, KIM H M, et al. A two-photon turn-on probe for glucose uptake [J]. Chem Commun(Camb), 2012, 48(15): 2122-2124.
- [28] LIM C S, KIM H J, LEE H J, et al. A two-photon turn-on probe for lipid rafts with minimum internalization[J]. ChemBiochem, 2011, 12(3): 392-395.
- [29] PARK H J, LIM C S, KIM E S, et al. Measurement of pH values in human tissues by two-photon microscopy [J]. Angew Chem Int Ed, 2012, 51(11): 2673-2676.
- [30] SCHINDLER M, NUR-E-KAMAL A, AHMED I, et al. Living in three dimensions: 3D nanostructured environments for cell culture and regenerative medicine [J]. Cell Biochem Biophys, 2006, 45(2): 215-227.
- [31] LAZZERI L, CASCONI M G, DANTI S, et al. Gelatin/PL-LA sponge-like scaffold: Morphological and biological characterization [J]. J Mater Sci Mater Med, 2007, 18(7): 1399-1405.
- [32] MOHAN P S, LIM C S, TIAN Y S, et al. A two-photon fluorescent probe for near-membrane calcium ions in live cells and tissues [J]. Chem Commun(Camb), 2009(36): 5365- 5367.
- 收稿日期: 2015-10-10

巨噬细胞在心肌梗死治疗中的研究现状

姚张婷, 陈羲, 张洁琼, 梁桂开, 陈卉卉, 刘瑞阳, 丁玲* (浙江大学药学院, 杭州 310058)

摘要: 巨噬细胞在心肌梗死损伤中发挥了“双刃”作用。近年来研究表明, 心肌细胞浸润的巨噬细胞在不同因子刺激下极化成功能不同的亚群, 即 M1 和 M2。M1 型巨噬细胞主要发挥促炎作用, 加重心肌损伤, 而 M2 型巨噬细胞则主要抑制受损组织炎症发生, 同时能促进新生血管的生成。因此 M2 型巨噬细胞在心肌损伤中发挥的正面作用越来越受到关注。本文对近年来国内外关于 M2 型巨噬细胞在心肌组织中发挥的作用, 及其重要调控机制等进行了综述, 并对 M2 型极化在促心肌微血管治疗中的研究现状及其物质基础进行了概述。

关键词: 心肌梗死; M2 型巨噬细胞; 微血管生成

中图分类号: R963

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2016)03-0385-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.03.031

Current Study of Macrophages in the Healing Process of Myocardial Infarction

YAO Zhangting, CHEN Xi, ZHANG Jieqiong, LIANG Guikai, CHEN Huihui, LIU Ruiyang, DING Ling* (College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

ABSTRACT: Macrophages play a double role in the healing process of myocardial injury. Recent studies show that myocardium-infiltrating macrophages undergo M1 or M2 activation, which represent 2 extremes under the effect of different stimulating factors. M1-like macrophages play a pro-inflammatory role and aggravate tissue damage, whereas M2-like macrophages suppress inflammation and promote angiogenesis at the injury site. Due to their positive role in the healing process of cardiac damage, M2-like macrophages are attracting more attention in recent years. In this review, we summarized the current progress in the study of macrophages in cardiac injury, including their cardio-protective function the regulatory mechanism for phenotype shifting, and the effect on micro-angiogenesis induction.

KEY WORDS: myocardial infarction; M2-like macrophage; micro-angiogenesis

心肌梗死(myocardial infarction, MI)是由冠状动脉的血栓闭塞引起的, 从而导致无灌注区域发生进行性心肌细胞死亡, 其居高不下的发病率及死亡率使其成为危害公众健康的“头号杀手”。

当前临床上对 MI 急性治疗多采用药物扩血管, 溶栓及手术对心肌进行再灌注, 而在 MI 恢复期则没有特异性的针对 MI 引起的心肌损伤和心脏功能受损的有效药物及修复手段。

作者简介: 姚张婷, 女, 博士生 Tel: 15868836381

E-mail: yzt127@zju.edu.cn

*通信作者: 丁玲, 女, 副教授, 博导

Tel:

