

中性粒细胞在肝硬化门静脉血栓形成中的影响 与作用机制*

陈纪宏^{1,2} 林果^{1,2} 尹宇航³ 赵浩南⁴ 刘壮³ 祁兴顺¹

[摘要] 肝硬化是全球范围内严重的公共健康问题,门静脉血栓形成(portal vein thrombosis,PVT)是其重要并发症之一。PVT 显著影响患者的预后。近年来研究表明,中性粒细胞及其释放的中性粒细胞胞外捕网(neutrophil extracellular traps,NETs)在 PVT 的发生、发展中发挥关键作用。NETs 通过促进凝血因子激活、血小板聚集及纤维蛋白沉积加速血栓形成,同时增强血栓稳定性,增加溶栓治疗难度。此外,干扰素通过诱导中性粒细胞活化和 NETs 形成,可能对 PVT 产生双重影响。本文系统总结了中性粒细胞及 NETs 在肝硬化 PVT 形成中的机制,包括其对凝血系统、血管内皮功能及纤维蛋白网络动态调控的作用,同时探讨了如脱氧核糖核酸酶(DNase)降解、抗炎及抗凝治疗的联合应用等抑制 NETs 形成的潜在治疗策略。结合现有临床与实验研究结果,本文提出了针对 NETs 及中性粒细胞活性的个体化治疗思路,为优化肝硬化 PVT 的诊断及治疗提供新视角。

[关键词] 肝硬化;中性粒细胞;中性粒细胞胞外捕网;门静脉血栓形成

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2024.12.07

[中图分类号] R575 **[文献标志码]** A

Impact and mechanisms of neutrophils in liver cirrhosis related portal vein thrombosis

CHEN Jihong^{1,2} LIN Guo^{1,2} YIN Yuhang³ ZHAO Haonan⁴
LIU Zhuang³ QI Xingshun¹

(¹Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang, 110840, China; ²Graduate School of Dalian Medical University; ³Graduate School of China Medical University; ⁴Department of Life Sciences and Biopharmaceutics, Shenyang Pharmaceutical University)

Corresponding author: QI Xingshun, E-mail: xingshunqi@126.com

Abstract Liver cirrhosis is a severe global public health issue, with portal vein thrombosis(PVT) being one of its major complications. PVT significantly impacts patient prognosis. Recent studies have demonstrated that neutrophils and their released neutrophil extracellular traps(NETs) play a crucial role in the development and progression of PVT. NETs accelerate thrombosis by promoting coagulation factor activation, platelet aggregation, and fibrin deposition while enhancing thrombus stability, thereby increasing the difficulty of thrombolytic therapy. Additionally, interferon, by inducing neutrophil activation and NETs formation, may exert dual effects on PVT. This article systematically summarizes the mechanisms by which neutrophils and NETs contribute to the formation of cirrhosis-related PVT, including their regulation of coagulation systems, vascular endothelial functions, and fibrin network dynamics. Furthermore, potential therapeutic strategies targeting NETs, such as DNase degradation, anti-inflammatory treatments, and combined anticoagulant therapies, are discussed. Based on current clinical and experimental findings, this article proposes personalized therapeutic approaches targeting NETs and neutrophil activity, providing new perspectives for optimizing the diagnosis and treatment of cirrhosis-related PVT.

Key words liver cirrhosis; neutrophils; neutrophil extracellular traps; portal vein thrombosis

肝硬化作为全球范围内的公共健康问题,全球每年约有 100 万人死于该疾病^[1]。肝硬化是由多种因素导致的慢性进展性肝病,包括慢性病毒性肝炎(如乙型和丙型肝炎)、长期酗酒、自身免疫性肝

病和非酒精性脂肪性肝炎等^[2]。肝硬化的主要病理特征是肝组织纤维化和肝小叶结构破坏,导致肝功能逐渐衰退,并诱发门静脉系统血流阻力增加,这是导致门静脉高压和相关并发症的关键因素^[3-4]。随着病情的进展,患者可出现腹水、肝性脑病、食管胃底静脉曲张破裂出血等并发症^[5]。其中门静脉血栓形成(portal vein thrombosis,PVT)是肝硬化常见且严重的并发症,不仅加重门静脉高压症状,还可能导致急性肝功能衰竭,显著增加患者

*基金项目:国家自然科学基金(No:82270659)

¹ 北部战区总医院消化内科(沈阳,110840)

