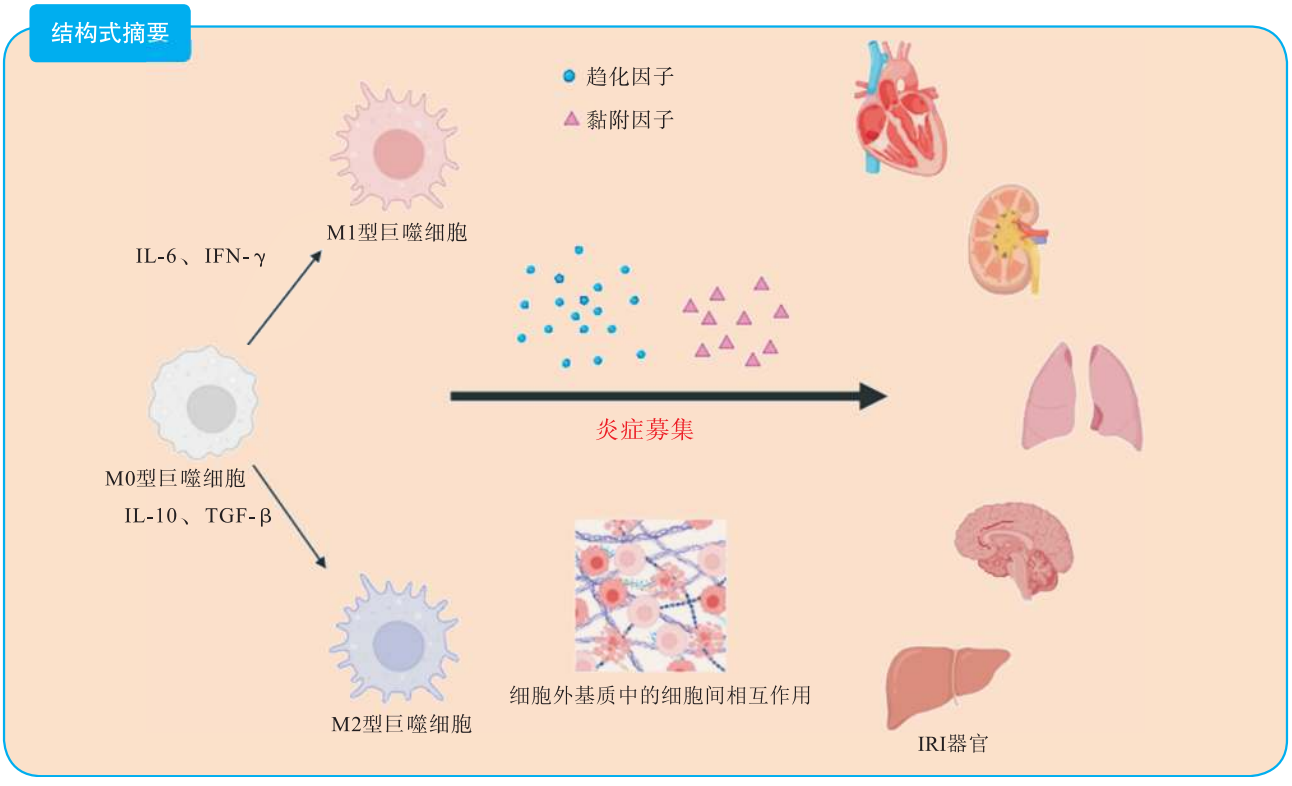
· 移植前沿 ·

巨噬细胞与缺血-再灌注损伤相关研究进展

刘琦　张燕楠　孙启全

结构式摘要



【摘要】 缺血-再灌注损伤（IRI）是一个极其复杂的病理生理过程，可在心肌梗死、卒中、器官移植、涉及暂时中断血流的手术等过程中发生。巨噬细胞作为免疫系统的关键分子，在 IRI 的发病机制中起着至关重要的作用。M1 型巨噬细胞是促炎细胞，参与病原体的清除；而 M2 型巨噬细胞具有抗炎作用，参与组织修复和重塑以及细胞外基质重塑。巨噬细胞表型之间的平衡对于 IRI 的结局和治疗十分重要。本文综述了巨噬细胞在 IRI 中的作用，包括巨噬细胞 M1/M2 表型平衡、向不同缺血组织浸润和募集的机制。此外，还讨论了 IRI 过程中靶向巨噬细胞的潜在治疗策略，为减轻 IRI 和促进组织修复相关研究提供参考。

