

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2026.01.0054

论著

高血脂调控 CD177⁺中性粒细胞功能促进肝脏缺血-再灌注损伤

张雨婷, 吕军强, 姚智

(天津医科大学基础医学院免疫学系, 天津 300070)

摘要 目的:探讨高血脂加剧肝脏缺血-再灌注损伤(IRI)的免疫应答机制。方法:18只C57BL/6J小鼠用于构建高血脂模型,并进一步构建肝脏缺血-再灌注损伤模型,随机数字表法将其分为Sham组、IRI组和HFD+IRI组(每组6只)。采用HE染色评估肝脏损伤程度,流式细胞术评估肝脏中性粒细胞浸润水平及CD177蛋白表达水平,免疫组织化学分析法评估肝脏CD177⁺中性粒细胞的浸润水平及PADI4的表达水平。以从正常小鼠骨髓分离的Ly6G⁺中性粒细胞为研究对象,分为对照组和胆固醇组(40 μmol/L)。胆固醇组采用胆固醇对分离的中性粒细胞进行6h刺激,实时PCR评估CD177、PADI4和髓过氧化物酶mRNA表达水平。结果:HE染色结果显示,与IRI组相比,HFD+IRI组肝脏损伤程度显著增加($Mean\ diff=-3.000, P=0.0149$)。流式细胞术结果显示,与IRI组相比,HFD+IRI组肝脏中浸润的Ly6G⁺CD177⁺细胞比例显著升高($Mean\ diff=-17.13, P=0.0021$),CD45⁺细胞和Ly6G⁺中性粒细胞中CD177的平均荧光强度(MFI)显著增加($Mean\ diff=-376.5, P=0.0072; Mean\ diff=-444.5, P=0.043$)。免疫组化结果显示,与IRI组相比,HFD+IRI组肝脏中浸润的CD177⁺细胞比例显著升高($Mean\ diff=-113.0, P<0.0001$),PADI4⁺细胞的数量也进一步提升($Mean\ diff=-82.8, P<0.0001$)。体外实验结果显示,与对照组相比,胆固醇组Ly6G⁺中性粒细胞中CD177($t=4.974, P=0.0076$)、PADI4($t=5.963, P=0.004$)和MPO($t=7.798, P=0.0044$)mRNA水平显著上调。结论:高血脂血症可通过促进CD177⁺中性粒细胞的肝脏浸润能力,并增强其外捕网形成功能,进而加剧肝脏损伤。

关键词 高血脂;肝脏缺血再灌注损伤;中性粒细胞;中性粒细胞外捕网

中图分类号 R392.12

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2026)01-0054-07

Hyperlipidemia modulates CD177⁺ neutrophil function to promote hepatic ischemia-reperfusion injury

ZHANG Yuting, Lyu Junqiang, YAO Zhi

(Department of Immunology, School of Basic Medical Science, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

Abstract Objective: To investigate the immune response mechanism by which hyperlipidemia exacerbates hepatic ischemia-reperfusion injury (IRI). **Methods:** A total of 18 C57BL/6J mice were used to construct a hyperlipidemia model and further construct a hepatic ischemia-reperfusion injury model, which were randomly divided into the Sham group, the IRI group, and the HFD+IRI group ($n=6$ mice/group). HE staining was used to assess liver injury. Flow cytometry was used to evaluate neutrophil infiltration in the liver and the expression level of CD177 in neutrophils. Furthermore, immunohistochemical analysis was used to assess CD177⁺ neutrophils infiltration in the liver and the expression level of PADI4. Ly6G⁺ neutrophils isolated from the bone marrow of normal mice were used as study subjects and divided into control group and cholesterol group (40 μmol/L). In the cholesterol group, isolated neutrophils were stimulated with cholesterol for 6 h. Real-time PCR was performed to assess the expression of CD177, PADI4 and MPO mRNA. **Results:** HE results showed that, compared to the IRI group, liver injury was significantly increased in the HFD+IRI group ($Mean\ diff=-3.000, P=0.0149$). Flow cytometry results showed that the proportion of infiltrating Ly6G⁺CD177⁺ cells in the liver was significantly elevated in the HFD+IRI group compared to the IRI group ($Mean\ diff=-17.13, P=0.0021$). The mean fluorescence intensity (MFI) of CD177 in CD45⁺ cells and Ly6G⁺ neutrophils in the liver were also significantly increased in the HFD+IRI group (CD45⁺ MFI: $Mean\ diff=-376.5, P=0.0072$; Ly6G⁺ MFI: $Mean\ diff=-444.5, P=0.043$). Immunohistochemical results showed that the proportion of infiltrating CD177⁺ cells in the liver was significantly increased in the HFD+IRI group compared to the IRI group ($Mean\ diff=-113.0, P<0.0001$). The number of PADI4⁺ cells was also further increased in the HFD+IRI group compared to the IRI group ($Mean\ diff=-82.8, P<0.0001$). *In vitro* experimental results showed that, compared to the control group, the mRNA expression of CD177 ($t=4.974, P=0.0076$), PADI4 ($t=5.963, P=0.004$) and MPO ($t=7.798, P=0.0044$) were significantly up-regulated in Ly6G⁺ neutrophils in the cholesterol group. **Conclusion:** Hyperlipidemia exacerbates liver injury by promoting the hepatic infiltration of CD177⁺ neutrophils and enhancing their neutrophil extracellular traps formation function.

