

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.16.008
文章编号: 1005-8982 (2023) 16-0043-06

肝疾病专题·综述

中性粒细胞胞外诱捕网在肝细胞癌中的作用*

李林霜¹, 刘旭东², 刘容², 庞华珍²

(1. 广西中医药大学 研究生学院, 广西南宁 530008; 2. 广西中医药大学附属瑞康医院 肝病科, 广西南宁 530011)

摘要: 炎症反应参与许多急慢性疾病、肿瘤的病理进程。中性粒细胞是肿瘤中常见的炎症浸润, 近年来中性粒细胞在肿瘤发病机制的重要作用逐渐被人们所重视, 随着研究深入, 中性粒细胞胞外诱捕网的存在引起了研究者的关注。该文就中性粒细胞胞外诱捕网在肝细胞癌中作用的研究进展展开综述。

关键词: 中性粒细胞胞外诱捕网; 肝细胞癌; 研究进展

中图分类号: R735.7

文献标识码: A

The role of neutrophil extracellular traps in hepatocellular carcinoma*

Li Lin-shuang¹, Liu Xu-dong², Liu Rong², Pang Hua-zhen²

(1. Graduate School of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530008, China; 2. Department of Hepatology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530011, China)

Abstract: Inflammation is involved in the pathological process of many acute and chronic diseases as well as tumors. Neutrophils are common inflammatory infiltrates in tumors. In recent years, great importance has been gradually attached to the role of neutrophils in the pathogenesis of tumors. With in-depth investigations, the existence of neutrophil extracellular traps has attracted the attention of researchers. This review summarizes the advances in the roles of neutrophil extracellular traps in hepatocellular carcinoma.

Keywords: neutrophil extracellular traps; hepatocellular carcinoma; research advance

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一。根据病理学分类分为肝细胞性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、胆管细胞性肝癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)、混合细胞性肝癌^[1]。HCC占全球PLC的75%~85%, ICC占全球PLC的10%~15%^[2];而在我国东部, HCC和ICC分别占PLC的94.6%和3.7%^[3]。HCC是PLC的主要组织学类型。肿瘤的生长、进展与肿瘤微环

境(tumor microenvironment, TME)密切相关, TME主要由细胞外基质、辅助细胞、免疫细胞、细胞因子、趋化因子和生长因子等组成^[4]。TME内部细胞群的主要功能可分为免疫抑制、免疫调节和免疫增强三大类。HCC的TME中免疫抑制力量超过抗肿瘤免疫力量, 使得整体呈现免疫抑制特性。TME组分具有促肿瘤生长、转移的重要作用, 可作为治疗肿瘤的重要靶点及预后标志物。慢性炎症是诱发HCC

收稿日期: 2023-02-04

* 基金项目: 广西中医药适宜技术开发与推广项目(No:GZSY21-29); 广西中医药大学岐黄工程高层次人才团队培育项目(No:2021007); 广西岐黄学者建设项目资助[No:桂中医大人(2021)10号]

[通信作者] 刘旭东, E-mail: lxdhx@163.com; Tel: 13878817821

的最主要因素,在肿瘤进展中起着重要作用^[5-6]。中性粒细胞被认为是炎症浸润的主要参与者,其抑制了免疫细胞的溶细胞活性,如抑制对肿瘤起到杀伤作用的自然杀伤细胞活性、淋巴细胞及激活的 T 细胞活性等。近年来中性粒细胞在肿瘤发病机制中的重要性被人们所重视,随着研究不断深入,中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)被研究者发现是中性粒细胞被激活时释放到细胞外的网状结构,引起了研究者的关注。

1 中性粒细胞与 HCC

中性粒细胞在肿瘤发展中具有着多样性和可塑性。有研究发现,在原发性肿瘤和中性粒细胞之间的相互作用可以激活中性粒细胞的抗肿瘤活性并抑制肿瘤转移^[7]。而另一些研究表明,中性粒细胞直接促进肿瘤生长或间接影响血管生成、免疫反应促进肿瘤进展^[8-9]。因此,在不同类型的肿瘤、肿瘤的不同时期,中性粒细胞的作用可能是相反的^[10-11]。HCC 通常来源于肝硬化且伴有广泛的白细胞浸润,其中中性粒细胞是最主要的参与者。

