



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358
CN 31-1794/R

肝移植术后外周血单核细胞活化率变化及影响因素分析

宫钰, 吴蕙, 朱捷, 王婷, 黄晓武

引用本文:

宫钰, 吴蕙, 朱捷, 等. 肝移植术后外周血单核细胞活化率变化及影响因素分析[J]. 中国临床医学, 2025, 32(1): 101-107.

GONG Y, WU H, ZHU J, et al. Analysis of changes and influencing factors of activation rate of peripheral blood monocytes after liver transplantation[J]. Chin J Clin Med, 2025, 32(1): 101-107.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20240833>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

术前中性粒细胞/淋巴细胞比值对肝细胞肝癌患者移植术后复发的影响

The influence of preoperative neutrophil/lymphocyte ratio on recurrence of patients with hepatocellular carcinoma patients after liver transplantation

中国临床医学. 2022, 29(6): 916-920 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20221599>

1例肝移植术后肝癌复发并发宫颈转移患者的护理

Nursing care of a case of a patient with recurrent liver cancer and cervical metastasis after liver transplantation

中国临床医学. 2021, 28(12月增刊): <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210196>

肝癌患者肝移植术前使用PD-1抑制剂对移植后排斥反应的影响

The effect of PD-1 inhibitor treatment before liver transplantation on posttransplant rejection in liver cancer patients

中国临床医学. 2020, 27(3): 444-447 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201005>

单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值对急性缺血性脑卒中预后的预测价值

Predictive value of monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio for prognosis of acute ischemic stroke

中国临床医学. 2021, 28(5): 776-781 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210196>

早期持续康复训练在重症监护病房肝移植术后患者中的应用效果

Effect of early continuous rehabilitation exercise on function in patients after liver transplantation in Liver Intensive Care Unit

中国临床医学. 2020, 27(1): 83-87 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20192112>

一线和二线免疫治疗对非小细胞肺癌患者外周血免疫抑制细胞的影响

Clinical efficacy of first-line and second-line immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer and their effects on peripheral immunosuppressive activity

中国临床医学. 2021, 28(3): 342-347 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210511>

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20240833

· 短篇论著 ·

肝移植术后外周血单核细胞活化率变化及影响因素分析



宫 钰¹, 吴 慧², 朱 捷², 王 婷¹, 黄晓武^{3*}

1. 复旦大学附属中山医院重症医学科, 上海 200032

2. 复旦大学附属中山医院检验科, 上海 200032

3. 复旦大学附属中山医院肝胆肿瘤与肝移植外科, 上海 200032

[摘要] **目的** 分析肝移植术后外周血单核细胞活化率对病情恢复的影响, 并初步探讨单核细胞活化率变化的影响因素。**方法** 选择2020年9月至2023年6月在复旦大学附属中山医院肝胆肿瘤与肝移植外科接受同种异体原位肝移植手术的患者139例。将外周血中CD14⁺HLA-DR⁺的单核细胞比例定义为单核细胞活化率, 计算术后第7天 (postoperative day 7, POD7) 和术后第1天 (postoperative day 1, POD1) 的单核细胞活化率差值 (Δ)。将患者分为 $\Delta > 0$ 组 ($n=73$) 和 $\Delta < 0$ 组 ($n=66$), 比较两组患者的血常规、肝肾功能、凝血指标、感染指标、ICU住院天数、总住院天数和90 d死亡率。采用流式细胞技术检测肝移植POD1和POD7外周血中单核细胞不同亚群 (Mo0、Mo1、Mo2和Mo3) 的比例变化和HLA-DR表达量。**结果** $\Delta < 0$ 组患者的ICU住院天数显著长于 $\Delta > 0$ 组患者 [18(12, 26) d vs 14(10, 20.5) d, $P=0.018$]。肝移植POD1时, $\Delta > 0$ 组患者Mo0的比例显著低于 $\Delta < 0$ 组患者 ($P<0.05$); POD7时, $\Delta > 0$ 组患者Mo0的比例显著低于 $\Delta < 0$ 组患者 ($P<0.001$), 而Mo1、Mo2和Mo3的比例显著高于 $\Delta < 0$ 组患者 ($P<0.001$)。与POD1相比, 肝移植患者POD7外周血Mo0的HLA-DR表达量明显下降 ($P<0.01$); 而Mo1、Mo2和Mo3的HLA-DR表达量差异无统计学意义。**结论** 外周血中单核细胞亚群Mo0 (CD14^{low}CD16⁺HLA-DR^{low}) 的比例增加可能是肝移植患者单核细胞活化率出现差异的影响因素, 单核细胞活化率差值或许可以作为评估肝移植患者免疫状态变化和术后恢复的临床新指标。

