

压力超负荷诱导的心肌肥厚/心力衰竭模型鼠肝肾损伤及巨噬细胞活化水平的变化*

权月¹, 田格尔¹, 周骏腾², 吴文超¹, 刘小菁^{1,2△}

1. 四川大学华西医院 再生医学研究中心 心血管疾病研究室(成都 610041); 2. 四川大学华西医院 心内科(成都 610041)

【摘要】目的 观察压力超负荷诱导的心肌肥厚/心力衰竭小鼠模型中肝肾组织功能有无损伤, 以及在此过程中巨噬细胞活化水平的变化。**方法** C57BL/6小鼠通过胸主动脉缩窄术(transverse aortic constriction, TAC)构建压力超负荷诱导的心肌肥厚/心力衰竭小鼠模型, 假手术组小鼠主动脉弓不进行结扎。在TAC术后4周(4周TAC组)及8周(8周TAC组), 各组小鼠分别进行超声心动图检查、采血及处死小鼠后取小鼠心、肝脏、肾脏组织标本, 检测小鼠肝功能〔包括丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBil)〕, 以及肾功能〔血肌酐(serum creatinine, Scr)〕, 小鼠心、肝、肾组织苏木精-伊红染色(hematoxylin-eosin staining, HE)观察病理形态学的改变, 免疫组织化学染色法检测心脏、肝、肾组织中巨噬细胞活化的标志物F4/80蛋白的表达变化。**结果** 心脏超声检测结果显示, 与假手术组相比, 4周、8周TAC组小鼠心功能指标中左室舒张末期后壁厚度(left ventricular end-diastolic posterior wall thickness, LVPWd)、左室内径(left ventricular internal diameter in diastole, LVIDd)升高, 左室射血分数(left ventricular ejection fraction, EF%)和左室短轴缩短率(left ventricular fractional shortening, FS%)均下降($P<0.05$)。与假手术组比较, 4周、8周TAC组小鼠血ALT、AST、TBil及Scr含量均升高($P<0.05$); HE染色显示4周TAC组小鼠肝组织即出现空泡化、肝窦轻度充血、炎性浸润等病理改变, 8周TAC组小鼠肝损伤更加显著。TAC小鼠肾组织亦有轻微损伤表现, 如肾小球轻度损伤, 轻微出血。F4/80蛋白免疫组织化学染色结果显示, 与Sham组比较, 4周及8周TAC组小鼠心脏、肝脏的巨噬细胞活化增强($P<0.005$), 而肾脏中巨噬细胞活化水平无明显差异。**结论** 压力超负荷诱导的心肌肥厚/心力衰竭小鼠有肝肾损伤发生, 此过程有巨噬细胞参与。

【关键词】 心肌肥厚 压力超负荷 主动脉缩窄(TAC) 肝肾功能 巨噬细胞

The Observation of Liver and Kidney Injury and the Activation of Macrophages in the Overload Pressure Induced Cardiac Hypertrophy/Heart Failure Mouse Model QUAN Yue¹, TIAN Ge-er¹, ZHOU Jun-teng², WU Wen-chao¹, LIU Xiao-jing^{1,2△}. 1. Laboratory of Cardiovascular Diseases, Regenerative Medicine Research Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Cardiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: liuxq@scu.edu.cn