² 大连医科大学研究生院

³ 中国医科大学研究生院

⁴ 沈阳药科大学生命科学与生物制药学院

通信作者:祁兴顺,E-mail:xingshunqi@126.com

的死亡率。此外,PVT 可对肝移植患者的手术成功率及长期预后造成不利影响^[6-7]。

近年来研究发现,中性粒细胞在肝硬化 PVT 中发挥了重要作用。作为机体先天免疫系统的核心组成部分,中性粒细胞不仅在抗感染中不可或缺,还通过释放中性粒细胞胞外捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)直接参与血栓的形成和稳定^[8-10]。在肝硬化患者中,中性粒细胞功能的异常可能加剧 PVT。其中 NETs 可促进凝血因子激活和血小板黏附,从而在血管内皮损伤部位加速血栓形成^[11]。这种关联提示中性粒细胞及 NETs 可能是影响 PVT 发生和发展的重要因素,且可能成为治疗的潜在靶点。此外,干扰素作为一种常用的免疫调节剂,在肝硬化治疗中显示出双重作用。一方面,干扰素可通过抗病毒作用减轻肝炎进展^[12];另一方面,它也可能通过增强 NETs 的形成而间接增加 PVT 的风险^[13]。

本文旨在系统总结中性粒细胞及其 NETs 在肝硬化 PVT 中的作用机制,探讨其在凝血系统调控、血管内皮功能损伤及纤维蛋白网络形成中的动态作用。同时结合现有研究,分析了基于 NETs 靶向的治疗策略及其潜在的个体化应用前景,以及为肝硬化 PVT 的诊断与治疗提供新的理论依据和实践方向。

1 肝硬化 PVT 的概述

1.1 肝硬化 PVT 的病理生理学

PVT 是指血栓在门静脉系统内形成的病理状态,是终末期肝硬化患者常见且复杂的并发症^[14]。其发生由多种因素共同作用。首先,PVT 与门静脉高压和血流动力学改变密切相关。肝硬化患者因纤维化和再生结节形成,肝内血流阻力增加,导致门静脉压力显著升高。门静脉高压使血流速度减慢并引发血流模式紊乱,为 PVT 形成创造条件^[15]。此外,肝硬化相关的慢性炎症以及凝血与抗凝失衡也是 PVT 的重要诱因。肝硬化患者的凝血系统呈“再平衡”状态:由于肝功能受损,凝血因子与抗凝蛋白(如蛋白 C、蛋白 S 和抗凝血酶)合成减少,而 von Willebrand 因子和凝血因子Ⅷ水平升高,使凝血倾向增强^[16-17]。因此,血流动力学异常与凝血系统失衡共同促使终末期肝硬化患者 PVT 的发生。

1.2 PVT 的流行病学及临床意义

PVT 在肝硬化患者中的发病率因研究人群和诊断标准不同而异,通常为 7.4%~16.4%。Child-Pugh B/C 级、较高的 D-二聚体水平、腹水以及非选择性 β 受体阻滞剂(NSBBs)的使用均与 PVT 患病率增加相关^[18-19]。在肝硬化晚期及伴有门静脉高压的患者中,PVT 患病率可达 8%~25%^[20]。肝功能障碍严重程度是 PVT 的主要决定因素,Child-Pugh A 级患者的 PVT 发病率为 9.9%,而 Child-Pugh B/C 级患者增至 18.3%^[15]。

PVT 对肝硬化患者的临床意义复杂而重要。

它可加重门静脉高压,诱发静脉曲张出血、腹水及脾功能亢进等并发症,同时进一步损害肝功能,加速肝功能衰竭进展甚至引发肝性脑病^[21-23]。PVT 的治疗主要包括抗凝、溶栓和介入手术治疗,但肝硬化患者的凝血功能障碍和出血风险使抗凝治疗需谨慎权衡^[24]。此外,PVT 对准备接受肝移植的晚期肝硬化患者预后有不利影响,因其可增加手术复杂性及围手术期并发症,如出血和移植物功能不全。对于非闭塞性血栓,抗凝治疗或术中取栓可能有效,但广泛性 PVT 可能增加手术难度甚至导致手术机会丧失,显著影响患者预后^[25-27]。

2 中性粒细胞的生物学特性

中性粒细胞是哺乳动物免疫系统中数量最多的白细胞类型,占人体血液白细胞的 50%~70%,在对抗病原体特别是细菌感染中起关键作用。其生物学特性包括免疫应答中的功能、活化与迁移机制以及通过 NETs 参与血栓形成和其他病理过程^[10,28]。

