

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2024.23.002

基于中性粒细胞胞外诱捕网论肝癌瘀毒互结病机的科学内涵

强睿¹, 李爽¹, 吕文良², 杨国旺³✉

1. 北京中医医院顺义医院, 北京市顺义区健盛街1号院, 101300; 2. 中国中医科学院广安门医院; 3. 首都医科大学附属北京中医医院

[摘要] 阐释肝癌发生发展过程中中性粒细胞胞外诱捕网 (NETs) 与瘀毒互结病机的联系, 为肝癌的防治提供思路。认为 NETs 致肝癌相关血栓形成的机制与中医学“瘀”形成的过程具有相似性, NETs 维持或增强肿瘤微环境的机制亦与中医学“毒”形成的过程具有相似性; NETs 的促凝作用促使局部形成肿瘤微环境可视为因瘀致毒状态, 而 NETs 致肿瘤微环境变化可进一步诱导血小板聚集呈现出因毒致瘀状态; NETs 导致肝癌发生发展的病理变化可视为肝癌瘀毒互结病机的微观表现。

[关键词] 肝癌; 瘀毒互结; 中性粒细胞胞外诱捕网; 病机

原发性肝癌 (简称肝癌) 是指肝细胞或肝内胆管细胞发生的恶性肿瘤, 包括肝细胞癌、胆管细胞癌及两者混合细胞肝癌, 是我国常见的消化系统恶性肿瘤。2020 年我国肝癌年新发病例数为 41 万, 死亡病例数 39.1 万^[1]。目前现代医学治疗早期肝癌首选手术切除, 中晚期以全身化疗、局部消融、靶向治疗、免疫治疗等为主^[2]。但由于肝癌起病隐匿, 病情进展迅速, 侵袭性强, 易转移, 故大多数肝癌患者确诊时已失去手术根治的最佳时期, 五年生存率仅为 12.1%^[3]。中性粒细胞胞外诱捕网 (neutrophil extracellular traps, NETs) 是中性粒细胞发生剧烈形态变化的同时释放染色质、瓜氨酸化组蛋白和抗菌肽到细胞外空间形成的网状结构, 在中性粒细胞发挥免疫防御作用中起到重要作用, 然而近年研究发现其也积极参与肝癌的发生、转移及肝癌相关血栓的形成^[4]。

肝癌属中医学“肝积”“积证”“积聚”等范畴, 其病位在肝, 在其病变发生、发展过程中, 瘀、毒常相互影响、互为因果, 瘀毒互结是肝癌的

主要病机之一, 存在于不同证型肝癌的不同阶段中^[5-8]。我们对肝癌发生发展过程中 NETs 与瘀毒互结的关系进行分析后认为, NETs 从微观层面参与肝癌发生发展的病理过程, 而瘀毒互结可从宏观层面反映肝癌的病机, 两者具有一定相似性。现论述如下, 以期对肝癌的防治提供思路。

1 NETs 的形成与作用

中性粒细胞占人类白细胞的 40%~70%, 是人体免疫系统内数量最多的效应细胞和最丰富的粒细胞类型, 是免疫系统的第一道防线, 由骨髓分化产生^[9]。NETs 是一种在中性粒细胞受到感染或炎症等刺激后失去细胞内膜完整性后释放的染色质纤维网状结构, 其核心骨架成分主要是直径 15~17 nm 的 DNA 细丝, 周围包绕的颗粒蛋白直径为 25~50 nm, 包括循环游离 DNA、中性粒细胞弹性蛋白酶、组织蛋白酶 G、金属蛋白酶 9、髓过氧化物酶和瓜氨酸组蛋白 H3 等^[10]。在 NETs 形成过程中, 中性粒细胞受细菌、真菌、脂多糖、病毒等的刺激后, 诱导烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 (NADPH-oxidase, NOX) 活化, 产生活性氧 (ROS), 分解中性粒细胞内的颗粒膜和核膜, 随后细胞质嗜天青颗粒中的髓过氧化物酶、中性粒细胞弹性蛋白酶自由入核结合并降解组蛋白, 随后 ROS 激活肽基精氨