【Abstract】Objective The purpose of this study is to investigate the injury of liver and kidney tissues in overload pressure induced cardiac hypertrophy/heart failure mice model and the changes of macrophage activation level. **Methods** 6-8 week-old C57BL/6 mice were subjected to transverse aortic constriction (TAC) surgery to establish the cardiac hypertrophy/heart failure mouse model induced by pressure overload, while the aortic was not ligated in the Sham group. At 4 weeks and 8 weeks after TAC, the mice of each group were subjected to echocardiography and blood collection. And mice were sacrificed to collect samples of the heart, liver, and kidney tissues. The contents of plasma alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBil) and serum creatinine (Scr) in Sham group and two operation groups were determined. The histological changes of liver, heart and kidney tissues were observed by HE staining, and the expression of the marker of macrophage activation, F4/80 protein, was detected in the heart, liver and kidney tissue by immunohistochemical staining. **Results** Cardiac hypertrophy occurred at 4 weeks after TAC operation in C57BL/6 mice and developed into heart failure at 8 weeks after TAC. The echocardiography showed that, compared with the Sham group, the left ventricular end-diastolic posterior wall thickness (LVPWd) and the left ventricular internal diameter in diastole (LVIDd) were significantly increased, while the left ventricular ejection fraction (EF) and the left ventricular fractional shortening (FS) were significantly decreased ($P<0.05$) in the 4-week-TAC group and 8-week-TAC group. The plasma content of ALT, AST, TBil and Scr in the 4-week-TAC group and 8-week-TAC group were significantly higher than those in the Sham group ($P<0.05$). HE staining showed obvious liver pathological changes in TAC mice, such as vacuolation, mild hepatic sinusoid congestion and inflammatory infiltration in

* 国家自然科学基金(No. 11672197)资助

△ 通信作者, E-mail: liuxq@scu.edu.cn

mice post 4 weeks after surgery, and such liver injury was worse in mice post 8 weeks after surgery. Besides, there was a slight damage in renal tissue shown by HE staining, such as slight glomerular injury and slight bleeding. F4/80 protein immunohistochemical staining results demonstrated that the activation of macrophages in the heart and liver in the 4-week-TAC group and 8-week-TAC group was significantly increased than that in the sham group ($P<0.05$), but there was no significant difference in kidney tissues in groups. **Conclusion** Macrophages are involved in the process of liver and kidney injury in cardiac hypertrophy/heart failure.

【Key words】 Cardiac hypertrophy Pressure overload TAC Liver and kidney function
Macrophages

心肌肥厚是多种心血管疾病,如高血压、心肌梗死、心脏瓣膜病等发生发展过程共有的病理特征,主要的病理生理变化包括心肌细胞体积增大、心肌成纤维细胞活化并导致细胞外基质合成增加等^[1]。心肌肥厚和心肌纤维化作为代偿反应,是为了应答各种刺激引起的心室壁应力增加。持续的刺激最终会导致心力衰竭,而其中血流动力学压力超负荷是引起心肌肥厚发展为心力衰竭的重要因素之一^[2]。心力衰竭不仅使心功能减退,还可导致肝肾功能损伤,可能加快心衰的进展,并对预后造成不良的影响^[3-4]。但是在压力超负荷导致的心肌肥厚/心力衰竭中,肝肾功能损伤的变化究竟如何,目前相关的报道较少^[5]。巨噬细胞起源于单核细胞,在机体发育、组织修复和对病原体的免疫反应中起关键作用。其活化在肝肾疾病中发挥重要的作用,如控制炎症反应,参与组织损伤修复等^[6-7]。F4/80是巨噬细胞表面的特异性抗原,被广泛用于作为小鼠巨噬细胞活化的标志^[8]。因此,本研究通过胸主动脉缩窄术(transverse aortic constriction, TAC)构建压力超负荷诱导的心肌肥厚/心力衰竭小鼠模型,观察在心肌肥厚不同发展阶段,肝肾组织及功能有无损伤,并通过免疫组化染色方法观察心脏及肝肾组织中巨噬细胞F4/80蛋白的表达变化。

1 材料和方法

1.1 实验动物

健康成年(6~8周龄)雄性C57BL/6小鼠30只购自北京维通利华实验动物科技有限公司。本实验经四川大学华西医院动物伦理委员会批准通过(伦理备案号:2018162A)。

1.2 主要试剂与仪器

F4/80抗体(华安生物技术有限公司);全自动生化分析仪Chemray 240(深圳雷杜生命科技);丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、血肌酐(serum creatinine, Scr)试剂盒(长春汇力);HE染色试剂盒、Masson染色试剂盒、免疫组织化学染色试剂盒(碧云天生物技术公司);正置免疫荧光