2.1 中性粒细胞在免疫系统中的基本功能

中性粒细胞具有趋化性特点,可迅速响应如细菌分泌的肽、补体片段 C5a 和 IL-8 等化学信号,并通过趋化因子受体诱导向感染部位迁移^[29]。在感染部位,中性粒细胞通过吞噬病原体并利用含杀菌酶和活性氧的胞内颗粒消灭病原体,同时释放防御素和酶直接杀菌^[30-31]。此外,中性粒细胞通过释放细胞因子和趋化因子(如 TNF- α 和 IL-6)招募并激活其他免疫细胞,以清除病原体^[32]。

中性粒细胞的活化由病原体相关分子模式识别受体(如 TLR)和细胞因子受体等多种受体介导^[33]。活化后的细胞在形态和功能上发生显著变化,包括氧爆发、脱颗粒和 NETs 的形成等^[31]。迁移过程中中性粒细胞与内皮细胞相互作用:炎症信号诱导内皮细胞表达选择素(如 E-选择素和 P-选择素),促使中性粒细胞滚动并通过整合素(如 LFA-1 与 ICAM-1)牢固黏附。随后,中性粒细胞通过细胞骨架重组穿过内皮细胞间隙,进入组织发挥免疫作用^[34-35]。

2.2 NETs

NETs 是中性粒细胞为捕获和杀灭病原体而释放的纤维网络,其主要成分包括脱氧核糖核酸(DNA)、组蛋白和各种抗菌酶。NETs 的形成过程又名网状细胞死亡(NETosis),是一种活跃的细胞死亡形式。这一结构是在 2004 年由 Brinkmann 等首次发现,被认为是一种重要的抗菌防御机制^[10,36]。与传统的凋亡和坏死不同,NETosis 可以由细菌、真菌、病毒以及化学物质(如 PMA)等多种物质诱导^[37]。NETs 的形成机制涉及多种信号通路,氧化应激引发的细胞内信号通路导致核膜解体和染色质去凝集,随后 DNA 与抗菌蛋白共同释放到胞外形成 NETs。此外,NETs 还通过提供附着位点促进其他免疫细胞发挥作用^[38-40]。

NETs 的形成与自身免疫疾病、血栓形成、急

慢性炎症以及癌症等多种疾病的发病机制密切相关。如在系统性红斑狼疮中,NETs 释放的核酸和组蛋白可诱发免疫系统异常反应,引发自体免疫攻击^[41];在静脉血栓形成中,NETs 通过激活凝血系统促进血栓生成;在急性和慢性炎症性疾病中,NETs 的过度生成可能加重炎症反应,导致组织损伤。此外,NETs 还可能在癌症的发生和发展中起到促进作用^[42]。

3 中性粒细胞在肝硬化 PVT 中的作用机制

3.1 肝硬化患者中性粒细胞的变化

研究表明肝硬化患者的中性粒细胞在多个方面表现出功能性缺陷。首先,其趋化性在肝硬化患者中显著减弱。由于肝脏的损伤和再生过程,血清中趋化因子的平衡发生改变,使得中性粒细胞对趋化信号的反应能力下降,导致其无法有效迁移至感染部位^[43]。其次,中性粒细胞的吞噬和杀菌能力在肝硬化患者中显著减弱。吞噬作用依赖于细胞内复杂的信号传导机制,而在肝硬化患者中这些信号通路常常受到干扰。如磷酸酪氨酸激酶和丝氨酸/苏氨酸激酶活性的变化被认为是导致中性粒细胞吞噬功能障碍的关键因素^[44-45]。此外,中性粒细胞通过产生活性氧(ROS)来杀灭病原体的能力在肝硬化患者中也受到损害。这种损害可能与慢性炎症状态和代谢毒性产物(如氨)的累积有关,代谢毒性产物的积累可以抑制中性粒细胞内 ROS 的生成^[46-47]。