【关键词】 缺血-再灌注损伤；巨噬细胞；炎症反应；活性氧簇（ROS）；趋化因子；黏附因子；抗炎剂；干细胞治疗

【中图分类号】 R617, R329.2　【文献标志码】A　【文章编号】1674-7445（2024）01-0006-06

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023161

基金项目：国家自然科学基金面上项目（82270783）

作者单位：510641　广州，华南理工大学医学院（刘琦）；南方医科大学附属广东省人民医院（广东省医学科学研究院）肾移植科（刘琦、张燕楠、孙启全）

作者简介：刘琦（ORCID 0009-0004-3234-4630），硕士，研究方向为移植免疫，Email：liuqi000814@163.com

通信作者：孙启全（ORCID 0000-0002-7296-316X），博士，教授，研究方向为移植免疫，Email：sunqiquan@gdph.org.cn

Research progress on association between macrophages and ischemia-reperfusion injury

Liu Qi, Zhang Yannan, Sun Qiquan. *School of Medicine, South China University of Technology, Guangzhou* 510641, *China*
Corresponding author: Sun Qiquan, Email: sunqiquan@gdph.org.cn

【**Abstract**】Ischemia-reperfusion injury (IRI) is an extremely complicated pathophysiological process, which may occur during the process of myocardial infarction, stroke, organ transplantation and temporary interruption of blood flow during surgery, *etc*. As key molecules of immune system, macrophages play a vital role in the pathogenesis of IRI. M1 macrophages are pro-inflammatory cells and participate in the elimination of pathogens. M2 macrophages exert anti-inflammatory effect and participate in tissue repair and remodeling and extracellular matrix remodeling. The balance between macrophage phenotypes is of significance for the outcome and treatment of IRI. This article reviewed the role of macrophages in IRI, including the balance between M1/M2 macrophage phenotype, the mechanism of infiltration and recruitment into different ischemic tissues. In addition, the potential therapeutic strategies of targeting macrophages during IRI were also discussed, aiming to provide reference for alleviating IRI and promoting tissue repair.

【**Key words**】Ischemia-reperfusion injury; Macrophage; Inflammation; Reactive oxygen species (ROS); Chemokine; Adhesion factor; Anti-inflammatory agent; Stem cell therapy

缺血-再灌注损伤（ischemia-reperfusion injury，IRI）是一个复杂的过程，当流向组织或器官的血流暂时受限后重新恢复时就会导致组织损伤和功能障碍，包括氧化应激、炎症反应、钙超载和细胞死亡[1]。IRI 可在心肌梗死、卒中、器官移植、涉及暂时中断血流的手术等过程中发生[2-4]。避免发生 IRI 对于医师来说是一个重要的治疗挑战。

巨噬细胞来源于骨髓中产生的单核细胞，是免疫系统的重要组成部分[5]。除此之外，胚胎来源的组织驻留巨噬细胞是机体天然免疫的核心要件之一[6]。巨噬细胞在免疫反应的早期阶段能吞噬入侵的病原体，并将其碎片提呈给其他免疫细胞如 T 细胞并促进其激活和增殖[7]。巨噬细胞影响着 IRI 的病理生理发展过程。在缺血期，巨噬细胞被各种信号激活，通过释放活性氧簇（reactive oxygen species，ROS）、促炎因子和趋化因子等来启动炎症反应[8]。在再灌注期，巨噬细胞大量聚集到损伤部位并发挥双重作用，一方面通过产生细胞因子诱导进一步的炎症和氧化应激，导致组织损伤和功能障碍[9-10]，另一方面通过清除细胞碎片、促进血管生成和释放有助于组织愈合的生长因子来促进组织修复和再生。因此，了解巨噬细胞这两个方面功能之间的复杂平衡对于制定减轻 IRI 的治疗策略至关重要。

