

## · 专家论坛 ·



专家介绍：陈永清，医学博士，主任医师，教授，硕士研究生导师，现任甘肃省中心医院/甘肃省妇幼保健院心血管内科主任。研究方向：冠心病、心律失常、高血压的基础与临床研究，擅长心血管疾病介入诊疗、复杂疑难心血管疾病诊疗、心血管内科急危重症救治及疑难病诊治。主持省、市及中央高校课题多项，发表核心期刊论文15篇，其中SCI论文2篇、中文核心期刊论文4篇、科技核心期刊论文9篇。社会任职：中国医师协会高血压专业委员会委员，中国医师协会心力衰竭专业委员会青年委员，甘肃省医师协会高血压专业委员会副主任委员，甘肃省医学会心血管内科分会高血压学组副组长，甘肃省医师协会心血管内科医师分会动脉粥样硬化与冠心病委员会副主任委员等。

## 巨噬细胞在高血压发生发展及靶器官损伤中的作用

马霞<sup>1,2</sup>，宋小刚<sup>1</sup>，吴兆琦<sup>3</sup>，张玉秀<sup>3</sup>，陈敏<sup>3</sup>，陈永清<sup>3</sup>



扫描二维码  
查看更多

**【摘要】** 高血压是心血管疾病的重要危险因素，如血压未得到有效控制会导致严重的靶器官损伤，如充血性心力衰竭、心肌梗死、卒中和慢性肾脏病等。近年研究发现，免疫反应及炎症反应可参与高血压的发生发展，巨噬细胞作为免疫反应的重要组成部分，在高血压的发病机制中发挥了重要作用。本研究主要综述了巨噬细胞及其功能、巨噬细胞在高血压发生发展中的作用及巨噬细胞介导靶器官损伤的机制，并发现巨噬细胞主要通过活性氧、巨噬细胞集落刺激因子、肾素-血管紧张素系统及盐敏感性等多种机制在高血压的发生发展中发挥重要作用。此外，巨噬细胞还通过多种细胞因子、趋化因子、信号转导通路参与心脏、脑、血管、肾脏等高血压相关靶器官损伤。

**【关键词】** 高血压；靶器官损伤；巨噬细胞；综述

**【中图分类号】** R 544.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.094

**Role of Macrophages in the Occurrence and Development of Hypertension and Target Organ Damage** MA Xia<sup>1,2</sup>, SONG Xiaogang<sup>1</sup>, WU Zhaoqi<sup>3</sup>, ZHANG Yuxiu<sup>3</sup>, CHEN Min<sup>3</sup>, CHEN Yongqing<sup>3</sup>

1. Graduate School of Clinical Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China

2. Department of Cardiology, the 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Lanzhou 730050, China

3. Department of Cardiology, Gansu Central Hospital, Lanzhou 730050, China

Corresponding author: CHEN Yongqing, E-mail: chyqmd@163.com

**【Abstract】** Hypertension is an important risk factor for cardiovascular disease. If blood pressure is not effectively controlled, hypertension will lead to serious target organ damage, such as congestive heart failure, myocardial infarction, stroke and chronic kidney disease. Recent studies have found that immune and inflammatory responses can be involved in the occurrence and development of hypertension. As an important component of the immune response, macrophages play an important role in the pathogenesis of hypertension. This study mainly reviews macrophages and their functions, the role of macrophages in the development of hypertension and the mechanism of macrophage-mediated target organ damage. It is found that macrophages play an important role in the development of hypertension mainly through reactive oxygen species (ROS), macrophage colony stimulating factor (M-CSF), renin-angiotensin system (RAS) and salt sensitivity. In addition, macrophages are also involved in hypertension-related target organ damage such as heart, brain, blood vessels and kidney through a variety of cytokines, chemokines and signal transduction pathways.

**【Key words】** Hypertension; Target organ damage; Macrophages; Review

基金项目：甘肃省自然科学基金资助项目（18JR3RA402）；中央高校基本科研业务费专项资金项目（3192020012）；兰州市科技计划项目（2017-4-81）

作者单位：1.750004宁夏回族自治区银川市，宁夏医科大学临床医学院研究生院 2.730050甘肃省兰州市，中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院心血管内科 3.730050甘肃省兰州市，甘肃省中心医院心血管内科