[关键词] 肝移植; 单核细胞; 免疫状态; 临床转归

[中图分类号] R 617 **[文献标志码]** A

Analysis of changes and influencing factors of activation rate of peripheral blood monocytes after liver transplantation

GONG Yu¹, WU Hui², ZHU Jie², WANG Ting¹, HUANG Xiaowu^{3*}

1. Department of Critical Care Medicine, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

2. Department of Clinical Laboratory, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

3. Department of Liver Surgery and Transplantation, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] **Objective** To analyze the effect of the activation rate of peripheral blood monocytes on the recovery of patients after liver transplantation and to initially explore the possible influencing factors for differences in monocyte activation rates. **Methods** A total of 139 patients who underwent orthotopic liver transplantation from September 2020 to June 2023 at Department of Liver Surgery and Transplantation of Zhongshan Hospital, Fudan University were selected. The proportion of CD14⁺HLA-DR⁺ monocytes in peripheral blood was defined as the monocyte activation rate. The difference in monocyte activation rates between postoperative day 7 (POD7) and postoperative day 1 (POD1) was calculated as Δ , and patients were divided into $\Delta > 0$ group ($n=73$) and $\Delta < 0$ group ($n=66$). The two groups were compared in terms of complete blood count, liver and kidney function, coagulation indicators, infection indicators, ICU length of stay, total length of hospitalization, and 90-day mortality. Changes in the proportions of different monocytes subsets (Mo0, Mo1, Mo2, and Mo3) and HLA-DR expression in peripheral blood on POD1 and POD7 were detected using flow cytometry. **Results** The ICU length of stay in the $\Delta < 0$ group was significantly longer than that in the $\Delta > 0$ group [18[12, 26] days vs 14[10, 20.5] days, $P=0.018$]. On POD1, the proportion of Mo0 in the $\Delta > 0$ group was significantly lower than that in the $\Delta < 0$ group ($P<0.05$); on POD7, the proportion of Mo0 in the $\Delta > 0$ group was significantly

[收稿日期] 2024-07-31 **[接受日期]** 2025-01-20

[基金项目] 复旦大学附属中山医院基金 (2021ZSQN73). Supported by Fund of Zhongshan Hospital, Fudan University (2021ZSQN73).

[作者简介] 宫 钰, 博士生, 主治医师. E-mail: gong.yu@zs-hospital.sh.cn

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: huang.xiaowu@zs-hospital.sh.cn

lower than that in the $\Delta < 0$ group ($P < 0.001$), while the proportions of Mo1, Mo2, and Mo3 were significantly higher than those in the $\Delta < 0$ group ($P < 0.001$). Compared to POD1, the HLA-DR expression level of Mo0 in peripheral blood of patients with liver transplantation significantly decreased on POD7 ($P < 0.01$), while there was no significant difference in HLA-DR expression levels of Mo1, Mo2, and Mo3. **Conclusions** Increased proportion of Mo0 ($CD14^{low}CD16^{-}HLA-DR^{low}$) among peripheral blood monocyte subsets may be one of the influencing factors for the differences in monocyte activation rates in patients with liver transplantation. The difference in monocyte activation rate can serve as a new clinical indicator for assessing changes in the immune status and postoperative recovery of patients with liver transplantation.

