

中性粒细胞在脊髓损伤中作用的研究进展

Research progress on the roles of neutrophils in spinal cord injury

赵书杰, 郑子洋, 戴思名, 黄振飞, 周 炜, 武梦圆, 陈 建, 殷国勇

(南京医科大学第一附属医院骨科 江苏省功能重建与康复研究所 南京医科大学脊柱脊髓疾病研究中心 210029 南京市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2023.05.12

中图分类号: R318, R683.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2023)-05-0463-05

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是指各种因素导致的脊髓损害,临床表现为损伤节段以下感觉和运动功能障碍,具有极高的致残和致死率,严重影响患者的身心健康、家庭以及社会活动^[1]。我国 2018 年创伤性脊髓损伤(trumatic SCI, tSCI)发病率为 50.484 人次/100 万人,已高于欧洲地区和部分发展中国家平均水平^[2]。美国 2017 年国家脊髓损伤统计中心的数据显示,美国约有 30 万 SCI 患者,每位患者的终身医疗费用在(111~473)万美元之间^[3]。SCI 按照时间和病程进展可分为急性期、亚急性期和慢性期。在 SCI 急性期,由于出血、血脊髓屏障(blood spinal cord barrier, BSCB)的破坏和胶质细胞激活,大量免疫细胞迅速浸润并分泌细胞因子,脊髓组织表现为血管损伤、离子失衡、兴奋毒性、自由基产生、钙内流增加、脂质过氧化、炎症、水肿和坏死等一系列脊髓微环境失衡的特征^[4,5]。中性粒细胞是急性期最早进入损伤部位的循环免疫细胞,对 SCI 的发生发展起着至关重要的作用:一方面,在损伤部位释放各种毒性介质,杀死微生物、清除受损组织,同时介导其对周围细胞的二次伤害;另一方面,其部分代谢产物可降低炎症水平,对 SCI 的恢复起到保护作用^[6,7]。因此,充分了解中性粒细胞的特性及其在 SCI 中的作用不仅可以进一步完善 SCI 的病理生理机制,还可为临床治疗 SCI 提供新思路和新靶点。

1 中性粒细胞的来源、分化和清除

中性粒细胞来源于造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs),HSCs 在骨髓中逐渐分化为不具备增殖功能的多能祖细胞,随后又分化为粒细胞-单核细胞祖细胞(granulocyte monocyte progenitors, GMPs)^[8]。在集落刺激因子的作用下,GMPs 分化为成髓细胞。成髓细胞又经历早幼粒、中幼粒、晚幼粒以及杆状核粒细胞等阶段,最后成为成熟的多形核粒细胞,即中性粒细胞^[9]。中性粒细胞的寿命很

短,随着在组织间的迁移不断分化和成熟,发挥游走、趋化和吞噬等多种作用。研究^[10]表明,循环中衰老和死亡的中性粒细胞可能由肝脏、脾脏和骨髓中的巨噬细胞吞噬清除,但具体作用和生理机制有待进一步明确(图 1)。

2 SCI 后中性粒细胞的动员及机制

2.1 SCI 后中性粒细胞在损伤区域的时空分布

SCI 后,中性粒细胞不断迁移并穿过 BSCB,成为最早浸润至损伤区域的循环免疫细胞^[7]。Stirling 等^[11]通过荧光显微镜观察到,中性粒细胞在 SCI 后 15min 即开始在损伤区域的血管内皮细胞处聚集并进入损伤区域,该现象于 SCI 后 6~8h 最显著,并一直持续到损伤后 48h,与损伤区域周围血管中的中性粒细胞计数结果相一致。Beck 等^[12]通过组织流式细胞检测技术,对 SCI 后损伤区域的中性粒细胞进行计数,发现浸润的中性粒细胞在 SCI 后 1d 达峰,并在 2d 后迅速消退。Li 等^[13]通过单细胞测序分析 SCI 后多个不同时间点的脊髓组织,发现中性粒细胞在损伤区域的浸润于 1~3d 达峰并在 7d 消失。近期一项研究^[14]通过分析 22 例 SCI 患者的脊髓组织,发现 SCI 后中性粒细胞主要聚集在损伤中心,也可见于部分患者的损伤区域周围。同时,SCI 后 3d 中性粒细胞的浸润数量达到峰值,此后的 3 周内中性粒细胞被清除并不再出现在损伤区域(图 2)。