1　巨噬细胞表型平衡的机制

M1/M2 分型是广泛使用的巨噬细胞分型[11]。M1 型巨噬细胞是促炎细胞，参与病原体的清除[12]，而 M2 型巨噬细胞具有抗炎作用，参与组织修复和重塑以及细胞外基质重塑[13]。巨噬细胞最初的促炎激活会导致组织损伤，而它们随后向抗炎和修复表型的过渡则促进组织愈合和损伤消退。这些巨噬细胞表型之间的平衡对于 IRI 的结局和治疗十分重要。细胞因子环境的变化与 IRI 中巨噬细胞的极化有着紧密的联系。白细胞介素（interleukin，IL）-6 和干扰素（interferon，IFN）-γ 等促炎因子会促进 M1 极化[14-15]，而 IL-10 和转化生长因子（transforming growth factor，TGF）-β 等抗炎因子则会推动 M2 极化[16]，细胞因子环境紊乱，如促炎因子分泌过多或抗炎因子信号不足，都会阻碍向 M2 表型的转变。转录因子是调节基因表达的细胞蛋白，过氧化物酶体增殖激活受体 γ（peroxisome proliferator-activated receptor，PPAR-γ）、信号传导和转录激活因子（signal transducer and activator of transcription，STAT）1 和 Krüppel 样因子 4（Krüppel-like factor 4，KLF4）等转录因子的调控可诱导 M2 特异性基因的表达[17-20]。另外，局部微环境如凋亡细胞碎片、细胞外基质成分和特定免疫细胞亚群等因素也可促进 M2 极化[21]。而巨噬细胞表型之间的平衡失调会对组织稳态和疾病结果产生重大影响，长期或未解决的炎症可导致持续的 M1 表型，使组织损伤永久化，并影响向抗炎 M2 表型的过渡，例如，在动脉粥样硬化和自身免疫性疾病等慢性炎症中就会出现这种失衡[22-23]。

2 巨噬细胞向不同缺血组织的募集和浸润的机制

在 IRI 过程中，身体的免疫反应被激活，以修复受损的组织。巨噬细胞是浸润缺血组织和参与组织修复这一过程中的重要的一环。在机体发生 IRI 时，募集的单核细胞在局部组织因子的影响下分化为巨噬细胞。值得注意的是，巨噬细胞募集和浸润的确切机制取决于特定的组织和缺血性损伤的情况。

2.1 趋化因子

趋化因子是细胞因子的一种，介导免疫细胞向炎症或组织区域定向运动[24]。受伤的细胞释放趋化因子 CC 趋化因子配体（CC chemokine ligand，CCL）2、CCL5 和 CXC 趋化因子受体（CXC chemokine receptor，CXCR）4 等是吸引巨噬细胞到损伤部位的信号分子[25-28]。在肾 IRI 的背景下，CC 趋化因子受体（CC chemokine receptor，CCR）5 协调巨噬细胞的招募和激活，CCR5 拮抗剂通过减少实验性肾小球肾炎模型中单核细胞的沉积来减轻肾损伤[29]。此外，在急性肾损伤到慢性肾病的转换过程中，M1/M2 型巨噬细胞衍生的 CCL18 会激增而募集巨噬细胞到肾损伤部位发挥作用，CCL18 的评估可用于监测疾病进展[30]。在心肌 IRI 中，CCL1、CCL2、CCL3 和 CCL7 会显著上调，影响巨噬细胞对损伤反应进行积极调节[31]。