[Key Words] liver transplantation; monocyte; immune status; clinical prognosis

同种异体原位肝移植手术是终末期肝病患者的有效治疗手段,但肝移植术后移植物的功能恢复受到患者免疫状态的影响。作为固有免疫系统的重要组成部分之一,单核细胞在免疫重塑过程中扮演着重要角色^[1]。单核细胞占外周血白细胞的5%~10%,是一种具有异质性的混合细胞群^[2]。根据表面标志物CD14和CD16的表达情况,可以将单核细胞分为3个亚群:经典型Mo1($CD14^{+}CD16^{-}HLA-DR^{+}$, 85%~90%)、中间型Mo2($CD14^{+}CD16^{+}HLA-DR^{high}$, 5%~10%)以及非经典型Mo3($CD14^{+}CD16^{high}HLA-DR^{+}$, 5%~10%);其中,Mo2和Mo3被视为更加成熟的单核细胞亚群。每个单核细胞亚群通过表达不同的免疫功能分子,在免疫微环境中发挥其特有的免疫作用,并与其他免疫细胞发生交互作用^[1,3-7]。目前,关于不同单核细胞亚群的分子标志物定义及其免疫功能分子在不同研究中的描述尚未达成一致,但MHC II类分子HLA-DR作为单核细胞表面公认的具有抗原递呈功能的分子,其表达水平被认为是评估免疫抑制状态变化的一个重要指标^[8-10]。研究显示,在严重感染^[11]、肝衰竭^[12]、原发性肝癌^[13]、体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)和体外膜肺氧合(extra-corporeal membrane oxygenation, ECMO)^[3]患者的外周血中出现了一种形态更为幼稚,且具有免疫抑制功能的单核细胞亚群Mo0($CD14^{low}CD16^{-}HLA-DR^{low}$),Mo0持续存在且无法分化为其他单核亚群是患者病情恶化的信号之一。

单核细胞亚群与免疫功能的相关研究显示,IgA肾病患者外周血非经典单核细胞的比例增加可反映患者疾病过程中免疫状态的变化^[14];肾移植术后 $CD16^{high}HLA-DR^{+}$ 单核细胞比例增加与免

疫反应激活相关^[15-16];而肺移植患者^[17-18]的单核细胞通过表达CCR2、CXCR3和CXCL2等趋化分子趋化中性粒细胞进而导致移植物损伤。目前,同种异体肝移植患者术后外周血中单核细胞免疫功能变化趋势的相关研究仍较少^[19]。基于此,本研究探讨肝移植患者术后单核细胞活化率变化及其对患者病情恢复的影响,旨在为肝移植患者术后的免疫状态评估和预后转归寻找更加简便和易获取的临床新指标。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性纳入2020年9月至2023年6月在复旦大学附属中山医院肝胆肿瘤与肝移植外科接受同种异体原位肝移植手术的患者139例。纳入标准:(1)年龄18~75岁;(2)肝脏供体来源为心脏死亡后器官捐献(donor after cardiac death, DCD);(3)接受首次或第2次肝移植手术。排除标准:(1)活体肝移植患者;(2)肝移植手术后24 h内死亡的患者;(3)数据缺失患者。所有供肝由中国人体器官分配与共享计算机系统分配获得。

1.2 细胞流式技术检测外周血单核细胞活化率 分别于术后第1天(postoperative day 1, POD1)和术后第7天(postoperative day 7, POD7)取患者全血200 μ L,按1:10的比例加入1 $\times$ 红细胞裂解液,振荡后静置10 min。室温离心后弃上清液,加入1 $\times$ 磷酸盐缓冲液,振荡后室温离心,弃上清液。加入抗体CD14 FITC和HLA-DR PerCP,4 $^{\circ}$ C避光条件下孵育20 min,加入漂洗缓冲液振荡,室温离心后弃上清液,弹起细胞沉淀,加入适量1 $\times$ 磷酸盐缓冲液,使用流式细胞仪检测单核细胞亚群和HLA-DR的表达量。单核

细胞活化率为外周血中 CD14⁺HLA-DR⁺的比例，由 FlowJo 软件导出。单核细胞活化率的差值 (Δ) = CD14⁺HLA-DR⁺单核细胞比例 (POD7) — CD14⁺HLA-DR⁺单核细胞比例 (POD1)。

1.3 观察指标和分组 收集患者基线资料，包括年龄、性别、终末期肝病模型 (model for end-stage liver disease, MELD) 评分、肝移植病因等。根据 Δ 将患者分为 $\Delta > 0$ 组 ($n = 73$) 和 $\Delta < 0$ 组 ($n = 66$)，比较两组患者的血常规、肝肾功能、凝血指标、感染指标、手术指标、ICU 住院天数、总住院天数、90 d 死亡率，以及 POD1、POD7 单核细胞亚群比例和 HLA-DR 的表达量变化。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 t 检验，非正态分布的计量资料以 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示，采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以 $n (%)$ 表示，采用 χ^2 检验。检验水准 (α) 为 0.05。