基金项目: 国家重点研发计划 (2018YFC1705700); 国家科技重大专项 (民口) 课题 (2018ZX10303502-003); 国家自然科学基金 (81774282); 中国中医科学院科技创新工程 (CI2021A00801)

✉ 通讯作者: guowang_yang@163.com

酸脱氨酶 4 将组蛋白精氨酸转化为瓜氨酸,破坏 DNA 和组蛋白间的静电电荷关联,染色质和颗粒蛋白被释放到细胞外形成 NETs^[11]。中性粒细胞的这种“自杀式”胞外防御机制最初被发现可以形成一种物理屏障,捕获入侵的病原体、防止感染播散,还能利用其局部高浓度的抗菌肽降解毒力因子并杀死病原体^[12],然而近年多项研究发现 NETs 过度形成或去除不足诱导了肝癌的形成^[4, 13-14]。

2 NETs 在肝癌发生、转移及癌症相关血栓形成中的作用

通常情况下,中性粒细胞几乎不在肝脏聚集,而在肝脏急性感染或损伤期间被迅速招募至肝脏并作为吞噬细胞以清除病原体。然而,中性粒细胞的过度激活会导致 NETs 的分泌并造成肝脏损伤^[15]。研究发现,NETs 在肝癌患者血浆中异常高表达^[16]。有研究通过测定 MPO-DNA 与肿瘤组蛋白 H3(cit-H3)含量发现,与健康个体或非肝癌患者相比,肝癌患者的血清和肿瘤组织中 NETs 标志物水平升高,且 NETs 标志物水平与患者肿瘤切除术后的无复发生存期与总生存期呈正相关^[17]。研究^[18]发现,通过脱氧核糖核酸酶来治疗或使用敲除肽酰基精氨酸脱氨酶 4 的小鼠来抑制 NETs 的形成,可以减少单核巨噬细胞浸润并减少其产生的炎性细胞因子,继而逆转肝脏的炎性微环境,从而减缓从酒精性脂肪性肝炎向肝癌进展,由此可知,NETs 的生成可能加速了酒精性脂肪性肝炎向肝癌进展。通过对肝癌患者的中性粒细胞进行分离染色,有研究发现肝癌患者尤其是转移性肝癌患者的癌细胞能够促进正常中性粒细胞形成 NETs,同时 NETs 诱导肝癌细胞的炎性反应以环氧合酶 2 上调为特征,促使肝癌细胞发生死亡抵抗并增强肝癌细胞的侵袭力^[19]。另有研究显示,NETs 可以从炎症或受损的组织向血液中迁移,并通过血管性血友病因子与血管壁结合,破坏内皮细胞之间的正常连接,增加血管通透性,使肿瘤细胞更容易突破血管壁到达远处器官^[20]。此外,有研究通过测定肝癌合并门静脉血栓患者血液中的组蛋白 DNA、双链 DNA 及中性粒细胞弹性蛋白酶含量发现,NETs 标志物水平与肝癌的严重程度呈正相关,扩散的肿瘤细胞可能诱导 NETs 形成,并加速门静脉血栓形成^[21]。

3 肝癌发生、发展中的瘀毒互结病机

3.1 瘀为肇始

肝喜条达而恶抑郁,肝失疏泄,气机怫郁,初

病在气,渐致肝络瘀滞。《诸病源候论》云:“瘀久不消则变为积聚癥瘕也”,《杂证谟·积聚》亦言:“诸有形者……旋成癥块者,皆积之类,其病多在血分,血有形而静也”。临床肝癌患者多表现为胁肋刺痛,局部可触及表面高低不平、质地坚硬之包块,位置固定,痛如针刺,按之加重,入夜痛甚;或出现腹壁静脉曲张,肝掌、蜘蛛痣、青筋暴露或出血,肌肤甲错,舌质紫暗、见瘀点瘀斑,脉细涩等;瘀血鸱张,气血逆乱,临床见呕血,血色暗紫并夹杂食物残渣或便血等消化道出血征象。《不居集·积瘀》中提出:“凡败血积聚,从其所属,必归于肝”,可见,瘀是肝癌发病的重要前提。