2.2 SCI 后中性粒细胞向损伤区域聚集的机制

中性粒细胞对趋化因子高度敏感^[7]。SCI 后,脊髓组织的固有细胞,如胶质细胞和微血管内皮细胞会首先感知到组织损伤并释放促炎性趋化因子,招募中性粒细胞至损伤区域,其中最常见的是白细胞介素(interleukin, IL)-1 α 、IL-1 β 、IL-8、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)、C-C 基序趋化因子配体(C-C motif chemokine ligand, CCL)3、C-X-C 基序趋化因子配体(C-X-C motif chemokine ligand, CXCL)1、CXCL2 和 CXCL5 等^[15]。星形胶质细胞和小胶质细胞于 SCI 后 1h 开始释放 IL-1 β ,至 12h 时 IL-1 β 浓度达到峰值,与损伤区域浸润的中性粒细胞数量达峰时间一致。在小鼠中敲除 IL-1 受体或使用 IL-1 受体拮抗剂,可明显减少 SCI 后中性粒细胞的浸润^[16,17]。I κ B 激酶 β (inhibitor of nuclear factor kappa-

第一作者简介:男(1990-),医学博士,主治医师,研究方向:脊柱脊髓损伤

电话:(025)83713190 E-mail:zhaoshujie@njmu.edu.cn

通讯作者:殷国勇 E-mail:guoyong_yin@sina.com; 陈建 E-mail:cbccj@sina.com

B kinase β , IKK- β) 是 IKK 复合物中介导核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 活化经典途径的关键亚基, 在小鼠髓系细胞中特异性地敲除 IKK- β 可以降低 CXCL1 的表达并减少中性粒细胞的浸润, 提示 NF- κ B 信号通路在中性粒细胞浸润过程中起重要作用^[18]。白三烯 B4 (leukotriene B4, LTB4) 是一类由膜磷脂通过花生四烯酸级联反应产生的脂质趋化因子, 通过细胞表面高亲和力特异性受体-白三烯 B4 受体 1 (leukotriene B4 receptor 1, BLT1) 发挥作用^[19]。Saiwai 等^[20]发现, BLT1 基因敲除小鼠 SCI 区域中性粒细胞的浸润受到显著抑制, 表明 LTB4 是调控 SCI 后中性粒细胞浸润的因子之一。此外, 作为补体激活产物 C3a 的受体, C3aR1 也调控 SCI 后中性粒细胞的浸润。C3aR1 基因敲除小鼠的 CXCL1 水平于 SCI 后 2h 升高, 并在损伤后保持高水平, 这表明 C3aR1 可能作为中性粒细胞趋化信号的拮抗分子, 抑制中性粒细胞的募集^[21]。

既往研究^[22]认为, 脾脏交感神经信号可以维持固有免疫系统的正常功能, 参与免疫细胞的募集和迁移, 调控免疫反应和血细胞生成, 脾脏内的免疫细胞可以迅速活化并且迁移到炎症或组织损伤区域。Monteiro 等^[23]研究发现, 在小鼠 SCI 后, 脾脏交感神经激活, 去甲肾上腺素水平升高, 这种变化和 SCI 后损伤区域浸润的中性粒细胞有关, 提示脾脏交感神经可能参与 SCI 后中性粒细胞在损伤区域的浸润过程。

外周血中性粒细胞在这些趋化因子、代谢产物和神经信号的调控下, 滚动并黏附在血管壁内皮表面, 随后穿过内皮壁和内皮基板浸润至损伤区域。

3 SCI 后中性粒细胞的作用

目前大部分研究认为, 中性粒细胞对 SCI 预后有着不利的影响。中性粒细胞脱颗粒 (degranulation) 产生的弹性蛋白酶、髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 等蛋白酶及其分泌的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 等都会损伤脊髓组织, 同时中性粒细胞参与纤维瘢痕的形成, 阻碍