多项 Meta 分析^[12-13]发现,肝脏肿瘤切除术前 HCC 患者的中性粒细胞与淋巴细胞比率(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)水平升高与其预后呈正相关。而中性粒细胞水平的增高可直接升高 NLR,可能与 HCC 患者生存不良密切相关^[14]。活跃的血管生成是肿瘤快速生长、早期转移和生存不良的主要原因^[15]。KUANG 等^[16]临床研究发现,中性粒细胞主要集中在 HCC 组织的瘤周基质中,通过分泌基质金属蛋白酶-9 参与 HCC 血管生成,其浸润程度与血管生成呈正相关,这为中性粒细胞是肿瘤进展中的关键因素提供有力证据。XUE 等^[17]分析了 PLC 患者和小鼠肝癌样本的细胞异质性图谱,证明 PLC 中的肿

瘤相关的中性粒细胞(tumor-associated neutrophil, TAN)表现出一种集体促肿瘤表型,而中性粒细胞耗竭伴随 TAN 减少,可延缓小鼠模型中的肿瘤进展。此外,外周血中的中性粒细胞被建议作为肿瘤患者风险分层的生物标志物^[18]。中性粒细胞是 TME 的重要组成部分,探究影响中性粒细胞在 TME 中的变化的因素,有助于寻找治疗 HCC 的新靶点及策略。

2 中性粒细胞与 NETs

NETs 是中性粒细胞除了吞噬、脱颗粒作用外,另一种捕获清除病原体的手段。BRINKMANN 等^[19]首次报道中性粒细胞可以聚集在感染区域,通过产生 NETs 来捕获病原微生物,发挥其抗感染活性。然而,越来越多的证据发现 NETs 可存在于肿瘤等非感染性疾病中,并诱发无菌性炎症、促进血栓形成、介导组织损伤、影响肿瘤发展等^[20]。有研究^[21]指出 NETs 能够直接杀死肿瘤细胞或刺激免疫系统而具有抗癌特性,也能促进肿瘤细胞的迁移和免疫逃逸。一些研究^[22-23]表明,具有独特网状结构的 NETs 能够影响 TME,促进炎症反应及各种类型肿瘤细胞增殖、分化、转移。NETs 被证实在肿瘤发生、发展发挥重要作用^[24]。通过释放 NETs,中性粒细胞成为了促进肿瘤进展的关键参与者^[25]。

3 NETs 作为 HCC 的生物标志物

NETs 已在多种肿瘤中发现,其网状结构中含有中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)、组织蛋白酶 G (cathepsin G, CG)、髓过氧化物酶(Myeloperoxidase, MPO)和瓜氨酸组蛋白 H3 (citrullinated histone H3, H3Cit)等成分^[26]。目前临床试验中常以血清 MPO-DNA、H3Cit-DNA 及组织中 H3Cit 作为 NETs 形成的标志物(见表 1)。

表 1 NETs 形成的标志物

NETs 成分	标志物	升高意义
MPO	血清 MPO-DNA	与肝病的加重的程度呈正相关、术后生存期的恶化正相关;可能是肝硬化进展的晚期特征。
H3Cit	血清 H3Cit-DNA	可能是肝硬化进展的晚期特征;肿瘤直径 ≥ 8 cm 时,血清含量显著升高。
	肝组织 H3Cit	与术后生存期的恶化正相关;小肿瘤标本中可检出。

在 YANG 等^[27]的研究观察到出 HCC 患者血清 MPO-DNA 水平的升高,进一步通过免疫荧光染色定位 HCC 组织样本中的 MPO 和 H3Cit,发现到中性

粒细胞在肿瘤处募集(尤其是转移性 HCC),证明了 NETs 是从募集的中性粒细胞中形成的,表明了来源 HCC 的中性粒细胞具有形成 NETs 的潜力。有研究

通过测定血清 MPO-DNA 与肿瘤 H3Cit 含量发现, 与健康个体或无 HCC 背景的患者相比, HCC 患者的血清和肿瘤组织 NETs 标志物水平升高, 且与患者肿瘤切除后的无复发生存期与总生存期的恶化相关联, 由此证明 NETs 作为新型生物标志物, 与 HCC 患者术后生存之间存在相关性^[28]。ZENLANDER 等^[29]通过测定肝硬化与 HCC 患者血清中 MPO-DNA 及 H3Cit-DNA 的含量, 发现 NETs 水平与肝硬化和/或 HCC 患者的肝功能障碍程度呈正相关, 因此推测 NETs 形成增加可能是肝硬化进展的晚期特征, 且与失代偿性肝硬化的全身炎症状态有关。然而该团队分析了外周循环中 NETs 标志物的存在, 未进行肿瘤组织中 NETs 形成标志物检测。此前 YANG 等^[27]曾在肿瘤标本中检测到 NETs 标志物, 表明肿瘤附近存在 NETs 形成。故 ZENLANDER 等^[29]推测, 当肿瘤直径 ≥ 8 cm, 可能导致血清中 NETs 形成标志物升高; 而若肿瘤病变很小, 则外周血 NETs 标志物的水平可能低于检测阈值。NETs 的升高常与肿瘤发展、转移相关联, 然而能够体现肿瘤进展时期的 NETs 特异性标志物及其分布情况还有待进一步的研究^[30]。

