



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.12.013
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2021.12.013
Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(12):1485-1494.

· 文献综述 ·

中性粒细胞胞外诱捕网对组织器官损害的研究进展

余武汉, 陈浪, 李腾飞, 肖国辉, 张有成

(兰州大学第二医院 普通外科, 甘肃 兰州 730000)

摘要

中性粒细胞胞外诱捕网 (NETs) 是中性粒细胞在细菌、真菌, 病毒和寄生虫等刺激下释放到细胞外并由 DNA、组蛋白、颗粒蛋白和胞浆蛋白等组成的网状纤维结构。根据刺激物的不同, NETs 的形成方式主要有两大类: 非烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶依赖性途径和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶依赖性途径。NETs 具有抗炎和促炎双重作用, 一方面它能够捕获、固定并杀死入侵病原体, 从而发挥抗微生物作用, 这有利于炎症消退, 这是中性粒细胞发挥宿主防御的一种特殊方式; 另一方面, 当 NETs 生成过多或清除不足时, 不仅可以直接造成组织损伤, 还可募集其他促炎细胞或蛋白质, 引起炎症因子的释放并进一步扩大炎症反应, 参与多种疾病的病理损伤。因此, 笔者通过综述 NETs 与肺部疾病、肝脏疾病、肠道疾病和肿瘤等疾病的关系, 揭示它的异常形成与清除障碍在组织器官损伤中的作用, 以期为临床部分疾病的发生机制做出解释, 亦为探讨药物干预 NETs 相关机制及靶向治疗提供重要的方向指导和理论基础。

关键词

胞外诱捕网; 损伤; 肿瘤; 综述
中图分类号: R363

Research progress of neutrophil extracellular traps induced tissue and organ damage

YU Wuhan, CHEN Lang, LI Tengfei, XIAO Guohui, ZHANG Youcheng

(Department of General Surgery, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

Abstract

Neutrophil extracellular trapping nets (NETs) are reticular fibrous structures composed of DNA, histone, granule protein and cytoplasmic protein released by neutrophils under the stimulation of bacteria, fungi, viruses, and parasites. According to different stimuli, the formation of NETs mainly falls into two categories: non-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase-dependent pathway and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase-dependent pathway. NETs have both anti-inflammatory and pro-inflammatory effects. On the one hand, they can capture, fix and kill invading pathogens, playing an antimicrobial role, and help inflammation subside. This is a special way for neutrophils to play host defense. On the other hand, when it produces too much or clearance is

基金项目: 甘肃省兰州市科技发展指导计划基金资助项目 (2019-ZD-71); 兰州大学第二医院“萃英科技创新”计划基金资助项目 (CY2018-MS14); 甘肃省兰州市城关区科技计划基金资助项目 (2014-4-4); 万特合作研究基金资助项目 (2020SW-YX032)。

收稿日期: 2021-06-25; **修订日期:** 2021-11-05。

作者简介: 余武汉, 兰州大学第二医院硕士研究生, 主要从事消化道肿瘤方面的研究。

通信作者: 张有成, Email: zhangyouchengphd@163.com

insufficient, it can directly cause tissue damage, but also recruit other pro-inflammatory cells or proteins to promote the release of inflammatory factors, further to expand the inflammatory response and participate in the pathological damage of a variety of diseases. Therefore, the authors by summarizing the relationship between NETs and lung diseases, liver diseases, intestinal diseases, tumors, and other diseases reveal the roles of abnormal formation and clearance of NETs in tissue and organ injury, to explain the occurrence mechanism of some clinical diseases, and also provide important direction guidance and theoretical basis for exploring the relevant mechanism of drug intervention in NETs and targeted therapy.

Key words Extracellular Traps; Injuries; Neoplasms; Review

CLC number: R363

中性粒细胞 (neutrophil) 是人类免疫系统中最丰富的先天免疫效应细胞, 含有广泛有效的抗菌剂, 这些抗菌剂主要储存在特殊的颗粒中。由于中性粒细胞库也能损害宿主组织, 因此它的三种主要作用受到严格调节: 吞噬、脱颗粒和释放中性粒细胞胞外诱捕网 (neutrophil extracellular traps, NETs)。NETs 是在 2004 年 Brinkmann 等^[1]发现中性粒细胞在 12 豆蔻酸-13-乙酸佛波醇 (phorbol 12-myristate 13-acetate, PMA) 的刺激下释放出的一种以 DNA 为骨架, 其上附着髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO)、瓜氨酸化组蛋白 3 (citrullinated histone 3, CitH3)、丝氨酸蛋白酶、基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP-9)、中性粒细胞弹性蛋白酶 (neutrophil elastase, NE) 等物质所形成的具有抗菌功能的网状结构^[2], 能够捕捉、中和并杀死细菌^[3]、真菌^[4]、病毒^[5]和寄生虫^[6]等, 从而发挥保护机体的防御作用。

然而, 除了抗菌功能外, NETs 与临床疾病密切相关。一项关于 NETs 在急性肝功能衰竭 (acute liver failure, ALF) 患者的研究^[7]显示, ALF 的肝组织中发现高表达的 NETs 标志物 CitH3, 并发现 NETs 标志物水平与 ALF 预后不良呈正相关, 原因是 NETs 通过各种机制激活止血系统, 继发性加重缺血性损伤。同样地, 在另一项临床脓毒症患者的研究^[8]显示, 脓毒症患者入院时记录的序贯器官衰竭检测评分 (Sequential Organ Failure Assessment, SOFA) 和急性生理与慢性健康评分 (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score, APACHE) 与 NETs 的形成呈正相关, 同时也与肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素 8 (interleukin 8, IL-8) 等促炎因子呈正相关。

以上两项临床研究表明 NETs 可促进疾病的发生发展, 针对 NETs 的治疗, 可改善疾病的预后。另外, NETs 的主要成分对机体的损伤是多方面的。在急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 中, 肺表面活性物质可被 NETs 的产物 (丝氨酸蛋白酶) 降解, 减少肺部炎症因子的清除。同时, NE 通过改变上皮细胞的肌动蛋白骨架增加肺泡上皮的通透性, 以多重因素加重 ARDS 的进展。其他的 NETs 组分亦可损伤组织: MPO 可通过诱导氧化应激损伤组织; 组蛋白对内皮细胞产生毒性作用, 引起血栓形成, 还通过 Toll 样受体 2 (toll like receptor 2, TLR2) 和 TLR4 造成组织损伤^[9]。