3.2 中性粒细胞在肝硬化 PVT 中的作用机制

中性粒细胞在 PVT 中的作用复杂,其中 NETs 的作用尤为重要。Che 等^[48]研究表明,NETs 的形成依赖于消皮素 D(Gasdermin D, GSDMD)介导的机制,不仅促进了 PVT 的形成,还与肝纤维化的加重密切相关。Xu 等^[49]进一步显示,服用 NSBBs 的肝硬化患者更容易出现 NETs,这显著增加了 PVT 的发生风险,揭示了 NETs 在 PVT 形成中的关键作用。NETs 通过多种机制参与血栓形成。首先,NETs 提供了丰富的负电荷表面,可促进凝血因子的聚集和激活,从而加速凝血过程的发生。NETs 中的组蛋白和髓过氧化物酶能够直接激活凝血酶和 X 因子,进一步加速纤维蛋白的沉积,同时为凝血因子提供结合位点,显著增强凝血酶生成及纤维蛋白聚合^[42,50-51]。此外,NETs 能够激活凝血因子Ⅻ,这进一步增强了内源性凝血途径的活性^[52];其次,中性粒细胞与血小板之间的相互作用在血栓形成中同样重要。NETs 通过其结构特性与血小板结合,形成中性粒细胞-血小板复合体,增强血小板的活化和聚集。该复合体不仅促进凝血酶的生成,还进一步加速纤维蛋白的聚合和沉积^[53-55]。在肝硬化患者中,由于慢性炎症和血流动力学异常,NETs 的形成显著增加。这些 NETs 通过静态和动态机制双重增强血栓形成。静态机制包括为凝血因子提供附着位点和激活内外源性凝血途径;动态机制则表现为对纤维蛋白网络形态的调控,使血栓更加致密和稳定。这种结构

变化不仅增加了血栓对溶栓治疗的抵抗力,还增强了其对外部机械冲击的耐受性^[56-58]。此外,NETs 对血管内皮细胞功能具有重要影响。IL-6 和 TNF- α 等炎症因子能够诱导 NETs 生成,而 NETs 通过细胞毒性作用破坏内皮细胞功能,增加内皮细胞通透性和凝血因子的沉积,从而进一步加速血栓的形成,并显著提高血栓的稳定性和难溶性^[54,57]。研究还指出,NETs 能够通过增强组织因子的表达激活外源性凝血途径,同时吸附抗凝因子(如蛋白 C 和蛋白 S),削弱抗凝系统功能,进一步加剧凝血系统的过度活跃,最终促进 PVT 的发生^[59-60]。

中性粒细胞在 PVT 形成中不仅通过 NETs 间接促进凝血,还能直接作用于凝血系统,从而加剧 PVT 的发生。肝硬化患者常表现出凝血与纤溶系统的不平衡,具体表现为凝血因子的增加和纤溶因子的减少,这种“再平衡”状态为血栓形成提供了有利条件^[61-62]。此外,中性粒细胞通过分泌大量炎症因子(如 IL-6 和 TNF- α)进一步增强凝血因子的活性。这些炎症因子能够促进凝血级联反应的活化,加速血栓形成^[63]。综上,中性粒细胞及 NETs 在肝硬化 PVT 形成中发挥着复杂且重要的作用,且对于开发针对肝硬化的创新治疗策略具有重要意义。

3.3 干扰素通过影响 NETs 诱导肝硬化 PVT

近年来,干扰素基因及其表达产物在肝硬化中的作用逐渐受到关注^[64]。干扰素蛋白是一类具有抗病毒、抗肿瘤和免疫调节功能的细胞因子^[65]。研究表明干扰素可增强中性粒细胞的趋化性,使其更易迁移至肝脏等炎症部位,从而可能加剧局部炎症反应和 PVT 的形成风险^[66]。此外,干扰素还可诱导中性粒细胞释放过量的 NETs,这些 NETs 通过激活内皮细胞、增加组织因子的表达和中性粒细胞聚集,加速了门静脉局部血栓的形成^[67-68]。

尽管干扰素能够通过抗病毒作用减轻肝脏炎症,但其可能通过其他机制增加 PVT 风险。如干扰素可激活 STAT3 信号通路,延迟中性粒细胞的凋亡,并增强 ROS 的生成,进而导致血管内皮细胞损伤及凝血反应增强^[69]。此外,I 型干扰素不仅促进凝血,还通过影响血管功能和促进炎症反应,进一步增加血栓形成的风险^[70]。总之,干扰素对中性粒细胞活性的复杂调控可能在肝硬化患者中发挥双重作用,但这需要进一步的研究证实。未来的研究应进一步揭示干扰素与中性粒细胞及 NETs 之间的相互作用,为优化干扰素治疗策略提供科学依据。