2.2 黏附因子

黏附因子维持组织结构、介导免疫反应和实现各种细胞过程。值得一提的是，细胞黏附连接是心脏中一种特殊的细胞间结构，维持心脏收缩功能[32]。在人冠状动脉和主动脉的内皮细胞中主要表达的整合素（integrin，ITG）A3、ITGA5、ITGA9、ITGA10、ITGB1、ITGB3 以及血管细胞黏附因子（vascular cell adhesion molecule，VCAM）-1 和细胞间黏附分子（intercellular adhesion molecular，ICAM）-1，是炎症期间心脏巨噬细胞积累的有效介质，当这些黏附分子穿过受损组织附近的血管时，会与内皮细胞上的互补黏附分子结合进行跨内皮迁移进入心脏组织，导致巨噬细胞募集到受伤区域[33]。

2.3 常驻巨噬细胞

常驻巨噬细胞存在于特定组织和器官中，其中最典型的是肝脏中的枯否细胞（Küpffer cell，KC）。在没有炎症刺激的情况下，KC 仅从肝窦中募集少量单核细胞来源的巨噬细胞。炎症刺激如 IRI 后，一系列促炎刺激和受损肝细胞导致巨噬细胞活化增加、大量单核细胞来源的巨噬细胞和中性粒细胞侵入肝组织，树突状细胞、自然杀伤细胞、中性粒细胞和 KC 的相互作用会加重炎症和组织损伤[34]。KC 的极化状态可以增强促炎作用或改善 IRI[35]。小胶质细胞是中枢神经系统的组织驻留巨噬细胞[36]，脑 IRI 后，活化的小胶质细胞从保护性 M2 表型逆转为有害性 M1 表型并向缺血脑组织募集，引起炎症反应，并作为引发因素参与并贯穿脑 IRI 的全过程，造成一系列恶性循环，最终导致不可逆的脑损伤[37]。

2.4 其 他

组织缺血和缺氧可导致缺氧诱导因子（hypoxia-inducible factor，HIF）-1α 等因子的释放，从而影响巨噬细胞的募集和浸润。例如，HIF-1α 因肾脏和心肌缺血而上调，影响缺氧肾脏和心脏微环境中巨噬细胞的募集和激活[38-39]。巨噬细胞还可以与细胞外基质相互作用促进它们在组织中迁移[40]。其他免疫细胞包括中性粒细胞和 T 细胞等，可以通过细胞间相互作用和细胞因子的释放来影响巨噬细胞的募集，但是受伤部位免疫细胞的类型和丰度可能有所不同。例如在缺血期间，与肾脏相比，心脏可能具有不同的免疫细胞特征[41]。

3 IRI 中靶向巨噬细胞的治疗策略

3.1 巨噬细胞的耗竭

耗竭或抑制巨噬细胞的活性能减少其有害作用，可以通过各种手段来实现，如使用特异性抗体或药物来针对巨噬细胞的标志物或功能。Hu 等[16] 通过使用氯膦酸盐脂质体消耗巨噬细胞和改变炎症因子，有效地降低了肾脏巨噬细胞的数量，并显著减轻了肾纤维化的程度，为开发新的治疗策略提供了思路。

3.2 巨噬细胞极化调节

巨噬细胞可以表现出不同的表型，将巨噬细胞从促炎表型转化为抗炎表型可能有助于减少组织损伤。这可以通过使用促进 M2 极化的药物来实现，如某些细胞因子或小分子化合物。PPARγ 作为一种转录因子，已被证明在调控巨噬细胞极化和炎症反应中发挥关键作用。Wang 等[18] 证明 PPARγ 激动剂可以抑制巨噬细胞向 M1 型极化的转变，增加巨噬细胞向 M2 型极化的倾向，并且是通过抑制 Janus 激酶（Janus kinase，JAK）/STAT 途径来调节的，从而减

轻心肌 IRI。长春西汀是一种神经保护性血管扩张药物，研究发现长春西汀通过调节 Sirt1/SOCS3/STAT3 信号通路，在大鼠肠道 IRI 中发挥了显著的保护作用，并且能够促进巨噬细胞的 M2 型极化，该研究为肠道 IRI 的治疗提供了新的治疗策略，并且为相关炎症反应的调控机制提供了新的认识[42]。