15868836381 E-mail: ld362@zju.edu.cn

由于 MI 发生后心肌细胞发生坏死等病理改变, 为了保证组织完整性, 会有大量免疫细胞入侵, 包括从循环系统招募的巨噬细胞。已经有大量研究表明, 巨噬细胞在心脏修复中发挥重要作用^[1-3]。研究表明, 往 MI 动物模型体内注射氯磷酸盐脂质体后, 巨噬细胞被清除, 最终导致死亡率升高, 同时证明了巨噬细胞在 MI 后成年鼠的心脏修复和新生鼠的心脏再生中发挥重要作用^[4-6]。因此自体骨髓细胞(bone marrow cells, BMC)的冠状动脉内输注被提出作为一种治疗策略^[7]。大量研究在动物模型上进行尝试, 并取得可喜成果, 显示该策略能显著增强组织灌注, 减少疤痕形成和改善 MI 后心脏功能。然而临床试验发现 BMC 治疗仅可适度改善心脏功能, 且在不同患者身上的治疗效果差异巨大^[8]。这可能与目前缺乏标准化的细胞分离方案、患者的年龄差异、心血管危险因素、BMC 进入心肌组织后的状态等因素有关^[9]。更重要的是, 近年来人们认识到不同亚型的巨噬细胞功能存在巨大差异, 且 M2 型巨噬细胞对 MI 引起的心肌损伤具有显著的保护和治疗作用, 当 BMC 进入心肌组织后, 能否成为具有修复功能的 M2 型巨噬细胞, 这一不可控环节可能是 BMC 治疗效果不令人满意的重要原因。

因此笔者针对 MI 后巨噬细胞的极化、调控途径, 以及基于巨噬细胞 M2 型极化衍生的促微血管治疗策略进行综述。

1 巨噬细胞及其功能性极化

巨噬细胞大量来源于外周血循环的单核细胞, 这些细胞进入心肌组织后会经历分化增殖等过程, 最终形成成熟的巨噬细胞。巨噬细胞在不同的微环境中、不同的因子刺激作用下表现为不同的功能极化类型, 主要有经典激活途径极化成为 M1 型或是替代极化途径成为 M2 型。M1 型巨噬细胞主要功能是释放促炎性因子如 TNF- α 、IL6、IL12, 产出大量活性氮和氧中间体, 促进 Th1 型免疫反应, 具有很强的抗菌和抗肿瘤活性。相反, M2 型巨噬细胞能分泌抑炎症因子如 IL10、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、白介素 1 受体(interleukin 1 receptor, IL1R), 发挥免疫调节功能, 并且能促进血管生成以及组织重塑和修复^[10]。

巨噬细胞作为最大的一群炎症细胞, 其特殊性在于能对心脏损伤的影响发挥“双刃”作用。

巨噬细胞既能发挥吞噬死亡细胞、促进血管生成的正面作用, 它又具有加重组织损伤、心肌凋亡和心室扩张的负面作用。心肌组织浸润巨噬细胞的不同质性决定了其作用的两面性。而其中 M2 型巨噬细胞在心脏损伤的修复过程中发挥的促进作用正受到越来越多的关注和研究。