2 结果

2.1 肝移植患者的临床资料 共纳入 139 例肝移植患者，结果 (表 1) 显示：患者年龄 55 (49, 63) 岁，男性 107 例 (77.0%)，术前 MELD 评分 13 (9, 19) 分。肝移植病因包括原发性肝癌 68 例 (48.9%)、原发性胆管癌 6 例 (4.3%)、肝炎后肝硬化失代偿期 34 例 (24.5%)、自身免疫性肝病 8 例 (5.8%)、酒精性肝硬化 7 例 (5%)、血吸虫肝硬化 1 例 (0.7%)、多囊肝 2 例 (1.4%)、急性或慢加急性肝衰竭 10 例 (7.2%)、肝移植术后移植物功能衰竭 2 例 (1.4%) 以及先天性胆管扩张 1 例 (0.7%)。其中，9 例 (6.5%) 肝移植患者在手术后 90 d 内死亡。

2.2 两组肝移植患者的围术期指标比较 结果 (表 2) 显示： $\Delta < 0$ 组患者的术前白细胞计数 (white blood cell, WBC)、血小板计数 (platelet, PLT)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 显著低于 $\Delta > 0$ 组患者 ($P < 0.05$)，凝血酶原时间 (prothrombin time, PT) 显著高于 $\Delta > 0$ 组 ($P < 0.05$)。术中参数在

两组间的差异无统计学意义。 $\Delta < 0$ 组患者的 ICU 住院天数显著长于 $\Delta > 0$ 组患者 ($P = 0.018$)，两组患者的住院总天数、传统的病原体培养阳性率、90 d 死亡率差异均无统计学意义。

表 1 肝移植患者的临床资料
Table 1 Clinical data of patients with liver transplantation

N=139	
Characteristic	Result
Male $n (%)$	107(77.0)
Age/year	55(49, 63)
MELD score	13(9, 19)
Etiology $n (%)$	
Hepatocellular carcinoma	68(48.9)
Primary bile duct cancer	6(4.3)
Hepatitis cirrhosis in decompensated phase	34(24.5)
Autoimmune liver disease	8(5.8)
Alcoholic cirrhosis	7(5.0)
Schistosomal cirrhosis	1(0.7)
Polycystic liver disease	2(1.4)
Acute/chronic acute liver failure	10(7.2)
Post-transplant graft failure	2(1.4)
Congenital bile duct dilation	1(0.7)
90-day mortality $n (%)$	9(6.5)

MELD: model for end-stage liver disease.

2.3 两组肝移植患者 POD1 和 POD7 的单核细胞亚群比例变化 结果 (表 3) 显示：POD1 时，两组肝移植患者外周血单核细胞亚群以 Mo1 和 HLA-DR 低表达的 Mo0 为主， $\Delta < 0$ 组患者 Mo0 的比例显著高于 $\Delta > 0$ 组患者 ($P = 0.005$)，而 Mo1、Mo2 和 Mo3 在两组间的比例差异无统计意义。POD7 时， $\Delta > 0$ 组患者 Mo0 的比例显著低于 $\Delta < 0$ 组患者 ($P < 0.001$)，而 Mo1、Mo2 和 Mo3 的比例显著高于 $\Delta < 0$ 组患者 ($P < 0.001$)。

2.4 两组单核细胞亚群比例流式图和 HLA-DR 表达量变化 两组单核细胞亚群比例的流式散点示意图 (图 1A) 显示： $\Delta > 0$ 组患者在 POD1 和 POD7 时 Mo0 的比例分别为 23.3% 和 5.83%，而 $\Delta < 0$ 组患者在 POD1 和 POD7 时 Mo0 的比例分别为 30.2% 和 27.1%，提示肝移植术后患者外周血中 Mo0 的比例出现一过性增加的现象，

Δ>0 组患者 POD7 时 Mo0 的比例显著下降。单核细胞亚群 HLA-DR 表达量（图 1B）显示：与 POD1 相比，POD7 时肝移植患者外周血中 Mo0 的 HLA-DR 表达量明显下降（ $P<0.01$ ）；而 Mo1、Mo2 和 Mo3 的 HLA-DR 表达量差异无统计学意义。

表 2 Δ<0 组和 Δ>0 组肝移植患者的围术期指标比较

Table 2 Comparison of perioperative indicators between Δ<0 and Δ>0 groups of patients with liver transplantation