轴突再生^[24]; 但也有研究^[15]表明, 浸润的中性粒细胞对 SCI 的恢复有着不可替代的作用。值得注意的是, 除自身作用外, 中性粒细胞与巨噬细胞、星形胶质细胞等的相互作用也共同影响 SCI 预后。因此, 中性粒细胞在 SCI 后的病理生理过程中扮演着重要而复杂的角色 (图 3)。

3.1 SCI 后中性粒细胞对脊髓组织的损伤作用

3.1.1 脱颗粒 中性粒细胞脱颗粒是指中性粒细胞在细胞外刺激作用下活化, 胞内颗粒移位后与质膜融合并将其内容物释放到胞外的过程^[25]。中性粒细胞的初级颗粒内含有丝氨酸蛋白酶, 尽管能有效杀伤细胞外病原体, 但也会对正常组织产生毒性作用^[26, 27]。

中性粒细胞弹性蛋白酶 (neutrophil elastase, NE) 可直接损伤周围组织和降解细胞外基质蛋白, 也可间接通过干扰正常的细胞内信息传递导致细胞损伤、功能紊乱和死亡, 并引起炎症反应^[28]。研究^[28]显示, 在 SCI 中促炎因子的作用下, NE 通过诱导血管内皮细胞凋亡和降解血管内皮细胞间连接蛋白, 破坏神经血管单元。在大鼠 SCI 后使用特异性的 NE 抑制剂西维来司钠 (sivelestat sodium) 治疗, 可以降低炎症因子和趋化因子的水平, 减少胶质瘢痕的形成, 上调血管生成素-1 的表达并促进血管的生成和稳定, 最终显著恢复后肢运动功能并缓解神经性疼痛。

MPO 是中性粒细胞嗜天青颗粒中的一种过氧化物酶, 根据中性粒细胞所处环境中离子种类的不同, 参与生成各种酸性物质杀灭病原菌, 同时引起炎症反应并介导局部组织损伤^[29, 30]。MPO 基因敲除小鼠 SCI 后, 损伤区域次氯酸水平和中性粒细胞的浸润数量显著降低, 损伤中心保留更多完整的髓鞘, IL-6、IL-1 β 和 TNF 等促炎因子产生减少, 运动功能恢复明显优于野生型小鼠^[31]。研究^[32]表明, 使用美托洛尔、重组人促红细胞生成素和橄榄苦苷等治疗 SCI 大鼠, 可通过降低大鼠体内 MPO 的活性, 缓解脊髓组织的炎症和继发性损伤, 改善神经功能。

组织蛋白酶 G (cathepsin G, CatG) 是由嗜天青颗粒释放的蛋白酶中的主要成分之一, 能激活无活性的基质金属蛋白酶-9 (matrix metallo proteinases-9, MMP-9), 激活的 MMP-9 破坏 BSCB, 促进炎症细胞向损伤区域浸润, 并进一步激活潜在的转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β), 损伤髓鞘, 促进胶质瘢痕的形成^[24, 33]。

总之, 中性粒细胞脱颗粒具有“双刃剑”的作用, 既能消灭入侵的病原体, 又会无差别地损伤周围组织, 加剧 SCI 后的继发性损伤, 严重影响预后。

3.1.2 中性粒细胞胞外诱捕网 (neutrophil extracellular traps, NETs) 中性粒细胞胞外小分子物质如细胞因子、DNA、RNA、组蛋白、晶体、自身抗体和免疫复合物等与 Toll 样受体 (toll-like receptors, TLRs)、Fc 受体 (Fc receptors, FcRs) 和补体受体 (complement receptors, CRs) 等细胞膜上受体结合后, 中性粒细胞会释放包含颗粒蛋白和染色质的细胞外网状结构, 这一网状结构就是 NETs。NETs 的内容物包括 NE、CatG、MPO、组蛋白、肌动蛋白、肌球蛋白和过氧化物酶体等, 释放的 NETs 最终被 DNA 酶 I 降