通信作者：陈永清，E-mail: chyqmd@163.com

高血压是心血管疾病死亡风险增加的主要原因,尽管目前治疗高血压的方法较多,如药物治疗、肾交感神经射频消融术等,但仍有部分患者血压控制不良。众所周知,高血压受遗传、表观遗传和环境之间复杂作用的影响,但其确切发病机制尚未完全明确,既往研究多将高血压及其靶器官损伤归因于血流动力学因素,此外免疫炎症反应也参与高血压的发生发展过程,并在其靶器官损伤中发挥了重要作用<sup>[1]</sup>。免疫炎症细胞黏附、聚集在血管壁、肾脏和中枢神经系统,且其导致的氧化应激可影响肾素-血管紧张素系统(renin angiotensin system, RAS)和交感神经张力,进而发生高血压的发生发展中起关键作用。近年研究发现,巨噬细胞作为免疫反应的重要组分,不仅在诱导、调节特异性免疫应答反应中起关键作用,还在血压调节中发挥着重要作用<sup>[2]</sup>。因此,本研究主要综述了巨噬细胞及其功能、巨噬细胞在高血压发生发展中的作用及巨噬细胞介导靶器官损伤的机制,以期未来防治高血压及其靶器官损伤的基础实验与临床研究提供一定理论依据。

## 1 巨噬细胞及其功能

1892年,微生物学家Ilya Metchnikov发现并命名了巨噬细胞<sup>[3]</sup>,其来源包含胚胎期的卵黄囊和骨髓造血干细胞中的单核细胞<sup>[4]</sup>。此外,机体各器官组织中分布着特化的巨噬细胞,如中枢神经系统的小胶质细胞、骨骼系统的破骨细胞、肺泡的巨噬细胞和肝脏的Kupffer细胞等,其通过参与炎症反应、血管及淋巴管生成的调节而在维持组织稳态中发挥重要作用<sup>[5]</sup>。巨噬细胞具有很强的异质性与可塑性,其会受到微生物、组织微环境和细胞因子信号通路等多种因素影响,进而改变其极化表型与功能状态<sup>[5]</sup>。巨噬细胞亚群包括经典激活或促炎型巨噬细胞(即M1巨噬细胞)和交替激活或抗炎型巨噬细胞(即M2巨噬细胞),两种不同表型相互转化的现象被称为“巨噬细胞极化”。

M1巨噬细胞通常由Th1细胞的细胞因子如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$ 、干扰素 $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )或细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)识别并诱导分泌白介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 、IL-6、IL-10、IL-12、IL-23、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)及环氧合酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)等促炎细胞因子,并通过激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶系统和活性氧(reactive oxygen species, ROS)而参与免疫炎症反应和病原体的清除<sup>[6]</sup>。M2巨噬细胞由IL-4和IL-13通过激活信号转导和转录激活因子6(signal transduction and transcriptional activators-6, STAT-6)而识别并诱导分泌IL-10、精氨酸酶和转化生长因子 $\beta$

(transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )等抗炎细胞因子,从而发挥抗炎作用,进而参与组织修复和免疫耐受<sup>[6-7]</sup>。此外,M2巨噬细胞还具有强大的吞噬功能,可以清除细胞碎片并诱导伤口愈合和血管生成<sup>[8]</sup>。

## 2 巨噬细胞在高血压发生发展中的作用

巨噬细胞是先天免疫系统的主要效应细胞之一,可参与高血压的发生发展。研究表明,在组织损伤或感染的情况下,单核细胞会离开血液循环并进入受损组织而转化为巨噬细胞<sup>[9]</sup>;与血压正常的对照者相比,高血压患者血液循环中单核细胞促炎表型增强,血清促炎细胞因子水平明显升高<sup>[10]</sup>。ZHANG等<sup>[11]</sup>研究指出,巨噬细胞参与高血压发生发展的机制包括ROS机制、巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony stimulating factor, M-CSF)机制、RAS机制、盐敏感性机制。

**2.1 ROS机制** ROS是巨噬细胞通过NADPH氧化酶介导氧化应激的分子基础。NADPH氧化酶是巨噬细胞中发现的第1个ROS来源,也是产生ROS并消除病原体的关键酶,其中ROS的产生和抗氧化防御系统之间的平衡决定了氧化应激程度<sup>[12]</sup>。血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)或盐皮质激素会刺激NADPH氧化酶产生大量ROS和促炎细胞因子,从而激活核因子 $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)和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,诱导免疫促炎反应,导致白细胞和巨噬细胞活化<sup>[13]</sup>。此外,肾小管间质炎症还会促进Ang II的大量产生,诱导炎症反应及导致ROS产生增加,激活巨噬细胞,降低一氧化氮水平,进而收缩肾血管、损伤血管内皮、引发钠排泄障碍,最终导致血压升高<sup>[10, 14]</sup>。JUSTIN RUCKER等<sup>[10]</sup>研究指出,活化的巨噬细胞和单核细胞可表达溶菌酶(lysozyme, LysM),LysM<sup>+</sup>巨噬细胞可通过与内皮型一氧化氮合酶解偶联而刺激ROS的产生,进而增强血管氧化应激,导致血管内皮功能障碍、血压升高。上述研究表明,巨噬细胞氧化应激是介导血管功能障碍、参与高血压发生发展的关键机制。