Key words hyperlipidemia; hepatic ischemia-reperfusion injury; neutrophils; neutrophil extracellular traps

基金项目 国家自然科学基金(82241220)

作者简介 张雨婷(2001-),女,硕士在读,研究方向:免疫学;通信作者:姚智,E-mail:yaozhi@tmu.edu.cn。

肝脏缺血-再灌注损伤(IRI)是肝移植、创伤及肿瘤切除等临床治疗中常见的并发症,其病理过程复杂,涉及细胞线粒体损伤、氧化应激反应以及炎症应答^[1]。该过程可导致肝细胞坏死、肝功能衰竭,严重时危及生命,因此深入探究其分子机制具有重要临床意义。近年来,研究表明中性粒细胞在肝脏 IRI 中发挥关键作用^[2]。中性粒细胞通过趋化迁移至受损组织后释放活性氧簇(ROS)、蛋白酶及形成中性粒细胞外捕网(neutrophil extracellular traps, NETs),可诱导内皮细胞损伤和组织坏死,进而加剧炎症和器官损伤^[3]。不过,中性粒细胞是一群异质性很强的细胞,推动肝脏 IRI 进展的主要中性粒细胞亚群还不明确。

近年来,有研究报道高脂血症与脑和心脏 IRI 有密切关联,其主要是通过通过对神经细胞和心肌细胞的直接影响来推动 IRI 的进展^[4]。高脂血症可以对中性粒细胞进行重编程,诱导骨髓产生高表达白细胞介素(IL)-1 β 的中性粒细胞,进而促进动脉粥样硬化的进展^[5]。这表明高脂血症可能影响中性粒细胞亚群的构成,并影响其炎症应答能力。然而,目前尚缺乏关于高脂血症是否通过调控特定功能性中性粒细胞亚群加剧肝脏 IRI 的相关研究。

基于此,本研究通过在高脂血症小鼠模型中构建肝脏 IRI 模型,采用 HE 染色、流式细胞术及免疫组化等手段,评估中性粒细胞在肝脏 IRI 过程中的功能变化。同时,在体外通过胆固醇刺激进一步探讨其对中性粒细胞功能状态的调控作用。希望通过揭示高脂血症与肝脏 IRI 之间的免疫代谢关联,为脂代谢紊乱相关的肝损伤干预提供潜在靶点。

1 材料与方法

1.1 试剂与设备

1.1.1 主要材料与试剂 60%脂肪供能纯化型饲料(XTHF60)、10%脂肪供能纯化型饲料(江苏省协同医药生物工程有限责任公司);抗小鼠 CD45-PE-Cy7、抗小鼠 CD11b-FITC、抗小鼠 Ly6G-PE、抗小鼠 Ly6C-PerCP-cy5.5、抗小鼠 CD177-APC(美国 Biolegend 公司);LIVE/DEADTM Fixable NIR(美国 Invitrogen 公司);4%组织细胞固定液(北京索莱宝科技有限公司);柠檬酸钠抗原修复液、内源性过氧化物酶阻断剂(北京中杉金桥生物技术有限公司);封闭山羊血清(上海源叶生物科技有限公司),小鼠 CD177 抗体(武汉赛维尔生物科技有限公司);小鼠 PADI4 抗体(武汉三鹰生物技术有限公司);免疫组化兔二步法试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司);DBA 染色液(河南赛诺特生物技术有限公司);苏木

素染色液(珠海贝索生物技术有限公司);伊红(珠海贝索生物技术有限公司);胶原酶 IV、胆固醇(美国 Sigma Aldrich 公司);Percoll(美国 GE healthcare 公司);总 RNA 提取试剂盒(北京索莱宝科技有限公司);Revert Aid First Strand cDNA Synthesis Kits(美国 Thermo Scientific 公司);UltraSYBR Mixture(江苏康为世纪生物技术有限公司);MojoSortTM Mouse Ly-6G Selection Kit(美国 Biolegend 公司)。

1.1.2 主要设备 低温离心机(德国 Eppendorf 公司),石蜡切片机(德国 Leica 公司),Nanodrop(美国 Thermo Scientific 公司),正置显微镜(日本 Olympus 公司),流式细胞仪(美国 BD 公司),Real-time PCR 仪(美国 Applied Biosystems 公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 肝脏缺血-再灌注模型构建 本研究使用 SPF 级 6~8 周龄雄性 C57BL/6J 小鼠(体重 20~25 g),购自斯贝福(北京)生物技术有限公司[动物生产使用许可证号 SCXK(京)2024-0001,批次号 250519815066],饲养于天津医科大学实验动物部 SPF 环境。动物实验经过天津医科大学动物伦理委员会的审批同意,并获得批准(TMUaMEC2024056)。采用部分肝脏缺血模型诱导 IRI:小鼠在麻醉下行开腹手术,夹闭肝脏左/中叶下方的肝动脉和门静脉,以阻断约 70%肝血流(包括左叶和中叶),缺血 60 min 后移除血管夹,恢复灌注;Sham 组仅分离血管,不进行夹闭处理。术后 6 h 处死动物,收集肝组织和外周血用于分析。

1.2.2 动物分组 小鼠采用随机数字表法随机分为 3 组,每组 6 只。Sham 组:喂饲 10%脂肪供能纯化型饲料(对照饲料)8 周,给予假手术处理,无缺血操作;IRI 组(手术组):喂饲 10%脂肪供能纯化型饲料(对照饲料)8 周,行肝脏缺血-再灌注手术;HFD+IRI 组:喂饲 60%脂肪供能纯化型饲料 8 周后,行肝脏缺血-再灌注手术。