显微镜(德国蔡司)。

1.3 实验方法

1.3.1 心肌肥厚/心力衰竭小鼠模型的构建 雄性小鼠随机分为3组:假手术组(Sham)、4周TAC组和8周TAC组,每组10只。3组小鼠体质量差异无统计学意义。采用TAC术构建小鼠心肌肥厚/心力衰竭模型。具体为:异氟烷麻醉小鼠,然后沿腹中线切开皮肤,依次分离腹膜、软组织和脂肪组织后,暴露出主动脉弓。用5-0缝合线将去尖的27号针头连同主动脉弓一起结扎,然后在缩窄后取出针。假手术组小鼠接受相同的手术过程,但对小鼠主动脉弓不进行结扎。术后小鼠给予正常饮水和进食食物,每日观察小鼠状态。在造模后4周及8周,对小鼠进行超声心动图检查,完成超声心动图检查后,所有小鼠进行心脏穿刺采抗凝血1 mL进行生化检查,颈椎脱臼处死小鼠,收集小鼠心、肝脏、肾脏组织标本。

1.3.2 小鼠超声心动图检查 采用超声心动图检查评价TAC诱导的心肌肥厚/心力衰竭小鼠的心功能。采用配备35 MHz超声探头的超声心动图仪(飞利浦, iE33)。用异氟烷麻醉小鼠(2.5%用于诱导, 1.0%用于维持),将小鼠仰卧于加热垫上,在左心室短轴上,收集图像以计算收缩期和舒张期的内壁厚。从M型图像中,获得左室舒张末期后壁厚度(left ventricular end-diastolic posterior wall thickness, LVPWd)和左室内径(left ventricular internal diameter in diastole, LVIDd)。左心室收缩功能通过左室射血分数(left ventricular ejection fraction, EF%)和左室短轴缩短率(left ventricular fractional shortening, FS%)评估。

1.3.3 小鼠肝肾功能指标检测 小鼠心脏穿刺采抗凝血1 mL, 4 000 r/min离心5 min, 离心半径10 cm, 取上清液即为血浆。采用全自动生化分析仪测定肝功能(ALT、AST、TBil)和肾功能(Scr)。

1.3.4 小鼠心脏、肝、肾组织HE染色及心肌Masson染色 取材后将心脏、肝、肾组织标本置于体积分数为4%多聚甲醛固定24 h, 石蜡包埋切片, 脱蜡, 常规HE染色, 封片, 显微镜下观察病理改变。

心肌组织Masson染色: 组织切片脱蜡至水, 依据

Masson染色试剂盒说明书添加染液,分化、脱水、透明、封片。显微镜下观察胶原沉积,判断心肌纤维化程度。

1.3.5 免疫组织化学染色检查小鼠心脏、肝、肾组织F4/80蛋白的表达 组织石蜡包埋切片,脱蜡至水,进行抗原修复,加入10 μL蒸馏水,加入过氧化氢孵育15 min,缓冲液洗涤2次×5 min,加入F4/80一抗工作液(1 : 100),37 ℃孵育1 h,缓冲液洗2次×5 min,加入HRP标记的二抗(1 : 200),37 ℃孵育30 min,缓冲液洗涤2次×5 min,加入DAB后,冲洗、复染及脱水后在显微镜下观察,F4/80蛋白阳性表达为棕黄色和棕褐色颗粒,所得图像用ImageJ 6.0图像彩色分析软件进行半定量分析。每张切片随机选取3个视野(×200),测定心脏、肝脏和肾组织中棕黄色和棕褐色阳性表达颗粒的累积光密度(integrated optical

density, IOD)值,IOD值越高表明阳性表达越强。

1.4 统计学方法

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间差异采用t检验,多组间比较采用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心肌肥厚/心力衰竭小鼠模型的鉴定

2.1.1 超声心动图检查结果 超声心动图结果(图1和表1)显示:相较于Sham组,4周TAC组的LVPWd和LVIDd升高($P < 0.001$),提示左室心肌肥厚,EF%和FS%下降($P < 0.000 1$),提示TAC组的心功能下降;并且8周TAC组较4周TAC组的EF%、FS%更低($P < 0.000 1$),提示TAC手术8周后已经发展为心力衰竭阶段。