**2.2 M-CSF机制** M-CSF也称为集落刺激因子1(colony stimulating factor 1, CSF-1),是由成骨细胞分泌的一种造血生长因子,可参与单核细胞、巨噬细胞和骨髓祖细胞的增殖、分化、存活。研究表明,高水平M-CSF可使外周单核细胞/巨噬细胞比值升高,其中巨噬细胞募集是高血压发病机制中的关键步骤<sup>[15]</sup>。RADAIEVA等<sup>[16]</sup>研究发现,有10~14年高血压病史且未服用降压药的2期高血压患者外周血M-CSF水平较健康对照者高1.5~2.5倍,且M-CSF变化存在明显的昼夜节律;治疗前伴有明显M-CSF昼夜节律是有10~14年高血压病史且未服用降压药的2期高血压患者5年内心

肌梗死等心血管不良事件发生风险增加的预测指标。RADAeva等<sup>[17]</sup>研究表明,血清M-CSF昼夜节律变化与病理性血压昼夜节律明显相关。研究表明,机体对M-CSF作用的最早反应是刺激Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>代谢,提高Na<sup>+</sup>活性并诱导平滑肌细胞凋亡,促使小动脉中层发生形态变化,从而导致高血压的发生发展<sup>[18]</sup>。

**2.3 RAS机制** 研究表明,RAS的异常激活与高血压的发生明显相关<sup>[19]</sup>。Ang II是RAS的主要成分,作为促炎递质,其可促进组织巨噬细胞募集并释放促炎细胞因子,进而在调节水钠平衡和血压中发挥重要作用<sup>[19-21]</sup>。Ang II主要通过血管紧张素1型受体(AGIOTENSIN TYPE 1 RECEPTOR, AT1R)结合而发挥其生物学功能,如增加血管张力、促使肾脏钠潴留,从而使血压升高<sup>[10]</sup>。

巨噬细胞可表达RAS的所有成分,包括AT1R<sup>[22]</sup>。YANG等<sup>[19]</sup>将AT1R克隆质粒与阴性对照载体分别转染到人THP-1巨噬细胞中,结果显示,与转染阴性对照载体的人THP-1巨噬细胞相比,转染AT1R克隆质粒的人THP-1巨噬细胞AT1R mRNA表达明显升高,进而促使Ang II诱导M1巨噬细胞表达细胞因子,如TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、iNOS等。研究表明,AT1R过度表达的同时可降低Ang II诱导的M2巨噬细胞标志物精氨酸酶和IL-4的表达;而抑制AT1R基因表达,可逆转Ang II诱导的M2巨噬细胞标志物精氨酸酶和IL-4的表达<sup>[22]</sup>。既往研究表明,感染引发的先天免疫反应是由与缺氧环境有关的Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)/NF- $\kappa$ B通路介导的<sup>[23]</sup>。巨噬细胞活化通常与感染组织中的缺氧环境有关,且缺氧会严重影响巨噬细胞的功能<sup>[23]</sup>。缺氧诱导因子1 $\alpha$ (hypoxia induction factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )是一种控制缺氧相关基因表达的转录因子,其激活可以改变代谢途径并在缺氧环境下诱导巨噬细胞活化<sup>[24]</sup>。YANG等<sup>[19]</sup>研究结果显示,沉默AT1R基因会抑制THP-1巨噬细胞HIF-1 $\alpha$ /TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路中Ang II的激活,导致HIF-1 $\alpha$ 、TLR4蛋白表达水平下降;此外,沉默HIF-1 $\alpha$ 基因会抑制Ang II诱导的THP-1巨噬细胞促炎反应过程中NF- $\kappa$ B信号通路下游分子TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 的表达。YANG等<sup>[19]</sup>研究发现,敲除高血压小鼠AT1R基因会降低其腹膜巨噬细胞中AT1R、HIF-1 $\alpha$ 的表达水平,并抑制NF- $\kappa$ B信号通路活化;与血压正常小鼠相比,沉默AT1R基因可明显减轻高血压小鼠的心血管损伤,但不会使收缩压明显降低。因此,Ang II与AT1R结合可能通过激活HIF-1 $\alpha$ /TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路而诱导巨噬细胞活化,促使巨噬细胞炎症因子表达水平升高,从而在高血压发生发展及心血管损伤中发挥重要作用。