因此, NETs 的过度形成和 (或) 清除减少可能会促进炎症^[10-12]、自身免疫性疾病^[2]、血管性疾病^[13]、血栓形成和缺血再灌注损伤^[14], 并可能促进肿瘤的生长和转移^[15-16], 参与多种病理损伤。因此, 减少 NETs 形成及其组分释放对一些病理损伤和炎症性疾病的控制有一定的帮助, 这些措施在动物模型中被证明是有效的, 是一种有前途的治疗方式^[17]。

1 NETs 的形成途径

中性粒细胞释放 NETs 的主要有两种方式^[18]: 非烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶 (NADPH oxidases, Noxs) 依赖性形成途径和 Noxs 依赖性形成途径。前一途径是中性粒细胞的胞浆中存在大量的肽基精氨酸脱亚胺酶 4 (Peptidylarginine deiminase 4, PAD4), 该酶与钙离

子结合后, PAD4 就会移位到中性粒细胞核, 接着 PAD4 在细胞核内介导组蛋白过瓜氨酸化形成 CitH3, 这是形成非 Noxs 依赖性 NETs 所必需的^[19]。后一途径是运用 PMA 和脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) 等激动剂刺激引起 NETs 的产生, 它们通过不同的机制诱导 Noxs 依赖的 NETs 形成。前者是 PMA 刺激后, 来源于内质网的钙离子进入胞浆, 在胞浆内激活蛋白激酶 C 的活性, 使蛋白激酶 C 磷酸化 gp91phox/Nox2^[20], 促进了 Noxs 酶的组装, 从而驱动活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生, ROS 随后分解颗粒和细胞核的膜^[21], 使得 NE 和 MPO 可以自由地与细胞核相互作用, 从而裂解组蛋白, 促进染色质的解缩。这一过程最终导致中性粒细胞膜完整性的丧失, 此时带有颗粒状内容物的去凝聚 DNA 被释放到细胞外环境中, 发挥抗微生物功能^[1]。而后者形成的具体机制尚不清楚, 虽然类似于 Nox2 磷酸化后的 PMA, 但这一步骤的上游与 PMA 刺激途径有明显不同。原因在于 LPS 与中性粒细胞表面的 Toll 样受体 4 (Tolllike receptor4, TLR4) 结合, 可诱导 Noxs 依赖性 NETs 的形成, 且呈剂量依赖性, 而抑制剂 TAK242 可消除这一效应^[22]。此外, c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 抑制剂 SP600125 和 TCSJNK60 对 LPS 诱导的 NETs 形成有显著的干扰作用, 但对 PMA 无明显影响, 表明这两种激动剂确实通过两种不同的机制发挥作用

2 NETs对机体的损伤

NETs 在抵抗急性感染的免疫防御中起重要作用, 但当机体内产生的 NETs 过多和 (或) NETs 清除减少时就会对机体造成一系列损伤^[17, 23]。

2.1 NETs与肺部疾病

近年来, 囊性纤维化 (cystic fibrosis, CF)^[24]、哮喘^[25]和输血相关急性肺损伤 (transfusion-related acute lung injury, TRALI)^[26]等多种肺部疾病的潜在发病机制都与 NETs 的形成有关。

CF 是一种常染色体隐性遗传性疾病, 由囊性纤维化跨膜转导调节因子 (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) 基因突变引起^[27]。在 CF 患者的肺部中存在大量的中性粒细胞, 并且中性粒细胞自发性凋亡受到抑制, 其原因与中性粒细胞上的 CFTR 功能降低有关, 从而

使延迟凋亡的中性粒细胞在 CF 患者更有效地形成 NETs。大量的 NETs 和 CFTR 的缺失将诱导巨噬细胞释放炎性细胞因子, 造成 CF 患者频繁的肺部感染^[24, 28]。同时, 相关实验表明, CF 患者的肺部环境更能诱导中性粒细胞的生存表型^[28], 通过运用 ivacaftor (CFTR 增强剂) 治疗 G551D 突变的 CF 患者, 可以有效逆转这种现象。脱氧核糖核酸酶 (deoxyribonuclease, DNase) 是特异性靶向 DNA 的核酸内切酶, 主要由 DNase1 家族发挥降解双链和单链 DNA 的作用^[29]。DNase1 常用于 CF 治疗, 主要通过分解 NETs 释放的细胞外 DNA (extracellular DNA, eDNA), 降低肺部黏液浓度^[30]。实验研究^[31]显示, 运用 DNase I 治疗的患者显示出良好的治疗效果, 患者咳嗽次数、活动水平、食欲和睡眠得到改善。

在哮喘患者的支气管活检中检测到来自中性粒细胞和嗜酸性粒细胞释放的 NETs^[32]。一项研究^[33]显示, 哮喘患者的肺功能损伤程度与痰液中 eDNA 成正相关, 同时检测到在高浓度的 eDNA 亚组中表达更高的 NE-DNA 复合物和 CitH3-DNA 复合物, 并且哮喘控制分数相比低浓度 eDNA 患者明显降低, 高浓度 eDNA 亚组患者的用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) 更差, 表明 NETs 形成会加剧哮喘的严重程度^[34]。同样, 与低浓度 eDNA 的患者相比, 高浓度 eDNA 患者的痰液检测到更高活性的天冬氨酸蛋白水解酶 1 (caspase-1) 及更高水平的白细胞介素 1 β (IL-1 β), 这两种物质均是炎症体激活的标志物, 与增加哮喘气道炎症密切相关^[32], 并与以往的一项研究结果一致^[33]。因此, 哮喘中的 NETs 对呼吸道疾病的发病机制起着重要的作用, 过量的 NETs 积聚通过激活先天免疫反应, 加重肺部感染。然而, 目前对于 NETs 引起肺部疾病的确切机制尚未完全阐明, 以及直接针对 NETs 的靶向治疗是否会给患者提供益处, 亦不完全清楚, 仍需进一步探索。