1.2.3 组织学分析 肝组织固定于 4%多聚甲醛中,石蜡包埋后切片(5 μ m),行苏木精-伊红(HE)染色。通过显微镜观察肝细胞变性、坏死、炎性细胞浸润等形态学改变,结合 Suzuki 评分评估肝损伤程度。

1.2.4 肝组织中性粒细胞流式细胞术分析 肝组织经机械剪碎与胶原酶 IV 消化,70 μ m 滤网过滤后,采用 30% Percoll 分离液进行离心分离,获得细胞后,PBS 重悬,用于进行流式细胞术抗体染色,具体流程如下:(1)LIVE/DEADTM Fixable NIR 细胞活性检测试剂(1:1 000),4 $^{\circ}$ C 避光染色 30 min。(2)染色后细胞用 PBS 洗涤,重悬至 100 μ L PBS 中,继

续进行后续染色。(3)采用提前配好的细胞表面分子抗体预混液进行染色。抗体预混液按 1:400 配制,抗体组合如下:抗小鼠 CD45-PE-Cy7,抗小鼠 CD11b-FITC,抗小鼠 Ly6G-PE,抗小鼠 Ly6C-Perep-cy5.5,抗小鼠 CD177-APC。4℃避光染色 30 min 后,每管加入 1 mL PBS,在 4℃条件下 300×g 离心 5 min,弃上清,200 μL PBS 重悬细胞,上流式细胞仪检测。FlowJo11.0 软件进行数据分析。

1.2.5 肝组织免疫组化染色(IHC) 肝组织石蜡切片脱蜡、水化后进行抗原修复,使用 3% H₂O₂ 封闭内源性过氧化物酶,分别孵育抗小鼠 CD177(1:200)和抗小鼠 PADI4(1:200)抗体,经 HRP 二抗孵育及 DAB 显色,苏木精复染。图像使用 Image J 进行定量分析。

1.2.6 中性粒细胞体外胆固醇刺激实验 采用 MojoSort™ Mouse Ly6G Selection Kit 从正常小鼠骨髓中分离新鲜中性粒细胞(Ly6G⁺细胞)。将中性粒细胞接种于 24 孔板中,给予含 40 μmol/L 胆固醇的 RPMI 1640 完全培养基(含 10% FBS 和 1% 双抗)刺激 6 h,对照组采用 RPMI 1640 完全培养基(含 10% FBS 和 1% 双抗)处理 6 h。刺激 6 h 后,收集细胞,提取总 RNA,逆转录后,采用 Real-time PCR 检测相关基因表达水平,相对表达量采用 ΔΔCt 法计算。引物序列见表 1。

1.3 统计学处理 所有实验均重复 3 次。相关数据采用 Graphpad prism8.0、Image J 等软件进行数据的统计分析。符合正态分布的计量资料数据表示为 $\bar{x} \pm s$ 。进行正态性检验和方差齐性检验,两组样本均数比较使用 *t* 检验分析,多组样本均数比较采用单

表 1 实时 PCR 引物序列及产物长度

基因名称	引物(5'→3')	产物长度(bp)
CD177	F:GTTGAGGACCAAGAGCCGAA R:GACCCTGGAAGTGTGGTG	155
MPO	F:GAGGCCCGGAAGATTGTAGG R:TGGGCCGGTACTGATGTTC	223
PADI4	F:CCTACAGGTGAAAGCAGCCA R:TCAAAGTCCATTCCGGAGGC	270
ACTB	F:ATGTGGATCAGCAAGCAGGA R:GGGTGTAACACGCAGCTCAG	97

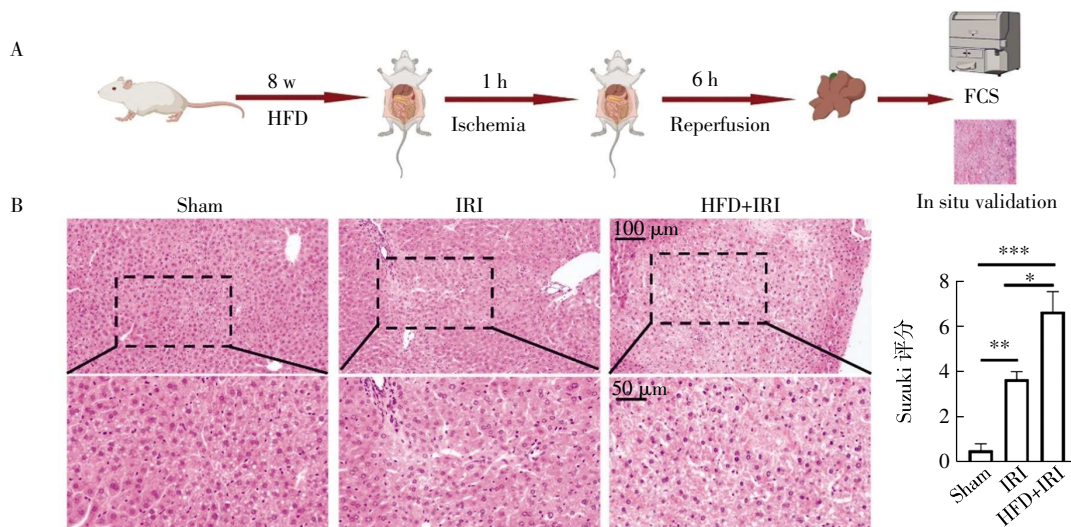
注:CD177:分化簇 CD177;MPO:髓过氧化物酶;PADI4:蛋白精氨酸脱氨酶 4;ACTB:β-肌动蛋白