2 M2 型巨噬细胞与心肌梗死

2.1 M2 型巨噬细胞在减轻 MI 引起的心脏损伤中的作用

现有研究表明, 在 MI 早期巨噬细胞通常发生 M1 型极化, 这种 M1 型极化的巨噬细胞能释放多种促炎细胞因子、免疫激活因子和趋化因子, 诱导急性促炎反应及免疫极化反应。而在 MI 后期, 巨噬细胞通常显示 M2 型极化趋势, M2 型极化状态下的巨噬细胞能够大量合成与释放抗炎细胞因子、免疫抑制因子和多种能促进心肌细胞生长、血管生成的细胞因子, 具有抑制炎症反应和促进心肌组织修复的功能^[4]。在小鼠及大鼠模型中, 采用脂质体氯磷酸盐去除巨噬细胞后, MI 引起的心肌损伤明显加重^[5]。研究表明 Phd2 敲除能显著减轻 MI 引起的心肌损伤, 其机制是 Phd2 敲除促进巨噬细胞发生 M2 型极化, M2 型巨噬细胞进一步诱导新的动脉形成, 从而减轻了心肌损伤^[11]。相反, MMP-28 敲除则加重了 MI 引起的心肌损伤, 其机制是 MMP-28 敲除抑制了巨噬细胞的 M2 型极化, 从而抑制基质新生和血管生成^[12]。*Nature Medicine* 最近报道了一种全新的巨噬细胞分泌的细胞因子 MYDGF, 该细胞因子可以减少 MI 引起的心肌细胞死亡, 促进内皮细胞增殖和血管生成, 该研究进一步明确了巨噬细胞在治疗 MI 引起的心肌损伤中的重要性^[13]。以上证据均说明 M2 型巨噬细胞对 MI 引起的心肌损伤发挥重要的保护作用。

2.2 调控巨噬细胞 M2 型极化的经典蛋白

2.2.1 IL4、IL13 与心肌保护

心肌组织中巨噬细胞的 M1/M2 表型的动态变化, 取决于环境因素刺激及自身信号应答。IL4 和 IL13 是一类在 T 细胞介导的免疫应答反应中非常重要的细胞因子。研究证明 IL4 和 IL13 均与体内组织内的定居型巨噬细胞和招募型的单核巨噬细胞的 M2 型分化相关, 是一类经典的参与其极化的诱导因子^[14-15]。以下将对 IL13 和 IL4 调控巨噬细胞 M2 型极化的机制和生物学意义进行探讨。

IL13 和 IL4 主要与细胞膜表面受体结合, 促

进其二聚化成为 I 型(IL4R α / γ /IL4)或 II 型(IL4R α /IL13R α 1/IL4、IL4R α /IL13R α 1/IL13)受体,引发下游的信号级联反应,经典激活 JAK-STAT6 通路,发挥促进巨噬细胞 M2 型极化的功能^[16]。在 IL13 基因敲除小鼠中发生重症心肌炎和心力衰竭,CD206 和 CD204 阳性的 M2 型巨噬细胞显著减少,而 M1 型巨噬细胞分泌的炎症细胞因子,如 IL-1 β 、IL-1、干扰素以及其他促进心肌纤维化的细胞因子如 TGF- β 等显著增加。而在 IL4 敲除小鼠中并没有看到与野生型造模组相比更加严重的心肌炎损伤。这些研究在一定程度上说明 IL4 与 IL13 均能诱导心脏组织中巨噬细胞 M2 型极化,而 IL13 却更能发挥抗炎症和心肌保护作用^[17]。

2.2.2 清道夫受体 A(macrophage scavenger receptor class A, SR-A)与心肌保护 位于巨噬细胞表面的 SR-A 被认为是参与泡沫细胞形成的一类重要的受体,具有免疫功能参与宿主防御,同时在细胞间的相互作用,细胞活化与黏附等生物学活动中扮演重要角色。近年来有研究发现 SR-A 也能促使心脏巨噬细胞朝 M2 型转化。在 SR-A 敲除的小鼠心肌梗死模型中,巨噬细胞发生了 M2 向 M1 型转变,促炎细胞因子包括 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 分泌增多,心脏收缩功能损伤加剧,心肌纤维化加重。更重要的是,通过移植手术将 SR-A(+/-)小鼠中的骨髓移植进 SR-A(-/-)小鼠体内,通过抑制 ASK1/p38/NF- κ B 信号通路的激活完成巨噬细胞 M1 型向 M2 型巨噬细胞的调控,从而缓解 MI 诱导的心肌重构^[18]。