4 HCC 肿瘤微环境影响 NETs 形成的机制

TME 中能够激发中性粒细胞产生 NETs 的因素多种多样 (见表 2)。活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 主要由中性粒细胞中的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX) 产生, 是 NETs 形成所必需的刺激因素^[31]。有研究证明 NETs 的形成释放, 与中性粒细胞受到 HCC 细胞分泌白细胞介素-8 (Interleukin-8, IL-8) 刺激活化, 并激活 NOX 途径相关^[32]。NETs 中可检测出线粒体 DNA (mitochondrial reactive oxygen species DNA, mtDNA), 表明线粒体参与 NETs 形成^[33]。线粒体活性氧 (mitochondrial reactive oxygen species, mitoROS) 在能量代谢和细胞稳态中发挥多重作用^[34]。肿瘤经常改变宿主细胞的线粒体活性和代谢过程。研究表明, HCC 患者的中性粒细胞含有高水平的 mitoROS, 并以 mitoROS 依赖性方式形成富含氧化 mtDNA 的 NETs, 在 HCC 细胞中引起明显的炎症反应, 促进了 HCC 的进展与转移^[35]。JIANG 等^[36]发现, 大多数产生 NETs 的中性粒细胞都存在于 HCC 肿瘤组织中的血管附近, 浸润肿瘤的中性粒细胞通过增强磷酸戊糖途径上调糖酵

解水平; 在体外研究验证糖酵解对 NETs 的调节作用中发现, 使用 NOX 抑制剂后 ROS 的水平及 Cit-H3 的表达显著减弱。由此推测, 糖酵解可能通过 NOX-ROS 途径诱导 NETs 的释放。不会增殖的衰老细胞被认为是肿瘤发展的屏障。与之相反, 衰老细胞的促炎症衰老相关分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP) 可能为肿瘤的发生提供有利的环境。研究发现 HCC 组织免疫细胞的周围存在少量衰老肝细胞^[37]; 利用 Huh7 人肝癌细胞的体外研究证明衰老肝细胞可通过激发 SASP 反应调节巨噬细胞的极化向致瘤的 M2 型转化, 并促使中性粒细胞释放 NETs 导致肿瘤发生、发展。

表 2 HCC 肿瘤微环境促进 NETs 形成的机制

影响因素	途径	NETs 表达
IL-8	NOX 途径	增高
mitoROS	依赖 mitoROS	增高
中性粒细胞的糖酵解	NOX-ROS 途径	增高
衰老肝细胞	激发 SASP 反应	增高

HCC 的发病机制根据不同的基因、毒性损伤和病因亦有所不同 (见表 3)。单核巨噬细胞是导致非酒精性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) 炎症扩增的炎性细胞因子的主要来源^[38]。游离脂肪酸 (free fat acid, FFA) 被认为是过量肝脏脂肪与 NASH 中各种炎症途径激活之间的联系^[39]。van der WINDT 等^[40]研究表明, NETs 形成在脂肪变性向 NASH 的过渡中起重要作用; NASH 小鼠肝脏经过抑制 NETs 形成的处理后, 其肝内脂肪变性和 FFA 的积累未受到明显影响, 而巨噬细胞浸润受到抑制, 使炎症环境改变不利于 HCC 生长。该团队推测 NETs 的形成是肝内脂肪堆积产生结果, FFA 可能是诱导中性粒细胞形成释放 NETs 的刺激因素。有研究发现, 酒精性脂肪性肝病和酒精性 HCC 患者的血清脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) 与 MPO-DNA 之间存在显著相关性^[41]; 进一步小鼠研究研究发现, 肠道衍生的 LPS 通过 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 途径刺激 NETs 形成, 并加重肝内炎症, 从而促进了酒精肝向 HCC 的发展。一项关于乙型肝炎病毒 (Hepatitis B, HBV) 相关性 HCC 的临床研究^[42]发现, HBV 通过调控的一种损伤相关分子模式 (Damage-associated molecular patterns, DAMPS), 即蛋