TRALI 是一种在输血过程中出现的罕见并发症, 以急性非心源性肺水肿、低氧血症为主要临床表现, 其发病机制尚不清楚。组织学上, TRALI 的特征是肺部存在肺水肿和大量中性粒细胞浸润^[35]。目前关于 TRALI 的发病机制理解为二次打击学说模型^[36]: 第一次打击包括长期酗酒、抽烟、休克、肝手术、机械通气时气道压的峰值升高、白细胞介素 10 (IL-10) 水平降低和全身性炎症等

原因造成。第二次打击可能由血制品中存在抗白细胞抗体或其他因素引起,其中在80%是由抗人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)的I、II类抗体或抗粒细胞特异性抗原(human neutrophil antigen, HNA)的抗体引起TRALI的发生。

在一项体外研究^[37]中,运用HNA-3a与中性粒细胞共培养时检测到NETs的产生。进一步的体内研究发现,诊断TRALI患者血清循环eDNA、核小体和MPO水平显著升高^[30],但引起TRALI的献血者中没有明显检测到有关NETs及其标志物的存在。关于NETs在TRALI的形成,其机制可能由活化的血小板与中性粒细胞相互作用而产生,而NETs可进一步增加单层血管内皮细胞的通透性,加重TRALI引起的肺水肿^[38]。同样地,Caudrillier等^[26]在实验性TRALI模型中运用阿司匹林或糖蛋白IIb/IIIa抑制剂抑制血小板活化可减少NETs形成,改善肺部组织损伤,同时使用组蛋白阻断抗体和DNase I直接作用于NETs的主要成分后,显著减轻了NETs在肺部的沉积,改善小鼠肺部功能及提高机体血氧水平。另有研究^[32]显示,在血液储存期间,血小板释放的生物活性脂质可以激活中性粒细胞并引起NETs形成,这是一种非抗体介导TRALI的发生。TRALI是导致患者输血过程中死亡的原因之一,2018年英国SHOT报告显示,在2003—2018年期间,TRALI的死亡病例数占确诊人数的17.8%,但是目前临床上缺乏有效的治疗手段^[39]。而多项研究^[26, 37]显示, DNase可以破坏NETs结构,减少肺水肿,可能是TRALI潜在的治疗靶点。然而,NETs网状结构的形成是复杂的,血小板的聚集和活化与NETs结构也密不可分,因此,需要更多研究进一步探究其对TRALI的治疗性效果。但不可否认的是,NETs对TRALI的发生具有直接作用。

2.2 NETs与肝脏疾病

NETs除了参与肺部疾病的损伤外,还参与肝脏损伤,包括肝缺血再灌注损伤(hepatic ischemia and reperfusion injury, HIRI)、脓毒症相关肝损伤(sepsis-related liver injury, SRLI)等。HIRI是肝移植和肝切除手术过程中常涉及的共同病理生理变化,由多种因素共同参与,包括无氧代谢、线粒体损伤、氧化应激和ROS的分泌、细胞内Ca²⁺超载、Kupffer细胞和中性粒细胞产生的细胞因子和

趋化因子等都参与了HIRI的发病过程^[40]。据报道^[41-43],NETs与HIRI密切相关。Zhang等^[43]数据显示,HIRI组小鼠比空白对照组检测到更高水平的Cit-H3-DNA复合物和循环游离DNA(circulating-free DNA, cfDNA)等NETs的组分,诱导NETs形成关键酶PAD4的mRNA亦明显增高,并且NETs与肝损伤指标(丙氨酸转氨酶/天冬氨酸转氨酶)成正相关。在另外一项实验中,Huang等^[41]运用PAD4的特定抑制剂(YW3-56或YW4-03)或DNase I处理小鼠后,肝窦扩张和肝门管区周围的肝细胞坏死明显减轻,推测减少NETs可减轻小鼠HIRI损伤。研究^[41, 43]认为,肝脏恢复血液供应后大量中性粒细胞被招募、浸润于肝脏,造成肝细胞的损伤。而损伤的肝细胞释放的HMGB1和组蛋白等损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)物质,通过TLR4/TLR9-MyD88信号通路刺激NETs的形成。同时,NETs还可以诱导Kupffer细胞释放IL-6、TNF- α 和趋化因子配体10(chemokine ligand 10, CXCL-10)等炎症因子,形成恶性循环,加重HIRI的损伤^[44]。

脓毒症是一种全身感染性综合征,肝脏既是免疫介导病理损伤的目标,亦是清除血液中细菌及细菌毒素的关键部位^[45]。肝脏抵御机体免受病原体感染是通过中性粒细胞和Kupffer细胞互补作用而发挥免疫防御功能,其中Kupffer细胞通过免疫球蛋白超家族受体(complement receptor of the immunoglobulin superfamily, CR1g)的补体受体捕获细菌,而中性粒细胞通过NETs的形成捕获循环病原体,对抵御机体感染至关重要^[46]。然而,在机体发生严重感染期间,肝脏内形成大量的NETs并超过其他的器官^[47]。原因是LPS刺激内皮细胞上的TLR4受体可促进中性粒细胞的CD44与活化的透明质酸(hyaluronic acid, HA)结合,从而增强中性粒细胞在肝窦内的黏附,并且肝窦上表达的血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF),将中性粒细胞释放的NETs牢固地锚定在肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cells, LSEC),延长NETs在肝窦中的作用^[48]。而NE和组蛋白等NETs组分具有细胞毒性特性,可以破坏上皮细胞和内皮细胞^[49]。一项利用活体显微镜观察耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染小鼠的研究^[46]发现小鼠肝脏内的eDNA、组蛋白和NE等清晰地排列在肝血窦上,并且有局灶性坏死的肝组织附近表现强阳性的组蛋

白和NE染色。该研究进一步使用PAD4缺陷型小鼠研究,发现肝组织损伤程度因NETs的抑制而明显改善,NE抑制剂西维来司他(sivelestat)也能明显改善MRSA感染后的肝损伤,这表明在感染的背景下,NETs是造成肝脏损伤的重要因素。然而,鉴于NETs在免疫防御中的关键作用,因此必须权衡在感染环境下抑制NETs形成以减轻肝脏损害的潜在益处和传播感染的风险。