**2.4 盐敏感性机制** 盐敏感性血压是人类和其他哺乳动物的一种血压表型,约1/4血压正常人群的血压随盐

负荷增加而升高<sup>[25]</sup>。在高血压患者中,盐敏感性高血压约占50%,在某些亚群中其占比更高,如在非裔美国高血压患者中盐敏感性高血压占75%~80%<sup>[25]</sup>。因此,寻找盐敏感性高血压的发生机制对高血压的治疗至关重要。

研究表明,肾脏钠潴留与盐敏感性高血压的发生明显相关<sup>[19, 26]</sup>。O'DONNELL等<sup>[27]</sup>在高血压动物实验中发现,单核细胞、巨噬细胞等免疫细胞在血管壁大量沉积和免疫系统激活可能是盐敏感性高血压形成的主要原因。KRISHNAN等<sup>[28]</sup>在盐敏感性高血压小鼠模型中发现,其肾脏中的促炎因子表达水平明显升高,而促炎因子可诱导巨噬细胞和T淋巴细胞在肾小管间质中积聚,进而导致肾脏炎症损伤、肾组织纤维化和Na<sup>+</sup>转运失调。与在正常盐环境中培养的巨噬细胞相比,在高盐环境中培养的巨噬细胞产生的促炎细胞因子水平更高,而抗炎细胞因子水平较低;且在高盐环境中,采用IL-4和IL-13刺激后巨噬细胞的抗炎作用明显减弱<sup>[29]</sup>。JUSTIN RUCKER等<sup>[10]</sup>研究指出,皮肤中的巨噬细胞可通过刺激淋巴管生成而降低盐敏感性高血压的易感性。HENGEL等<sup>[30]</sup>研究表明,过量钠与皮肤和肌肉中的蛋白多糖结合与高血压发病明显相关,且真皮淋巴管可以通过动员非血管内的储存钠而发挥血压调节作用。巨噬细胞可通过钠钙交换剂1感知高钠浓度,进而诱导激活增强子结合蛋白表达<sup>[30]</sup>。在高盐环境中,真皮巨噬细胞中转录因子受增强子结合蛋白的诱导而上调其血管内皮生长因子C(vascular endothelial growth factor C, VEGF-C)的表达,从而促使血压升高。研究表明,敲除巨噬细胞中增强子结合蛋白基因会减少VEGF-C生成、抑制淋巴管增殖,从而降低盐敏感性高血压的易感性<sup>[31-32]</sup>。增强子结合蛋白可介导巨噬细胞中iNOS产生一氧化氮,从而促使肾血管舒张及钠的排泄,导致血压降低。因此,肾脏巨噬细胞中的增强子结合蛋白还可以通过舒张肾血管和限制肾脏对钠的重吸收而减弱盐敏感性<sup>[33-34]</sup>。此外,在高盐培养基中培养M1巨噬细胞,高盐会通过激活p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38/MAPK)依赖的增强子结合蛋白信号通路而介导促炎反应,使盐敏感性高血压动物的血压进一步升高<sup>[32]</sup>。盐可以反过来影响巨噬细胞极化,体外高盐浓度可通过激活AKT/mTOR信号通路而减少巨噬细胞向抗炎表型的转化,进而降低盐敏感性高血压动物的血压<sup>[35]</sup>。因此,钠潴留不仅通过增加血管容量而升高血压,还可以调节巨噬细胞极化表型,从而在高血压发生发展中发挥重要作用。