4 基于中性粒细胞的肝硬化 PVT 防治策略

抑制 NETs 的形成是目前肝硬化 PVT 治疗最具价值的研究方向。一些药物已被认为能够通过不同机制干预 NETs 的形成和降解。如氯喹和脱氧核糖核酸酶 I(DNase I)可通过直接降解 NETs 成分或阻断中性粒细胞-血小板的相互作用,显著降低血栓的形成风险^[50]。虽然这些药物在临床前研究中显示出潜力,但其在肝硬化患者中的安全性

和有效性仍需进一步验证;此外,中性粒细胞的过度活化是 PVT 形成的重要驱动因素,抗炎治疗可能通过抑制这一过程降低 PVT 的风险。如非甾体抗炎药或皮质类固醇可在一定程度上缓解炎症反应,进而预防中性粒细胞介导的 PVT^[71]。然而,由于肝硬化患者常伴有多种并发症,特别是在药物选择和剂量调整方面,抗炎治疗的使用需格外谨慎。

抗凝治疗是 PVT 管理的核心策略,但其在肝硬化患者中的应用受到出血与血栓双重风险的限制^[61,72]。近年来,研究提出将抗凝治疗与 NETs 靶向治疗结合可能是一种更为精准的治疗方法。如联合使用低分子量肝素(如依诺肝素和达比加群)和 NETs 抑制剂(如中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂),不仅能够有效抑制血栓形成,还能在一定程度上减少出血风险^[73-74]。这种多靶点治疗策略通过综合调控凝血和炎症反应,有望在未来的临床实践中发挥更大作用。

与此同时,中医药作为一种潜在的治疗途径也受到关注。一些中草药如丹参和黄芪等在实验研究中显示出抗炎、抗凝和改善微循环的作用,但尚缺乏直接针对 PVT 患者的高质量随机对照研究^[75-76]。然而,由于晚期肝硬化患者的凝血功能处于复杂的再平衡状态,中药的药理作用及潜在毒性可能对患者的肝功能和凝血功能产生影响,因此在临床应用时需格外谨慎,需充分评估其安全性与适用性。未来的研究应在现代医学的基础上,探索中西医结合靶向 NETs 的综合治疗方案,通过高质量的临床研究验证中医药在肝硬化 PVT 中的安全性和有效性。

5 结论

中性粒细胞在肝硬化 PVT 中具有关键作用,其通过释放 NETs 影响凝血系统、内皮细胞功能及炎症反应,为 PVT 的发生和发展提供了重要的分子基础。本研究总结了中性粒细胞在 PVT 形成中的机制,包括 NETs 的生成、与血小板及凝血因子的相互作用,以及其对血栓稳定性和纤维蛋白网络形态的动态调控。此外,还探讨了干扰素等治疗措施对中性粒细胞活性的双重影响,为肝硬化 PVT 的临床管理提出了新的挑战与可能性。尽管已有研究揭示了 NETs 与 PVT 形成的密切联系,但针对其分子机制和具体作用仍需进一步探索。未来的研究应注重应用单细胞 RNA 测序和质谱分析等前沿技术,解析中性粒细胞在不同肝硬化阶段及 PVT 形成过程中的动态特性。同时,结合基于 NETs 靶向干预的创新疗法开发,探索更精准的个体化治疗策略。这些努力将有助于优化 PVT 的早期诊断和治疗,提高肝硬化患者的临床预后,并为疾病防治提供新的科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Byass P. The global burden of liver disease; a challenge for methods and for public health[J]. BMC Med, 2014, 12:159.
- [2] Huang DQ, Terrault NA, Tacke F, et al. Global epidemiology of cirrhosis-aetiology, trends and predictions[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2023, 20(6): 388-398.
- [3] Bosch J, Groszmann RJ, Shah VH. Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension: How changes in paradigm are leading to successful new treatments[J]. J Hepatol, 2015, 62(1 Suppl): S121-S130.
- [4] Buob S, Johnston AN, Webster CR. Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis, and treatment[J]. J Vet Intern Med, 2011, 25(2): 169-186.
