

# 巨噬细胞在射血分数保留的心力衰竭中的作用

集钰媛, 杨帆(综述), 绳蕊, 刘德敏\*(审校)

(河北医科大学第二医院心血管内一科, 河北石家庄 050000)

**[摘要]** 高血压、糖尿病、肥胖等合并症引起的全身炎症反应是射血分数保留的心力衰竭的重要发病机制。炎症反应诱导冠状动脉内皮功能障碍、黏附因子表达增加,进一步介导心肌巨噬细胞浸润,参与间质纤维化及心脏肥大的病理生理过程,最终表现为舒张功能障碍。本文介绍了不同表型巨噬细胞在射血分数保留的心力衰竭炎症反应中的纤维化调节作用及其与微血管的相互影响,分析了不同合并症通过影响巨噬细胞表型对心脏结构及舒张功能的影响,总结了靶向巨噬细胞治疗射血分数保留的心力衰竭的基础、临床及系统生物学研究进展。

**[关键词]** 心力衰竭;巨噬细胞;全身炎症反应 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.07.017

**[中图分类号]** R541.62 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2025)07-0853-06

依据左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)水平,心力衰竭患者可分为多种类型,其中 LVEF $\geq$ 50%的心力衰竭被定义为射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)<sup>[1]</sup>。HFpEF 患者占比超过所有心力衰竭患者的 50%。高血压、糖尿病、肥胖等合并症可引起包括全身炎症反应、冠状动脉微血管功能障碍、间质纤维化和心肌细胞舒张受限在内的 HFpEF 相关病理生理改变,最终表现为左心室重构、舒张功能障碍<sup>[2]</sup>。心脏巨噬细胞是参与心脏发育、维持心脏稳态、协调损伤后修复作用的重要介质。在 HFpEF 动物模型中,巨噬细胞数量显著增加,表明其在 HFpEF 进展过程中发挥作用<sup>[3]</sup>。

## 1 巨噬细胞表型与 HFpEF

传统观点依据不同的体外培养条件将巨噬细胞分为 M1 型和 M2 型巨噬细胞,M1 型巨噬细胞表达的标记物与炎症反应相关。M2 型巨噬细胞分为 M2a、M2b、M2c、M2d 四个亚群,M2b 亚群调节免疫应答,其余 M2 亚群分泌抗炎因子、促纤维化因子而发挥修复作用<sup>[4]</sup>。由于体内影响因素较多,M1/M2 表型的分类不能概括巨噬细胞功能的复杂性。

随着流式细胞术、单细胞测序技术及遗传谱系示踪等技术的发展,心脏巨噬细胞分型、功能及细胞间相互作用的相关研究不断完善。当前主流观点认为,心脏巨噬细胞由 2 种谱系组成,包括胚胎来源的心脏原位巨噬细胞和循环单核细胞来源的巨噬细胞<sup>[5]</sup>。胚胎来源的巨噬细胞具有较强的自我更新能力,通过原位增殖维持细胞数目。心脏原位巨噬细胞抑制炎症反应,同时参与心肌损伤修复、冠状动脉血管生成、适应性组织重塑、心肌电传导等病理生理活动。组织损伤后,单核细胞来源的巨噬细胞被招募至心脏,分化为不同亚型,促进炎症反应,引起不良的心室重构<sup>[6]</sup>。因此,在稳态及疾病状态下的心脏中存在不同表型的巨噬细胞,分别发挥促炎促纤维化及抗炎修复作用。在 HFpEF 状态下,巨噬细胞也可分为这 2 种角色。

HFpEF 的相关研究中,多以表面标志物的表达情况区分巨噬细胞表型。巨噬细胞表面 C-C 趋化因子受体 2 (C-C chemokine receptor type 2, CCR2) 的表达情况反映其起源、表型的动态变化。CCR2<sup>-</sup>巨噬细胞为胚胎起源的心脏原位巨噬细胞,CCR2<sup>+</sup>巨噬细胞多为单核细胞迁移、分化形成。与对照组小鼠相比,HFpEF 小鼠心脏巨噬细胞数目增加,并与 CCR2 依赖性单核细胞迁移有关<sup>[7]</sup>。巨噬细胞表面 C-X-C 趋化因子受体 4 (C-X-C chemokine receptor 4, CXCR4) 介导巨噬细胞迁移, HFpEF 模型小鼠心脏中的 CXCR4<sup>+</sup>巨噬细胞可代表单核细胞来源的巨噬细胞<sup>[8]</sup>。与健康小鼠相比, HFpEF 小鼠心脏中原位巨噬细胞数目显著降低,