2.2.3 其他调节蛋白与心肌保护 血清和糖皮质激素诱导的蛋白激酶 1(serum- and glucocorticoid-inducible kinase 1, SGK1)对心脏巨噬细胞 M2 型极化同样具有调控作用。SGK1 缺失后能够抑制 STAT3 的活化,减少巨噬细胞的 M2 活化类型^[19]。相反的,体内有些蛋白的存在会对 M1 型进行倾向性调节。如 IL12p35 是 IL12 的产物,在血管紧张素诱导的心肌肥厚中应激产生,IL12 对 INF- γ 相关 T 细胞的活化具有重要作用,当 IL12 特异性敲除后,巨噬细胞往 M2 型极化的比率大大增加^[20]。盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR)同样表现了类似性质,醛固酮的处理会使 MR 活化,随后调控心肌组织中巨噬细胞 M1 型占主导状态,导致心肌巨噬细胞介导的心肌保护机制遭到破坏^[21]。

2.3 巨噬细胞往 M2 型极化的分子机制

2.3.1 JAK/STAT 信号通路 JAK/STAT 是调控巨噬细胞 M2 极化的最主要的信号通路。细胞因子 IL13、IL4 和 IL10 能通过 JAK/STAT 发挥促 M2 型极化作用^[10]。IL10 通过与其受体 IL10R 结合促进 STAT3 的激活引发下游信号,增强 IL10 和 Mrc1 基因表达水平,而 IL4 和 IL13 则通过与二聚体受体 IL4R α /IL13R α 1 的结合激活 JAK1 和 JAK3,从而促进 STAT6 磷酸化,增强 M2 型相关基因(Arg1、Fizz1、Ym1 等)的转录活性。而 IL13 的另一受体 IL13R α 2 通常被认为是 decoy 基因,多种文献报道认为其可以阻滞 IL13 激活 STAT6 的下游效应^[22-23],因此 IL13R α 2 被认为与 M2 型极化过程呈负相关。

在 IL4 和 IL13 介导的 M2 型极化过程中,转录因子 PPAR γ 和 KLF4 发挥了重要作用。研究表明,巨噬细胞特异性 PPAR γ 敲除小鼠中,巨噬细胞明显往 M2 型极化,从而使得肥胖小鼠的胰岛素抵抗症状减轻^[24]。在单核细胞特异性转录因子 KLF4 敲除小鼠中同样通过这种方式验证了 KLF4 在巨噬细胞 M2 型极化中的重要作用^[25]。

2.3.2 Notch 信号通路 近年来研究表明 Notch 信号通路在巨噬细胞 M1/M2 型极化调控领域占有重要位置。在人单核细胞 THP-1 中将 Notch1R 沉默后会引发巨噬细胞的极化效应。Notch1R 多表达在 M1 型巨噬细胞中并在 M1 型的极化中发挥重要作用,参与多种免疫反应。Notch1R 通路被抑制后减少了促炎症因子的分泌,并促进巨噬细胞往 M2 型巨噬细胞极化,增加抑炎症相关蛋白的表达^[26]。

随着对 Notch 信号的研究深入,研究者们提供了更多其调控巨噬细胞极化的证据。研究表明,Notch 信号能调节巨噬细胞,影响大鼠心肌梗死后引发的免疫反应,介导交感神经重构。应用 Notch 抑制剂 DAPT 能够显著降低巨噬细胞的数量,并且明显增强 M2 型巨噬细胞的极化,从而减少 NGF 因子的表达,使得 NGF 引起的 MI 损伤部位的交感神经再生情况得到缓解^[27]。在其他疾病如增生性玻璃体视网膜病变中,Notch 信号通路通过调控巨噬细胞 M2 型极化来调节 PVR 的形成^[28]。相反在肿瘤发生发展过程中,激活 Notch 通路,调节 SOCS3 将有效抑制 M2-like TAM(肿瘤相关巨噬细胞)的极化,增强抗肿瘤能力^[29]。因此 Notch 信号通路在巨噬细胞 M1/M2 极化的平衡中占有重要作用,同时为多种疾病治疗方案提供了新的分子干