### 3 巨噬细胞介导高血压靶器官损伤的机制

研究表明,循环单核细胞和组织巨噬细胞会升高高血压患者的血压并在靶器官损伤中发挥重要作用,而去



除巨噬细胞可有效降低血压,改善血管内皮功能及减轻心脏、血管重塑<sup>[36-37]</sup>。

**3.1 心脏损伤** 心脏纤维化是高血压引起心脏重塑(包括心肌纤维化和肥大)的重要病理特征,过量胶原沉积会损伤心脏的收缩功能,最终导致心脏泵衰竭。因此,了解心脏纤维化的发展过程及其涉及的细胞分子机制具有重要意义。免疫系统在高血压心脏重塑中发挥着重要作用,而巨噬细胞是免疫系统的重要组成部分,也是心脏的主要免疫细胞。当心肌细胞因压力负荷增加出现肥大或坏死时,大量损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)从心肌细胞释放出来,而DAMPs可通过特定受体(如糖基化终末产物受体、TLR2和TLR4)募集并诱导巨噬细胞产生大量炎症因子和趋化因子,如IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、巨噬细胞趋化蛋白1(mononuclear chemotaxis protein-1, MCP-1)、NF- $\kappa$ B、TGF- $\beta$ 1等,进而刺激心脏成纤维细胞转化为肌成纤维细胞,分泌I型和III型胶原蛋白,导致心肌纤维化,从而降低心脏顺应性、促使心功能恶化<sup>[38]</sup>。全长血小板衍生生长因子D(platelet-derived growth factor-D, PDGF-D)是一种促进细胞分裂、增殖的调节因子,其可被尿激酶纤溶酶原激活物所激活。研究表明,在经Ang II处理的高脂饮食小鼠中,巨噬细胞在心脏募集,而活化的巨噬细胞可产生大量尿激酶纤溶酶原激活物并激活PDGF-D,促使PI3K/Akt信号通路活化并作用于心脏成纤维细胞,促进心脏巨噬细胞中TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、TGF- $\beta$ 1、纤连蛋白表达,促使收缩压升高、心脏肥大及心肌纤维化<sup>[39]</sup>。因此,及时抗炎对预防心肌纤维化至关重要,如使用IL-1拮抗剂、敲除MCP-1基因或抑制TGF- $\beta$ 1信号传导等均是减轻高血压心肌纤维化的有效途径。

**3.2 脑损伤** 神经炎症和交感神经张力增高可参与高血压的发生发展。小胶质细胞是中枢神经系统的巨噬细胞,研究表明,神经炎症发生后自主神经系统激活并促使小胶质细胞释放细胞因子、趋化因子和生长因子,进而在调节自主神经活动和心血管功能中发挥重要作用<sup>[40]</sup>。HAY<sup>[41]</sup>研究发现,将自发性高血压大鼠的骨髓移植到非高血压大鼠后,非高血压大鼠的趋化因子配体2会介导单核细胞进入脑脊液,从而激活小胶质细胞,导致神经炎症反应,并激活交感神经。血管周围巨噬细胞(perivascular macrophages, PVM)是脑内巨噬细胞,高血压小鼠模型实验表明,其可诱导高血压小鼠发生神经血管功能障碍<sup>[42]</sup>。ZHANG等<sup>[11]</sup>研究表明,小胶质细胞或PVM的消融可减少RAS诱导的血管炎症并防止交感神经系统激活,进而降低神经源性血压。

**3.3 血管损伤** 血管重塑是高血压常见的血管损伤表现,其会导致心血管功能障碍,且过度的血管重塑还会

导致高血压早期主动脉功能损伤<sup>[43]</sup>。研究表明,RAS异常激活可诱导巨噬细胞中TNF- $\alpha$ 的表达增加,而TNF- $\alpha$ 又可通过TNF受体1和TNF受体2激活NF- $\kappa$ B、NADPH氧化酶相关信号通路,进而促使ROS的生成,导致血管炎症和内皮功能障碍;而敲除TNF- $\alpha$ 基因可降低高血压小鼠血压,减轻其血管内皮炎症及内皮功能障碍<sup>[10, 44-45]</sup>。此外,巨噬细胞还会表达AT1R,而阻断AT1R可刺激单核细胞从脾脏排出并迁移到血管内皮下,进而介导血管损伤和动脉粥样硬化<sup>[46]</sup>。