白 S100A9,其可直接作用于 HCC 细胞促进 HCC 生长和转移,也可通过激活 RAGE/TLR4-ROS 信号通路进

而激活中性粒细胞,诱导 NETs 的大量表达,间接影响 HCC 的恶性进展。

表 3 不同慢性肝脏疾病促进 NETs 形成的机制

疾病	影响因素	途径	NETs 表达
NASH	FFA	-	增高
酒精性脂肪性肝病	LPS	TLR4 途径	增高
HBV 相关性 HCC	S100A9	RAGE/TLR4-ROS 途径	增高

5 NETs 对 HCC 肿瘤微环境的作用

有研究证明,NETs 能够诱导巨噬细胞分泌肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)^[43]。TOHME 等^[44]研究表明,NETs 通过激活 Toll 样受体 9 (Toll-like receptor 9, TLR9) 信号通路发挥其促瘤作用,而 NETs 释放的 HMGB1 能够刺激巨噬细胞产生 TNF- α , 进一步促进炎症反应。可见,NETs 与 TME 存在着复杂而密切的联系。有研究通过测定 HCC 合并门静脉血栓 (portal vein thrombosis, PVT) 形成的患者血液中组蛋白 DNA、双链 DNA 及 NE 含量,发现 NETs 标志物与肝病的加重程度正相关,扩散的肿瘤细胞可能诱导 NETs 形成,并加速 PVT 形成^[45]。另有研究证明,抑制 NETs 组分之一的 CG 能够显著减少 NETs 的形成,抑制 HCC 细胞的侵袭,而 NE 的改变对 NETs 形成没有显著影响^[32]。由而可知,通过选择性抑制或促进 NETs 的部分组分活性,可有效改变 TME,影响肿瘤的发展。

YANG 等^[27]发现 NETs 可包裹 HCC 细胞,使 HCC 细胞能够抵抗细胞毒性且增强其侵袭能力,并通过激活 TLR4/9-COX2 信号通路诱导炎症反应,促使肿瘤转移。在 van der WINDT 等^[40]的研究中,NASH 小鼠模型产生的 NETs 可能通过吸引巨噬细胞浸润,促进炎症细胞因子 IL-6 和 TNF- α 水平升高改变炎症环境,进而促进了 HCC 的发展。另有研究发现,NASH 相关性 HCC 的小鼠模型小鼠肝内的调节性 T 细胞可以促进 NASH 肝脏形成免疫抑制环境,而 NETs 可能通过 TLR4 途径影响幼稚 CD4⁺T 细胞的重编程,进而促进 Treg 的活性及肿瘤的发生^[46]。此外,NETs 还可诱导内皮细胞上 VE-钙黏蛋白的下调,破坏肿瘤脉管系统的完整性,使肿瘤内渗而促进肿瘤细胞转移^[36]。总之,NETs 可以包裹 HCC 细胞,使其免于被杀灭;还可间接作用于各种细胞、因子,从而

改变 TME,促进 HCC 的发展及转移。

6 小结与展望

目前,HCC 的治疗方案主要有手术、辅助放疗、肝移植和射频消融术^[47-49],而免疫靶向治疗是一种具有特异性高、使机体免于伤害的治疗方法。NETs 最初被发现是作为宿主控制感染的防御机制,后被发现与自身免疫性疾病、无菌性炎症、血栓形成有关。NETs 的形成可以影响 HCC 进程,NETs 组成成分的变化可能是影响 HCC 发展转移的关键过程,可以成为 HCC 新的治疗靶点。然而 NETs 组成复杂,各成分间联系尚不明确,各成分对 NETs 形成的影响程度可能各不相同,不同来源的 NETs 特异性标志物还有待寻找发现,影响 NETs 形成的条件更待深入发掘。此外,NETs 在 HCC 中作用分子机制报道仍较少,为明确 NETs 各成分与 HCC 之间的分子作用机制需继续深入研究探讨。

参 考 文 献 :

- [1] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(2): 288-303.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [3] YANG F, MA L T, YANG Y, et al. Contribution of hepatitis B virus infection to the aggressiveness of primary liver cancer: a clinical epidemiological study in eastern China[J]. Front Oncol, 2019, 9: 370.
- [4] SANGRO B, SAROBE P, HERVÁS-STUBBS S, et al. Advances in immunotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(8): 525-543.
- [5] BALKWILL F, MANTOVANI A. Inflammation and cancer: back to Virchow?[J]. Lancet, 2001, 357(9255): 539-545.
- [6] TEMPLETON A J, MCNAMARA M G, ŠERUGA B, et al.

- Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(6): dju124.
- [7] GRANOT Z, HENKE E, COMEN E A, et al. Tumor entrained neutrophils inhibit seeding in the premetastatic lung[J]. *Cancer Cell*, 2011, 20(3): 300-314.
- [8] NOZAWA H, CHIU C, HANAHAN D. Infiltrating neutrophils mediate the initial angiogenic switch in a mouse model of multistage carcinogenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(33): 12493-12498.
- [9] SHOJAEI F, SINGH M, THOMPSON J D, et al. Role of Bv8 in neutrophil-dependent angiogenesis in a transgenic model of cancer progression[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(7): 2640-2645.
- [10] ILIE M, HOFMAN V, ORTHOLAN C, et al. Predictive clinical outcome of the intratumoral CD66b-positive neutrophil-to-CD8-positive T-cell ratio in patients with resectable nonsmall cell lung cancer[J]. *Cancer*, 2012, 118(6): 1726-1737.
- [11] LIU X Y, WU S C, YANG Y H, et al. The prognostic landscape of tumor-infiltrating immune cell and immunomodulators in lung cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 55-61.
- [12] ZENG F R, CHEN B, ZENG J L, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts the risk of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *Int J Biol Markers*, 2019, 34(3): 213-220.
- [13] ZHENG J, CAI J Y, LI H, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio as prognostic predictors for hepatocellular carcinoma patients with various treatments: a meta-analysis and systematic review[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(3): 967-981.
- [14] LI X F, CHEN D P, OUYANG F Z, et al. Increased autophagy sustains the survival and pro-tumorigenic effects of neutrophils in human hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(1): 131-139.
- [15] POTENTE M, GERHARDT H, CARMELIET P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis[J]. *Cell*, 2011, 146(6): 873-887.
- [16] KUANG D M, ZHAO Q Y, WU Y, et al. Peritumoral neutrophils link inflammatory response to disease progression by fostering angiogenesis in hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2011, 54(5): 948-955.
- [17] XUE R D, ZHANG Q M, CAO Q, et al. Liver tumour immune microenvironment subtypes and neutrophil heterogeneity[J]. *Nature*, 2022, 612(7938): 141-147.
- [18] FRANGOUE E, CHRYSANTHOPOULOU A, MITSIOS A, et al. REDD1/autophagy pathway promotes thromboinflammation and fibrosis in human systemic lupus erythematosus (SLE) through NETs decorated with tissue factor (TF) and interleukin-17A (IL-17A)[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(2): 238-248.
- [19] BRINKMANN V, REICHARD U, GOOSMANN C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria[J]. *Science*, 2004, 303(5663): 1532-1535.
- [20] THÅLIN C, HISADA Y, LUNDSTRÖM S, et al. Neutrophil extracellular traps: villains and targets in arterial, venous, and cancer-associated thrombosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(9): 1724-1738.
- [21] GARLEY M, JABŁOŃSKA E, DĄBROWSKA D. NETs in cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(11): 14355-14361.
- [22] PARK J, WYSOCKI R W, AMOOZGAR Z, et al. Cancer cells induce metastasis-supporting neutrophil extracellular DNA traps[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(361): 361ra138.
- [23] ERPENBECK L, SCHÖN M P. Neutrophil extracellular traps: protagonists of cancer progression?[J]. *Oncogene*, 2017, 36(18): 2483-2490.
- [24] KALTENMEIER C, YAZDANI H O, MORDER K, et al. Neutrophil extracellular traps promote T cell exhaustion in the tumor microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 785222.
- [25] YAZDANI H O, ROY E, COMERCI A J, et al. Neutrophil extracellular traps drive mitochondrial homeostasis in tumors to augment growth[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(21): 5626-5639.
- [26] PAPAYANNOPOULOS V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(2): 134-147.
- [27] YANG L Y, LUO Q, LU L, et al. Increased neutrophil extracellular traps promote metastasis potential of hepatocellular carcinoma via provoking tumorous inflammatory response[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 3.
- [28] KALTENMEIER C T, YAZDANI H, van der WINDT D, et al. Neutrophil extracellular traps as a novel biomarker to predict recurrence-free and overall survival in patients with primary hepatic malignancies[J]. *HPB (Oxford)*, 2021, 23(2): 309-320.
- [29] ZENLANDER R, HAVERVALL S, MAGNUSSON M, et al. Neutrophil extracellular traps in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 18025.
- [30] MASUDA S, NAKAZAWA D, SHIDA H, et al. NETosis markers: quest for specific, objective, and quantitative markers [J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 459: 89-93.
- [31] FUCHS T A, ABED U, GOOSMANN C, et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps[J]. *J Cell Biol*, 2007, 176(2): 231-241.
- [32] GUAN X Q, LU Y Y, ZHU H P, et al. The crosstalk between cancer cells and neutrophils enhances hepatocellular carcinoma metastasis via neutrophil extracellular traps-associated cathepsin G component: a potential therapeutic target[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2021, 8: 451-465.
- [33] MCILROY D J, JARNICKI A G, AU G G, et al. Mitochondrial DNA neutrophil extracellular traps are formed after trauma and subsequent surgery[J]. *J Crit Care*, 2014, 29(6): 1133.e1-1133.e5.
- [34] SABHARWAL S S, SCHUMACKER P T. Mitochondrial ROS in cancer: initiators, amplifiers or an Achilles' heel? [J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(11): 709-721.
- [35] YANG L Y, SHEN X T, SUN H T, et al. Neutrophil extracellular traps in hepatocellular carcinoma are enriched in oxidized