[收稿日期] 2024-07-19

[基金项目] 国家自然科学基金(82100301);河北省自然科学基金(H2024206277)

[作者简介] 集钰媛(1999-),女,河北石家庄人,河北医科大学第二医院医师,医学硕士,从事心血管内科疾病诊治研究。

\* 通信作者。E-mail: liudemin@hebm.u.edu.cn

单核细胞衍生的巨噬细胞增多<sup>[9]</sup>。巨噬细胞的多样性不仅反映在其表型分类中,也决定了其在 HFpEF 进展过程中的具体作用,见表 1。

表 1 巨噬细胞表型及其在 HFpEF 中的影响

细胞	表型	功能	在 HFpEF 中的影响
心脏原位巨噬细胞	CCR2 <sup>-</sup>	抑制炎症反应 参与心肌损伤修复 促进冠状动脉血管生成 影响心肌电传导	表达生长因子 刺激血管生成 抑制纤维化
循环单核细胞来源的巨噬细胞	CCR2 <sup>+</sup>	促进炎症反应 参与细胞外基质降解 促进纤维化	分泌促进成纤维细胞活化因子 介导成纤维细胞转化、心肌纤维化 促进心脏瘢痕形成、不良心肌重塑

## 2 不同表型巨噬细胞对舒张功能的影响

不同表型巨噬细胞在 HFpEF 的病理生理学改

变中发挥重要作用(图 1)。巨噬细胞通过调节炎症、纤维化过程及微血管功能,对心室重构产生影响,从而改变心脏舒张功能。

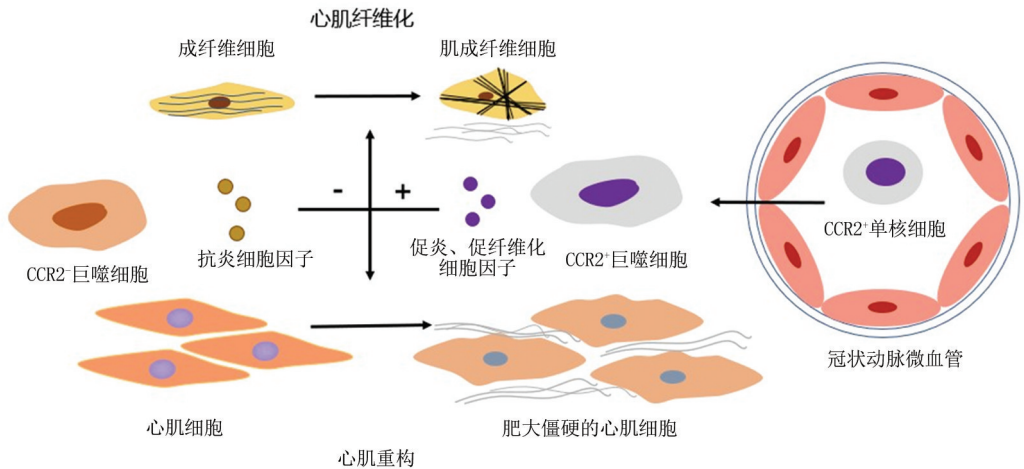


图 1 不同表型巨噬细胞在 HFpEF 病理生理过程中的作用

2.1 巨噬细胞影响纤维化和心脏重塑 多项基础研究证实,巨噬细胞在 HFpEF 纤维化进展过程中发生了表型转变,并展现出相反的功能特性。早期阶段,心脏原位巨噬细胞可改善压力超负荷诱导的纤维化,表达包括胰岛素样生长因子 1、血小板衍生生长因子 C (platelet-derived growth factor-C, PDGF-C)、表皮生长因子样结构域蛋白 7、生长分化因子 15、神经纤毛蛋白 1 等在内的生长因子,刺激血管生成和抑制纤维化<sup>[10]</sup>。心肌损伤后,多种趋化因子刺激 CCR2<sup>+</sup>巨噬细胞募集并分泌促进成纤维细胞活化的细胞因子,如转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- $\beta$ 1、PDGF、白细胞介素(interleukin, IL)-10、血管内皮生长因子等,将成纤维细胞转化为肌成纤维细胞,并产生 I 型胶原蛋白(collagen I, Col I), Col III,  $\alpha$ 平滑肌肌动蛋白介导心肌纤维化,促进心脏瘢痕形成和不良的心肌重塑,最终导致舒张功能障碍<sup>[11]</sup>。