2.3 NETs与肠道疾病

在人类肠道组织中发现许多种类的细菌、真菌和寄生虫已被证明能刺激NETs的形成。NETs发挥抵御细菌入侵的防御功能是不可否认的。然而,激活的中性粒细胞与类肠细胞Caco-2细胞的共培养模型表明,NETs可能通过其相关的蛋白酶与肠上皮细胞之间的局部直接接触而导致肠上皮细胞损伤^[50],表现为人肠上皮样细胞的F-actin细胞骨架受到破坏,这种破坏可以通过抑制NETs上的蛋白酶释放而发生逆转^[50]。此外,研究发现,在细菌性肠炎模型中,NETs可以使病原体肠致病性大肠杆菌(enteropathogenic *Escherichia coli*, EPEC)和产志贺毒素大肠杆菌(shiga toxin-producing-*Escherichia coli*, STEC)通过DNA链附着在肠道黏膜上,从而造成肠道黏膜的损伤^[51]。并且大肠杆菌菌株能够吸收细胞外的DNA,并将其用作营养物质,促进大肠杆菌的生长^[52],使肠道菌群发生紊乱。在溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者的结肠黏膜中已经检测到了五肽相关蛋白PTX3、MPO和NE,它们也是NETs的成分,虽然这些分子可以独立于NETs分泌,但数据支持NETs参与UC的观点^[53]。而这些NETs组分参与UC患者的发病机制可能是由于NETs发挥促凝活性,增加UC患者肠道的血栓栓塞事件,加剧UC进展^[54]。除此之外,NETs组分可以直接诱导细胞的凋亡^[55-56],减少其在肠道中的局部浓度,可降低NETs带来的毒害作用^[49];NETs还会损害肠道微血管内皮细胞,导致微血管通透性增加,引起组织水肿和氧化损伤。然而,NETs参与肠道功能损伤的机制很是复杂,但相关研究较少,所以关于NETs介导的肠道损伤的详细和确切机制仍需进一步深入研究。

2.4 NETs与肿瘤

最近,一些研究调查了NETs在肿瘤中的作用,并报道了它们参与肿瘤的进展、转移扩散等过程^[15]。研究发现27例接受择期根治性切除的结

直肠癌肝转移(colorectal liver metastasis, CRLM)患者的组织病理学研究显示,CRLM患者的肿瘤组织中有高水平的CitH3表达,并显示CRLM内NETs的存在与患者预后较差有关^[57],在弥漫性大细胞B细胞淋巴瘤患者中也发现了类似的结果^[58]。此外,PAD4缺陷型小鼠的皮下肿瘤生长明显慢于野生型小鼠,同时肝转移模型显示,PAD4缺陷型小鼠的肿瘤转移明显少于野生型小鼠,而且肿瘤负担也更小^[57]。其机制为NETs增强了肿瘤细胞的线粒体功能,为肿瘤细胞的加速生长提供额外的能量。具体而言,NETs释放的NE激活肿瘤细胞表面的TLR4,导致过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α , PGC-1 α)上调,增加线粒体的生物合成,从而促进肿瘤的生长^[57]。以上表明,NETs通过改变肿瘤细胞的代谢程序,在肿瘤进展中起着重要作用。除此之外,NETs可以包裹循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs),有利于肿瘤的转移扩散^[15]。研究^[59]显示,NETs能够捕获CTCs,并继发黏附到远处的器官上,运用DNase治疗时,发现肿瘤细胞在肝窦的黏附减少,表明NETs在一定程度上可以增加肿瘤的转移。Rayes等^[60]亦表明了NETs生成缺陷、PAD4^{-/-}及使用DNase1可以有效减少肿瘤细胞转移到其他组织器官。因此,NETs对肿瘤的发生发展密切相关,抑制NETs生成可一定程度上阻止癌症进展,在将来可成为有希望的治疗措施。

2.5 NETs与其他疾病

促进血栓形成NETs的多种成分也被认为是凝血的激活剂,如中性粒细胞丝氨酸蛋白酶(neutrophil serine proteases, NSPs)通过降解组织因子途径抑制物(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)促进凝血,而NE和组织蛋白酶G通过蛋白酶激活受体激活血小板^[61];组蛋白H4刺激血小板释放无机多聚磷酸盐(inorganic polyphosphate, PolyP)从而激活FXII途径,发生凝血^[62]。McDonald等^[63]证实了NETs诱导的血管内凝血依赖于NETs中的组蛋白H4、血小板和PolyP的释放之间的协同作用。再者,NETs内的细胞外组蛋白可以通过接触途径组织因子上调以及间接通过血小板激活以多效性的方式促进凝血^[64]。Zhou等^[65]表明,NETs结构易导致脑卒中患者凝血酶和纤维蛋白的形成,从而构成动脉粥样硬化血栓形成的组装平台。此外,

NETs 相关蛋白酶和组蛋白可以通过诱导蛋白 S (protein S, PS) 暴露和诱导内皮细胞表达组织因 (tissue factor, TF) 来放大内皮屏障功能障碍, 诱导促凝血剂表型, 而 DNase I 和/或乳胶黏附素可降低这种促凝血活性, 对动脉粥样硬化血栓形成的治疗起到一定的作用。

NETs 与自身免疫性疾病 许多研究发现, NETs 被认为是自身免疫性疾病中自身抗原的主要来源, 特别是那些与抗中性粒细胞衍生蛋白的自身抗体相关的疾病^[66-67]。研究者^[68]在抗中性粒细胞胞浆抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) 相关性小血管炎患者的肾活检标本中发现 NETs 沉积的证据, 这些患者产生抗 MPO 和抗蛋白酶 3 等 NETs 成分的抗体。类似地, 类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 患者的滑膜液中也检测到 NETs 成分^[69]。原因是中性粒细胞自发或 LPS 刺激后形成 NETs 促进抗瓜氨酸蛋白抗体 (anti-citrullinated protein antibodies, ACPAs) 的产生, 释放 IL-6、IL-8 等免疫刺激分子, 加剧自身免疫反应。而 ACPAs 反过来也可刺激 NETs 产生, 由此形成一种恶性循环^[70]。NETs 还参与系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 的发病过程^[70-71]。SLE 患者血清中的中性粒细胞抗菌肽 LL-37 与双链 DNA 所形成的免疫复合物能作为自身抗原通过 B 细胞受体和 TLR9 活化 B 细胞, 产生抗 DNA 抗体和抗菌肽 LL-37 抗体, 进而有利于核苷酸结合寡核苷酸结合域样受体蛋白 3 (nucleotide binding oligomerization domain like receptor protein 3, NLRP3) 炎性小体激活, 释放 IL-1 β 和 IL-18, 而 IL-18 又可促进 NETs 产生, 形成促炎反馈回路, 扩大炎症反应。研究还发现, SLE 患者存在 NETs 的清除障碍, 其原因在于 SLE 患者体内产生抗 NETs 抗体, 使 NETs 免受 DNase I 破坏, 导致 NETs 在体内的积累^[71]。此外, 一些自身免疫刺激诱导的 NETs 通过 TLR9 和 TLR7 信号通路激活浆细胞样树突状细胞 (plasmacytoid dendritic cell, PDC), 从而促进 α 干扰素 (interferon α , IFN- α) 的表达。IFN- α 的大量表达又可以促进单核细胞向树突状细胞分化, 树突状细胞可以呈递自身抗原给 CD4⁺T 细胞, 导致 T 和 B 淋巴细胞的大量增殖, 产生自身免疫效应^[72]。因此, SLE 患者体内异常数量的 NETs, 不仅是自身抗原的重要来源之一, 还可刺激低密度粒细胞 (low-density granulocytes, LDGs)、内皮细胞和 PDC