- [5] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis[J]. J Hepatol, 2018, 69(2): 406-460.
- [6] Intagliata NM, Caldwell SH, Tripodi A. Diagnosis, Development, and Treatment of Portal Vein Thrombosis in Patients With and Without Cirrhosis[J]. Gastroenterology, 2019, 156(6): 1582-1599. e1.
- [7] Senzolo M, Riva N, Dentali F, et al. Long-Term Outcome of Splanchnic Vein Thrombosis in Cirrhosis[J]. Clin Transl Gastroenterol, 2018, 9(8): 176.
- [8] Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, et al. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity[J]. Nat Rev Immunol, 2011, 11(8): 519-531.
- [9] Middleton EA, He XY, Denorme F, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome[J]. Blood, 2020, 136(10): 1169-1179.
- [10] Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease[J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(2): 134-147.
- [11] Martinod K, Wagner DD. Thrombosis: tangled up in NETs[J]. Blood, 2014, 123(18): 2768-2776.
- [12] Duehren S, Uchida T, Tsuge M, et al. Interferon alpha induces a stronger antiviral effect than interferon lambda in HBV/HDV infected humanized mice[J]. Virus Res, 2024, 349: 199451.
- [13] Peng Y, Wu X, Zhang S, et al. The potential roles of type I interferon activated neutrophils and neutrophil extracellular traps (NETs) in the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome[J]. Arthritis Res Ther, 2022, 24(1): 170.
- [14] Basili S, Pastori D, Raparelli V, et al. Anticoagulant therapy in patients with liver cirrhosis and portal vein thrombosis: insights for the clinician[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2018, 11: 1756284818793561.
- [15] Shukla A, Giri S. Portal Vein Thrombosis in Cirrhosis[J]. J Clin Exp Hepatol, 2022, 12(3): 965-979.
- [16] Lisman T, Leebeek FW. Hemostatic alterations in liver disease: a review on pathophysiology, clinical consequences, and treatment[J]. Dig Surg, 2007, 24(4): 250-258.
- [17] Tripodi A, Anstee QM, Sogaard KK, et al. Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences[J]. J