者血清可诱导体外培养的单核细胞分化形成巨噬细胞,并产生大量促纤维化细胞因子 IL-10<sup>[12]</sup>。HFpEF 患者心肌活检发现,心脏中产生 TGF- $\beta$  的巨噬细胞数量增加,这些巨噬细胞参与成纤维细胞的分化和胶原沉积<sup>[13]</sup>。TGF- $\beta$  可以抑制基质金属蛋白酶 1(matrix metalloproteinase-1, MMP-1)基因表达,同时增加基质金属蛋白酶抑制剂 1(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)的表达。巨噬细胞分泌的半乳糖凝集素 3(galectin-3, Gal-3)参与调节 Col I 的表达,并通过 MMP、TIMP 影响细胞外基质的纤维化,进而影响心脏功能<sup>[14]</sup>。临床研究表明, HFpEF 患者血清中 Gal-3 水平具有诊断价值, Gal-3 水平升高与 HFpEF 患者的不良预后有关<sup>[15]</sup>。随着 HFpEF 的进展,巨噬细胞分泌促纤维化因子、调节成纤维细胞的分化,进而影响心脏重塑。

2.2 巨噬细胞参与冠状动脉微循环炎症反应 HFpEF 患者多存在冠状动脉微循环障碍。HFpEF 及其合并症引起的全身炎症状态可诱发冠状动脉微

为了研究巨噬细胞在 HFpEF 患者体内的作用,研究人员采集了血液和组织样本。HFpEF 患

血管内皮的炎症反应,进而导致心肌细胞僵硬、间质纤维化,从而影响舒张功能<sup>[16]</sup>。巨噬细胞在冠状动脉微血管炎症诱导的纤维化、舒张功能障碍中发挥作用。微血管内皮功能障碍可通过增加巨噬细胞浸润导致间质纤维化<sup>[17]</sup>。在与左心室舒张功能障碍相关的压力超负荷模型中,巨噬细胞由心肌动脉内皮细胞上表达的高水平单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein, MCP-1)和细胞间黏附分子1介导,在血管周围区域募集,参与纤维化过程<sup>[18]</sup>。过度的血管周围纤维化会导致血流减少,从而影响氧气和营养供应,诱导不利的心脏重塑,影响心脏功能<sup>[19]</sup>。

### 3 合并症通过影响巨噬细胞表型参与 HFpEF

合并症在 HFpEF 患者中普遍存在,是心脏结构功能障碍、HFpEF 进展及预后不良的危险因素。包括高血压、糖尿病、肥胖在内的多种合并症可以诱导全身炎症反应状态,介导内皮功能障碍、微血管功能障碍、心肌胶原沉积<sup>[20]</sup>。巨噬细胞在合并症诱发的全身炎症反应中发挥重要作用。

**3.1 高血压影响巨噬细胞表型及功能** 高血压引发的压力超负荷导致心脏肥大和心肌纤维化。血压长期升高、肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活并刺激巨噬细胞浸润是造成心脏重构的重要因素之一<sup>[21]</sup>。合并高血压的 HFpEF 患者血液循环中以单核细胞为主的 CXCR4<sup>+</sup> 免疫细胞显著增加。这一发现在 HFpEF 小鼠模型中得到验证,同时大量表达 CXCR4 的巨噬细胞浸润心脏。骨髓特异性敲除 CXCR4 后,心脏中巨噬细胞浸润、炎症反应较轻,心脏纤维化和心脏舒张功能得到改善<sup>[8]</sup>。髓系细胞 2 表达的触发受体(triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2)是巨噬细胞表面参与吞噬功能调节的抗体,单细胞测序发现,高血压诱导 HFpEF 模型中巨噬细胞 TREM2 表达上调。TREM2 缺陷型巨噬细胞表达促炎因子增加,心肌肥大、舒张功能障碍程度加重。HFpEF 小鼠及患者血清中可溶性 TREM2 水平均升高<sup>[22]</sup>。