等细胞产生炎性因子, 参与狼疮肾炎等过程, 加重 SLE 病情的发展。因此, 以作为靶点, 控制 NETs 的释放和清除有望成为临床治疗 SLE 的方向。

3 针对 NETs 的治疗

到目前为止, 通过调节 NETs 生成主要有两大方式。分子药物及针对酶的抑制剂。前者包括抗炎药 (阿司匹林), 它选择性抑制血小板及减少血栓烷 A2 信号, 抑制 NETs 生成^[73]。抗血栓药物 (血栓调节蛋白) 调节中性粒细胞的过度激活, 从而进一步抑制 NETs 生成及促凝血反应^[74]; 抗氧化剂 (丙酮酸乙酯) 通过阻断 ROS 介导的丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) /细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK1/2) 和 p38MAPK 活化来减轻 NETs 形成和败血症引起的肠道损伤^[75]。而后者包括各种针对酶的抑制剂, 如磷酸二酯酶 III, 通过增加环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 水平抑制血小板聚集, 以及抑制内皮细胞上的黏附分子表达, 减少白细胞与内皮细胞的相互作用^[76]; Cl-amidine (PAD4 抑制剂) 通过抑制 PAD4 介导的组蛋白 H3 的瓜氨酸化, 及降低 MMP2 和 MMP9 表达, 从而减少 NETs 组分的释放, 避免组织器官的损伤^[77]。此外, DNase I 对 NETs 的降解减少了组织器官的损害^[31,60]。

4 小结

关于 NETs 的研究仍在不断地深入, 所涉及的疾病也极为广泛。虽然中性粒细胞释放的 NETs 对宿主防御发挥重要的作用, 但 NETs 参与多种疾病的病理损伤不断地被研究。在肺部疾病中, NETs 可激活先天性免疫反应, 释放炎症激活标志物, 造成频繁的肺部感染。通过 DNase1 降解 NETs 结构, 可有效改善肺功能。在肝脏疾病中, NETs 参与 HIRI 和 SRLI 的发生。在炎症因子的作用下, 中性粒细胞对肝脏具有特殊的“亲和力”, 其与活化的透明质酸 (HA) 结合, 使中性粒细胞在肝脏聚集黏附, 并且肝窦上表达的 VWF 将 NETs 牢固地锚定在 LSEC, 这对 NETs 在肝脏疾病发生发展起到促进作用。在肠道疾病中, NETs 可破坏肠上皮细胞的 F-actin 细胞骨架和促进 UC 患者的肠道微循环形

成血栓。此外, NETs 还与肿瘤密切相关, 通过改变肿瘤细胞的代谢水平, 促进肿瘤发生发展。目前, 针对 NETs 及其组分的药物在动物实验取得较好的疗效, 但 NETs 组分对机体的确切作用尚未完全阐明, 因此, 仍需进一步研究 NETs 的相关调控机制, 为今后临床相关疾病的治疗方案和特异性靶点药物的开发提供新的发展思路。