预手段。

2.3.3 HIF-1 α 和 HIF-2 α 在感染炎症, 缺血损伤等非正常组织微环境中普遍营养缺失, 供氧不足。许多研究通常会针对抗氧化和抗凋亡来治疗心肌缺血^[30-31]。而目前有更多文献表明巨噬细胞能改变通过改变自身代谢和功能状态来适应组织微环境。当巨噬细胞招募进炎症区域, 会选择性适应缺氧环境, 直接影响巨噬细胞的极化状态。文献证明, 动脉粥样硬化、心肌缺血、肿瘤等疾病模型中, 低氧会诱导炎症因子如 TNF- α 、IL1 β 、巨噬细胞移动抑制因子、CCL3 以及巨噬细胞中 M2 型标记物 Arg1 和 IL10 的分泌。低氧组织主要通过 2 种低氧诱导因子(HIF-1 α 和 HIF-2 α)来影响巨噬细胞。研究表明, HIF-1 α 能通过促进巨噬细胞 M2 型极化介导肿瘤来源的乳酸和因子的分泌^[32]。骨髓细胞特异性 HIF-2 α 敲除后显示比 HIF1 α 更强的调节巨噬细胞极化功能的作用^[33]。而 HIF-1 α 和 HIF-2 α 正是通过分泌因子诱导和转录依赖的方式调节体内 NO 平衡, 从而促进巨噬细胞的极化^[34]。虽然 HIFs 亚型影响巨噬细胞极化的分子机制还需要进一步深入探索, 但目前研究均说明, 低氧引发的 HIFs 信号在特殊组织微环境中是一类重要的巨噬细胞表型调节方式。

3 巨噬细胞 M2 型极化与微血管生成治疗

3.1 巨噬细胞在微血管生成治疗中的作用

促微血管生成是近年来广受关注的用于治疗 MI 所导致的心脏衰竭治疗策略^[35-36]。促进梗死区域微血管的生成可以在早期减轻 MI 发生后的心肌坏死, 也可在后期改善心肌肥大和收缩力减弱, 从而阻止心力衰竭的发生。基于生物学手段获得的大量实验室数据已表明促进微血管生成这一策略的有效性, 然而到目前为止, 临床试验结果并不令人满意^[37]。当前用于促微血管生成的措施主要是全身或局部给予一种或多种促血管生成细胞因子, 鉴于血管的生成是个多步骤的复杂过程, 这种外源性直接输入细胞因子的缺陷可能在于其在时空上无法对血管生成进行精准调控, 最终影响效果的发挥。

因此, 深入了解 MI 后微血管生成机制, 发展新的治疗方式, 是推进促血管生成这一策略的临床应用亟待解决的关键问题。Tamar 等^[38]将磷脂酰丝氨酸包裹于脂质体中, 巨噬细胞吞噬该脂质体后极化为修复型表型, 促进了血管新生、减少

疤痕形成减轻了心肌纤维化程度, 从而表现为对 MI 引起的心肌损伤具有显著的治疗作用。

3.2 M2 型巨噬细胞促进微血管生成的物质基础

M2 型巨噬细胞主要通过旁分泌的途径分泌多种细胞因子对血管生成进行调控, 包括改变局部细胞外基质, 诱导内皮细胞迁移或增殖, 促进血管成熟。研究发现, 巨噬细胞可上调 30 多种编码的促血管生成基因的表达。同时巨噬细胞可以释放多种基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)和尿激酶来降解细胞外基质帮助内皮细胞迁移, 释放 VEGF^[39]、成纤维细胞生长因子、TGF- β , 血小板激活因子和前列腺素等促血管因子和生长因子促进内皮细胞增殖并增加血管通透性, 还可通过分泌多种趋化因子来募集更多的宿主细胞进一步地促进血管生成。另一方面, 巨噬细胞是 MMPs 的丰富来源^[40], 可以降解细胞外基质分子, 调节机械结构, 并释放结合于细胞外基质上的生长因子。巨噬细胞分泌的 MMPs 和纤溶酶对新脉管系统的形成影响巨大。

M2 型巨噬细胞调控血管生成是机体本身存在的修复方式。巨噬细胞受环境影响极化为 M1 型或 M2 型的过程是可逆的, 存在动态变化, 这一特点决定了极化过程具有被干预的可能性。因此, 如能对心肌组织中的巨噬细胞亚群进行调节, 增加 M2 型巨噬细胞的比例, 放大这一天然存在的修复作用, 可能是促进 MI 发生后微血管生成的新策略。