在高血压影响 HFpEF 的不同阶段,巨噬细胞发生表型及功能改变。压力超负荷代偿期,CCR2<sup>-</sup> 巨噬细胞起主导作用,抑制心肌重构。随着压力超负荷进入失代偿期,单核细胞不断募集浸润心肌组织,CCR2<sup>+</sup> 巨噬细胞起主要作用,促进纤维化及肥大<sup>[23]</sup>。在高血压和高龄诱发的左心室舒张功能障碍模型中,心脏巨噬细胞转化为促纤维化表型,产生促

纤维化因子 IL-10,并激活成纤维细胞,使得大量胶原沉积导致心肌僵硬增加、舒张功能受损<sup>[24]</sup>。多个高血压相关 HFpEF 小鼠模型证实,M2 型巨噬细胞数目增加,舒张功能障碍<sup>[25-26]</sup>。在高血压患者中,机械应力可通过改变巨噬细胞形态和肌动蛋白细胞骨架收缩力直接诱导巨噬细胞 M2 积聚,同时通过抗原呈递激活 CD4<sup>+</sup> T 细胞向 Th2 细胞的转换可促进巨噬细胞 M2 极化<sup>[4]</sup>。上述研究表明,随着高血压的进展,促纤维化表型巨噬细胞增多,改变心脏结构及舒张功能。

**3.2 糖尿病影响巨噬细胞表型及功能** 研究发现,高糖环境培养的巨噬细胞向 M1 表型转化,在糖尿病小鼠的心脏中表现出相似的趋势。纤维化的左心室组织中巨噬细胞浸润增多、并呈现出向 M1 表型极化的趋势<sup>[27]</sup>。糖尿病心肌病小鼠模型中,高糖刺激通过酪氨酸激酶/核因子  $\kappa$ B 通路促进巨噬细胞浸润心脏并转化为促炎表型<sup>[28]</sup>。神经肽 P 物质(substance P, SP)可促进巨噬细胞向 M2 表型转化,糖尿病小鼠心脏中 SP 显著减少,M1 巨噬细胞比例显著升高,促进小鼠心脏纤维化的进展<sup>[29]</sup>。

高糖环境调控巨噬细胞的功能状态,诱导巨噬细胞向促炎表型转换。这一转变与糖尿病小鼠心脏中巨噬细胞的转变相呼应,并在 HFpEF 小鼠模型中证实。高脂饮食诱导的 HFpEF 小鼠模型可表现为糖尿病,与对照组小鼠相比 IL-1 $\beta$  水平升高,促炎表型巨噬细胞积聚。抑制促炎型巨噬细胞积聚可降低 IL-1 $\beta$  水平,减少线粒体活性氧的产生,改善舒张功能障碍<sup>[30]</sup>。

**3.3 肥胖影响巨噬细胞表型及功能** 肥胖患者内脏脂肪增多、胰岛素抵抗驱动炎症反应和免疫失调,导致 HFpEF 患者心脏纤维化、心脏僵硬和舒张功能障碍,巨噬细胞和脂肪细胞在这个过程中发挥主要作用<sup>[31]</sup>。脂肪细胞来源的饱和脂肪酸(saturated fatty acids, SFAs)是巨噬细胞中 Toll 样受体 4(Toll like receptor 4, TLR4)的重要激活物,并诱导 IL-6、肿瘤坏死因子  $\alpha$ (tumour necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和其他炎症细胞因子的合成<sup>[32]</sup>。SFAs 可以通过诱导 DNA 甲基转移酶 3b 过表达促进肥胖患者巨噬细胞 M1 极化<sup>[33]</sup>。研究表明缺氧诱导因子 1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )在合并肥胖的 HFpEF 发病机制中发挥重要作用。HIF-1 $\alpha$  能够募集 M1 型巨噬细胞,通过释放 IL-6、MCP-1、TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  等炎症因子加速心脏纤维化并损害心脏舒张功能,促进 HFpEF 的发生发展<sup>[34]</sup>。