3.3　抗炎剂

各种抗炎剂可用于抑制巨噬细胞介导的炎症反应，包括糖皮质激素、非甾体抗炎药、黄酮类药物和免疫调节剂。这些药物可以帮助抑制巨噬细胞的活化和减少炎症因子的释放。山奈酚是一种天然产物，具有抗炎和抗氧化的作用，实验证明与感染组相比，山奈酚处理组显著降低了肾脏炎症因子的水平，减少了巨噬细胞的浸润，并改善了急性肾损伤的临床表现[43]。

3.4　靶向给药

纳米颗粒或脂质体可以被设计成特异性靶向巨噬细胞，并将治疗剂直接输送到这些细胞。这种方法可以进行局部治疗，增强治疗效果同时最大限度地减少脱靶效应。一氧化碳因其有益的特性如抗炎、抗凋亡和促进线粒体生物生成特性而成为一种治疗分子，Zhang 等[44] 成功设计并合成了一种纳米发生器，该纳米发生器能够在缺血区域释放一氧化碳，并对过氧亚硝酸根进行高效清除，从而预防心肌 IRI。

3.5　巨噬细胞迁移调节

通过抑制巨噬细胞迁移到损伤或炎症的部位，有可能限制巨噬细胞向损伤组织的浸润。靶向参与巨噬细胞迁移的趋化因子受体或黏附分子可以帮助实现这一目标。Chang 等[45] 在输尿管梗阻或 IRI 诱导进行性肾病的小鼠中，发现血管生成素-1 过表达减少了损伤后巨噬细胞浸润以及活化的巨噬细胞迁移，并保护内皮细胞免受细胞凋亡。研究人员使用选择性的 α2 肾上腺素受体激动剂右美托咪定处理心肌 IRI 的小鼠，发现右美托咪定处理能通过抑制巨噬细胞迁移抑制因子的表达，减少炎症反应和氧化应激的发生[46]，从而显著减轻心肌 IRI。

3.6　干细胞治疗

间充质干细胞（mesenchymal stem cell，MSC）在调节巨噬细胞活性和减轻 IRI 方面显示出潜力。MSC 可分泌抗炎因子，改变巨噬细胞功能，促进组织修复[47]。Zhao 等[48] 发现 MSC 来源的细胞外囊泡通过上调微小 RNA（microRNA，miRNA，miR）-182 的表达来调节巨噬细胞极化。miR-182 的过表达能够促进巨噬细胞向抗炎 M2 型极化，并减轻心肌 IRI。

总而言之，针对巨噬细胞在 IRI 中的治疗策略仍在探索中，需要进一步的研究才能充分了解其有效性和安全性。

4　小　结

巨噬细胞的激活和极化在炎症反应、组织损伤以及随后的修复过程中发挥重要作用。深入了解巨噬细胞在 IRI 过程中的不同活化状态和亚型特征，确定与其相关的信号通路和分子机制，揭示这些网络的关键组成部分、相互作用，并且探索巨噬细胞释放的细胞因子及其相互作用，以及在不同时间点和环境中的动态平衡，有助于开发和优化针对巨噬细胞的治疗干预策略，这可能包括药物干预、基因工程技术、细胞治疗等，以推动 IRI 领域的研究进展。

参考文献:

[1] ELTZSCHIG HK, ECKLE T. Ischemia and reperfusion--from mechanism to translation[J]. Nat Med, 2011, 17(11): 1391-1401. DOI: 10.1038/nm.2507.

[2] PRZYKAZA Ł. Understanding the connection between common stroke comorbidities, their associated inflammation, and the course of the cerebral ischemia/reperfusion cascade[J]. Front Immunol, 2021, 12: 782569. DOI: 10.3389/fimmu.2021.782569.

[3] HAUSENLOY DJ, YELLON DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target[J]. J Clin Invest, 2013, 123(1): 92-100. DOI: 10.1172/JCI62874.

[4] JIMÉNEZ-CASTRO MB, CORNIDE-PETRONIO ME, GRACIA-SANCHO J, et al. Inflammasome-mediated inflammation in liver ischemia-reperfusion injury[J]. Cells, 2019, 8(10): 1131. DOI: 10.3390/cells8101131.