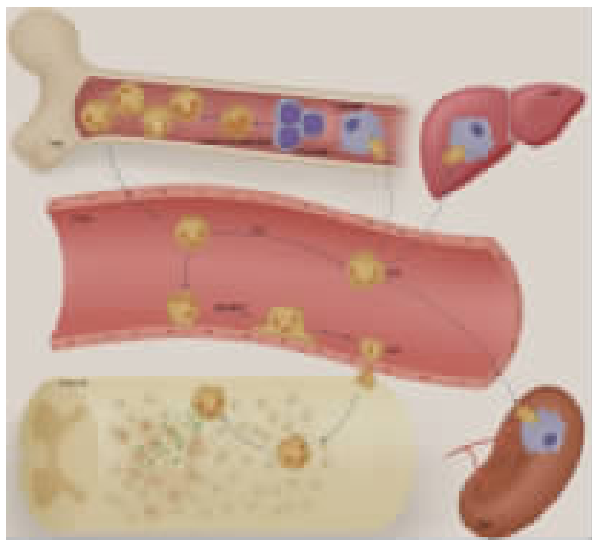


图 1 中性粒细胞的来源、分化和清除

解并被巨噬细胞清除。多项研究表明 NETs 是中性粒细胞杀灭细胞外病原体的机制之一^[34,35]。

大鼠 SCI 后,损伤区域浸润的中性粒细胞释放 NETs,促进神经炎症的进展和 BSCB 的破坏,加重脊髓水肿和神经元凋亡。使用 Cl-amidine 抑制 NETs 形成或使用 DNA 酶 I 降解已生成的 NETs,可以缓解继发性损伤,限制脊髓胶质瘢痕的生成并促进大鼠运动功能的恢复^[36]。目前 NETs 在 SCI 中的研究还较少,进一步明确 NETs 形成的分子机制和在 SCI 中的作用能为临床治疗 SCI 和其他中枢神经系统疾病提供新的靶点。

3.2 SCI 后中性粒细胞对脊髓组织的保护作用

Stirling 等^[11]使用 Ly6G/Gr-1 抗体耗竭小鼠体内的中性粒细胞,降低 SCI 后损伤区域中性粒细胞的浸润程度,发现 SCI 小鼠损伤区域面积增大,生长因子的释放水平明显降低,伤口愈合延迟,神经功能恢复受到显著影响,提示 SCI 后中性粒细胞的有利作用。但是,使用 Ly6G/Gr-1 抗体耗竭中性粒细胞的同时,也会耗竭 Ly6G-Ly6C+单核细胞和骨髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs),同时提高机体对 TNF 的应答水平,因此 Stirling 等提出的结论有待进一步研究^[21]。

分泌性白细胞蛋白酶抑制因子(secretory leukocyte protease inhibitor, SLPI)是一种丝氨酸蛋白酶抑制剂,通过形成蛋白酶-抗蛋白酶复合物保护组织免受损伤,在固有免疫系统中发挥抗炎作用^[37]。研究发现,SCI 小鼠损伤区域的部分中性粒细胞表达 SLPI,同时研究通过使用 SLPI 过表达转基因小鼠和经重组 SLPI 治疗的野生型小鼠,证明 SLPI 在调控炎症反应、缓解继发性损伤和改善 SCI 小鼠运动功能中的有利作用,这表明中性粒细胞会分泌与抗炎和组织修复相关的因子,发挥保护脊髓的作用^[38,39]。

多项证据表明,中性粒细胞和其他免疫细胞一样具有异质性。中性粒细胞的异质性由细胞的成熟度、激活状态和不同亚群(如低密度中性粒细胞、免疫调节中性粒细胞以及 CD177⁺的中性粒细胞)等决定^[40,41]。近年来有研究发现一种新的中性粒细胞亚群,该亚群为 CD14+Ly6Glo

的粒细胞,与未成熟中性粒细胞相似,能分泌神经生长因子(nerve growth factor, NGF)和胰岛素样生长因子 1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)。在小鼠 SCI 后,这群中性粒细胞能促进轴突再生并穿过损伤区域,展现出保护神经和促进再生的功能^[42]。单细胞测序技术的开展进一步揭示中性粒细胞异质性在 SCI 中的作用,有研究^[43]发现 SCI 后中性粒细胞可分为四个亚群,其中,急性损伤相关的中性粒细胞亚群在损伤后 3d 大量增加,发挥促进炎症、吞噬、胶质细胞活化、成纤维细胞增殖和轴突再生的作用;而未成熟中性粒细胞亚群则发挥与增殖、血管生成和组织再生相关的作用。中性粒细胞的异质性是近年来免疫学的研究热点之一,进一步明确 SCI 后中性粒细胞的异质性及相关功能可为精确调控 SCI 后炎症的发展提供依据。