因素方差分析及 Tukey 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 高血脂加剧肝脏 IRI 本研究在高血脂小鼠模型中进一步构建了小鼠肝脏 IRI 模型(图 1A),并对肝脏 IRI 组和对照组小鼠的肝组织进行相关组织学分析。HE 结果显示,Sham 组肝组织结构正常,肝索排列规整,未见明显炎症细胞浸润或坏死灶;IRI 组肝组织出现不同程度的肝细胞变性、肝窦扩张及散在的炎性细胞浸润,而在 HFD+IRI 组中,肝组织结构明显紊乱,广泛的肝细胞坏死及炎性细胞浸润更为显著(图 1B)。Suiziki 评分结果显示,3 组间评分差异有统计学意义($F=36.34, P=0.0002$),HFD+IRI 组 Suiziki 评分显著高于 Sham 组($Mean\ diff=-3.617, P=0.0002$)和 IRI 组($Mean\ diff=-3.000, P=0.0149$)。

2.2 高血脂促进 CD177⁺中性粒细胞在肝组织浸润 流式细胞术结果显示,3 组间 Ly6G⁺中性粒细胞浸润水平有显著差异($F=40.23, P < 0.0001$,图 2A)。与



注:A:实验设计;B: HE 染色评估肝脏组织损伤程度; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; Sham: 假手术组; IRI: 肝脏缺血-再灌注手术组; HFD+IRI: 高脂饮食+肝脏缺血-再灌注手术组