[5] MANTOVANI A, SICA A, LOCATI M. Macrophage polarization comes of age[J]. Immunity, 2005, 23(4): 344-346. DOI: 10.1016/j.immuni.2005.10.001.

[6] LAZAROV T, JUAREZ-CARREÑO S, COX N, et al. Physiology and diseases of tissue-resident macrophages[J]. Nature, 2023, 618(7966): 698-707. DOI: 10.1038/s41586-023-06002-x.

[7] GESKE FJ, MONKS J, LEHMAN L, et al. The role of the macrophage in apoptosis: hunter, gatherer, and regulator[J]. Int J Hematol, 2002, 76(1): 16-26. DOI: 10.1007/BF02982714.

[8] VAROL C, MILDNER A, JUNG S. Macrophages: development and tissue specialization[J]. Annu Rev Immunol, 2015, 33: 643-675. DOI: 10.1146/annurev-

immunol-032414-112220.

[9] MOSSER DM, EDWARDS JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation[J]. Nat Rev Immunol, 2008, 8(12): 958-969. DOI: 10.1038/nri2448.

[10] 陈玮钰, 覃小宾, 乐滢玉, 等. 巨噬细胞极化在非肿瘤性肝脏疾病中的作用机制及其靶向治疗[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(11): 2649-2653. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.11.042.
CHEN WY, QIN XB, LE YY, et al. Mechanism of action of macrophage polarization in non-neoplastic liver diseases and related targeted therapies[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(11): 2649-2653. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.11.042.

[11] WANG H, XI Z, DENG L, et al. Macrophage polarization and liver ischemia-reperfusion injury[J]. Int J Med Sci, 2021, 18(5): 1104-1113. DOI: 10.7150/ijms.52691.

[12] SHAPOURI-MOGHADDAM A, MOHAMMADIAN S, VAZINI H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(9): 6425-6440. DOI: 10.1002/jcp.26429.

[13] ZHANG H, LI Z, LI W. M2 macrophages serve as critical executor of innate immunity in chronic allograft rejection[J]. Front Immunol, 2021, 12: 648539. DOI: 10.3389/fimmu.2021.648539.

[14] 王静,高煜茹,蔡钱伟, 等. 瑞马唑仑通过调节肺泡巨噬细胞极化减轻脂多糖诱导的急性肺损伤[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(9): 1092-1097. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2023.09.005.
WANG J, GAO YR, CAI QW, et al. Remimazolam alleviates LPS-induced acute lung injury by regulating macrophage polarization[J]. J Pract Med, 2023, 39(9): 1092-1097. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2023.09.005.

[15] PENG Q, NOWOCIN A, RATNASOTHY K, et al. Inhibition of thrombin on endothelium enhances recruitment of regulatory T cells during IRI and when combined with adoptive Treg transfer, significantly protects against acute tissue injury and prolongs allograft survival[J]. Front Immunol, 2023, 13: 980462. DOI: 10.3389/fimmu.2022.980462.

[16] HU Z, ZHAN J, PEI G, et al. Depletion of macrophages with clodronate liposomes partially attenuates renal fibrosis on AKI-CKD transition[J]. Ren Fail, 2023, 45(1): 2149412. DOI: 10.1080/0886022X.2022.2149412.

[17] LAN T, BI F, XU Y, et al. PPAR-γ activation promotes xenogenic bioroot regeneration by attenuating the xenograft induced-oxidative stress[J]. Int J Oral Sci, 2023, 15(1): 10. DOI: 10.1038/s41368-023-00217-4.

[18] WANG S, CAI Y, BU R, et al. PPARγ regulates macrophage polarization by inhibiting the JAK/STAT pathway and attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury in vivo[J]. Cell Biochem Biophys, 2023, 81(2): 349-358. DOI: 10.1007/s12013-023-01137-0.

[19] POPOV SV, MUKHOMEDZYANOV AV, VORONKOV NS, et al. Regulation of autophagy of the heart in ischemia and reperfusion[J]. Apoptosis, 2023, 28(1/2): 55-80. DOI: 10.1007/s10495-022-01786-1.