3.3 SCI 后中性粒细胞与其他细胞的相互作用

3.3.1 巨噬细胞 SCI 后,神经元的损伤会产生大量髓鞘碎片(myelin debris),损伤区域持续存在的髓鞘碎片会抑制少突胶质前体细胞(oligodendrocyte progenitor cells, OPCs)的分化,影响轴突和髓鞘再生^[44]。Wang 等^[45]研究认为,损伤部位浸润的骨髓来源于巨噬细胞和小胶质细胞,是清除髓鞘碎片的主要细胞,而早期浸润的中性粒细胞主要参与巨噬细胞的募集,启动巨噬细胞对髓鞘碎片的清除。同时,吞噬髓鞘碎片的巨噬细胞降低对凋亡中性粒细胞的清除,不能被及时清除的中性粒细胞会发生坏死,释放 MPO 和 NE,加重继发性损伤^[45,46]。

3.3.2 星型胶质细胞 星形胶质细胞是构成脊髓神经胶质成分的主要细胞,可以维持 BSCB 的结构和功能,保持神经元细胞外环境稳定^[47]。有研究表明,在 SCI 早期,星型胶质细胞通过上调 MyD88/IL-1R 信号的表达,增加趋化因子 CXCL1 的释放,进而促进损伤区域中性粒细胞的浸润^[16]。Hooshmand 等^[48]研究发现,中性粒细胞可以通过分泌补体蛋白 C1q 和 C3a 促进人神经干细胞(human neural stem cells, hNSC)迁移并向星型胶质细胞分化,为 SCI 后固有免疫微环境的调控和基于细胞疗法修复 SCI 提供了一定的思路。

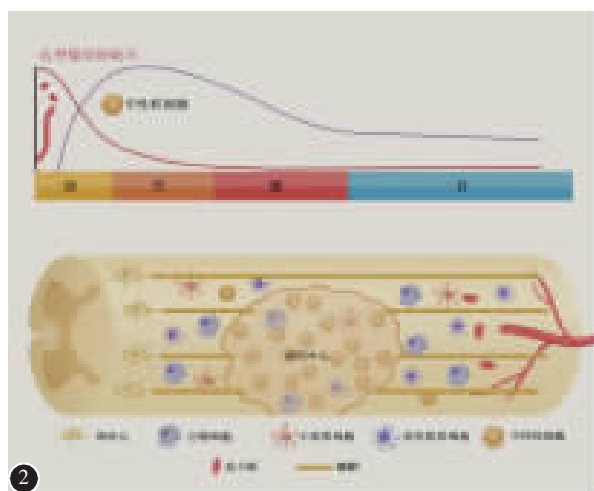


图2 中性粒细胞在损伤区域的时空分布

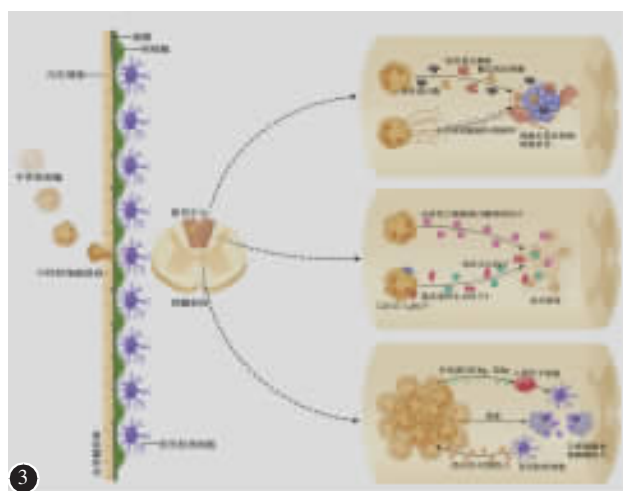


图3 中性粒细胞在SCI中的作用

细胞间的相互作用是 SCI 后病理生理的重要组成部分,不仅导致细胞自身生理学功能的改变,还影响炎症的发生发展和免疫微环境的平衡,中性粒细胞与其他细胞的相互作用及机制亟待进一步研究。