3.2 瘀聚为毒

《重订通俗伤寒论》言:“由绛而转紫,紫而转黑者,络瘀化毒,血液已枯。”一方面,血液经血管运行于全身组织器官,血液运行缓慢,甚至停滞,则败坏生毒;另一方面,瘀血停留在机体局部,脉络阻滞不通,旧血不去,新血不生,组织器官内代谢废物相互结聚,不能及时排出,诸邪夹杂胶固而成毒;除此之外,瘀血造成全身气血失于濡养,脏腑功能失调,气血运行紊乱,继发了机体的异常状态,致多种内生邪毒聚集,毒邪中生,超过常态而成积,即所谓瘀久生变,瘀久顽恶^[22]。《金匱要略心典》云:“病久不解,可蕴结成毒。”《中藏经》载:“夫痈疡疮肿之所作也,皆五脏六腑蓄毒之不流则生矣。”总之,久瘀之处蕴生毒邪是肝癌病情由浅及深的关键。

3.3 瘀毒互结

瘀毒互结是肝癌的关键病机。起初瘀为先、毒为后,瘀为因、毒为果,在肿瘤进一步发展过程中,毒势逐渐迅猛,病情凶险,毒具有从化性,与热相合,灼伤津血,炼血成瘀;与寒相合凝滞津血,血凝成瘀;毒又具有损正性,耗伤气血,气血推行乏力,血停成瘀;毒还具有损络性,亦能导致血溢于脉外而成瘀。因瘀致毒,因毒复瘀,瘀毒互结,阻塞气机,气结则血凝,进一步加剧癥瘕聚块的形成,邪气亢盛,损害局部正气,为癌毒生长提供合适的环境^[23]。此外,瘀毒积聚,势头迅猛,消耗人体水谷精微,耗散正气,导致全身多脏腑的广泛损伤。且瘀毒以气血津液为载体,循经络、脏腑、三焦、四海、膜原、腠理、气街等通道而至周身,于人体正气最虚之处肆意附着滋生,继而流注他脏,导致新的转移病灶出现^[24-25]。瘀毒壅滞,不得发越,此即瘀深毒亦深,毒重瘀亦重,如此恶性

循环使癌肿更甚，正气耗竭，最终成阴阳离决之候，如《养生要集》载：“百病横生……触其禁忌成瘀毒，缓者积而成，急者交患暴至”。瘀与毒相互胶着、相互转化、复合为患、坚固难移、久不散，败坏形体而致肝癌进展或转移。

4 NETs与肝癌瘀毒互结病机的关系

4.1 NETs诱导血栓形成继而加重高凝状态，与“瘀”具有相似性

NETs参与血栓形成的过程。一方面，NETs作为大分子复合物，其独特的网状支架结构可为血小板及纤维蛋白的黏附和沉积提供支架，从而增加血栓结构的稳定性；另一方面，NETs中的中性粒细胞弹性蛋白酶和组织蛋白酶G等成分增加了控制血浆产生凝血素和纤维蛋白的能力，促使血小板聚集和黏附，进而产生血栓和微循环障碍^[26]。此外，NETs还可以作为凝血因子、补体因子、血小板、内皮细胞、红细胞结合和激活的平台，是血栓形成的有效诱导剂^[27]。体外研究证实，NETs可以增加血栓形成的静脉剪切应力^[28]。另有研究^[29]发现，肿瘤动静脉血栓形成过程依赖于NETs的释放，NETs可激活凝血级联反应。NETs在形成过程中历经各种因素持续刺激，如白细胞介素、肿瘤坏死因子等血清中炎症因子及肿瘤组蛋白H3等成分均可加速NETs网状结构的生成，导致血凝块产生，而高凝是肿瘤恶化的常见加重因素^[30]。