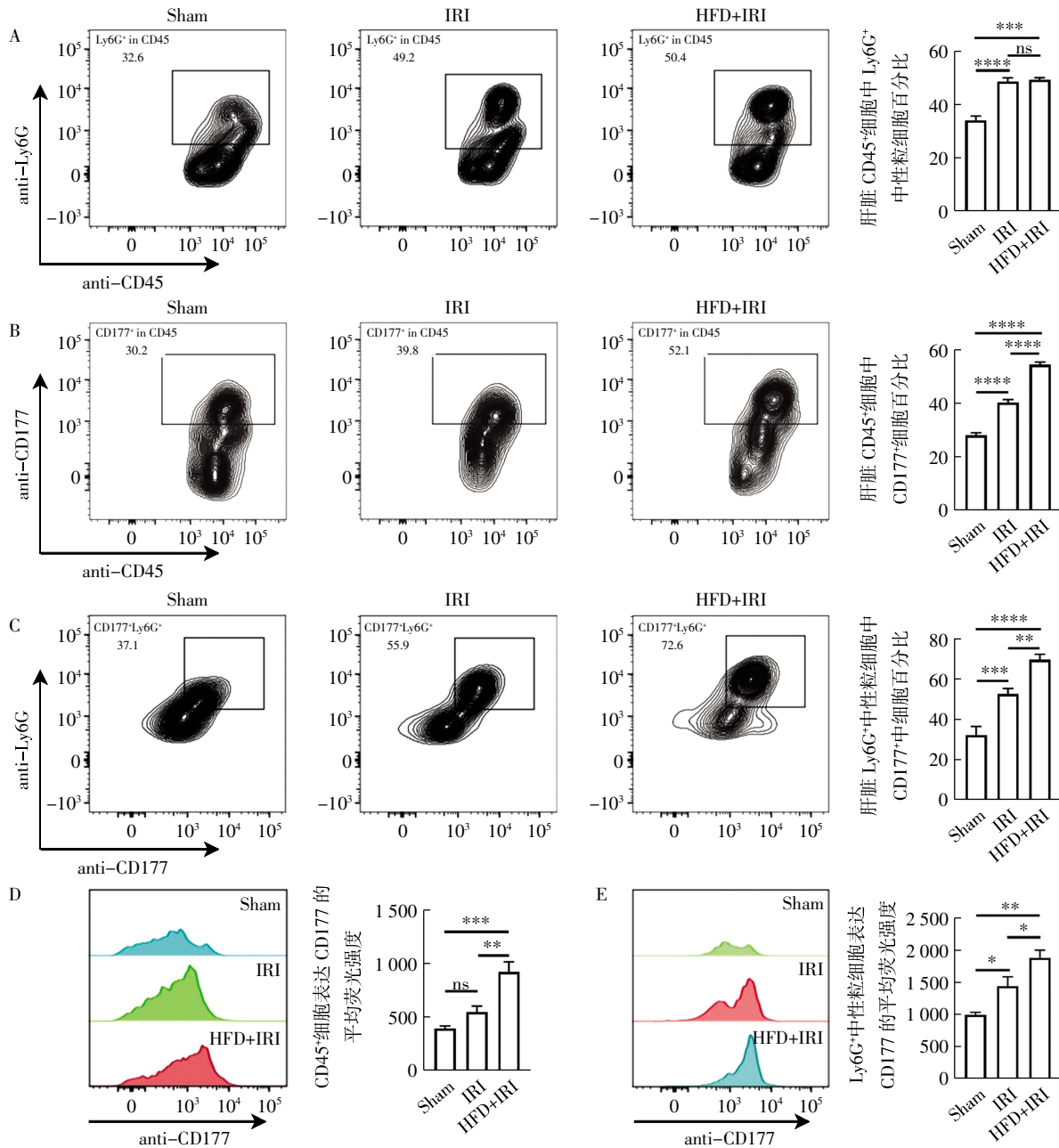
图 1 高血脂加剧肝脏缺血-再灌注损伤

Fig.1 Hyperlipidemia exacerbated hepatic ischemia-reperfusion injury

Sham 组相比, IRI 组和 HFD+IRI 组肝脏中 Ly6G⁺中性粒细胞浸润显著增加 ($Mean\ diff=-14.65, P<0.000\ 1$; $Mean\ diff=-15.30, P<0.000\ 1$; 图 2A)。与 IRI 组相比, HFD+IRI 组 Ly6G⁺中性粒细胞总数量并无显著变化 ($Mean\ diff=-0.650\ 0, P=0.939\ 7$; 图 2A)。

进一步分析显示, 缺血-再灌注后, 肝组织中浸润的 CD177⁺细胞的比例显著增加 ($F=160.8, P<0.000\ 1$; 图 2B), 并且 HFD+IRI 组肝脏 CD177⁺细胞的浸润水平显著高于 IRI 组 ($Mean\ diff=-14.36, P<$

$0.000\ 1$; 图 2B)。流式细胞术结果显示, 与 IRI 组相比, HFD+IRI 组肝组织中 CD177⁺中性粒细胞 (CD177⁺Ly6G⁺细胞) 比例显著升高 ($Mean\ diff=-17.13, P=0.002\ 1$; 图 2C)。此外, 对肝组织中浸润的免疫细胞 (CD45⁺) 和 Ly6G⁺中性粒细胞中 CD177 的表达水平进行分析, 结果显示 HFD+IRI 组 CD45⁺细胞和 Ly6G⁺中性粒细胞中 CD177 的平均荧光强度 (MFI) 显著高于 IRI 组 ($Mean\ diff=-376.5, P=0.007\ 2$; $Mean\ diff=-444.5, P=0.0430$; 图 2D、2E)。



注: A: 流式细胞术检测肝脏 Ly6G⁺中性粒细胞的浸润; B: 流式细胞术检测肝脏 CD177⁺细胞的浸润; C: 流式细胞术检测肝脏浸润中性粒细胞中 CD177⁺中性粒细胞的比例; D: 流式细胞术检测 CD177 在肝脏浸润 CD45⁺细胞中的表达; E: 流式细胞术检测 CD177 在肝脏浸润 Ly6G⁺中性粒细胞中的表达; * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$, **** $P<0.000\ 1$, ns: 无统计学差异; Sham: 假手术组; IRI: 肝脏缺血-再灌注手术组; HFD+IRI: 高脂饮食+肝脏缺血-再灌注手术组

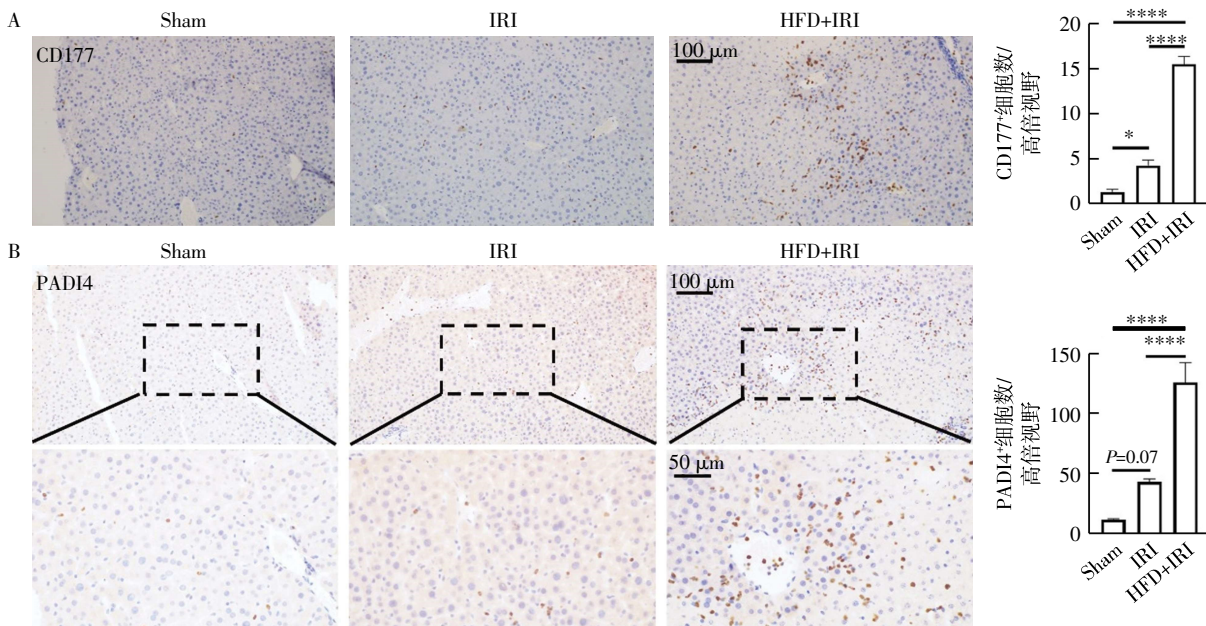
图 2 高血脂促进缺血-再灌注后小鼠肝组织 CD177⁺中性粒细胞浸润

Fig.2 Hyperlipidemia promotes CD177⁺ neutrophil infiltration in mouse liver after ischemia-reperfusion