3.4 SCI 后中性粒细胞的其他作用

中性粒细胞可能参与吞噬髓鞘碎片。SCI 后,髓鞘分解产生的髓鞘碎片持续存在于损伤区域,不仅会导致严重的轴突和髓鞘再生障碍,也加剧 SCI 后的炎症反应^[49]。目前,大部分研究认为,浸润在损伤区域的骨髓来源的巨噬细胞和常驻小胶质细胞是清除髓鞘碎片的两大主要吞噬细胞^[50]。中性粒细胞作为吞噬细胞,能通过细胞膜上的 FcRs 和 CRs 高效地吞噬被免疫球蛋白 IgG 或 IgA 以及补体因子通过调理作用结合的抗原^[51]。有研究^[52]表明中性粒细胞在沃勒变性(Wallerian degeneration,WD)中参与吞噬髓鞘碎片,在 WD 小鼠模型中,耗竭中性粒细胞会导致严重的髓鞘碎片清除障碍。然而,SCI 后中性粒细胞是否直接参与吞噬髓鞘碎片尚不明确,其相应的分子机制以及其在 SCI 后的作用也有待进一步研究。

4 总结与展望

近年来,随着转基因小鼠的应用和研究技术的革新,人们对 SCI 后微环境中免疫细胞的认知较过去更为全面和深入。中性粒细胞作为 SCI 后最早浸润到损伤区域的固有免疫细胞,在 SCI 急性期发挥着重要的作用。目前,由于 SCI 后中性粒细胞存在异质性,且浸润的细胞数量和分泌的细胞因子存在动态变化,部分研究无法准确地揭示其在 SCI 后的具体作用,且存在相互矛盾的研究结果。此外,中性粒细胞也与其他细胞相互作用,共同影响 SCI 后组织的修复。因此,深入研究 SCI 后中性粒细胞的作用和病理生理机制,可为促进 SCI 后神经元再生和功能恢复提供新的思路和靶点。