Index	Δ<0 (n=66)	Δ>0 (n=73)	P
Preoperative			
Age/year	55.5(48.75, 64.25)	55(48.5, 60.5)	0.642
Male n(%)	51(77.3)	56(76.7)	0.938
WBC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	4.83 $\pm$ 2.66	5.48 $\pm$ 3.84	0.014
PLT/($\times 10^{12} \cdot L^{-1}$)	80.4 $\pm$ 60.9	113.0 $\pm$ 83.2	0.016
TB/($\mu mol \cdot L^{-1}$)	112.0 $\pm$ 150.5	129.4 $\pm$ 178.6	0.726
ALB/($g \cdot L^{-1}$)	38.4 $\pm$ 6.7	39.3 $\pm$ 6.6	0.475
ALT/($U \cdot L^{-1}$)	39.2 $\pm$ 27.4	52.8 $\pm$ 38.7	0.013
PT/s	17.0 $\pm$ 4.8	16.0 $\pm$ 5.0	0.039
PCT/($ng \cdot mL^{-1}$)	0.24 $\pm$ 0.40	0.55 $\pm$ 1.57	0.221
Cr/($\mu mol \cdot L^{-1}$)	76.9 $\pm$ 57.2	76.2 $\pm$ 46.8	0.665
MELD score	13(11,19.3)	13(8.5,19)	0.529
Intraoperative			
Operation time/min	332 $\pm$ 108	319 $\pm$ 73	0.605
Intraoperative blood loss/mL	1 693 $\pm$ 1 727	1 504 $\pm$ 1 401	0.508
RBC transfusion/mL	849 $\pm$ 662	1 038 $\pm$ 939	0.374
Plasma transfusion/mL	575 $\pm$ 442	609 $\pm$ 594	0.918
PLT transfusion/mL	146 $\pm$ 160	138 $\pm$ 174	0.643
Cold ischemia time/min	560 $\pm$ 142	574 $\pm$ 132	0.901
Anhepatic phase/min	46 $\pm$ 8	45 $\pm$ 8	0.187
Warm ischemia time/min	41 $\pm$ 9	40 $\pm$ 7	0.501
Postoperative			
ICU stay/d	18(12, 26)	14(10, 20.5)	0.018
Total hospital stay/d	25(20, 38.5)	27(20, 38.5)	0.802
Pathogen culture positive ^a n(%)	31(47.0)	25(34.2)	0.127
90-day mortality n(%)	5(7.6)	4(5.5)	0.734

^aThe definition of pathogen culture positivity rate is when a single patient has a positive pathogen result in one sample submitted for testing. Δ: difference in monocyte activation rate; WBC: white blood cell; PLT: platelet; TB: total bilirubin; ALB: albumin; ALT: alanine aminotransferase; PT: prothrombin time; PCT: procalcitonin; MELD: model for end-stage liver disease; RBC: red blood cell; ICU: intensive care unit.

表 3 Δ<0 组和 Δ>0 组肝移植患者的单核细胞亚群在 POD1 和 POD7 的变化

Table 3 Changes in monocyte subsets on POD1 and POD7 in Δ<0 and Δ>0 groups of patients with liver transplantation

						%
Monocyte subsets	POD1			POD7		
	$\Delta < 0$	$\Delta > 0$	P	$\Delta < 0$	$\Delta > 0$	P
	($n=66$)	($n=73$)		($n=66$)	($n=73$)	
Mo0	23.4±5.3	21.2±4.0	0.005	27.5±5.7	5.7±2.2	<0.001
Mo1	59.8±6.8	60.8±5.4	0.141	54.1±5.8	65.7±4.0	<0.001
Mo2	10.8±3.2	11.3±2.5	0.224	8.8±1.8	12.0±1.8	<0.001
Mo3	0.66±0.40	0.72±0.36	0.193	0.66±0.43	1.60±0.39	<0.001

Δ: difference in monocyte activation rate; POD1: postoperative day 1; POD7: postoperative day 7.