4 讨论

随着人们对心肌梗死发病机制和巨噬细胞在炎症反应的研究, 可以确证巨噬细胞在其中发挥了双面的作用。其中 M2 型巨噬细胞在心肌保护中的作用已逐步被认可, 但对调控 M2 型极化的关键蛋白和信号途径认识仍然非常有限, 已成为进一步开发特异性调控巨噬细胞 M2 型极化小分子化合物的瓶颈问题。对发病期间巨噬细胞不同的亚型状态所发挥不同的生物学功能, 和巨噬细胞亚型间的调控方式的深入探讨将具有重大意义。巨噬细胞 M2 型极化作为一个新型的治疗靶点, 以上研究将会对药物的设计和发展提供新思路。例如, 通过调控机制的研究, 设计和发现药物能更大地促进巨噬细胞往 M2 型极化; 通过扩大 M2 型极化的生物学效应(如血管生成)实现对 MI 的治疗产生放大效果。

REFERENCES

- [1] FRANTZ S, HOFMANN U, FRACCAROLLO D, et al. Monocytes/macrophages prevent healing defects and left ventricular thrombus formation after myocardial infarction [J]. *FASEB J*, 2013, 27(3): 871-881.
- [2] FUJII K, WANG J, NAGAI R. Cardioprotective function of cardiac macrophages [J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 102(2): 232-239.
- [3] FRANTZ S, NAHRENDORF M. Cardiac macrophages and their role in ischaemic heart disease [J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 102(2): 240-248.
- [4] NAHRENDORF M, SWIRSKI F K, 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.
- [5] AMERONGEN M J V, HARMSSEN M C, ROOIJEN N V, et al. Macrophage depletion impairs wound healing and increases left ventricular remodeling after myocardial injury in mice [J]. *Am J Pathol*, 2008, 170(3): 818-829.
- [6] IVERSEN P O, NICOLAYSEN G, SIOUD M. DNA enzyme targeting TNF-alpha mRNA improves hemodynamic performance in rats with postinfarction heart failure [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, 281(5): H2211- H2217.
- [7] WOLLERT K C, DREXLER H. Cell therapy for the treatment of coronary heart disease: a critical appraisal [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2010, 7(4): 204-215.
- [8] DELEWI R, HIRSCH A, TIJSSSEN J G, et al. Impact of intracoronary bone marrow cell therapy on left ventricular function in the setting of ST-segment elevation myocardial infarction: a collaborative meta-analysis [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(15): 989-998.
- [9] SEEGER F H, RASPER T, FISCHER A, et al. Heparin disrupts the CXCR4/SDF-1 axis and impairs the functional capacity of bone marrow-derived mononuclear cells used for cardiovascular repair [J]. *Circ Res*, 2012, 111(7): 854-862.
- [10] SICA A, MANTOVANI A. Macrophage plasticity and polarization: *in vivo* veritas [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(3): 787-795.
- [11] TAKEDA Y, COSTA S, DELAMARRE E, et al. Macrophage skewing by Phd2 haploinsufficiency prevents ischaemia by inducing arteriogenesis [J]. *Nature*, 2011, 479(7371): 122-126.
- [12] MA Y, HALADE G V, ZHANG J, et al. Matrix metalloproteinase-28 deletion exacerbates cardiac dysfunction and rupture after myocardial infarction in mice by inhibiting M2 macrophage activation [J]. *Circ Res*, 2013, 112(4): 675-688.
- [13] KORF-KLINGEBIEL M, REBOLL M R, KLEDE S, et al. Myeloid-derived growth factor (C19orf10) mediates cardiac repair following myocardial infarction [J]. *Nat Med*, 2015, 21(2): 140-149.
- [14] ISHII M, WEN H, CORSA C A, et al. Epigenetic regulation of the alternatively activated macrophage phenotype [J]. *Blood*, 2009, 114(15): 3244-3254.
- [15] VARIN A, MUKHOPADHYAY S, HERBEIN G, et al. Alternative activation of macrophages by IL-4 impairs phagocytosis of pathogens but potentiates microbial-induced signalling and cytokine secretion [J]. *Blood*, 2010, 115(2): 353-362.
- [16] MARTINEZ F O, HELMING L, GORDON S. Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective [J]. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27: 451-483.