2.3 CD177⁺中性粒细胞外捕网功能增强 免疫组化分析结果显示,与 Sham 组相比,IRI 组和 HFD+IRI 组肝组织中 CD177⁺细胞的浸润数量显著增加($Mean\ diff=-29.61, P=0.010\ 6, Mean\ diff=-142.6, P<0.000\ 1$;图 3A),其中 HFD+IRI 组 CD177⁺细胞水平显著高于 IRI 组($Mean\ diff=-113.0, P<0.000\ 1$,图 3A)。NETs 形成关键蛋白 PADI4 染色结果显示,与 Sham 组相比,IRI 组肝组织中的 PADI4⁺细胞数量有一定提升,但差异无统计学意义($Mean\ diff=-31.42, P=0.072\ 5$;图 3B),而 HFD+IRI 组肝组织中

PADI4⁺细胞的数量升高非常显著($Mean\ diff=-114.2, P<0.000\ 1$);与 IRI 组相比,HFD+IRI 组 PADI4⁺细胞数量增加($P=-82.8, P<0.000\ 1$),见图 3B)。

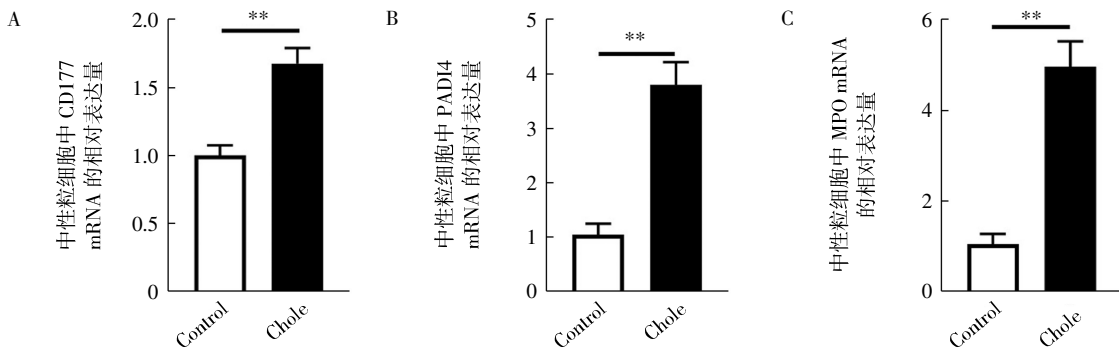
2.4 胆固醇促进 NETs 相关基因表达 与对照组相比,胆固醇组中性粒细胞中 CD177 的 mRNA 水平显著升高($t=4.974, P=0.007\ 6$,图 4A)。同时,胆固醇也明显上调了中性粒细胞 PADI4 及髓过氧化物酶(MPO)的 mRNA 表达水平($t=5.963, P=0.004; t=7.798, P=0.004\ 4$),见图 4B、4C。



注:A:免疫组化显示 CD177⁺中性粒细胞在肝组织的浸润;B:免疫组化显示肝脏 PADI4 蛋白的表达水平;* $P<0.05$;**** $P<0.000\ 1$;Sham:假手术组;IRI:肝脏缺血-再灌注手术组;HFD+IRI:高脂饮食+肝脏缺血-再灌注手术组;NETs:中性粒细胞外捕网

图 3 高血脂促进 CD177⁺中性粒细胞的肝脏浸润并促进 NETs 相关蛋白表达

Fig.3 Hyperlipidemia promotes hepatic infiltration of CD177⁺ neutrophils and facilitates the expression of NETs-related proteins



注:A:胆固醇可促进中性粒细胞表达 CD177 mRNA;B:胆固醇可促进中性粒细胞表达 PADI4 mRNA;C:胆固醇可促进中性粒细胞表达 MPO mRNA; ** $P<0.01$;Control:对照组;Chole:胆固醇处理组;NETs:中性粒细胞外捕网;MPO:髓过氧化物酶

图 4 胆固醇可诱导中性粒细胞向高炎性/高 NETs 状态转化

Fig.4 Cholesterol induces neutrophils to transform into a state with a high inflammatory/NETs level

3 讨论

高血脂症是脏器 IRI 的重要危险因素^[6-7],其通过损害内皮功能、增强氧化应激、放大炎症反应等

多重机制,加剧 IRI 的严重程度和不良后果^[8]。中性粒细胞是高血脂症促进脏器 IRI 的重要中介者^[9-10]。近年来研究表明,中性粒细胞是一群功能可塑性很

强的细胞,依赖外部环境影晌来调控自身功能^[11]。在高血脂条件下,究竟是哪种中性粒细胞亚群促进 IRI,目前尚未有文献报道。本研究以肝脏 IRI 模型为基础,初步探讨了高血脂通过调控中性粒细胞功能影响肝脏 IRI 进展的相关机制。