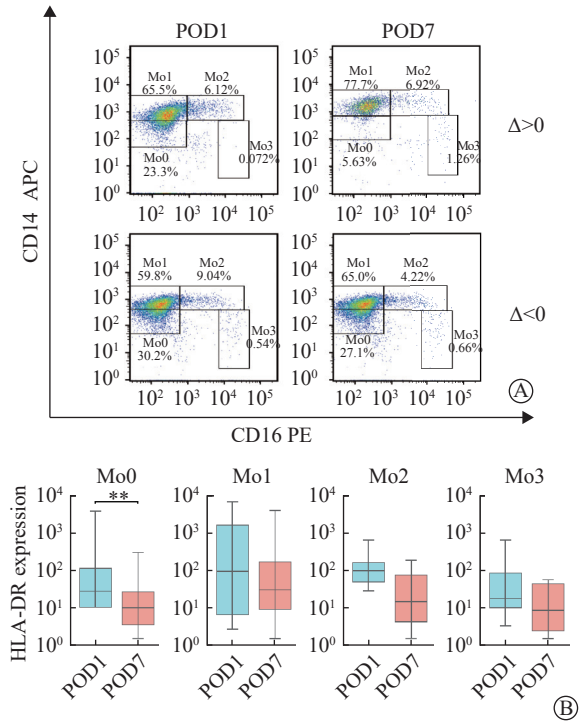


图1 $\Delta > 0$ 组和 $\Delta < 0$ 组单核细胞亚群比例和 HLA-DR 表达量

Figure 1 Proportions of monocyte subsets and HLA-DR expression in $\Delta > 0$ and $\Delta < 0$ groups

A: Proportions of monocyte subsets in typical cases of $\Delta > 0$ and $\Delta < 0$ groups tested by flow cytometry. B: HLA-DR expression of monocyte subsets on POD1 and POD7. Δ : difference in monocyte activation rate; POD1: postoperative day 1; POD7: postoperative day 7. ** $P < 0.01$.

3 讨论

不同疾病以及免疫状态下外周血单核细胞亚群和免疫功能的异质性已被广泛认同^[1,20]；且 HLA-DR 表达量的增加是单核细胞活化的特征之一^[2]。在临床预后较差的肝衰竭和严重免疫抑制的患者中，外周血单核细胞表面 HLA-DR 的表达量呈持续下降趋势^[6,8,21]，这一现象被认为是评估患者外周免疫麻痹的特征之一。正常人外周血中 $CD14^+$ 单核细胞活化率的正常参考值为 90%~100%。本研究结果显示，肝移植患者术后外周血中出现了一群新生的单核细胞亚群 Mo0 ($CD14^{low}CD16^{-}HLA-DR^{low}$)，且 POD7 时 HLA-DR 在 Mo0 的表达量明显下降，而在 Mo1、Mo2 的表达量无明显差异。此外，Mo0 的比例随

着患者病情变化出现了不同的趋势，在 $\Delta > 0$ 组患者外周血中，Mo0 的比例显著减少，同时另外 3 个单核细胞亚群 (Mo1、Mo2 和 Mo3) 的比例呈增加趋势，由此推测 Mo0 的比例变化是影响 $CD14^+$ 单核细胞表面 HLA-DR 阳性表达量的因素之一，肝移植患者外周血 $CD14^+$ 单核细胞活化率可能与其术后的免疫状态及病情转归有一定相关性，这符合既往研究^[6,12,22-24] 提出的单核细胞亚群的变化与机体免疫状态以及疾病转归相关的观点。

研究显示，术前单核细胞数量、淋巴细胞与单核细胞比值 (lymphocyte to monocyte ratio, LMR)、 $CD16^+$ 单核细胞亚群比例^[25] 与肝移植术后慢性移植物抗宿主病 (chronic graft-versus-host disease, cGVHD)^[26]、丙型肝炎病毒复发和排斥反应^[27] 以及肿瘤复发^[28] 存在相关性。本研究选择肝移植术后 POD7 和 POD1 的 $CD14^+$ 单核细胞活化率差值 (Δ) 作为评估患者术后免疫状态变化的临床指标，该指标具有简便、易获取和便于动态监测等优势。结果显示， $\Delta > 0$ 组患者在 ICU 的住院天数显著短于 $\Delta < 0$ 组，提示该组患者的病情恢复更快。虽然两组患者术前的部分实验室指标 (WBC、PLT、ALT 和 PT) 存在差异，但术前 MELD 评分，术中冷缺血时间、温缺血时间、输血量等指标在两组间的差异无统计学意义，提示可以考虑将单核细胞活化率差值作为评估肝移植患者术后免疫状态和早期恢复的新指标。