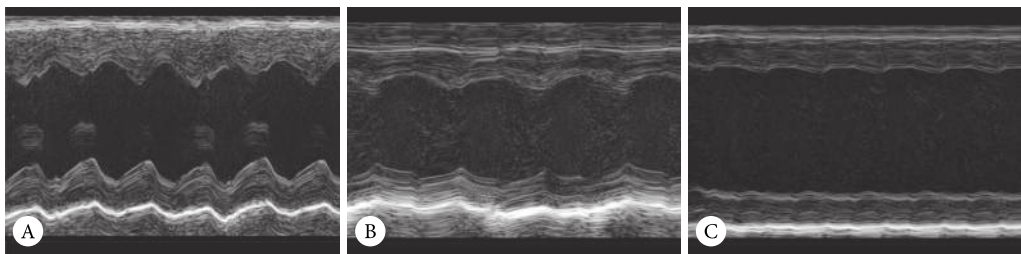


图 1 TAC手术后4周、8周小鼠心室超声心动图结果

Fig 1 The echocardiographic assessment of mice after TAC (4 weeks and 8 weeks)

A: Sham group; B: 4 weeks TAC group; C: 8 weeks TAC group

表 1 各组小鼠左心室指标LVPWd、LVIDd、EF、FS比较 (n=10)

Table 1 The cardiac function indicators by echocardiography (LVPWd, LVIDd, EF and FS) in TAC- and sham-operated mice (n=10)

Group	LVIDd/mm	LVPWd/mm	EF/%	FS/%
Sham	3.7±0.2	0.7±0.1	54.2±8.8	27.9±5.6
4 weeks TAC	4.3±0.2**	1.0±0.1*	30.0±4.2**	14.0±2.1**
8 weeks TAC	4.8±0.3**,#	1.1±0.1**	15.2±3.0**,#	6.9±2.5**,#

* $P < 0.001$, ** $P < 0.000 1$, vs. sham group; # $P < 0.001$, ## $P < 0.000 1$, vs. 4 weeks TAC group

2.1.2 小鼠心肌组织形态学及纤维化程度变化 由图2A小鼠心肌组织HE染色可见,Sham组小鼠心肌组织细胞排列整齐,形态完整,TAC组小鼠心室呈现心肌肥厚,心肌细胞面积增大,形态不规整,细胞核畸形、增大,核仁模糊,8周TAC组尤为明显。由图2B小鼠心肌组织Masson染色可见,Sham组心肌组织胶原分布均匀(蓝色),且含量较少;TAC组心肌组织内胶原纤维沉积明显增多,胶原纤维排列紊乱,在8周TAC组中,心肌组织的胶原纤维沉积明显增多。

2.2 小鼠肝、肾功能及形态学的变化

2.2.1 各组小鼠肝、肾功能指标比较 由表2可见,与Sham组比较,4周TAC组小鼠血ALT、AST及Scr升高

($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$),8周TAC组小鼠ALT、TBil及Scr升高($P < 0.01$, $P < 0.01$, $P < 0.001$)。与4周TAC组比较,8周TAC组小鼠TBil和Scr升高更多,差异有统计学意义($P < 0.05$),AST下降($P < 0.05$),ALT差异无统计学意义。

2.2.2 小鼠肝、肾形态学变化 由图3A小鼠肝脏组织HE染色可见,Sham组肝小叶结构良好,肝细胞排列整齐,细胞间无明显间隙,可见细胞核。随着TAC时间的变化,4周TAC组出现明显的肝脏病理改变,如空泡化、肝窦轻度充血、炎症浸润,并且8周TAC组小鼠的肝损伤更加显著。小鼠肾脏组织HE染色如图3B所示,Sham组的肾小球完整,近曲小管间隙正常,而TAC组的肾脏有轻微的损伤,出现肾小球轻度损伤,有轻微的出血,但损伤并不明显。