参考文献

- [1] Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria[J]. *Science*, 2004, 303(5663):1532–1535. doi: 10.1126/science.1092385.
- [2] 王迪, 吴静, 于丽, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网产生的分子机制及其在相关疾病中的作用[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2021, 41(1):69–73. doi:10.3760/cma.j.cn112309–20200116–00031.
Wang D, Wu J, Yu L, et al. Function and formation mechanism of neutrophil extracellular traps in related diseases[J]. *Chinese Journal of Microbiology and Immunology*, 2021, 41(1):69–73. doi:10.3760/cma.j.cn112309–20200116–00031.
- [3] Azzouz L, Cherry A, Riedl M, et al. Relative antibacterial functions of complement and NETs: NETs trap and complement effectively kills bacteria[J]. *Mol Immunol*, 2018, 97: 71–81. doi: 10.1016/j.molimm.2018.02.019.
- [4] Urban CF, Nett JE. Neutrophil extracellular traps in fungal infection[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2019, 89: 47–57. doi: 10.1016/j.semedb.2018.03.020.
- [5] Hiroki CH, Toller-Kawahisa JE, Fumagalli MJ, et al. Neutrophil Extracellular Traps Effectively Control Acute Chikungunya Virus Infection[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 3108. doi: 10.3389/fimmu.2019.03108.
- [6] Knackstedt SL, Georgiadou A, Apel F, et al. Neutrophil extracellular traps drive inflammatory pathogenesis in malaria[J]. *Sci Immunol*, 2019, 4(40): eaaw0336. doi: 10.1126/sciimmunol.aaw0336.
- [7] von Meijenfheldt FA, Stravitz RT, Zhang J, et al. Generation of neutrophil extracellular traps in patients with acute liver failure is associated with poor outcome[J]. *Hepatology*, 2021, doi: 10.1002/hep.32174. [Online ahead of print]
- [8] Kumar S, Gupta E, Kaushik S, et al. Quantification of NETs formation in neutrophil and its correlation with the severity of sepsis and organ dysfunction[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 495:606–610. doi: 10.1016/j.cca.2019.06.008.
- [9] Li RHL, Tablin F. A Comparative Review of Neutrophil Extracellular Traps in Sepsis[J]. *Front Vet Sci*, 2018, 5:291. doi: 10.3389/fvets.2018.00291.
- [10] Euler M, Hoffmann MH. The double-edged role of neutrophil extracellular traps in inflammation[J]. *Biochem Soc Trans*, 2019, 47(6):1921–1930. doi: 10.1042/BST20190629.
- [11] Khan MA, Ali ZS, Swezey N, et al. Progression of Cystic Fibrosis Lung Disease from Childhood to Adulthood: Neutrophils, Neutrophil Extracellular Trap (NET) Formation, and NET Degradation[J]. *Genes (Basel)*, 2019, 10(3): 183. doi: 10.3390/genes10030183.
- [12] Camicia G, Pozner R, de Larrañaga G. Neutrophil extracellular traps in sepsis[J]. *Shock*, 2014, 42(4): 286–294. doi: 10.1097/SHK.0000000000000221.
- [13] Döring Y, Libby P, Soehnlein O. Neutrophil Extracellular Traps Participate in Cardiovascular Diseases: Recent Experimental and Clinical Insights[J]. *Circ Res*, 2020, 126(9): 1228–1241. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315931.
- [14] Sorvillo N, Cherpokova D, Martinod K, et al. Extracellular DNA NET-Works With Dire Consequences for Health[J]. *Circ Res*, 2019, 125(4):470–488. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.314581.
- [15] Masucci MT, Minopoli M, Del Vecchio S, et al. The Emerging Role of Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in Tumor Progression and Metastasis[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1749. doi: 10.3389/fimmu.2020.01749.
- [16] Xiao Y, Cong M, Li J, et al. Cathepsin C promotes breast cancer lung metastasis by modulating neutrophil infiltration and neutrophil extracellular trap formation[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(3):423–437. doi: 10.1016/j.ccell.2020.12.012.
- [17] Castanheira FVS, Kubes P. Neutrophils and NETs in modulating acute and chronic inflammation[J]. *Blood*, 2019, 133(20): 2178–2185. doi: 10.1182/blood-2018-11-844530.
- [18] Ravindran M, Khan MA, Palaniyar N. Neutrophil Extracellular Trap Formation: Physiology, Pathology, and Pharmacology[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(8):365. doi: 10.3390/biom9080365.
- [19] Sørensen OE, Borregaard N. Neutrophil extracellular traps - the dark side of neutrophils[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(5):1612–1620. doi: 10.1172/JCI84538.
- [20] Kaplan MJ, Radic M. Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity[J]. *J Immunol*, 2012, 189(6): 2689–2695. doi: 10.4049/jimmunol.1201719.
- [21] Papayannopoulos V, Metzler KD, Hakkim A, et al. Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps[J]. *J Cell Biol*, 2010, 191(3): 677–691. doi: 10.1083/jcb.201006052.
- [22] Antonelou M, Michaëlsson E, Evans RDR, et al. Therapeutic Myeloperoxidase Inhibition Attenuates Neutrophil Activation, ANCA-Mediated Endothelial Damage, and Crescentic GN[J]. *J Am*

- Soc Nephrol, 2020, 31(2):350-364. doi: 10.1681/ASN.2019060618.
- [23] 曹维嘉, 邵子玮, 段孟洸, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)及其在相关炎症疾病的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(5): 635-638. doi:10.3969/j.issn.1000-484X.2019.05.025.
- Cao WJ, Shao ZW, Duan MT, et al. Research progress of neutrophil extracellular trap (NETs) in related inflammatory diseases[J]. Chinese Journal of Immunology, 2019, 35(5): 635-638. doi: 10.3969/j.issn.1000-484X.2019.05.025.
- [24] Ng HP, Valentine VG, Wang G. CFTR targeting during activation of human neutrophils[J]. J Leukoc Biol, 2016, 100(6): 1413-1424. doi: 10.1189/jlb.4A0316-130RR.
- [25] Radermecker C, Sabatel C, Vanwinge C, et al. Locally instructed CXCR4(hi) neutrophils trigger environment-driven allergic asthma through the release of neutrophil extracellular traps[J]. Nat Immunol, 2019, 20(11): 1444-1455. doi: 10.1038/s41590-019-0496-9.
- [26] Caudrillier A, Kessenbrock K, Gilliss B M, et al. Platelets induce neutrophil extracellular traps in transfusion-related acute lung injury[J]. J Clin Invest, 2012, 122(7): 2661-2671. doi: 10.1172/JCI61303.
- [27] 董校汝, 王贺, 王哲, 等. 基因突变导致的囊性纤维化及其疾病的研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2018, 39(3):226-230.
- Dong XR, Wang H, Wang Z, et al. Research progress of cystic fibrosis and its disease caused by gene mutation[J]. Journal of Jilin Medical College, 2018, 39(03):226-230.
- [28] Ng HP, Zhou Y, Song K, et al. Neutrophil-mediated phagocytic host defense defect in myeloid Cfr-inactivated mice[J]. PLoS One, 2014, 9(9): e106813. doi: 10.1371/journal.pone.0106813.
- [29] Zhang Y, Ying J Y. Homogeneous Immunochemical Assay on the Lateral Flow Strip for Measurement of DNase I Activity[J]. Anal Chem, 2015, 87(20):10193-10198. doi: 10.1021/acs.analchem.5b02658.
- [30] 周志斌, 杜玉霞. 脱氧核糖核酸酶在呼吸系统感染中的应用进展[J]. 江西医药, 2019, 54(2): 185-187. doi: 10.3969/j.issn.1006-2238.2019.2.033.
- Zhou ZB, Du YX. Advances in the application of deoxyribonuclease in respiratory infections[J]. Jiangxi Medical Journal, 2019, 54(2): 185-187. doi: 10.3969/j.issn.1006-2238.2019.2.033.
- [31] Ratjen F, Paul K, van Koningsbruggen S, et al. DNA concentrations in BAL fluid of cystic fibrosis patients with early lung disease: influence of treatment with dornase alpha[J]. Pediatr Pulmonol, 2005, 39(1):1-4. doi: 10.1002/ppul.20134.
- [32] Dworski R, Simon HU, Hoskins A, et al. Eosinophil and neutrophil extracellular DNA traps in human allergic asthmatic airways[J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 127(5): 1260-1266. doi: 10.1016/j.jaci.2010.12.1103.
- [33] Wright TK, Gibson PG, Simpson JL, et al. Neutrophil extracellular traps are associated with inflammation in chronic airway disease[J]. Respirology, 2016, 21(3):467-475. doi: 10.1111/resp.12730.
- [34] Lachowicz-Scroggins ME, Dunican EM, Charbit AR, et al. Extracellular DNA, Neutrophil Extracellular Traps, and Inflammasome Activation in Severe Asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 199(9): 1076-1085. doi: 10.1164/rccm.201810-1869OC.
- [35] 袁高洁, 李忠俊. 输血相关急性肺损伤的研究进展[J]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2021, 14(3): 397-399. doi: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2021.03.039.
- Yuan GJ, Li ZJ. Research progress in transfusion-related acute lung injury[J]. Chinese Journal of Lung Diseases: Electronic Edition, 2021, 14(3): 397-399. doi: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2021.03.039.
- [36] 江颖, 庄远, 孙桂香, 等. 输血相关急性肺损伤的研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2020, 41(8):826-829. doi:10.3969/j.issn.2095-5227.2020.08.018.
- Jiang Y, Zhuang Y, Sun GX, et al. Research advances in transfusion related acute lung injury[J]. Academic Journal of Chinese PLA Medical School, 2020, 41(8): 826-829. doi: 10.3969/j.issn.2095-5227.2020.08.018.
- [37] Thomas GM, Carbo C, Curtis BR, et al. Extracellular DNA traps are associated with the pathogenesis of TRALI in humans and mice[J]. Blood, 2012, 119(26): 6335-6343. doi: 10.1182/blood-2012-01-405183.
- [38] Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, et al. Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors[J]. Blood, 2003, 101(2):454-462. doi: 10.1182/blood-2002-03-0958.
- [39] 何芮, 尹湧华, 王珏, 等. 输血相关急性肺损伤潜在治疗靶点的研究进展[J]. 中国输血杂志, 2020, 33(8):855-858. doi:10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2020.08.034.
- He R, Yin YH, Wang J, et al. Advances in potential therapeutic targets for transfusion-related acute lung injury[J]. Chinese Journal of Blood Transfusion, 2020, 33(8): 855-858. doi: 10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2020.08.034.
- [40] Cannistrà M, Ruggiero M, Zullo A, et al. Hepatic ischemia reperfusion injury: A systematic review of literature and the role of current drugs and biomarkers[J]. Int J Surg, 2016, 33(Suppl 1): S57-70. doi: 10.1016/j.ijsu.2016.05.050.
- [41] Huang H, Tohme S, Al-Khafaji AB, et al. Damage-associated molecular pattern-activated neutrophil extracellular trap exacerbates sterile inflammatory liver injury[J]. Hepatology, 2015, 62(2):600-614. doi: 10.1002/hep.27841.