另外，与既往研究^[3,21] 结论相似，本研究验证了接受肝移植患者术后外周血中存在单核细胞新亚群 Mo0，并证明 HLA-DR 在 Mo0、Mo1、Mo2 和 Mo3 的表达量差异。其中，Mo0 表面 HLA-DR 的表达量较低，而在 Mo1 和 Mo2 表面的表达量较高。在 POD7 时， $\Delta < 0$ 组患者 Mo0 的比例显著高于 $\Delta > 0$ 组患者。因此，肝移植患者术后外周血中单核细胞亚群比例的特征性变化，即 HLA-DR 低表达的 Mo0 的比例持续增加，可能是单核细胞活化率下降、患者预后差的影响因素。

本研究存在一定的局限性：(1) 为单中心的回顾性研究，样本量有限，结论可能存在一定偏倚。未来需要进行多中心大样本量的研究，以验

证本研究的结论。(2)肝移植患者术后病情变化大、预后不一,本研究仅选择 POD7 和 POD1 两个时间点来计算外周血单核细胞活化率,未能充分反映术后单核细胞的变化规律。未来可适当增加检测时间点,并重复评估不同病情阶段的单核细胞活化率差值,以便更为准确和全面地反映肝移植患者术后临床转归趋势和免疫状态的变化。

综上所述,单核细胞活化率差值或可作为评估肝移植患者免疫状态变化和病情变化的指标,肝移植术后外周血新出现的幼稚单核细胞亚群 Mo0 的比例变化可能是单核细胞活化率出现差异的影响因素。

伦理声明 本研究严格遵循《赫尔辛基宣言》,获得复旦大学附属中山医院伦理委员会的审批(B2023-343)。所有患者均签署知情同意书。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献 宫钰:研究设计、质谱流式实验的数据分析、文章撰写和统计分析;吴蕙、朱捷:流式细胞实验和数据收集;王婷、黄晓武:研究指导工作、论文审核。

参考文献

- [1] GUILLIAMS M, MILDNER A, YONA S. Developmental and functional heterogeneity of monocytes[J]. *Immunity*, 2018, 49(4): 595-613.
- [2] THOMAS G D, HAMERS A A J, NAKAO C, et al. Human blood monocyte subsets: a new gating strategy defined using cell surface markers identified by mass cytometry[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(8): 1548-1558.
- [3] XING Z C, HAN J Y, HAO X, et al. Immature monocytes contribute to cardiopulmonary bypass-induced acute lung injury by generating inflammatory descendants[J]. *Thorax*, 2017, 72(3): 245-255.
- [4] NARASIMHAN P B, MARCOVECCHIO P, HAMERS A A J, et al. Nonclassical monocytes in health and disease[J]. *Annu Rev Immunol*, 2019, 37: 439-456.
- [5] KUNZMANN L K, SCHOKNECHT T, POCH T, et al. Monocytes as potential mediators of pathogen-induced T-helper 17 differentiation in patients with primary sclerosing cholangitis (PSC)[J]. *Hepatology*, 2020, 72(4): 1310-1326.
- [6] MOHAMEDALY S, ALKHANI A, NIJAGAL A. The relative abundance of monocyte subsets determines susceptibility to perinatal hepatic inflammation[J]. *J Clin Cell Immunol*, 2020, 11(6): 602.
- [7] CAO Y, FAN Y, LI F Y, et al. Phenotypic and functional alterations of monocyte subsets with aging[J]. *Immun Ageing*, 2022, 19(1): 63.
- [8] ANTONIADES C G, BERRY P A, WENDON J A, et al. The importance of immune dysfunction in determining outcome in acute liver failure[J]. *J Hepatol*, 2008, 49(5): 845-861.
- [9] JAKUBZICK C V, RANDOLPH G J, HENSON P M. Monocyte differentiation and antigen-presenting functions[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(6): 349-362.
- [10] GUILLÉN-GÓMEZ E, GUIRADO L, BELMONTE X, et al. Monocyte implication in renal allograft dysfunction[J]. *Clin Exp Immunol*, 2014, 175(2): 323-331.
- [11] SFEIR T, SAHA D C, ASTIZ M, et al. Role of interleukin-10 in monocyte hyporesponsiveness associated with septic shock[J]. *Crit Care Med*, 2001, 29(1): 129-133.
- [12] YADAV P, TREHANPATI N, MAIWALL R, et al. Soluble factors and suppressive monocytes can predict early development of sepsis in acute-on-chronic liver failure[J]. *Hepatology*, 2022, 6(8): 2105-2120.
- [13] LIU L Z, ZHANG Z, ZHENG B H, et al. CCL15 recruits suppressive monocytes to facilitate immune escape and disease progression in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2019, 69(1): 143-159.
- [14] SENDIC S, MANSOURI L, LUNDBERG S, et al. B cell and monocyte phenotyping: a quick asset to investigate the immune status in patients with IgA nephropathy[J]. *PLoS One*, 2021, 16(3): e0248056.
- [15] VEREYKEN E J F, KRAAIJ M D, BAAN C C, et al. A shift towards pro-inflammatory CD16⁺ monocyte subsets with preserved cytokine production potential after kidney transplantation[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e70152.
- [16] SEKERKOVA A, KREPSOVA E, BRABCOVA E, et al. CD14⁺CD16⁺ and CD14⁺CD163⁺ monocyte subpopulations in kidney allograft transplantation[J]. *BMC Immunol*, 2014, 15: 4.
- [17] ZHENG Z K, CHIU S, AKBARPOUR M, et al. Donor pulmonary intravascular nonclassical monocytes recruit recipient neutrophils and mediate primary lung allograft dysfunction[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(394): 1-12.