#### 4 靶向巨噬细胞治疗 HFpEF 的前景展望

在基础研究领域,减少促纤维化巨噬细胞数目可以改善心脏舒张功能。在高盐饮食诱导的 HFpEF 大鼠模型中,冠状动脉内给予心脏球源性细胞治疗可减少巨噬细胞数目,降低炎症、纤维化相关因子的转录水平,改善舒张功能<sup>[35]</sup>。NLR 家族 Pyrin 域蛋白 3 (NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 抑制剂减少了左室中巨噬细胞的浸润,减轻心肌肥大及纤维化<sup>[36]</sup>。血管紧张素 II (angiotensin- II, Ang- II) 诱导的心肌肥厚小鼠 LVEF 轻度降低, MCP-1 特异性敲除后,心脏巨噬细胞数目减少,成纤维细胞密度降低,心脏功能得到改善<sup>[37]</sup>。疾病状态下,巨噬细胞表型及功能可发生改变,因此通过减少巨噬细胞对炎症反应和纤维化的参与,有望延缓 HFpEF 的进展。通过纳米颗粒输送小干扰 RNA,使其改变巨噬细胞极化过程中的基因转录与表达是正在探索的研究方向<sup>[38]</sup>。

通过基因表达调控改变巨噬细胞数目的治疗方法在实验动物中具有可行性,然而不易转化为临床疗法。探究现有心力衰竭治疗药物能否通过影响巨噬细胞减轻心脏炎症、纤维化反应,改善心脏功能更具有临床意义。研究表明,钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂可抑制巨噬细胞 NLRP3 炎症小体的激活,减少炎症细胞因子 IL-1 $\beta$  的分泌<sup>[39]</sup>。麝香通心滴丸通过 PI3K/AKT/mTORC1 通路促进巨噬细胞向 M2 表型极化,进一步诱导血管生成,从而改善微血管功能障碍及心脏功能<sup>[40]</sup>。维生素 B6 具有抗炎及心脏保护作用,可以通过抑制 HFpEF 小鼠心脏巨噬细胞表型变化,改善舒张功能<sup>[41]</sup>。

基础研究领域,靶向巨噬细胞治疗 HFpEF 的治疗方法得到验证。临床研究中,探究 HFpEF 患者巨噬细胞表型及功能变化则受到研究技术及方法的限制。探究巨噬细胞表型及数目变化、炎症因子分泌、与成纤维细胞相互作用需要获取患者的心肌组织,增加了大样本、多中心临床研究的难度。现有临床研究多通过患者血液中巨噬细胞相关蛋白的表达,间接反映心脏中巨噬细胞的表型及功能<sup>[42]</sup>。

在系统生物分析领域,应用高通量基因组学技术整合基因组数据,通过构建基因、网络与模块分析 HFpEF 的发病机制,发现炎症反应、心肌肥大、免疫系统相关功能基因可作为治疗靶点,与现有药物治疗的分子机制对比可提供更为精准的治疗策略<sup>[43]</sup>。运用串联质量标记的定量蛋白质组学技术

在蛋白水平的分析发现,免疫反应与 HFpEF 的病理生理学过程相关<sup>[44]</sup>。Summer 等<sup>[45]</sup>开发了针对 HFpEF 等心脏疾病的系统生物学分析方法,结合转录组学及蛋白质相互作用网络鉴定参与 HFpEF 进展的关键信号通路和分子。该心脏定向网络分析方法发现,内皮功能、炎症和心脏代谢在 HFpEF 中起到重要作用。组学研究整合了更为全面的生物学信息,验证了炎症反应在 HFpEF 中的重要作用,未来可进一步分析巨噬细胞相关功能基因,鉴别其在 HFpEF 中发挥的作用。

#### 5 结 论

在过去 20 年中,基础及临床领域的研究人员在 HFpEF 的危险因素、流行病学、病理生理学、分子机制、诊断、治疗和预后等方面进行了深入地研究。逐渐认识到 HFpEF 及其合并症诱导的全身炎症反应是心脏结构及功能损伤的重要病理生理学改变,巨噬细胞是 HFpEF 进展过程中心脏损伤及免疫反应的重要参与者,靶向巨噬细胞能够减轻炎症、纤维化造成的心肌重构。这些发现为 HFpEF 的个性化治疗提供了理论依据。然而,用于治疗 HFpEF 的药物是否对巨噬细胞产生影响,靶向炎症反应和巨噬细胞的治疗方式能否使患者获益,有待临床试验的进一步探究。