《素问·痹论篇》曰：“病久入深，营卫之行涩，经络失疏故不通。”《景岳全书》言：“瘀血留滞作癥。”中医学认为久病而致瘀，瘀久衍生毒邪，郁结壅塞，瘤所以生，故而，NETs诱导血栓形成后的高凝状态与瘀血具有一定相似性，两者均既是病理产物又是致病因素，可看作对同一机制不同角度的理解。

4.2 NETs可持续维持或增强肿瘤微环境，与“毒”密切相关

NETs与肿瘤微环境存在着复杂而密切的联系。研究表明，NETs通过激活Toll样受体9信号通路发挥其促癌作用，而NETs释放的高迁移率族蛋白B1能够刺激巨噬细胞产生肿瘤坏死因子 α ，进一步促进炎症反应及肝癌进展^[22]。在体外，肿瘤浸润性中性粒细胞通过糖酵解和磷酸戊糖途径激活NOX-ROS信号通路触发NETs的形成，NETs诱导人肝癌细胞肿瘤细胞上皮-间充质转化，破坏肿瘤脉管系统的完整性，让潜在转移部位形成转移前微环境，

使肝癌内渗而促进肿瘤转移^[31]。研究显示，NETs可以在肿瘤细胞周围形成网络，通过物理屏障作用保护肿瘤细胞免受细胞毒性T淋巴细胞和自然杀伤细胞的伤害，并且NETs可以通过多种手段抑制免疫生态位的形成^[32]，阻碍免疫疗法产生作用。由此可见，NETs可以通过维持或增强肿瘤微环境为肿瘤细胞提供一个促进其生长、转移、抵抗免疫的反馈回路，这种特征与毒邪有相通之处。

肝癌初期，毒势不显，临床症状隐蔽，毒邪又可复生他邪，隐匿潜伏为害，以变化多端的形式躲避正气。待毒势壮大，伺机而动，毒的峻烈之性开始显著，蚕食正气，临床表现也随之明显，此时即使采用多手段进行治疗，但毒邪难尽，患者可见纳呆、发热、黄疸、胁痛、虚羸等。毒邪进一步积聚，顽劣胶固，流转走窜，伺机又在合适的部位发展成新的转移灶，与NETs可通过维持或增强局部肿瘤微环境来满足肝癌的增殖、侵袭、转移、免疫逃逸具有一定相似性。

4.3 NETs促进肝癌发生发展，其机制与瘀毒互结病机相似

NETs强烈的促凝作用，使血液流动滞缓，血管阻塞，形成缺氧微环境，缺氧的条件会通过正反馈机制使肿瘤的代谢机制进一步转向糖酵解^[33]，糖酵解导致大量乳酸等代谢产物堆积，从而使得酸性微环境形成，刺激并加速肝癌的病理进程^[34]。NETs持续的慢性刺激会诱导炎症介质的释放与富集，大量炎症细胞、炎症因子、趋化因子等充斥于肝组织，形成有利于肿瘤细胞定植和生存的支撑性场所，细胞的代谢产物及坏死物可激活凝血系统，诱导血小板聚集，使血液呈高黏高凝状态，影响肝癌的生物学行为，缓慢的血流速度使肝癌细胞更易存活并接近血管壁，从血管内漏出并向周围组织侵袭与扩散、向远处转移^[35]。

瘀能致毒，积血、蓄血、恶血等久不散消则瘀阻肝络，氤氲生毒，伏毒盘踞，癌毒深陷，毒势肆虐，形成“毒结”微环境，呈现因瘀致毒、瘀毒互结的状态。毒物蓄积，遂成窠囊，戕害机体，有形之邪进一步阻遏血液运行，络道亢变，因毒复瘀、瘀毒互结。瘀与毒互为因果，互相作用，瘀中有毒，毒中有瘀，复杂交错是肝癌患者普遍存在的病理状态。由上可见，NETs可视作瘀毒互结病机的微观体现，两者具有相似性，并贯穿肝癌发生发展始终。