5 参考文献

- Fan B, Wei Z, Feng S. Progression in translational research on spinal cord injury based on microenvironment imbalance[J]. Bone Res, 2022, 10(1): 35.
- 郝定均, 贺宝荣, 闫亮, 等. 2018 年中国创伤性脊髓损伤流行病学特点[J]. 中华创伤杂志, 2021, 37(7): 618-627.
- SCI facts and figures[J]. J Spinal Cord Med, 2017, 40(1): 126-127.
- Anjum A, Yazid MD, Fauzi Daud M, et al. Spinal cord injury: pathophysiology, multimolecular interactions, and underlying recovery mechanisms[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(20): 7533.
- 赵书杰, 陈建, 凡进, 等. 创伤性脊髓损伤后脊髓微环境失衡的研究进展[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2020, 30(10): 942-947.
- Badhiwala JH, Ahuja CS, Fehlings MG. Time is spine: a review of translational advances in spinal cord injury [J]. J Neurosurg Spine, 2018, 30(1): 1-18.
- David S, Kroner A, Greenhalgh AD, et al. Myeloid cell responses after spinal cord injury[J]. J Neuroimmunol, 2018, 321: 97-108.
- Navegantes KC, de Souza Gomes R, Pereira PAT, et al. Immune modulation of some autoimmune diseases: the critical role of macrophages and neutrophils in the innate and adaptive immunity[J]. J Transl Med, 2017, 15(1): 36.
- Rosales C. Neutrophil: a cell with many roles in inflammation or several cell types[J]. Front Physiol, 2018, 9: 113.
- Liew PX, Kubes P. The neutrophil's role during health and disease[J]. Physiol Rev, 2019, 99(2): 1223-1248.
- Stirling DP, Liu S, Kubes P, et al. Depletion of Ly6G/Gr-1 leukocytes after spinal cord injury in mice alters wound healing and worsens neurological outcome [J]. J Neurosci, 2009, 29(3): 753-764.
- Beck KD, Nguyen HX, Galvan MD, et al. Quantitative analysis of cellular inflammation after traumatic spinal cord injury: evidence for a multiphasic inflammatory response in the acute to chronic environment[J]. Brain, 2010, 133(Pt 2), 433-447.
- Li C, Wu Z, Zhou L, et al. Temporal and spatial cellular and molecular pathological alterations with single-cell resolution in the adult spinal cord after injury[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 65.
- Zrzavy T, Schwaiger C, Wimmer I, et al. Acute and non-resolving inflammation associate with oxidative injury after human spinal cord injury[J]. Brain, 2021, 144(1): 144-161.
- Zivkovic S, Ayazi M, Hammel G, et al. For better or for worse: a look into neutrophils in traumatic spinal cord injury [J]. Front Cell Neurosci, 2021, 15: 648076.
- Pineau I, Sun L, Bastien D, et al. Astrocytes initiate inflammation in the injured mouse spinal cord by promoting the entry of neutrophils and inflammatory monocytes in an IL-1 receptor/MyD88-dependent fashion [J]. Brain Behav Immun, 2010, 24(4): 540-553.
- Yates AG, Jogia T, Gillespie ER, et al. Acute IL-1RA treatment suppresses the peripheral and central inflammatory response to spinal cord injury[J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1): 15.
- Kang J, Jiang MH, Min HJ, et al. IKK- β -mediated myeloid cell activation exacerbates inflammation and inhibits recovery after spinal cord injury[J]. Eur J Immunol, 2011, 41(5): 1266-1277.
- Okuno T, Yokomizo T, Hori T, et al. Leukotriene B4 receptor and the function of its helix 8[J]. J Biol Chem, 2005, 280(37): 32049-34252.
- Saiwai H, Ohkawa Y, Yamada H, et al. The LTB4-BLT1 axis mediates neutrophil infiltration and secondary injury in experimental spinal cord injury[J]. Am J Pathol, 2010, 176(5): 2352-2366.
- Brennan FH, Jogia T, Gillespie ER, et al. Complement receptor C3aR1 controls neutrophil mobilization following spinal cord injury through physiological antagonism of CXCR2[J]. JCI Insight, 2019, 4(9): e98254.