#### [参考文献]

- [1] 阮征,黄建玉,姜文才,等.射血分数中间值心力衰竭——究竟该如何认识? [J].中国全科医学,2022,25(5):522-529.
- [2] Paulus WJ, Tschoepe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction; Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(4): 263-271.
- [3] DeBerge M, Shah SJ, Wilsbacher L, et al. Macrophages in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction [J]. Trends Mol Med, 2019, 25(4): 328-340.
- [4] Chen R, Zhang H, Tang B, et al. Macrophages in cardiovascular diseases: Molecular mechanisms and therapeutic targets [J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 130.
- [5] Zaman R, Epelman S. Resident cardiac macrophages: Heterogeneity and function in health and disease [J]. Immunity, 2022, 55(9): 1549-1563.
- [6] Kopecky BJ, Lavine KJ. Cardiac macrophage metabolism in health and disease [J]. Trends Endocrinol Metab, 2024, 35(3): 249-262.
- [7] Lim GB. Heart failure: Macrophages promote cardiac fibrosis

- and diastolic dysfunction[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(4): 196-197.
- [8] Zhang N, Ma Q, You Y, et al. CXCR4-dependent macrophage-to-fibroblast signaling contributes to cardiac diastolic dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(3): 1271-1287.
- [9] Lanzer JD, Wienecke LM, Ramirez Flores RO, et al. Single-cell transcriptomics reveal distinctive patterns of fibroblast activation in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Basic Res Cardiol*, 2024, 119(6): 1001-1028.
- [10] Revelo XS, Parthiban P, Chen C, et al. Cardiac resident macrophages prevent fibrosis and stimulate angiogenesis[J]. *Circ Res*, 2021, 129(12): 1086-1101.
- [11] Hu S, Yang M, Huang S, et al. Different roles of resident and non-resident macrophages in cardiac fibrosis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 818188.
- [12] Glezeva N, Voon V, Watson C, et al. Exaggerated inflammation and monocytosis associate with diastolic dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: Evidence of M2 macrophage activation in disease pathogenesis [J]. *J Card Fail*, 2015, 21(2): 167-177.
- [13] Westermann D, Lindner D, Kasner M, et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction[J]. *Circ Heart Fail*, 2011, 4(1): 44-52.
- [14] Sygitowicz G, Maciejak-Jastrzębska A, Sitkiewicz D. The diagnostic and therapeutic potential of galectin-3 in cardiovascular diseases[J]. *Biomolecules*, 2021, 12(1): 46.
- [15] Trippel TD, Mende M, Düngen HD, et al. The diagnostic and prognostic value of galectin-3 in patients at risk for heart failure with preserved ejection fraction: Results from the DIAST-CHF study[J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(2): 829-841.
- [16] Weerts J, Mourmans S, Barandiarán Aizpurua A, et al. The role of systemic microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(2): 278.
- [17] Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction: A multiorgan roadmap[J]. *Circulation*, 2016, 134(1): 73-90.
- [18] Moskalik A, Niderla-Bielinska J, Ratajska A. Multiple roles of cardiac macrophages in heart homeostasis and failure [J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 27(4): 1413-1430.
- [19] Velollari O, Rommel KP, Kresoja KP, et al. Focusing on microvascular function in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Heart Fail Rev*, 2025, 30(3): 493-503.
- [20] Sanders-van Wijk S, Tromp J, Beussink-Nelson L, et al. Proteomic evaluation of the comorbidity-inflammation paradigm in heart failure with preserved ejection fraction: Results from the PROMIS-HFpEF study [J]. *Circulation*, 2020, 142(21): 2029-2044.
- [21] Patel B, Ismahil MA, Hamid T, et al. Mononuclear phagocytes are dispensable for cardiac remodeling in established pressure-overload heart failure [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0170781.
- [22] Smart CD, Fehrenbach DJ, Wassenaar JW, et al. Immune profiling of murine cardiac leukocytes identifies triggering receptor expressed on myeloid cells 2 as a novel mediator of hypertensive heart failure[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(13): 2312-2328.
- [23] Patel B, Bansal SS, Ismahil MA, et al. CCR2(+) monocyte-derived infiltrating macrophages are required for adverse cardiac remodeling during pressure overload[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2018, 3(2): 230-244.
- [24] Hulsmans M, Sager HB, Roh JD, et al. Cardiac macrophages promote diastolic dysfunction[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(2): 423-440.
- [25] Li Y, Kubo H, Yu D, et al. Combining three independent pathological stressors induces a heart failure with preserved ejection fraction phenotype [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2023, 324(4): h443-h460.
- [26] Sun F, Yuan L, Wang Z, et al. Cardiac sympathetic overdrive, M2 macrophage activation and fibroblast heterogeneity are associated with cardiac remodeling in a chronic pressure overload rat model of HFpEF[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1364758.
- [27] Wu W, Chai Q, Zhang Z. Inhibition of SGLT1 alleviates the glycemic variability-induced cardiac fibrosis via inhibition of activation of macrophage and cardiac fibroblasts[J]. *Mol Cell Biol*, 2022, 42(2): e0028221.
- [28] Yang N, Wang M, Lin K, et al. Dectin-1 deficiency alleviates diabetic cardiomyopathy by attenuating macrophage-mediated inflammatory response[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2023, 1869(6): 166710.
- [29] Widiapradja A, Kasparian AO, McCaffrey SL, et al. Replacement of lost substance P reduces fibrosis in the diabetic heart by preventing adverse fibroblast and macrophage phenotype changes[J]. *Cells*, 2021, 10(10): 2659.
- [30] Liu H, Huang Y, Zhao Y, et al. Inflammatory macrophage interleukin-1 $\beta$  mediates high-fat diet-induced heart failure with preserved ejection fraction[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2023, 8(2): 174-185.
- [31] Verma R, Dhingra NK, Connelly KA. Obesity/ cardiometabolic phenotype of heart failure with preserved ejection fraction: Mechanisms to recent trials [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2024, 39(2): 92-97.
- [32] Capone F, Sotomayor-Flores C, Bode D, et al. Cardiac metabolism in HFpEF: From fuel to signalling [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 118(18): 3556-3575.
- [33] Yang X, Wang X, Liu D, et al. Epigenetic regulation of macrophage polarization by DNA methyltransferase 3b [J]. *Mol Endocrinol*, 2014, 28(4): 565-574.
- [34] Warbrick I, Rabkin SW. Hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1 $\alpha$ ) as a factor mediating the relationship between obesity and heart failure with preserved ejection fraction [J].