**3.4 肾脏损伤** 炎症细胞在肾脏聚集发生在高血压肾损伤早期,其中M1巨噬细胞可以在肾小球或肾小管间质中长期存在,其通过跨膜模式识别受体Mincle、M1巨噬细胞极化调节剂KLF4及炎症因子HMGB1、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 等,进而使肾脏炎症损伤转变为慢性肾脏病<sup>[47]</sup>。此外,受损的肾小管上皮细胞还可以通过富含miR-23a的外泌体或DAMPs而使M1巨噬细胞大量聚集,进而促进肾小管间质炎症损伤。因此,M1巨噬细胞耗竭可减轻高血压性肾损伤<sup>[48]</sup>。骨髓来源的巨噬细胞分泌的TGF- $\beta$ 1被认为是肾纤维化的主要启动子,其通过激活经典途径及Smad2/3蛋白磷酸化而诱导成纤维细胞转化为肌成纤维细胞,使细胞外基质蛋白在肾脏大量聚集,进而导致肾纤维化<sup>[49]</sup>。此外,RAS异常激活还会刺激单核细胞迁移并转化为肾组织巨噬细胞,Ang II升高会使巨噬细胞在肾间质中聚集,从而导致肾纤维化;然而激活巨噬细胞上的AT1R会抑制M1巨噬细胞的极化并减轻慢性血压升高对肾小管和肾间质的损伤<sup>[1]</sup>。单核-巨噬细胞趋化蛋白是一种趋化因子,其可与单核细胞/巨噬细胞上的趋化因子配体2结合,进而驱动巨噬细胞在肾组织中聚集,导致肾脏炎症损伤<sup>[10]</sup>。而抑制趋化因子配体2会减少巨噬细胞在肾脏中聚集,减轻局部氧化应激和肾纤维化,进而改善肾功能<sup>[50]</sup>。

#### 4 小结与展望

综上所述,巨噬细胞是免疫炎症反应的重要组成部分,主要通过ROS、M-CSF、RAS及盐敏感性等多种机制在高血压的发生发展中发挥重要作用。此外,巨噬细胞还通过多种细胞因子、趋化因子、信号转导通路参与心脏、脑、血管、肾脏等高血压相关靶器官损伤。但目前关于巨噬细胞与高血压的相关研究较少,未来以巨噬细胞及其相关信号通路为靶点可能是防治高血压的新治疗策略。

作者贡献:马霞进行文章的构思与设计,撰写、修订论文;宋小刚进行文章的可行性分析;马霞、吴兆琦、陈敏进行文献/资料收集;马霞、张玉秀进行文献/资料整理;陈永清负责文章的质量控制及审校,并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