[20] SHAO X, XU P, JI L, et al. Low-dose decitabine promotes M2 macrophage polarization in patients with primary immune thrombocytopenia via enhancing KLF4 binding to PPARγ promoter[J]. Clin Transl Med, 2023, 13(7): e1344. DOI: 10.1002/ctm2.1344.

[21] SUN K, LI YY, JIN J. A double-edged sword of immuno-microenvironment in cardiac homeostasis and injury repair[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 79. DOI: 10.1038/s41392-020-00455-6.

[22] WU X, SINGLA S, LIU JJ, et al. The role of macrophage ion channels in the progression of atherosclerosis[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1225178. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1225178.

[23] PENG Y, ZHOU M, YANG H, et al. Regulatory mechanism of M1/M2 macrophage polarization in the development of autoimmune diseases[J]. Mediators Inflamm, 2023: 8821610. DOI: 10.1155/2023/8821610.

[24] 董星辰, 孙晓阳. 趋化因子及其受体在胶质瘤诊断及治疗中的研究进展[J]. 医学综述, 2022, 28(12): 2403-2407. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2022.12.020.
DONG XC, SUN XY. Research progress of chemokines and their receptors in diagnosis and treatment of glioma[J]. Med Recap, 2022, 28(12): 2403-2407. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2022.12.020.

[25] ZHUANG L, ZONG X, YANG Q, et al. Interleukin-34-NF-κB signaling aggravates myocardial ischemic/reperfusion injury by facilitating macrophage recruitment and polarization[J]. EBioMedicine, 2023, 95: 104744. DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104744.

[26] WANG J, LIU X, GU Y, et al. DNA binding protein YB-1 is a part of the neutrophil extracellular trap mediation of kidney damage and cross-organ effects[J]. Kidney Int, 2023, 104(1): 124-138. DOI: 10.1016/j.kint.2023.02.032.

[27] TANG W, PANJA S, JOGDEO CM, et al. Modified chitosan for effective renal delivery of siRNA to treat acute kidney injury[J]. Biomaterials, 2022, 285: 121562. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2022.121562.

[28] WEI X, WEN Y, HU Y, et al. Total saponins of Panax notoginseng modulate the astrocyte inflammatory signaling pathway and attenuate inflammatory injury induced by oxygen-glucose deprivation/reperfusion injury in rat brain microvascular endothelial cells[J]. Curr Stem Cell Res Ther, 2024, 19(2): 267-276. DOI: 10.2174/1574888X18666230509113912.

[29] YOO KD, CHA RH, LEE S, et al. Chemokine receptor 5 blockade modulates macrophage trafficking in renal

ischaemic-reperfusion injury[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(10): 5515-5527. DOI: 10.1111/jcmm.15207.

[30] CANTERO-NAVARRO E, RAYEGO-MATEOS S, OREJUDO M, et al. Role of macrophages and related cytokines in kidney disease[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 688060. DOI: 10.3389/fmed.2021.688060.

[31] ZHANG H, LIU Y, CAO X, et al. Nrf2 promotes inflammation in early myocardial ischemia-reperfusion via recruitment and activation of macrophages[J]. Front Immunol, 2021, 12: 763760. DOI: 10.3389/fimmu.2021.763760.

[32] LI J. Alterations in cell adhesion proteins and cardiomyopathy[J]. World J Cardiol, 2014, 6(5): 304-313. DOI: 10.4330/wjc.v6.i5.304.

[33] MARCHINI T, MITRE LS, WOLF D. Inflammatory cell recruitment in cardiovascular disease[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 635527. DOI: 10.3389/fcell.2021.635527.

[34] ROUSHANSARAI NS, PASCHER A, BECKER F. Innate immune cells during machine perfusion of liver grafts-the janus face of hepatic macrophages[J]. J Clin Med, 2022, 11(22): 6669. DOI: 10.3390/jcm11226669.