5 小结

随着人们对 NETs 的深入研究分析, NETs 可以加速肝癌细胞的增殖、侵袭、转移、免疫逃逸并促进肿瘤相关的血栓形成。基于此, 本文通过分析 NETs 在肝癌发生、发展过程中的作用机制以及其与瘀毒互结病机之间的相似性, 认为 NETs 可被理解为瘀毒互结病机微观层面的表现, 为后续基于 NETs 探讨解毒化瘀治法防治肝癌的研究提供思路。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, 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.
- [2] ZENG H, CHEN W, ZHENG R, et al. Changing cancer survival in China during 2003–15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries [J]. Lancet Glob Health, 2018, 6(5): 555–567.
- [3] LI Q, CAO M, LEI L, et al. Burden of liver cancer: from epidemiology to prevention [J]. Chin J Cancer Res, 2022, 34(6): 554–566.
- [4] 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.
- [5] 徐楚韵, 张光霁. 试从“瘀毒互结”病机理论探析肝癌的发病机制 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(4): 1469–1572.
- [6] 童光东, 王宇新, 邢宇锋, 等. 从“虚、毒、瘀、积”论慢性乙型肝炎及相关肝硬化、肝癌的治疗 [J]. 中医杂志, 2021, 62(16): 1404–1407.
- [7] 孔怡琳, 张玉佩. 肝癌“瘀毒”病机与肠道微环境关系刍议 [J]. 中国医药指南, 2022, 20(21): 113–116.
- [8] 徐巧笑, 胡振斌, 莫莎莎, 等. 从“虚、毒、瘀”浅谈原发性肝癌病机和治疗 [J]. 陕西中医, 2023, 44(10): 1431–1434.
- [9] METZEMAEKERS M, GOUWY M, PROOST P. Neutrophil chemoattractant receptors in health and disease: double-edged swords [J]. Cell Mol Immunol, 2020, 17(5): 433–450.
- [10] PAPAYANNOPOULOS V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease [J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(2): 134–147.
- [11] SPEZIALE P, PIETROCOLA G. Staphylococcus aureus induces neutrophil extracellular traps (NETs) and neutralizes their bactericidal potential [J]. Comput Struct Biotechnol J, 2021, 19: 3451–3457. doi: 10.1016/j.csbj.2021.06.012.
- [12] 张岑, 白灵, 朱嘉睿, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网在特发性炎性肌病相关间质性肺病发病机制中的作用研究进展 [J]. 生物医学转化, 2023, 4(4): 60–65.
- [13] MILLER-OCUIN JL, LIANG X, BOONE BA, et al. DNA released from neutrophil extracellular traps (NETs) activates pancreatic stellate cells and enhances pancreatic tumor growth [J]. Oncoimmunology, 2019, 8(9): e1605822.
- [14] YAZDANI HO, ROY E, COMERCI AJ, et al. Neutrophil extracellular traps drive mitochondrial homeostasis in tumors to augment growth [J]. Cancer Res, 2019, 79(21): 5626–5639.
- [15] 朱昭迪, 刘晓波, 潘金戈, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网与消化道肿瘤关系的研究进展 [J]. 湖北医药学院学报, 2023, 42(4): 463–468.
- [16] 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.
- [17] KALTENMEIER CT, 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.
- [18] VAN DER WINDT DJ, SUD V, ZHANG H, et al. Neutrophil extracellular traps promote inflammation and development of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic steatohepatitis [J]. Hepatology, 2018, 68(4): 1347–1360.
- [19] YANG LY, 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.
- [20] RÍOS-LÓPEZ AL, GONZÁLEZ GM, HERNÁNDEZ-BELLO R, et al. Avoiding the trap: mechanisms developed by pathogens to escape neutrophil extracellular traps [J]. Microbiol Res, 2021, 243(1): 1266–1279.
- [21] SEO JD, GU JY, JUNG HS, 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. doi: 10.1177/1076029618825310.
- [22] 刘艺, 张楚楚, 尹炳驿, 等. 基于“因加而发”探讨肺结节“结瘤转化”的防治 [J]. 中医杂志, 2024, 65(1): 39–43.
- [23] 戴义宁, 李慧杰, 李秀荣. 基于“痞坚之处, 必有伏阳”探讨肿瘤微环境的形成与干预 [J]. 中医杂志, 2023, 64(22): 2275–2281.
- [24] 匡子禹, 王佳曦, 曹璐畅, 等. 基于“传舍”理论与“阳虚