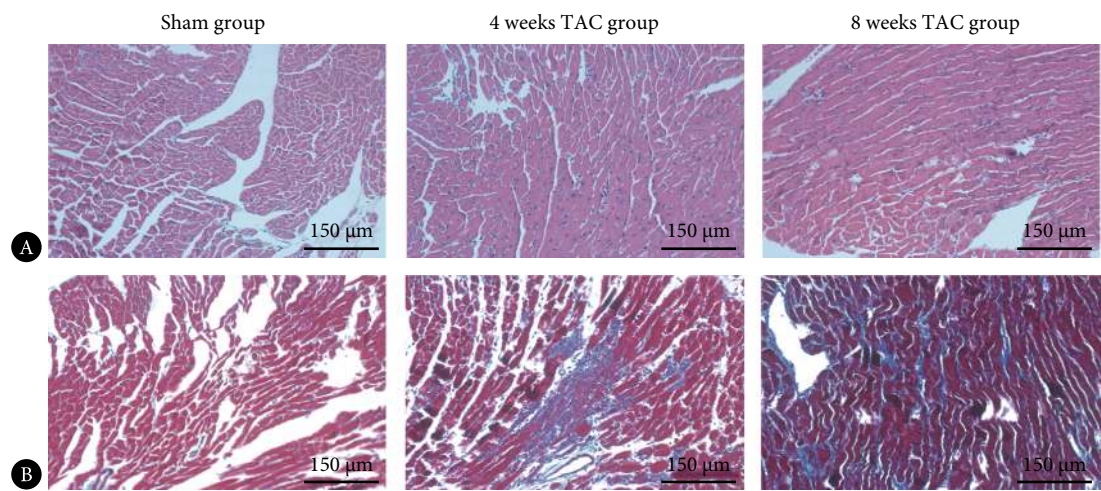


图 2 小鼠心肌组织HE (A) 和Masson (B) 染色
Fig 2 HE (A) and Masson (B) staining of heart tissues in sham group and TAC group

表 2 各组小鼠血ALT、AST、TBil、Scr含量 (n=10)
Table 2 The contents of ALT, AST, TBil and Scr in sham group and TAC group (4 weeks and 8 weeks) (n=10)

Group	ALT/(U/L)	AST/(U/L)	TBil/(μmol/L)	Scr/(μmol/L)
Sham	136.1±21.7	663.7±122.7	34.9±12.8	70.1±11.9
4 weeks TAC	212.4±64.5*	1016.5±218.3**	50.1±14.1	157.1±44.5***
8 weeks TAC	220.2±35.4**	731.7±32.1#	73.3±7.9**,#	205.6±41.4***,#

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, vs. sham group; # $P < 0.05$, vs. 4 weeks TAC group

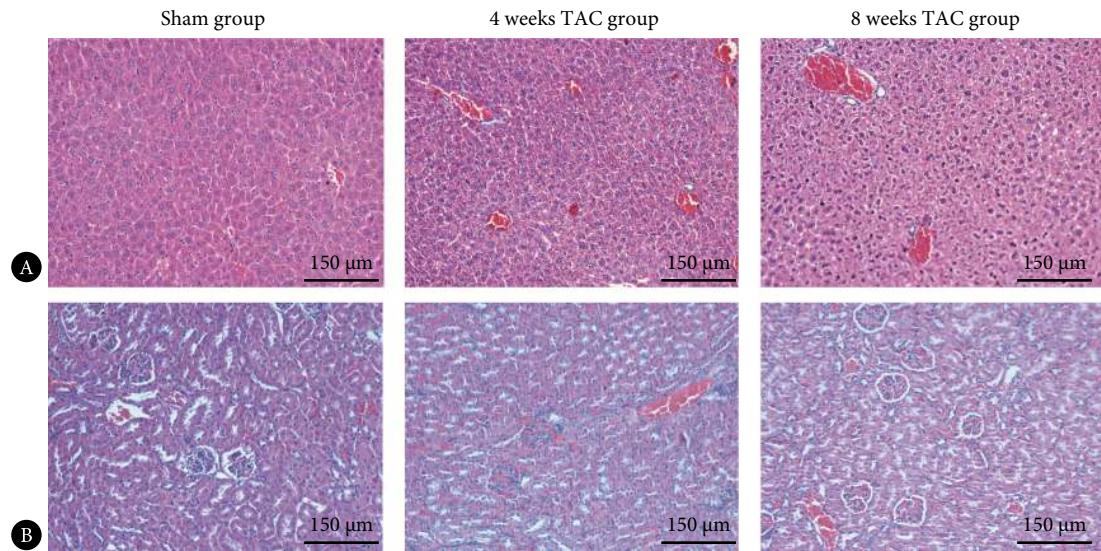


图 3 各组小鼠肝 (A) 和肾脏组织 (B) HE染色结果
Fig 3 HE staining of livers (A) and kidneys (B) in sham group and TAC group