22. Vasamsetti SB, Florentin J, Coppin E, et al. Sympathetic neuronal activation triggers myeloid progenitor proliferation and differentiation[J]. *Immunity*, 2018, 49(1): 93–106.
23. Monteiro S, Pinho AG, Macieira M, et al. Splenic sympathetic signaling contributes to acute neutrophil infiltration of the injured spinal cord[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 282.
24. Dolma S, Kumar H. Neutrophil, extracellular matrix components, and their interlinked action in promoting secondary pathogenesis after spinal cord injury[J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(9): 4652–4665.
25. Mollinedo F. Neutrophil degranulation, plasticity, and cancer metastasis[J]. *Trends Immunol*, 2019, 40(3): 228–242.
26. Teng TS, Ji AL, Ji XY, et al. Neutrophils and immunity: from bactericidal action to being conquered [J]. *J Immunol Res*, 2017, 2017: 9671604.
27. Kruger P, Saffarzadeh M, Weber AN, et al. Neutrophils: between host defence, immune modulation, and tissue injury[J]. *PLoS Pathog*, 2015, 11(3): e1004651.
28. Kumar H, Choi H, Jo MJ, et al. Neutrophil elastase inhibition effectively rescued angiopoietin-1 decrease and inhibits glial scar after spinal cord injury[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2018, 6(1): 73.
29. Davies MJ. Myeloperoxidase: mechanisms, reactions and inhibition as a therapeutic strategy in inflammatory diseases [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 218: 107685.
30. Rizo-Téllez SA, Sekheri M, Filep JG. Myeloperoxidase: regulation of neutrophil function and target for therapy [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(11): 2302.
31. Kubota K, Saiwai H, Kumamaru H, et al. Myeloperoxidase exacerbates secondary injury by generating highly reactive oxygen species and mediating neutrophil recruitment in experimental spinal cord injury [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2012, 37(16): 1363–1369.
32. Ahmed A, Patil AA, Agrawal DK. Immunobiology of spinal cord injuries and potential therapeutic approaches [J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 441(1–2): 181–189.
33. Mirzaie M, Karimi M, Fallah H, et al. Downregulation of matrix metalloproteinases 2 and 9 is involved in the protective effect of trehalose on spinal cord injury [J]. *Int J Mol Cell Med*, 2018, 7(1): 8–16.
34. Hidalgo A, Libby P, Soehnlein O, et al. Neutrophil extracellular traps: from physiology to pathology [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(13): 2737–2753.
35. Herre M, Cedervall J, Mackman N, et al. Neutrophil extracellular traps in the pathology of cancer and other inflammatory diseases[J]. *Physiol Rev*, 2023, 103(1): 277–312.
36. Feng Z, Min L, Liang L, et al. Neutrophil extracellular traps exacerbate secondary injury via promoting neuroinflammation and blood–spinal cord barrier disruption in spinal cord injury[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 698249.
37. Douglas TC, Hannila SS. Working from within: how secretory leukocyte protease inhibitor regulates the expression of pro-inflammatory genes[J]. *Biochem Cell Biol*, 2022, 100(1): 1–8.
38. Ghasemlou N, Bouhy D, Yang J, et al. Beneficial effects of secretory leukocyte protease inhibitor after spinal cord injury [J]. *Brain*, 2010, 133(Pt 1): 126–138.
39. Tang R, Botchway BOA, Meng Y, et al. The inhibition of inflammatory signaling pathway by secretory leukocyte protease inhibitor can improve spinal cord injury[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2020, 40(7): 1067–1073.
40. Grieshaber-Bouyer R, Nigrovic PA. Neutrophil heterogeneity as therapeutic opportunity in immune-mediated disease [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 346.
41. Ng LG, Ostuni R, Hidalgo A. Heterogeneity of neutrophils[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(4): 255–265.
42. Sas AR, Carbajal KS, Jerome AD, et al. A new neutrophil subset promotes CNS neuron survival and axon regeneration [J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(12): 1496–1505.
43. Wang J, Xu L, Lin W, et al. Single-cell transcriptome analysis reveals the immune heterogeneity and the repopulation of microglia by Hif1 α in mice after spinal cord injury[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5): 432.
44. Syed YA, Zhao C, Mahad D, et al. Antibody-mediated neutralization of myelin-associated EphrinB3 accelerates CNS remyelination[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(2): 281–298.
45. Wang X, Cao K, Sun X, et al. Macrophages in spinal cord injury: phenotypic and functional change from exposure to myelin debris[J]. *Glia*, 2015, 63(4): 635–651.
46. Smith ME. Phagocytosis of myelin in demyelinating disease: a review[J]. *Neurochem Res*, 1999, 24(2): 261–268.
47. Escartin C, Galea E, Lakatos A, et al. Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions [J]. *Nat Neurosci*, 2021, 24(3): 312–325.
48. Hooshmand MJ, Nguyen HX, Piltti KM, et al. Neutrophils induce astroglial differentiation and migration of human neural stem cells via C1q and C3a synthesis[J]. *J Immunol*, 2017, 199(3): 1069–1085.
49. Salvador AFM, Kipnis J. Immune response after central nervous system injury [J]. *Semin Immunol*, 2022, 59: 101629.
50. Van Broeckhoven J, Sommer D, Dooley D, et al. Macrophage phagocytosis after spinal cord injury: when friends become foes[J]. *Brain*, 2021, 144(10): 2933–2945.
51. Behrens LM, van Egmond M, van den Berg TK. Neutrophils as immune effector cells in antibody therapy in cancer [J]. *Immunol Rev*, 2023, 314(1): 280–301.
52. Lindborg JA, Mack M, Zigmund RE. Neutrophils are critical for myelin removal in a peripheral nerve injury model of Wallerian degeneration[J]. *J Neurosci*, 2017, 37(43): 10258–10277.

(收稿日期:2022-10-18 末次修回日期:2023-02-08)

(本文编辑 谭 啸)