- 毒结”探讨胃癌术后复发转移的防治思路[J]. 中医杂志, 2023, 64(22): 2300–2304.
- [25] 李娟, 石伯伦, 李玥, 等. 调气解毒法调控恶性肿瘤转移前生态位的思路与探析[J]. 中医杂志, 2023, 64(20): 2077–2081.
- [26] BERENDS ET, KUIPERS A, RAVESLOOT MM, et al. Bacteria under stress by complement and coagulation[J]. Fems Microbio Rev, 2014, 38(6): 1146–1171.
- [27] 杨雪剑, 饶昊杰, 陈虹, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网在血栓形成中作用的研究进展[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2023, 23(3): 5462–5467.
- [28] TOHME S, YAZDANI HO, AL-KHAFAJI AB, et al. Neutrophil extracellular traps promote the development and progression of liver metastases after surgical stress[J]. Cancer Res, 2016, 76(6): 1367–1380.
- [29] DÖRING Y, SOEHNLEIN O, WEBER C. Neutrophil extracellular traps in atherosclerosis and atherothrombosis[J]. Circ Res, 2017, 120(4): 736–743.
- [30] MARINHO FC, TAKAGAKI TY. Hypercoagulability and lung cancer[J]. J Bras Pneumol, 2008, 34(5): 312–322.
- [31] JIANG ZZ, PENG ZP, LIU XC, et al. Neutrophil extracellular traps induce tumor metastasis through dual effects on cancer and endothelial cells[J]. Oncoimmunology, 2022, 11(1): 2052418.
- [32] TEIJEIRA Á, GARASA S, GATO M, et al. CXCR1 and CXCR2 chemokine receptor agonists produced by tumors induce neutrophil extracellular traps that interfere with immune cytotoxicity[J]. Immunity, 2020, 52(5): 856–871.
- [33] ULLRICH M, RICHTER S, LIERS J, et al. Epigenetic drugs in somatostatin type 2 receptor radionuclide theranostics and radiation transcriptomics in mouse pheochromocytoma models[J]. Theranostics, 2023, 13(1): 278–294.
- [34] RINGEL AE, DRIJVERS JM, BAKER GJ, et al. Obesity shapes metabolism in the tumor microenvironment to suppress anti-tumor immunity[J]. Cell, 2020, 183(7): 1848–1866.
- [35] 赵喆, 白桦, 王志杰, 等. 肿瘤微环境与免疫治疗耐药的关系及应对[J]. 现代肿瘤学, 2020, 28(22): 3985–3989.

Discussion on the Scientific Connotation of Disease Mechanism of Stasis and Toxin Interaction of Liver Cancer based on Neutrophil Extracellular Traps

QIANG Rui¹, LI Shuang¹, LYU Wenliang², YANG Guowang³

1. Shunyi Hospital, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Beijing, 101300; 2. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences; 3. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University

ABSTRACT This article is to illustrate the connection between neutrophil extracellular traps (NETs) and stasis-toxin interactions during the development of liver cancer, and to provide ideas for the prevention and treatment of liver cancer. It is believed that the mechanism of tumor-related thrombosis formation caused by NETs is closely related to "stasis" in traditional Chinese medicine (TCM), and the continuous maintenance or enhancement of tumor microenvironment by NETs is closely related to "toxin" in TCM; the strong coagulation-promoting effect of NETs makes the local microenvironment, which can be regarded as the toxin caused by blood stasis; the changes of tumor microenvironment induced by NETs further induced platelet aggregation, which may present a state of stasis caused by toxin; the pathological changes of liver cancer caused by NETs can be regarded as the microscopic manifestation of the mechanism of stasis-toxin interaction of liver cancer.

Keywords liver cancer; stasis and toxin interaction; neutrophil extracellular traps; disease mechanism

(收稿日期: 2024-02-26; 修回日期: 2024-08-29)

[编辑: 焦 爽]