2.3 F4/80蛋白在小鼠心、肝和肾脏组织的表达变化

由图4A可见,在Sham组中,心脏组织中F4/80蛋白仅少量的表达,TAC组的心脏组织中可见较多的棕褐色颗粒表达,且着色深(即F4/80蛋白表达增加),各组间比较差异有统计意义($P < 0.001$, $P < 0.0001$)。

由图4B可见,Sham组肝脏组织F4/80蛋白表达较少,TAC组肝脏组织中有较多的棕褐色颗粒表达,且着色深,各组间比较差异均有统计学意义($P < 0.001$, $P < 0.0001$)。

由图4C可见,Sham和TAC组中,肾脏组织F4/80表达均较少,组间比较差异无统计学意义。

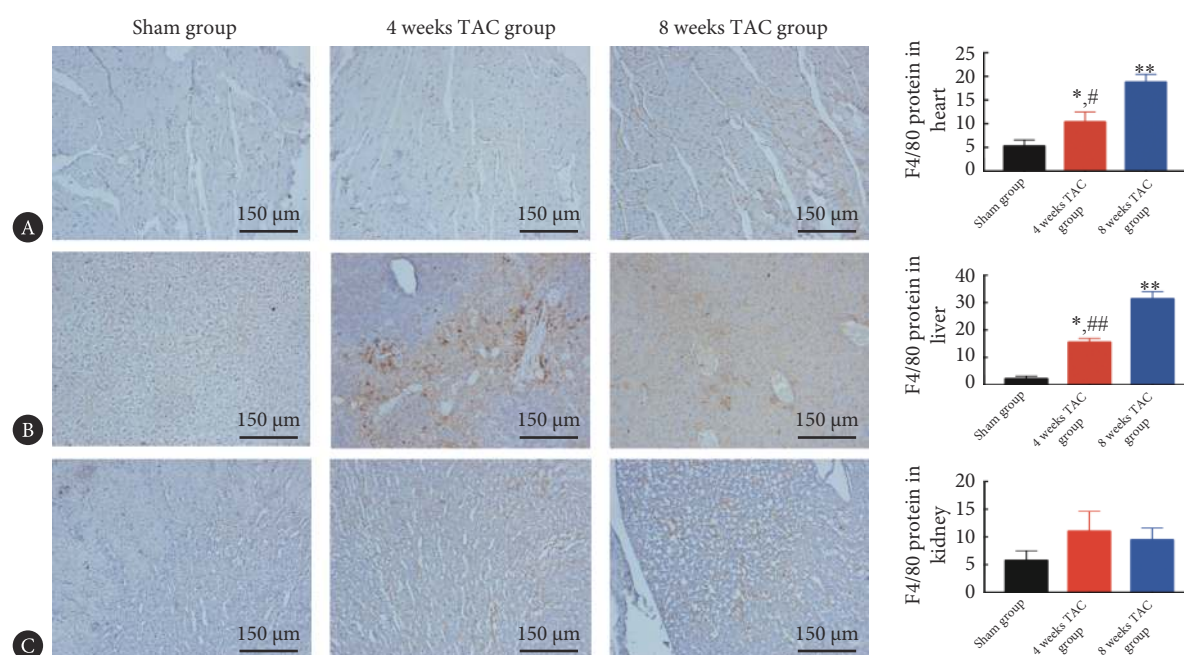


图4 免疫组织化学染色检查小鼠心脏(A)、肝(B)、肾(C)组织F4/80蛋白的表达

Fig 4 F4/80 immunohistochemistry of hearts (A), livers (B) and kidneys (C) in sham group and TAC group

* $P < 0.001$, ** $P < 0.0001$, vs. sham group; # $P < 0.001$, ## $P < 0.0001$, vs. 8 weeks TAC group. $n=10$