- Obes Rev, 2019, 20(5):701-712.
- [35] Gallet R, de Couto G, Simsolo E, et al. Cardiosphere-derived cells reverse heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in rats by decreasing fibrosis and inflammation[J]. JACC Basic Transl Sci, 2016, 1(1/2):14-28.
- [36] Li S, Withaar C, Rodrigues PG, et al. The NLRP3-inflammasome inhibitor MCC950 improves cardiac function in a HFpEF mouse model[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 181: 117711.
- [37] Haudek SB, Cheng J, Du J, et al. Monocytic fibroblast precursors mediate fibrosis in angiotensin- II-induced cardiac hypertrophy[J]. J Mol Cell Cardiol, 2010, 49(3):499-507.
- [38] Ovchinnikov AG, Arefieva TI, Potekhina AV, et al. The molecular and cellular mechanisms associated with a microvascular inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction[J]. Acta Naturae, 2020, 12(2):40-51.
- [39] Kim SR, Lee SG, Kim SH, et al. SGLT2 inhibition modulates NLRP3 inflammasome activity via ketones and insulin in diabetes with cardiovascular disease[J]. Nat Commun, 2020, 11(1):2127.
- [40] Lu X, Yao J, Li C, et al. Shexiang tongxin dropping pills promote macrophage polarization-induced angiogenesis against coronary microvascular dysfunction via PI3K/Akt/mTORC1 pathway[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:840521.
- [41] Song JW, Zhang ZS, Chen L, et al. Vitamin B-6 prevents heart failure with preserved ejection fraction through downstream of kinase 3 in a mouse model[J]. J Nutr, 2024, 154(10): 3031-3041.
- [42] Agrawal V, Kropski JA, Gokey JJ, et al. Myeloid cell derived IL1 $\beta$  contributes to pulmonary hypertension in HFpEF[J]. Circ Res, 2023, 133(11):885-898.
- [43] Zhou G, Sun S, Yuan Q, et al. Multiple-tissue and multilevel analysis on differentially expressed genes and differentially correlated gene pairs for HFpEF[J]. Front Genet, 2021, 12: 668702.
- [44] Zhou G, Chen J, Wu C, et al. Deciphering the protein, modular connections and precision medicine for heart failure with preserved ejection fraction and hypertension based on TMT quantitative proteomics and molecular docking[J]. Front Physiol, 2021, 12:607089.
- [45] Summer G, Kuhn AR, Munts C, et al. A directed network analysis of the cardiome identifies molecular pathways contributing to the development of HFpEF[J]. J Mol Cell Cardiol, 2020, 144:66-75.

(本文编辑:赵丽洁)