- Thrombosis Haemostasis, 2011, 9(9):1713-1723.
- [18] Pan J, Wang L, Gao F, et al. Epidemiology of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Intern Med, 2022, 104: 21-32.
- [19] Zhou Y, Zhuang Z, Yu T, et al. Long-term efficacy and safety of anticoagulant for cavernous transformation of the portal vein cirrhotic patient with extrahepatic portal vein obstruction[J]. Thrombosis J, 2023, 21(1):6.
- [20] Prakash S, Bies J, Hassan M, et al. Portal vein thrombosis in cirrhosis: A literature review[J]. Front Med, 2023, 10:1134801.
- [21] Nery F, Chevret S, Condat B, et al. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study[J]. Hepatology, 2015, 61(2):660-667.
- [22] Sogaard KK, Astrup LB, Vilstrup H, et al. Portal vein thrombosis; risk factors, clinical presentation and treatment[J]. BMC Gastroenterol, 2007, 7:34.
- [23] Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis[J]. J Hepatol, 2004, 40(5):736-741.
- [24] Francoz C, Valla D, Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation[J]. J Hepatol, 2012, 57(1):203-212.
- [25] Bhangui P, Fernandes ESM, Di Benedetto F, et al. Current management of portal vein thrombosis in liver transplantation[J]. Int J Surg, 2020, 82s:122-127.
- [26] Chen H, Turon F, Hernández-Gea V, et al. Nontumoral portal vein thrombosis in patients awaiting liver transplantation[J]. Liver Transplant, 2016, 22(3):352-365.
- [27] Di Benedetto F, Magistri P, Di Sandro S, et al. Portal vein thrombosis and liver transplantation; management, matching, and outcomes. A retrospective multi-center cohort study[J]. Int J Surg, 2024, 110(5):2874-2882.
- [28] Wigerblad G, Kaplan MJ. Neutrophil extracellular traps in systemic autoimmune and autoinflammatory diseases[J]. Nat Rev Immunol, 2023, 23(5):274-288.
- [29] Sadik CD, Kim ND, Luster AD. Neutrophils cascading their way to inflammation[J]. Trends Immunol, 2011, 32(10):452-460.
- [30] Amulic B, Cazalet C, Hayes GL, et al. Neutrophil function: from mechanisms to disease[J]. Ann Rev Immunol, 2012, 30:459-489.
- [31] Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation[J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13(3):159-175.
- [32] Cassatella MA, Östberg NK, Tamassia N, et al. Biological Roles of Neutrophil-Derived Granule Proteins and Cytokines[J]. Trends Immunol, 2019, 40(7):648-664.
- [33] Zindel J, Kubes P. DAMPs, PAMPs, and LAMPs in Immunity and Sterile Inflammation[J]. Ann Rev Pathol, 2020, 15:493-518.
- [34] Vestweber D. How leukocytes cross the vascular endothelium[J]. Nat Rev Immunol, 2015, 15(11):692-704.
- [35] Ruhnau J, Schulze J, Dressel A, et al. Thrombosis, Neuroinflammation, and Poststroke Infection: The Multifaceted Role of Neutrophils in Stroke[J]. J Immunol Res, 2017, 2017:5140679.
- [36] Boeltz S, Amini P, Anders HJ, et al. To NET or not to NET: current opinions and state of the science regarding the formation of neutrophil extracellular traps[J]. Cell Death Differ, 2019, 26(3):395-408.
- [37] Mutua V, Gershwin LJ. A Review of Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in Disease: Potential Anti-NETs Therapeutics[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2021, 61(2):194-211.
- [38] Douda DN, Khan MA, Grasemann H, et al. SK3 channel and mitochondrial ROS mediate NADPH oxidase-independent NETosis induced by calcium influx[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(9):2817-2822.
- [39] König MF, Andrade F. A Critical Reappraisal of Neutrophil Extracellular Traps and NETosis Mimics Based on Differential Requirements for Protein Citrullination[J]. Front Immunol, 2016, 7:461.
- [40] Chen KW, Monteleone M, Boucher D, et al. Noncanonical inflammasome signaling elicits gasdermin D-dependent neutrophil extracellular traps[J]. Sci Immunol, 2018, 3(26):eaar6676.
- [41] Liu Y, Kaplan MJ. Neutrophils in the Pathogenesis of Rheumatic Diseases: Fueling the Fire[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2021, 60(1):1-16.
- [42] Thälén 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.
- [43] Albillos A, Martín-Mateos R, Van der Merwe S, et al. Cirrhosis-associated immune dysfunction[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2022, 19(2):112-134.
- [44] Noor MT, Manoria P. Immune Dysfunction in Cirrhosis[J]. J Clin Transl Hepatol, 2017, 5(1):50-58.
- [45] Futosi K, Fodor S, Mócsai A. Neutrophil cell surface receptors and their intracellular signal transduction pathways[J]. Int Immunopharmacol, 2013, 17(3):638-650.
- [46] Pomacu MM, Trașcă MD, Pădureanu V, et al. Interrelation of inflammation and oxidative stress in liver cirrhosis[J]. Exp Ther Med, 2021, 21(6):602.
- [47] Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance[J]. J Hepatol, 2014, 61(6):1385-1396.
- [48] Che Y, Chien Y, Zhu Y, et al. GSDMD-Dependent Neutrophil Extracellular Traps Mediate Portal Vein Thrombosis and Associated Fibrosis in Cirrhosis[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(16):9099.
- [49] Xu X, Xu S, Zhang Y, et al. Neutrophil extracellular traps formation may be involved in the association of propranolol with the development of portal vein thrombosis[J]. Thromb Res, 2024, 238:208-221.