3 讨论

在心衰过程中,可能有多种并发症存在,其中肝肾功能下降尤为重要^[9-10]。心脏和肝肾在急慢性条件下以复杂和相互依赖的方式相互作用,会进一步导致多器官功能障碍^[11-12]。更好地理解心脏与肝肾之间的重要串扰(cross-talk)具有重要意义^[13]。在心力衰竭中,血流动力学和神经体液调节机制的异常会导致肝肾损伤。心脏在压力超负荷的状态时,肝脏会因为淤血而发生肿大,持续的压力影响心衰患者的肝功能,造成肝损伤;肾脏会因为持续性的灌注不足引起肾功能不全,这样对心衰的预后会产生一定的阻力,所以了解心力衰竭并发肝肾病变的机制对选择合适的治疗方法至关重要。

在本研究中,建立小鼠压力负荷诱导心肌肥厚/心力衰竭模型后,发现TAC组小鼠超声心动图LVPWd和LVIdd升高,EF%和FS%下降;心肌组织形态学方面:TAC组小鼠心室肌肥厚,心肌细胞面积增大,形态不规整,细胞核畸形等,以及心肌组织内胶原纤维沉积增多,胶原纤维排列紊乱,说明构建模型成功。研究发现TAC小鼠血清中ALT、AST、TBil以及Scr水平随着心功能减退呈现显著上升。ALT、AST和TBil可以反映肝功能的损伤程度,Scr由于与肾小球滤过率精确率相似,所以可作为肾功能不全的指标。ALT、AST、TBil和Scr的升高提

示肝肾组织发生了一系列的病理生理改变,同时组织病理染色也观察到相应的肝损伤变化,如空泡化、肝窦轻度充血、炎性浸润等,同样在肾组织病理染色中也观察到有轻微损伤。本研究在心衰小鼠身上观测到了肝肾组织的损伤,为以后的研究提供了参考。

肝肾组织损伤的发生机制极为复杂,而免疫应答一直是肝肾损伤的研究热点。越来越多的证据表明,持续的慢性炎症和相关的细胞免疫变化是促进和加速心衰和肝肾损伤的关键因素^[14-15],这些因素导致器官功能障碍。巨噬细胞的活化以及分泌的多种细胞因子在肝肾损伤中起重要作用^[16-18]。其在疾病不同阶段呈现不同的活化状态,参与组织损伤和修复过程^[19]。因此检测肝肾组织中巨噬细胞的活化水平对肝肾损伤患者病情的预后有一定的提示作用^[20-21]。本研究中,在4周和8周TAC的心脏和肝脏组织中,我们观察到活化的巨噬细胞增多,巨噬细胞在肝肾损伤能否发挥组织损伤修复的作用,与其活化状态有关^[22]。本研究提示,可以考虑通过调控巨噬细胞的活化状态来干预心衰中肝肾的损伤,为心衰并发症的治疗提供了一个新的治疗靶点。

综上所述,本研究观察了心肌肥厚/心力衰竭小鼠中肝肾的损伤,以及该过程中巨噬细胞活化的变化。结果提示巨噬细胞在心肌肥厚/心力衰竭中的肝肾损伤中,可能发挥一定的作用。但巨噬细胞在心衰并发的肝肾损伤中的具体作用机制,尚需进一步探索。