## 参考文献

- [1] RIZZONI D, DE CIUCEIS C, SZCZEPANIAK P, et al. Immune system and microvascular remodeling in humans [J]. *Hypertension*, 2022, 79 (4): 691–705. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17955.
- [2] 苑莉莉, 何峥. 巨噬细胞在高血压中的作用 [J]. *实用老年医学*, 2021, 35 (12): 1219–1221. DOI: 10.3969/j.issn1003-9198.2021.12.002.
- [3] YONA S, GORDON S. From the reticuloendothelial to mononuclear phagocyte system—the unaccounted years [J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 328. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00328.
- [4] WANG L X, ZHANG S X, WU H J, et al. M2b macrophage polarization and its roles in diseases [J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 106 (2): 345–358. DOI: 10.1002/JLB.3RU1018-378RR.
- [5] KADOMOTO S, IZUMI K, MIZOKAMI A. Macrophage polarity and disease control [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23 (1): 144. DOI: 10.3390/ijms23010144.
- [6] 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.
- [7] SIES H, JONES D P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21 (7): 363–383. DOI: 10.1038/s41580-020-0230-3.
- [8] BASHIR S, SHARMA Y, ELAHI A, et al. Macrophage polarization: the link between inflammation and related diseases [J]. *Inflamm Res*, 2016, 65 (1): 1–11. DOI: 10.1007/s00011-015-0874-1.
- [9] CANTON M, SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ R, SPERA I, et al. Reactive oxygen species in macrophages: sources and targets [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 734229. DOI: 10.3389/fimmu.2021.734229.
- [10] JUSTIN RUCKER A, CROWLEY S D. The role of macrophages in hypertension and its complications [J]. *Pflugers Arch*, 2017, 469 (3/4): 419–430. DOI: 10.1007/s00424-017-1950-x.
- [11] ZHANG R M, MCNERNEY K P, RIEK A E, et al. Immunity and hypertension [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2021, 231 (1): e13487. DOI: 10.1111/apha.13487.
- [12] NATHAN C, CUNNINGHAM-BUSSEL A. Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13 (5): 349–361. DOI: 10.1038/nri3423.
- [13] CASTANEDA O A, LEE S C, HO C T, et al. Macrophages in oxidative stress and models to evaluate the antioxidant function of dietary natural compounds [J]. *J Food Drug Anal*, 2017, 25 (1): 111–118. DOI: 10.1016/j.jfda.2016.11.006.
- [14] ZHOU R B, YAZDI A S, MENU P, et al. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation [J]. *Nature*, 2011, 469 (7329): 221–225. DOI: 10.1038/nature09663.
- [15] BUSH E, MAEDA N, KUZIEL W A, et al. CC chemokine receptor 2 is required for macrophage infiltration and vascular hypertrophy in angiotensin II-induced hypertension [J]. *Hypertension*, 2000, 36 (3): 360–363. DOI: 10.1161/01.hyp.36.3.360.
- [16] RADAIEVA O A, SIMBIRTSEV A S, KOSTINA J A. The change in the circadian rhythm of macrophage colony-stimulating factor content in the blood of patients with essential hypertension [J]. *Cytokine X*, 2019, 1 (3): 100010. DOI: 10.1016/j.cytex.2019.100010.
- [17] RADAIEVA O A, SIMBIRTSEV A S, KHOVRYAKOV A V. A correlation between the fluctuations of cytokine concentrations measured in the morning and evening and the circadian blood pressure rhythm in patients with stage II essential hypertension [J]. *Bull Russ State Med Univ*, 2019 (1): 65–70. DOI: 10.24075/brsmu.2019.011.
- [18] REGO S L, HELMS R S, DRÉAU D. Breast tumor cell TACE-shed MCSF promotes pro-angiogenic macrophages through NF- $\kappa$ B signaling [J]. *Angiogenesis*, 2014, 17 (3): 573–585. DOI: 10.1007/s10456-013-9405-2.
- [19] YANG X F, WANG H, HUANG Y, et al. Myeloid angiotensin II type 1 receptor mediates macrophage polarization and promotes vascular injury in DOCA/salt hypertensive mice [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 879693. DOI: 10.3389/fphar.2022.879693.
- [20] SZCZEPANSKA-SADOWSKA E, CZARZASTA K, CUDNOCH-JEDRZEJEWSKA A. Dysregulation of the renin-angiotensin system and the vasopressinergic system interactions in cardiovascular disorders [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20 (3): 19. DOI: 10.1007/s11906-018-0823-9.
- [21] MARANDUCA M A, TANASE D M, BRANISTEANU D C, et al. Involvement of proinflammatory cytokines in angiotensin II-induced hypertension in rat [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20 (4): 3541–3545. DOI: 10.3892/etm.2020.9100.
- [22] MORATAL C, LAURAIN A, NAÏMI M, et al. Regulation of monocytes/macrophages by the renin-angiotensin system in diabetic nephropathy: state of the art and results of a pilot study [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (11): 6009. DOI: 10.3390/ijms22116009.
- [23] DÍAZ-BULNES P, SAIZ M L, LÓPEZ-LARREA C, et al. Crosstalk between hypoxia and ER stress response: a key regulator of macrophage polarization [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2951. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02951.
- [24] KIM S Y, CHOI Y J, JOUNG S M, et al. Hypoxic stress up-regulates the expression of Toll-like receptor 4 in macrophages via hypoxia-inducible factor [J]. *Immunology*, 2010, 129 (4): 516–524. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2009.03203.x.
- [25] MADHUR M S, ELIJOVICH F, ALEXANDER M R, et al. Hypertension: do inflammation and immunity hold the key to solving this epidemic? [J]. *Circ Res*, 2021, 128 (7): 908–933. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318052.
- [26] RUCKER A J, RUDEMILLER N P, CROWLEY S D. Salt, hypertension, and immunity [J]. *Annu Rev Physiol*, 2018, 80: 283–307. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021317-121134.
- [27] O'DONNELL M, MENTE A, YUSUF S. Sodium intake and cardiovascular health [J]. *Circ Res*, 2015, 116 (6): 1046–1057. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303771.
- [28] KRISHNAN S M, LING Y H, HUUSKES B M, et al.