[35] LU TF, YANG TH, ZHONG CP, et al. Dual effect of hepatic macrophages on liver ischemia and reperfusion injury during liver transplantation[J]. Immune Netw, 2018, 18(3): e24. DOI: 10.4110/in.2018.18.e24.

[36] WANG M, PAN W, XU Y, et al. Microglia-mediated neuroinflammation: a potential target for the treatment of cardiovascular diseases[J]. J Inflamm Res, 2022, 15: 3083-3094. DOI: 10.2147/JIR.S350109.

[37] SUN XR, YAO ZM, CHEN L, et al. Metabolic reprogramming regulates microglial polarization and its role in cerebral ischemia reperfusion[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2023, 37(6): 1065-1078. DOI: 10.1111/fcp.12928.

[38] LIU H, LI Y, XIONG J. The role of hypoxia-inducible factor-1 alpha in renal disease[J]. Molecules, 2022, 27(21): 7318. DOI: 10.3390/molecules27217318.

[39] ZHENG J, CHEN P, ZHONG J, et al. HIF-1α in myocardial ischemia-reperfusion injury (review)[J]. Mol Med Rep, 2021, 23(5): 352. DOI: 10.3892/mmr.2021.11991.

[40] LIANG Y, QU L, LIU Z, et al. The IRE1/JNK signaling pathway regulates inflammation cytokines and production of glomerular extracellular matrix in the acute kidney injury to chronic kidney disease transition[J]. Mol Biol Rep, 2022, 49(8): 7709-7718. DOI: 10.1007/s11033-022-07588-7.

[41] FLORES-VERGARA R, OLMEDO I, ARÁNGUIZ P, et al. Communication between cardiomyocytes and fibroblasts during cardiac ischemia/reperfusion and remodeling: roles of TGF-β, CTGF, the renin angiotensin axis, and non-coding RNA molecules[J]. Front Physiol, 2021, 12: 716721. DOI: 10.3389/fphys.2021.716721.

[42] ELWANY NE, ABDELHAMID AM, MOHAMED NM, et al. Vinpocetine alleviates intestinal ischemia/reperfusion injury and enhances M2 macrophage polarization in rats: role of SIRT1/SOCS3/STAT3 signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 122: 110654. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110654.

[43] XU Z, WANG X, KUANG W, et al. Kaempferol improves acute kidney injury via inhibition of macrophage infiltration in septic mice[J]. Biosci Rep, 2023, 43(7): BSR20230873. DOI: 10.1042/BSR20230873.

[44] ZHANG J, LIU L, DONG Z, et al. An ischemic area-targeting, peroxynitrite-responsive, biomimetic carbon monoxide nanogenerator for preventing myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Bioact Mater, 2023, 28: 480-494. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2023.05.017.

[45] CHANG FC, LIU CH, LUO AJ, et al. Angiopoietin-2 inhibition attenuates kidney fibrosis by hindering chemokine C-C motif ligand 2 expression and apoptosis of endothelial cells[J]. Kidney Int, 2022, 102(4): 780-797. DOI: 10.1016/j.kint.2022.06.026.

[46] CHEN S, LI A, WU J, et al. Dexmedetomidine reduces myocardial ischemia-reperfusion injury in young mice through MIF/AMPK/GLUT4 axis[J]. BMC Anesthesiol, 2022, 22(1): 289. DOI: 10.1186/s12871-022-01825-z.

[47] LUQUE-CAMPOS N, BUSTAMANTE-BARRIENTOS FA, PRADENAS C, et al. The macrophage response is driven by mesenchymal stem cell-mediated metabolic reprogramming[J]. Front Immunol, 2021, 12: 624746. DOI: 10.3389/fimmu.2021.624746.

[48] ZHAO J, LI X, HU J, et al. Mesenchymal stromal cell-derived exosomes attenuate myocardial ischaemia-reperfusion injury through miR-182-regulated macrophage polarization[J]. Cardiovasc Res, 2019, 115(7): 1205-1216. DOI: 10.1093/cvr/cvz040.

（收稿日期：2023-08-16）

（本文编辑：林佳美 邬加佳）