本研究发现,高血脂症可显著加剧肝脏 IRI,这一现象与既往研究报道一致,即脂代谢紊乱可使肝组织对缺血性损伤更为敏感。进一步分析发现,高血脂症显著增强了 CD177⁺中性粒细胞亚群在肝脏的浸润,可能与肝脏 IRI 进展相关。现有研究表明,CD177⁺中性粒细胞是一群与多种炎症疾病密切相关的中性粒细胞亚群,其与肺 IRI 也有密切关联^[12-14]。值得注意的是,CD177⁺中性粒细胞表现出微环境依赖的功能可塑性,在不同的组织环境中显示出不同的效应^[15]。研究表明,CD177⁺中性粒细胞可以通过产生 NETs 促进儿童胆道闭锁的发生、发展,表明肝脏微环境中的 CD177⁺中性粒细胞可能具有较强的炎症应答能力^[16]。然而,高血脂症是否通过调控 CD177⁺中性粒细胞的功能加剧肝脏 IRI 尚未报道。此外,高血脂症还可促进中性粒细胞中 CD177 蛋白的表达,表明其可能具有诱导 CD177⁺中性粒细胞转化的潜在活性。

本研究进一步发现,高血脂症在促进 CD177⁺中性粒细胞肝脏浸润的同时,也可增强 CD177⁺中性粒细胞的 NETs 形成能力。PADI4 是中性粒细胞产生 NETs 不可或缺的关键蛋白^[17-18]。HFD+IRI 组肝脏浸润的 CD177⁺中性粒细胞可以表达高水平的 NETs 形成相关蛋白 PADI4,表明肝脏浸润的 CD177⁺具有较强的 NETs 形成功能。NETs 是机体抵抗感染的重要机制,但其过度释放可损伤肝窦内皮、诱导免疫细胞激活、促进血管微栓形成,从而进一步加剧组织缺血与坏死^[19-20]。这也可解释 HFD+IRI 组肝组织损伤程度更严重。体外实验结果也进一步表明,胆固醇作为高血脂的主要成分之一,可诱导 CD177、PADI4 与 MPO 基因上调,进一步支持脂代谢因子可作为炎症调控信号重塑中性粒细胞功能,提示血脂异常可能不止是一种代谢状态,也是一种“促炎状态”,参与机体的炎症应答调控。

综上所述,本研究揭示了 CD177⁺中性粒细胞在高脂饮食背景下的功能激活特征及高血脂在 NETs 形成中的关键作用。高脂饮食通过增强 CD177⁺中性粒细胞的肝脏募集与活化,显著促进中性粒细胞 NETs 形成,从而加剧肝脏 IRI。此外,胆固醇可直接诱导中性粒细胞促炎基因表达,提示代谢异常在调控免疫细胞功能中的关键作用。该发现不仅加深了

对高血脂症调控中性粒细胞功能加剧肝脏 IRI 的理解,也提示脂质微环境调控下 CD177⁺中性粒细胞及其介导的 NETs 通路可能成为靶向调控肝脏炎症的潜在干预靶点。本研究提供了代谢-免疫轴作用于肝脏 IRI 的新证据。后续研究中值得进一步探索的是:(1)CD177⁺中性粒细胞的起源与分化机制。(2)胆固醇调控 CD177 表达的分子信号通路。(3)针对 CD177 或 NETs 形成的靶向干预是否可有效缓解肝脏 IRI。

参考文献:

- [1] GEORGE J, LUYONGKE, TSUCHISHIMA M I, et al. Cellular and molecular mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury: the role of oxidative stress and therapeutic approaches[J]. Redox Biol, 2024, 75:103258.
- [2] HIRAO H, NAKAMURAK, KUPIEC-WEGLINSKI J W. Liver ischaemia-reperfusion injury: a new understanding of the role of innate immunity[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2022, 19:239-256.
- [3] YANG K, GAO R F, CHEN H C, et al. Myocardial reperfusion injury exacerbation due to ALDH2 deficiency is mediated by neutrophil extracellular traps and prevented by leukotriene C4 inhibition[J]. Eur Heart J, 2024, 45(18):1662-1680.
- [4] JIANG S, LIN X G, CHEN B, et al. ACSL1 Aggravates thromboinflammation by LPC/LPA metabolic axis in hyperlipidemia associated myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Adv Sci (Weinh), 2025, 12(11):e2406359.
- [5] JEAN-REMI L, RIDA A, SARA T, et al. Alternate high fat diet enhances atherosclerosis by neutrophil reprogramming[J]. Nature, 2024, 634(8033):447-456.
- [6] ŁUKASZ P. 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.
- [7] TUNG Y, WU C H, CHEN W C, et al. Ascophyllum nodosum and fucus vesiculosus extracts improved lipid metabolism and inflammation in high-energy diet-induced hyperlipidemia rats[J]. Nutrients, 2022, 14(21):4665.
- [8] HIGASHI Y. Roles of oxidative stress and inflammation in vascular endothelial dysfunction-related disease[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(10):1958.
- [9] HERZ J, SABELLEK P, LANE T E, et al. Role of neutrophils in exacerbation of brain injury after focal cerebral ischemia in hyperlipidemic mice[J]. Stroke, 2015, 46(10):2916-2925.
- [10] HU S Y, ZHANG F, WANG J P, et al. MMP9^{hi} Neutrophils are critical mediators of neutrophil extracellular traps formation and myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. Adv Sci (Weinh), 2025, e2415205.
- [11] KAISEER R, GOLD C, JOPPICH M, et al. Peripheral priming induces plastic transcriptomic and proteomic responses in circulating neutrophils required for pathogen containment[J]. Sci Adv, 2024, 10(12):ead11710.