- Pharmacological inhibition of the NLRP3 inflammasome reduces blood pressure, renal damage, and dysfunction in salt-sensitive hypertension [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115 (4): 776-787. DOI: 10.1093/cvr/cvy252.
- [29] VEIRAS L C, BERNSTEIN E A, CAO D Y, et al. Tubular IL-1 $\beta$  induces salt sensitivity in diabetes by activating renal macrophages [J]. *Circ Res*, 2022, 131 (1): 59-73. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.320239.
- [30] HENGEL F E, BENITAH J P, WENZEL U O. Mosaic theory revised: inflammation and salt play central roles in arterial hypertension [J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19 (5): 561-576. DOI: 10.1038/s41423-022-00851-8.
- [31] MACHNIK A, DAHLMANN A, KOPP C, et al. Mononuclear phagocyte system depletion blocks interstitial tonicity-responsive enhancer binding protein/vascular endothelial growth factor C expression and induces salt-sensitive hypertension in rats [J]. *Hypertension*, 2010, 55 (3): 755-761. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.143339.
- [32] WIIG H, SCHRÖDER A, NEUHOFER W, et al. Immune cells control skin lymphatic electrolyte homeostasis and blood pressure [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123 (7): 2803-2815. DOI: 10.1172/JCI60113.
- [33] JANTSCH J, SCHATZ V, FRIEDRICH D, et al. Cutaneous Na<sup>+</sup> storage strengthens the antimicrobial barrier function of the skin and boosts macrophage-driven host defense [J]. *Cell Metab*, 2015, 21 (3): 493-501. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.02.003.
- [34] ZHANG J D, RUDEMILLER N P, PATEL M B, et al. Interleukin-1 receptor activation potentiates salt reabsorption in angiotensin II-induced hypertension via the NKCC2 co-transporter in the nephron [J]. *Cell Metab*, 2016, 23 (2): 360-368. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.11.013.
- [35] BINGER K J, GEBHARDT M, HEINIG M, et al. High salt reduces the activation of IL-4- and IL-13-stimulated macrophages [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125 (11): 4223-4238. DOI: 10.1172/JCI80919.
- [36] LIU Y Y, LUO J, CAI R P, et al. Macrophage depletion improves endothelial insulin resistance and protects against cardiovascular injury in salt-sensitive hypertension [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 5073762. DOI: 10.1155/2020/5073762.
- [37] WEN Y, CROWLEY S D. Renal effects of cytokines in hypertension [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2018, 27 (2): 70-76. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000385.
- [38] HU S Y, YANG M, HUANG S M, et al. Different roles of resident and non-resident macrophages in cardiac fibrosis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 818188. DOI: 10.3389/fcvm.2022.818188.
- [39] YEPURI G, HASAN S N, SCHMIDT A M, et al. Macrophage-adipocyte communication and cardiac remodeling [J]. *J Exp Med*, 2021, 218 (9): e20211098. DOI: 10.1084/jem.20211098.
- [40] WANG M L, 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.
- [41] HAY M. The good and the bad: immune cells and hypertension [J]. *Circ Res*, 2015, 117 (10): 830-831. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307506.
- [42] FARACO G, SUGIYAMA Y, LANE D, et al. Perivascular macrophages mediate the neurovascular and cognitive dysfunction associated with hypertension [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126 (12): 4674-4689. DOI: 10.1172/JCI86950.
- [43] OREJUDO M, GARCÍA-REDONDO A B, RODRIGUES-DIEZ R R, et al. Interleukin-17A induces vascular remodeling of small arteries and blood pressure elevation [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134 (5): 513-527. DOI: 10.1042/CS20190682.
- [44] FANG P, LI X Y, SHAN H M, et al. Ly6C<sup>+</sup> inflammatory monocyte differentiation partially mediates hyperhomocysteinemia-induced vascular dysfunction in type 2 diabetic db/db mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39 (10): 2097-2119. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.313138.
- [45] CAI R P, HAO Y, LIU Y Y, et al. Tumor necrosis factor alpha deficiency improves endothelial function and cardiovascular injury in deoxycorticosterone acetate/salt-hypertensive mice [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 3921074. DOI: 10.1155/2020/3921074.
- [46] SWIRSKI F K, NAHRENDORF M, ETZRODT M, et al. Identification of splenic reservoir monocytes and their deployment to inflammatory sites [J]. *Science*, 2009, 325 (5940): 612-616. DOI: 10.1126/science.1175202.
- [47] MIZOKAMI T, SHIMADA M, SUZUKI K. Macrophage depletion attenuates acute renal damage after exhaustive exercise in mice [J]. *Int J Sports Med*, 2022, 43 (11): 964-970. DOI: 10.1055/a-1827-3261.
- [48] RAYEGO-MATEOS S, MARQUEZ-EXPÓSITO L, RODRIGUES-DIEZ R, et al. Molecular mechanisms of kidney injury and repair [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (3): 1542. DOI: 10.3390/ijms23031542.
- [49] RUIZ-ORTEGA M, LAMAS S, ORTIZ A. Antifibrotic agents for the management of CKD: a review [J]. *Am J Kidney Dis*, 2022, 80 (2): 251-263. DOI: 10.1053/j.ajkd.2021.11.010.
- [50] LIAO T D, YANG X P, LIU Y H, et al. Role of inflammation in the development of renal damage and dysfunction in angiotensin II-induced hypertension [J]. *Hypertension*, 2008, 52 (2): 256-263. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.112706.

(收稿日期: 2022-11-26; 修回日期: 2023-03-09)

(本文编辑: 谢武英)