- [50] Li W, Wang Z, Su C, et al. The effect of neutrophil extracellular traps in venous thrombosis[J]. *Thromb J*, 2023, 21(1):67.
- [51] Xu X, Wu Y, Xu S, et al. Clinical significance of neutrophil extracellular traps biomarkers in thrombosis[J]. *Thromb J*, 2022, 20(1):63.
- [52] Noubouossie DF, Reeves BN, Strahl BD, et al. Neutrophils: back in the thrombosis spotlight[J]. *Blood*, 2019, 133(20):2186-2197.
- [53] Noubouossie DF, Whelihan MF, Yu YB, et al. In vitro activation of coagulation by human neutrophil DNA and histone proteins but not neutrophil extracellular traps[J]. *Blood*, 2017, 129(8):1021-1029.
- [54] Li J, Tong D, Song B, et al. Inflammatory cytokines induce neutrophil extracellular traps interaction with activated platelets and endothelial cells exacerbate coagulation in moderate and severe essential hypertension[J]. *J Hypertens*, 2022, 40(11):2219-2229.
- [55] Zhang Y, Wang C, Yu M, et al. Neutrophil extracellular traps induced by activated platelets contribute to procoagulant activity in patients with colorectal cancer[J]. *Thromb Res*, 2019, 180:87-97.
- [56] Ducroux C, Di Meglio L, Loyau S, et al. Thrombus Neutrophil Extracellular Traps Content Impair tPA-Induced Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke[J]. *Stroke*, 2018, 49(3):754-757.
- [57] Shi Y, Gauer JS, Baker SR, et al. Neutrophils can promote clotting via FXI and impact clot structure via neutrophil extracellular traps in a distinctive manner in vitro[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):1718.
- [58] Xing Y, Jiang Y, Xing S, et al. Neutrophil extracellular traps are associated with enhanced procoagulant activity in liver cirrhosis patients with portal vein thrombosis[J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(5):e24433.
- [59] Vrints CJM. Deep venous thrombosis and endothelial dysfunction in cancer: prevention and early initiated rehabilitation should be integral to a cardio-oncology programme[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2022, 29(8):1244-1247.
- [60] Reyes-García AML, Aroca A, Arroyo AB, et al. Neutrophil extracellular trap components increase the expression of coagulation factors[J]. *Biomed Rep*, 2019, 10(3):195-201.
- [61] Lisman T, Caldwell SH, Intagliata NM. Haemostatic alterations and management of haemostasis in patients with cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(6):1291-1305.
- [62] Massberg S, Grahl L, von Bruehl ML, et al. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases[J]. *Nat Med*, 2010, 16(8):887-896.
- [63] Bhasym A, Annarapu GK, Saha S, et al. Neutrophils develop rapid proinflammatory response after engulfing Hb-activated platelets under intravascular hemolysis[J]. *Clin Exp Immunol*, 2019, 197(2):131-140.
- [64] Weiss E, Rautou PE, Fasseu M, et al. Type I interferon signaling in systemic immune cells from patients with alcoholic cirrhosis and its association with outcome[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(5):930-941.
- [65] Friedlová N, Zavadil Kokáš F, Hupp TR, et al. IFITM protein regulation and functions: Far beyond the fight against viruses [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:1042368.
- [66] Vazquez-Garza E, Jerjes-Sanchez C, Navarrete A, et al. Venous thromboembolism: thrombosis, inflammation, and immunothrombosis for clinicians [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2017, 44(3):377-385.
- [67] Martinelli S, Urosevic M, Daryadel A, et al. Induction of genes mediating interferon-dependent extracellular trap formation during neutrophil differentiation[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(42):44123-44132.
- [68] Folco EJ, Mawson TL, Vromman A, et al. Neutrophil Extracellular Traps Induce Endothelial Cell Activation and Tissue Factor Production Through Interleukin-1 α and Cathepsin G[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(8):1901-1912.
- [69] Sakamoto E, Hato F, Kato T, et al. Type I and type II interferons delay human neutrophil apoptosis via activation of STAT3 and up-regulation of cellular inhibitor of apoptosis 2[J]. *J Leukoc Biol*, 2005, 78(1):301-309.
- [70] Ryan TAJ, O'Neill LAJ. An Emerging Role for Type I Interferons as Critical Regulators of Blood Coagulation[J]. *Cells*, 2023, 12(5):778.
- [71] Lapponi MJ, Carestia A, Landoni VI, et al. Regulation of neutrophil extracellular trap formation by anti-inflammatory drugs[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 345(3):430-437.
- [72] Koh JH, Liew ZH, Ng GK, et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonist for portal vein thrombosis in cirrhosis: A systematic review and meta-analysis[J]. *Dig Liver Dis*, 2022, 54(1):56-62.
- [73] Manfredi AA, Rovere-Querini P, D'Angelo A, et al. Low molecular weight heparins prevent the induction of autophagy of activated neutrophils and the formation of neutrophil extracellular traps[J]. *Pharmacol Res*, 2017, 123:146-156.
- [74] Yang J, Wu Z, Long Q, et al. Insights Into Immuno-thrombosis: The Interplay Among Neutrophil Extracellular Trap, von Willebrand Factor, and ADAMTS13[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:610696.
- [75] MEIm XD, Cao YF, Che YY, et al. Danshen: a phytochemical and pharmacological overview[J]. *Chin J Nat Med*, 2019, 17(1):59-80.
- [76] Fu J, Wang Z, Huang L, et al. Review of the botanical characteristics, phytochemistry, and pharmacology of *Astragalus membranaceus* (Huangqi) [J]. *Phytother Res*, 2014, 28(9):1275-1283.

(收稿日期:2024-08-27)