- [17] CIHAKOVA D, BARIN J G, AFANASYEVA M, et al. Interleukin-13 protects against experimental autoimmune myocarditis by regulating macrophage differentiation [J]. *Am J Pathol*, 2008, 172(5): 1195-1208.
- [18] DE WINTHER M P, VAN DIJK K W, HAVEKES L M, et al. Macrophage scavenger receptor class A: A multifunctional receptor in atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(2): 290-297.
- [19] YANG M, ZHENG J, MIAO Y, et al. Serum-glucocorticoid regulated kinase 1 regulates alternatively activated macrophage polarization contributing to angiotensin II-induced inflammation and cardiac fibrosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(7): 1675-1686.
- [20] LI Y, ZHANG C, WU Y, et al. Interleukin-12p35 deletion promotes CD4 T-cell-dependent macrophage differentiation and enhances angiotensin II-induced cardiac fibrosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(7): 1662-1674.
- [21] USHER M G, DUAN S Z, IVASCENKO C Y, et al. Myeloid mineralocorticoid receptor controls macrophage polarization and cardiovascular hypertrophy and remodeling in mice [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(9): 3350-3364.
- [22] CHANDRIANI S, DEPIANTO D J, N'DIAYE E N, et al. Endogenously expressed IL-13R α 2 attenuates IL-13-mediated responses but does not activate signaling in human lung fibroblasts [J]. *J Immunol*, 2014, 193(1): 111-119.
- [23] LAPORTE S L, JUO Z S, VACLAVIKOVA J, et al. Molecular and structural basis of cytokine receptor pleiotropy in the interleukin-4/13 system [J]. *Cell*, 2008, 132(2): 259-272.
- [24] Luzina I G, Keegan A D, Heller N M, et al. Regulation of inflammation by interleukin-4: a review of "alternatives" [J]. *J Leukoc Biol*, 2012, 92(4): 753-764.
- [25] SHARMA N, LU Y, ZHOU G G, et al. Myeloid kruppel-Like factor 4 deficiency augments atherogenesis in apoE $^{-/-}$ mice--brief report [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(12). Doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300471.
- [26] SINGLA R D, WANG J, SINGLA D K. Regulation of Notch 1 signaling in THP-1 cells enhances M2 macrophage differentiation [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 307(11): H1634-H1642.
- [27] YU T, ZHU W, GU B, et al. Simvastatin attenuates sympathetic hyperinnervation to prevent atrial fibrillation during the postmyocardial infarction remodeling process [J]. *J Appl Physiol*, 2012, 113(12): 1937-1944.
- [28] ZHANG J, ZHOU Q, YUAN G, et al. Notch signaling regulates M2 type macrophage polarization during the development of proliferative vitreoretinopathy [J]. *Cell Immunol*, 2015, 298(1/2): 77-82.
- [29] WANG Y C, HE F, FENG F, et al. Notch signaling determines the M1 versus M2 polarization of macrophages in antitumor immune responses [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(12): 4840-4849.
- [30] XIONG N, WEI S. Study on protection of ginkgolide B against myocardial ischemia reperfusion injury and its mechanism [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2015, 32(3): 289-294.
- [31] GAO X Q, XUE L. Study on the protective mechanisms of rosiglitazone on myocardial ischemia reperfusion injury in rabbits [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2014, 31(3): 265-270.
- [32] COLEGIO O R, CHU N Q, SZABO A L, et al. Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid [J]. *Nature*, 2014, 513(7519): 559-563.
- [33] IMTIYAZ H Z, WILLIAMS E P, HICKEY M M, et al.