- eaal4508.
- [18] GELMAN A E, OKAZAKI M, SUGIMOTO S, et al. CCR2 regulates monocyte recruitment as well as CD4 T1 allorecognition after lung transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2010, 10(5): 1189-1199.
- [19] REN Q Q, FU S J, ZHAO Q, et al. Prognostic value of preoperative peripheral monocyte count in patients with hepatocellular carcinoma after liver transplantation[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(7): 8973-8978.
- [20] WONG K L, TAI J J, WONG W C, et al. Gene expression profiling reveals the defining features of the classical, intermediate, and nonclassical human monocyte subsets[J]. *Blood*, 2011, 118(5): e16-e31.
- [21] 宫 钰, 沈黎蔚, 王介非, 等. 乙型肝炎慢加急性肝功能衰竭患者免疫功能抑制与疾病严重程度的研究[J]. 中华消化杂志, 2011, 31(1): 11-16.
- GONG Y, SHEN L W, WANG J F, et al. The study on the immune suppression with severity of HBV-related acute-on-chronic liver failure patients[J]. *Chin J Dig*, 2011, 31(1): 11-16.
- [22] SIRGI Y, STANOJEVIC M, AHN J, et al. COVID-19 disease in pediatric solid organ transplantation from alpha to Omicron: a high monocyte count in the preceding three months portends a risk for severe disease[J]. *Viruses*, 2023, 15(7): 1559.
- [23] MYSORE K R, KANNANGANAT S, SCHRAW J M, et al. Innate immune cell dysfunction and systemic inflammation in children with chronic liver diseases undergoing transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2023, 23(1): 26-36.
- [24] PILLING D, GALVIS-CARVAJAL E, KARHADKAR T R, et al. Monocyte differentiation and macrophage priming are regulated differentially by pentraxins and their ligands[J]. *BMC Immunol*, 2017, 18(1): 30.
- [25] DENG J F, ZHOU B, LIN B Y, et al. Prediction of CD16⁺ monocyte in acute rejection after liver transplantation[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2018, 48(3): 328-332.
- [26] BABIĆ A, KURIĆ L, KEREP A Z, et al. B regulatory cells and monocyte subpopulations in patients with chronic graft-vs-host disease[J]. *Croat Med J*, 2021, 62(2): 154-164.
- [27] GOMAA A I, EHSAN N A, ELREFAEI A A, et al. The role of monocyte/macrophage and CXCR3 in differentiation between recurrent hepatitis C and acute cellular rejection postliver transplantation[J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 2726939.
- [28] MANO Y, YOSHIZUMI T, YUGAWA K, et al. Lymphocyte-to-monocyte ratio is a predictor of survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Transpl*, 2018, 24(11): 1603-1611.
- [本文编辑] 殷 悦

引用本文

宫 钰, 吴 蕙, 朱 捷, 等. 肝移植术后外周血单核细胞活化率变化及影响因素分析[J]. 中国临床医学, 2025, 32(1): 101-107.

GONG Y, WU H, ZHU J, et al. Analysis of changes and influencing factors of activation rate of peripheral blood monocytes after liver transplantation[J]. *Chin J Clin Med*, 2025, 32(1): 101-107. DOI: [10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20240833](https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20240833)