- mitochondrial DNA which is highly pro-inflammatory and pro-metastatic[J]. *J Cancer*, 2022, 13(4): 1261-1271.
- [36] JIANG Z Z, PENG Z P, LIU X C, et al. Neutrophil extracellular traps induce tumor metastasis through dual effects on cancer and endothelial cells[J]. *Oncoimmunology*, 2022, 11(1): 2052418.
- [37] SEN B, AGGARWAL S, NATH R, et al. Secretome of senescent hepatoma cells modulate immune cell fate by macrophage polarization and neutrophil extracellular traps formation[J]. *Med Oncol*, 2022, 39(9): 134.
- [38] LUDWIG J, VIGGIANO T R, MCGILL D B, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease[J]. *Mayo Clin Proc*, 1980, 55(7): 434-438.
- [39] ALKHOURI N, DIXON L J, FELDSTEIN A E. Lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease: not all lipids are created equal[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009, 3(4): 445-451.
- [40] van der WINDT D J, SUD V, ZHANG H J, et al. Neutrophil extracellular traps promote inflammation and development of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Hepatology*, 2018, 68(4): 1347-1360.
- [41] LIU Y, ZHANG X, CHEN S, et al. Gut-derived lipopolysaccharide promotes alcoholic hepatosteatosis and subsequent hepatocellular carcinoma by stimulating neutrophil extracellular traps through toll-like receptor 4[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2022, 28(3): 522-539.
- [42] ZHAN X, WU R, KONG X H, et al. Elevated neutrophil extracellular traps by HBV-mediated S100A9-TLR4/RAGE-ROS cascade facilitate the growth and metastasis of hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2023, 43(2): 225-245.
- [43] PENG H H, LIU Y J, OJCIUS D M, et al. Mineral particles stimulate innate immunity through neutrophil extracellular traps containing HMGB1[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 16628.
- [44] TOHME S, YAZDANI H O, AL-KHAFAJI A B, et al. Neutrophil extracellular traps promote the development and progression of liver metastases after surgical stress[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(6): 1367-1380.
- [45] SEO J D, GU J Y, JUNG H S, et al. Contact system activation and neutrophil extracellular trap markers: risk factors for portal vein thrombosis in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2019, 25: 1076029618825310.
- [46] WANG H, ZHANG H J, WANG Y, et al. Regulatory T-cell and neutrophil extracellular trap interaction contributes to carcinogenesis in non-alcoholic steatohepatitis[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(6): 1271-1283.
- [47] 王超, 郑柏, 桂茂崇, 等. 超声引导下射频消融术与微创切除术治疗小肝癌的远期预后比较[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(16): 7-11.
- [48] 谢会军, 王彬. 腹腔镜肝癌切除术对患者炎症应激反应及 microRNA-302 水平的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(16): 17-21.
- [49] 陈水兵, 贺辉, 金诗湘, 等. 原发性肝癌合并肝动静脉瘘患者经导管动脉化疗栓塞后早期联合射频消融治疗的临床研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(4): 51-55.

(李科 编辑)

本文引用格式: 李林霜, 刘旭东, 刘容, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网在肝细胞癌中的作用[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(16): 43-48.

Cite this article as: LI L S, LIU X D, LIU R, et al. The role of neutrophil extracellular traps in hepatocellular carcinoma[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(16): 43-48.