- Hypoxia-inducible factor 2 α regulates macrophage function in mouse models of acute and tumor inflammation [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(8): 2699-2714.
- [34] TAKEDA N, O'DEA E L, DOEDENS A, et al. Differential activation and antagonistic function of HIF- α isoforms in macrophages are essential for NO homeostasis [J]. *Genes Dev*, 2010, 24(5): 491-501.
- [35] COCHAIN C, CHANNON K M, SILVESTRE J S. Angiogenesis in the infarcted myocardium [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 18(9): 1100-1113.
- [36] VAN DER LAAN A M, PIEK J J, VAN ROYEN N. Targeting angiogenesis to restore the microcirculation after reperfused MI [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2009, 6(8): 515-523.
- [37] MAULIK N. Therapeutic angiogenesis and vasculogenesis for ischemic disease [J]. *Adv Biochem Health Dis*, 2008, 3: 285-299.
- [38] TAMAR H A, TAMAR B M, YORAM A, et al. Modulation of cardiac macrophages by phosphatidylserine-presenting liposomes improve infarct repair [J]. *PNAS*, 2011, 108(5): 1827-1832.
- [39] HEIL M, SCHAPER W. Influence of mechanical, cellular, and molecular factors on collateral artery growth (arteriogenesis) [J]. *Circ Res*, 2004, 95(5): 449-458.
- [40] JOHNSON C, SUNG H J, LESSNER S M, et al. Matrix metalloproteinase-9 is required for adequate angiogenic revascularization of ischemic tissues: potential role in capillary branching [J]. *Circ Res*, 2004, 94(2): 262-268.
- 收稿日期: 2015-09-22

2016年全国医药学术交流会暨临床药学与药学服务研究进展培训班通知

由中国药理学会主办、《医药导报》编辑部承办、四川省人民医院协办的2016年全国医药学术交流会暨临床药学与药学服务研究进展培训班定于2016年5月27-30日在成都市召开。会议旨在探索保障患者用药安全,促进临床合理用药,分享临床药学与药学服务经验,加强同行学术交流。其主题为临床药学与药物警戒实践。会议将邀请国内知名药学专家作专题讲座,现将有关事项通知如下。

一、主论坛(专题讲座)

1. 世界卫生组织药物警戒评价指标及其应用(曾繁典教授,华中科技大学同济医学院); 2. 临床药理学应用研究与进展(杜冠华教授/理事长,中国协和医科大学药物研究所/中国药理学会); 3. 乳腺癌个体化药物治疗研究进展(童荣生教授/主任药师,四川省人民医院); 4. 临床药学监护是正确选择和使用吸入药的保证(游一中主任药师/副主任医师,江苏省常州市第一医院); 5. 老年患者处方行为横断面调查与探讨(徐琰教授/主任药师,四川大学华西医院); 6. 药物安全性的循证评价方法(张伶俐教授/主任药师,四川大学华西第二医院); 7. 我国医院药品安全监管现状(杜光教授/主任药师,华中科技大学同济医学院附属同济医院); 8. 纵向观察数据库和网络信息在药物警戒中的应用(张士靖教授,华中科技大学同济医学院)。

二、分论坛(论文交流)

大会代表作学术论文发言,并进行互动交流与讨论。

三、会务费

1. 会务费: 700元/人; 2. 会务费用于会议资料和讲座等。食宿由组委会统一安排,费用自理。

四、时间与地点

1. 会议时间 2016年5月27-30日,5月27日全天报到,5月28-29日开会,5月30日离会。
2. 会议地点 新华国际酒店[青羊区古中寺街8号(顺城街招商银行附近),标准间,预计每人每天约170元]。

五、学分

培训班结业考试,颁发学分证书和论文证书。与会代表可获国家级继续医学教育学分10分[30个学时]。

六、报名

《医药导报》编辑部: 武汉市解放大道1095号同济医院《医药导报》编辑部; 邮编: 430030; 电话: 027-83663559, 83643083; E-mail: yydbxy@163.com; 联系人: 谢裕。

七、其他事宜

若有意参加会议者,请与《医药导报》编辑部联系索取会议正式通知。

中国药理学会
2016年3月9日