参 考 文 献

- [1] TRAVERS J G, KAMAL F A, ROBBINS J, *et al.* Cardiac fibrosis: the fibroblast awakens. *Circ Res*, 2016, 118(6): 1021–1040.
- [2] BERTERO E, MAACK C. Metabolic remodelling in heart failure. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(8): 457–470.
- [3] 杨洁, 张霄娜. 慢性心力衰竭患者血清炎症因子水平与心功能分级及肾功能损害程度的相关性分析. *检验医学与临床*, 2019, 16(7): 919–922.
- [4] DAMMAN K, GORI M, CLAGGETT B, *et al.* Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure. *JACC Heart Fail*, 2018, 6(6): 489–498.
- [5] 房加雄, 郁鹏, 于慧春, 等. 老年人心力衰竭与肝、肾功能、血脂变化的相关性. *武警后勤学院学报(医学版)*, 2016, 25(9): 709–713.
- [6] SAHA B, MOMEN-HERAVI F, FURI I, *et al.* Extracellular vesicles from mice with alcoholic liver disease carry a distinct protein cargo and induce macrophage activation through heat shock protein 90. *Hepatology*, 2018, 67(5): 1986–2000.
- [7] CIPRIANI G, GIBBONS S J, MILLER K E, *et al.* Change in populations of macrophages promotes development of delayed gastric emptying in mice. *Gastroenterology*, 2018, 154(8): 2122–2136.
- [8] ENDO-UMEDA K, NAKASHIMA H, KOMINE-AIZAWA S, *et al.* Liver X receptors regulate hepatic F4/80 (+) CD11b(+) Kupffer cells/macrophages and innate immune responses in mice. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 9281[2020-01-15]. <https://www.nature.com/articles/s41598-018-27615-7>. doi: 10.1038/s41598-018-27615-7.
- [9] BACMEISTER L, SCHWARZL M, WARNKE S, *et al.* Inflammation and fibrosis in murine models of heart failure. *Basic Res Cardiol*, 2019, 114(3): 19 [2020-01-15]. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00395-019-0722-5>. doi: 10.1007/s00395-019-0722-5.
- [10] BANSAL S S, ISMAHIL M A, GOEL M, *et al.* Dysfunctional and proinflammatory regulatory t-lymphocytes are essential for adverse cardiac remodeling in ischemic cardiomyopathy. *Circulation*, 2019, 139(2): 206–221.
- [11] CORREALE M, TARANTINO N, PETRUCCI R, *et al.* Liver disease and heart failure: back and forth. *Eur J Intern Med*, 2018, 48: 25–34.
- [12] GONCALVESOVA E, KOVACOVA M. Heart failure affects liver morphology and function. What are the clinical implications? *Bratisl Lek Listy*, 2018, 119(2): 98–102.
- [13] SCHEFOLD J C, FILIPPATOS G, HASENFUSS G, *et al.* Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(10): 610–623.
- [14] LV L L, FENG Y, WEN Y, *et al.* Exosomal CCL2 from tubular epithelial cells is critical for albumin-induced tubulointerstitial inflammation. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(3): 919–935.
- [15] 罗慧婷, 梁少嫻, 梁丹丹, 等. 肾小球毛细血管内增生伴巨噬细胞浸润的IgA肾病. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2019, 28(1): 1–6.
- [16] 鱼康康, 施光峰, 李宁. 巨噬细胞与肝纤维化. *上海医药*, 2019, 40(5): 17–20.
- [17] KAZANKOV K, JORGENSEN S M D, THOMSEN K L, *et al.* The role of macrophages in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(3): 145–159.
- [18] KUMAR S. Cellular and molecular pathways of renal repair after acute kidney injury. *Kidney Int*, 2018, 93(1): 27–40.
- [19] 卢先明, 张水军. 肝脏巨噬细胞极化在肝脏缺血再灌注损伤中的作用及机制研究进展. *河南医学研究*, 2019, 28(11): 2109–2111.
- [20] ANDERS H J, SUAREZ-ALVAREZ B, GRIGORESCU M, *et al.* The macrophage phenotype and inflammasome component NLRP3 contributes to nephrocalcinosis-related chronic kidney disease independent from IL-1-mediated tissue injury. *Kidney Int*, 2018, 93(3): 656–669.
- [21] LIU J, FAN L, YU H, *et al.* Endoplasmic reticulum stress causes liver cancer cells to release exosomal miR-23a-3p and up-regulate programmed death ligand 1 expression in macrophages. *Hepatology*, 2019, 70(1): 241–258.
- [22] YANG W, TAO Y, WU Y, *et al.* Neutrophils promote the development of reparative macrophages mediated by ROS to orchestrate liver repair. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1076[2020-01-15]. <https://www.nature.com/articles/s41467-019-09046-8>. doi: 10.1038/s41467-019-09046-8.

(2020-01-15收稿, 2020-04-16修回)

编辑 沈 进