- [42] Al-Khafaji AB, Tohme S, Yazdani H O, et al. Superoxide induces Neutrophil Extracellular Trap Formation in a TLR-4 and NOX-dependent mechanism[J]. *Mol Med*, 2016, 22: 621–631. doi: 10.2119/molmed.2016.00054.
- [43] Zhang S, Zhang Q, Wang F, et al. Hydroxychloroquine inhibiting neutrophil extracellular trap formation alleviates hepatic ischemia/reperfusion injury by blocking TLR9 in mice[J]. *Clin Immunol*, 2020, 216:108461. doi: 10.1016/j.clim.2020.108461.
- [44] Hayase N, Doi K, Hiruma T, et al. Recombinant Thrombomodulin on Neutrophil Extracellular Traps in Murine Intestinal Ischemia-Reperfusion[J]. *Anesthesiology*, 2019, 131(4): 866–882. doi: 10.1097/ALN.0000000000002898.
- [45] Spapen H. Liver perfusion in sepsis, septic shock, and multiorgan failure[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2008, 291(6): 714–720. doi: 10.1002/ar.20646.
- [46] Kolaczowska E, Jenne CN, Surewaard BG, et al. Molecular mechanisms of NET formation and degradation revealed by intravital imaging in the liver vasculature[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6673. doi: 10.1038/ncomms7673.
- [47] Hilscher MB, Shah VH. Neutrophil Extracellular Traps and Liver Disease[J]. *Semin Liver Dis*, 2020, 40(2):171–179. doi: 10.1055/s-0039-3399562.
- [48] McDonald B, Jenne CN, Zhuo L, et al. Kupffer cells and activation of endothelial TLR4 coordinate neutrophil adhesion within liver sinusoids during endotoxemia[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2013, 305(11):G797–806. doi: 10.1152/ajpgi.00058.2013.
- [49] Saffarzadeh M, Juenemann C, Queisser M A, et al. Neutrophil extracellular traps directly induce epithelial and endothelial cell death: a predominant role of histones[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e32366. doi: 10.1371/journal.pone.0032366.
- [50] Marin-Esteban V, Turbica I, Dufour G, et al. Afa/Dr diffusely adhering *Escherichia coli* strain C1845 induces neutrophil extracellular traps that kill bacteria and damage human enterocyte-like cells[J]. *Infect Immun*, 2012, 80(5):1891–1899. doi: 10.1128/IAI.00050-12.
- [51] Crane JK, Broome JE, Lis A. Biological Activities of Uric Acid in Infection Due to Enteropathogenic and Shiga-Toxicogenic *Escherichia coli*[J]. *Infect Immun*, 2016, 84(4): 976–988. doi: 10.1128/IAI.01389-15.
- [52] Finkel SE, Kolter R. DNA as a nutrient: novel role for bacterial competence gene homologs[J]. *J Bacteriol*, 2001, 183(21): 6288–6293. doi: 10.1128/JB.183.21.6288-6293.2001.
- [53] Dinallo V, Marafini I, Di Fusco D, et al. Neutrophil Extracellular Traps Sustain Inflammatory Signals in Ulcerative Colitis[J]. *J Crohns Colitis*, 2019, 13(6):772–784. doi: 10.1093/ecco-jcc/jyy215.
- [54] He Z, Si Y, Jiang T, et al. Phosphotyrosine exposure and neutrophil extracellular traps enhance procoagulant activity in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Thromb Haemost*, 2016, 115(4):738–751. doi: 10.1160/TH15-09-0710.
- [55] Silvestre-Roig C, Braster Q, Wichapong K, et al. Externalized histone H4 orchestrates chronic inflammation by inducing lytic cell death[J]. *Nature*, 2019, 569(7755):236–240. doi: 10.1038/s41586-019-1167-6.
- [56] Pullar JM, Vissers MC, Winterbourn CC. Living with a killer: the effects of hypochlorous acid on mammalian cells[J]. *IUBMB Life*, 2000, 50(4/5):259–266. doi: 10.1080/713803731.
- [57] 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. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0800.
- [58] Nie M, Yang L, Bi X, et al. Neutrophil Extracellular Traps Induced by IL8 Promote Diffuse Large B-cell Lymphoma Progression via the TLR9 Signaling[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(6):1867–1879. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1226.
- [59] Najmeh S, Cools-Lartigue J, Rayes RF, et al. Neutrophil extracellular traps sequester circulating tumor cells via β 1-integrin mediated interactions[J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(10):2321–2330. doi: 10.1002/ijc.30635.
- [60] Rayes RF, Mouhanna JG, Nicolau I, et al. Primary tumors induce neutrophil extracellular traps with targetable metastasis promoting effects[J]. *JCI Insight*, 2019, 5(16): e128008. doi: 10.1172/jci.insight.128008.
- [61] 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. doi: 10.1038/nm.2184.
- [62] Smith SA, Choi SH, Collins JN, et al. Inhibition of polyphosphate as a novel strategy for preventing thrombosis and inflammation[J]. *Blood*, 2012, 120(26): 5103–5310. doi: 10.1182/blood-2012-07-444935.
- [63] McDonald B, Davis RP, Kim SJ, et al. Platelets and neutrophil extracellular traps collaborate to promote intravascular coagulation during sepsis in mice[J]. *Blood*, 2017, 129(10): 1357–1367. doi: 10.1182/blood-2016-09-741298.
- [64] Stakos DA, Kambas K, Konstantinidis T, et al. Expression of functional tissue factor by neutrophil extracellular traps in culprit artery of acute myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(22): 1405–1414. doi: 10.1093/eurheartj/ehv007.
- [65] Zhou P, Li T, Jin J, et al. Interactions between neutrophil extracellular traps and activated platelets enhance procoagulant activity in acute stroke patients with ICA occlusion[J]. *EBioMedicine*, 2020, 53: 102671. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102671.