- [12] XU H, ZHAN M, WU Z, et al. Aberrant expansion of CD177⁺ neutrophils promotes endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus via neutrophil extracellular traps[J]. *J Autoimmun*, 2025, 152:103399.
- [13] BELTRAN JVB, LIN F P, Chang C L, et al. Single-cell meta-analysis of neutrophil activation in kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in children reveals potential shared immunological drivers[J]. *Circulation*, 2023, 148:1778-1796.
- [14] MENG L, ZHOU M, WANG Y, et al. CD177 on neutrophils engages stress-related behavioral changes in male mice[J]. *Brain Behav Immun*, 2024, 120:403-412.
- [15] ZHENG C L, LI J K, CHEN H L, et al. Dual role of CD177⁺ neutrophils in inflammatory bowel disease: a review [J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1):813.
- [16] ZHANG R, SU L, FU M, et al. CD177⁺ cells produce neutrophil extracellular traps that promote biliary atresia[J]. *J Hepatol*, 2022, 77:1299-1310.
- [17] WANG S L, SONG Y H, WANG Z J, et al. Neutrophil-derived PAD4 induces citrullination of CKMT1 exacerbates mucosal inflammation in inflammatory bowel disease[J]. *Cell Mol Immunol*, 2024, 21(6):620-633.
- [18] CHRISTOPHOROU M A, CASTELO-BRANCO G, HALLEY-STOTT R P, et al. Citrullination regulates pluripotency and histone H1 binding to chromatin[J]. *Nature*, 2014, 507:104-108.
- [19] ZHANG X, SONG H, LIU D, et al. S100A12 triggers NETosis to aggravate myocardial infarction injury via the Annexin A5-calcium axis [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1):1746.
- [20] WANG S, SONG Y, WANG Z, et al. Neutrophil-derived PAD4 induces citrullination of CKMT1 exacerbates mucosal inflammation in inflammatory bowel disease[J]. *Cell Mol Immunol*, 2024, 21(6):620-633.

(收稿日期:2025-05-28)

(上接第 48 页)

参考文献:

- [1] 朱栋辉,陈秀秀.非小细胞肺癌寡转移的局部治疗[J].老年医学与保健,2024,30(2):564-568.
- [2] 赵博,刘毅.2015-2019年营口市站前区居民肺癌死因分析[J].中国初级卫生保健,2021,35(4):58-60.
- [3] 滕姣玥,姚伟元,李为希,等.上海市闵行区低剂量螺旋CT肺癌筛查效果评估[J].中国肺癌杂志,2024,27(1):13-24.
- [4] SHERSHER D D, LIPTAY M J. Status of sentinel lymph node mapping in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer J*, 2015, 21(1):17-20.
- [5] 张洪波,李振龙,吕瑛,等.单孔与双孔电视胸腔镜肺叶切除术治疗肺癌的临床疗效比较[J].昆明医科大学学报,2024,45(4):135-139.
- [6] 张用,毕建平,皮国良,等.国际肺癌研究协会第八版国际肺癌TNM分期修订稿解读[J].肿瘤防治研究,2016,43(4):313-318.
- [7] 赵和平,林峰.完全电视胸腔镜手术对NSCLC患者应激反应、复发及生存情况的影响[J].中外医学研究,2023,21(18):53-56.
- [8] 中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社,韩宝惠,等.中华医学会肺癌临床诊疗指南(2023版)[J].中华医学杂志,2023,103(27):2037-2074.
- [9] TAO W, HUANG J, JIN Y, et al. Effect of pulmonary rehabilitation exercise on lung volume and respiratory muscle recovery in lung cancer patients undergoing lobectomy[J]. *Altern Ther Health Med*, 2024, 30(2):77-82.
- [10] 傅勇,周瑜,黄涛,等.328例胸外科微创手术的临床研究[J].检验医学与临床,2019,16(9):1267-1269.
- [11] 李亚辉,李婷,穆林.多靶点药物治疗c-ros原癌基因1酪氨酸激酶阳性非小细胞肺癌研究进展[J].新乡医学院学报,2024,41(7):695-700.
- [12] 裘国勤,马胜林.cT1~2N0期非小细胞肺癌纵隔淋巴结外科和放疗处理差异的思考[J].中华放射肿瘤学杂志,2009,18(2):163-166.
- [13] BERTOLACCINI L, PRISCINDARO E, BARDONI C, et al. Minimally invasive anatomical segmentectomy versus lobectomy in stage I A non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancers*, 2022, 14(24):6157.
- [14] SIHOE A D L. Video-assisted thoracoscopic surgery as the gold standard for lung cancer surgery[J]. *Respirology*, 2020, 25:49-60.
- [15] 王家富.普胸外科微创手术住院观察期间指标研究[J].中国继续医学教育,2018,10(12):79-81.
- [16] 赵晓燕,禹红莲,苏金林,等.大小气道呼出气一氧化氮联合肺功能检测对哮喘慢阻肺重叠早期诊断的临床意义[J].宁夏医学杂志,2024,46(10):856-858.
- [17] 钟德玲,陈世宝,陈冬.6分钟步行实验在老年心衰合并衰弱患者的护理研究[J].中文科技期刊数据库(引文版)医药卫生,2023(1):166-169.

(2025-05-09 收稿)