- [66] Fousert E, Toes R, Desai J. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) Take the Central Stage in Driving Autoimmune Responses[J]. *Cells*, 2020, 9(4):915. doi: 10.3390/cells9040915.
- [67] Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, et al. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(178):178ra40. doi: 10.1126/scitranslmed.3005580.
- [68] Kessenbrock K, Krumbholz M, Schönemarker U, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis[J]. *Nat Med*, 2009, 15(6):623–625. doi: 10.1038/nm.1959.
- [69] Carmona-Rivera C, Carlucci PM, Goel RR, et al. Neutrophil extracellular traps mediate articular cartilage damage and enhance cartilage component immunogenicity in rheumatoid arthritis[J]. *JCI Insight*, 2020, 5(13):e139388. doi: 10.1172/jci.insight.139388.
- [70] 周琦, 孙慧娟, 刘树民. 中性粒细胞胞外诱捕网的形成及其在自身免疫性疾病中的作用[J]. *中国中药杂志*, 2021, doi: 10.19540/j.cnki.cjmm.20210726.702. [网络首发]
Zhou Q, Sun HJ, Liu SM. Formation of neutrophil extracellular traps and their effects on autoimmune diseases[J]. *China Journal of Chinese Material Medica*, 2021, doi: 10.19540/j.cnki.cjmm.20210726.702. [Onlineaheadofprint]
- [71] 林笑颖, 周明倩, 李海昌. 中性粒细胞胞外诱捕网在系统性红斑狼疮发病机制中作用的研究进展[J]. *吉林大学学报: 医学版*, 2018, 44(4):886–890. doi:10.13481/j.1671-587x.20180437.
Lin XY, Zhou MQ, Li HC. Research Progress in effect neutrophil extracellular traps in pathogenesis of systemic lupus erythematosus[J]. *Journal of Jilin University: Medicine Edition*, 2018, 44(4): 886–890. doi:10.13481/j.1671-587x.20180437.
- [72] Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide[J]. *Nature*, 2007, 449(7162):564–569. doi: 10.1038/nature06116.
- [73] Wan T, Zhang Y, Yuan K, et al. Acetylsalicylic Acid Promotes Corneal Epithelium Migration by Regulating Neutrophil Extracellular Traps in Alkali Burn[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 551057. doi: 10.3389/fimmu.2020.551057.
- [74] Helms J, Clere-Jehl R, Bianchini E, et al. Thrombomodulin favors leukocyte microvesicle fibrinolytic activity, reduces NETosis and prevents septic shock-induced coagulopathy in rats[J]. *Ann Intensive Care*, 2017, 7(1):118. doi: 10.1186/s13613-017-0340-z.
- [75] Wang X, Sun S, Duan Z, et al. Protective effect of ethyl pyruvate on gut barrier function through regulations of ROS-related NETs formation during sepsis[J]. *Mol Immunol*, 2021, 132:108–116. doi: 10.1016/j.molimm.2021.01.012.
- [76] Nomura K, Miyashita T, Yamamoto Y, et al. Citrullinated Histone H3: Early Biomarker of Neutrophil Extracellular Traps in Septic Liver Damage[J]. *J Surg Res*, 2019, 234:132–138. doi: 10.1016/j.jss.2018.08.014.
- [77] 谢万生, 李仲洋, 周瑞怡, 等. 肽酰基精氨酸脱亚氨酶4(PAD4)的功能及其小分子抑制剂的研究进展[J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(6):1322–1329. doi:10.7501/j.issn.1674-5515.2021.06.044.
Xie WS, Li ZT, Zhou RY, et al. Research progress of PAD4 function and its small molecule inhibitors[J]. *Drugs & Clinic*, 2021, 36(6):1322–1329. doi:10.7501/j.issn.1674-5515.2021.06.044.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式:余武汉, 陈浪, 李腾飞, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网对组织器官损害的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(12): 1485–1494. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.12.013

Cite this article as: Yu WH, Chen L, Li TF, et al. Research progress of neutrophil extracellular traps induced tissue and organ damage[J]. *Chin J Gen Surg*, 2021, 30(12):1485–1494. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.12.013