



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.12.014
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.12.014
China Journal of General Surgery, 2023, 32(12):1944-1951.

· 文献综述 ·

中性粒细胞炎症反应在腹主动脉瘤发病机制中的研究进展

李仕毅^{1,3}, 王利新^{1,2,3,4}, 符伟国^{1,2,3}

(1. 复旦大学附属中山医院 血管外科/复旦大学血管外科研究所, 上海 200032; 2. 复旦大学附属中山医院厦门医院 血管外科, 福建 厦门 361015; 3. 国家放射与治疗临床医学研究中心, 上海 200032; 4. 复旦大学张江科技研究院, 上海 200120)

摘要

腹主动脉瘤 (AAA) 是成年人主动脉破裂导致死亡的重要原因, 其发病机制尚未完全阐明, 且缺乏切实有效的药物治疗手段。作为先天免疫系统的首要防线, 中性粒细胞在循环系统白细胞中占据 70% 的比例。中性粒细胞可通过吞噬、脱颗粒、产生活性氧以及形成中性粒细胞胞外诱捕网 (NETs) 等机制, 参与炎症反应。多项研究表明, 中性粒细胞参与无菌性炎症和血栓形成, 且过度活化的中性粒细胞也可杀伤正常组织和细胞, 造成疾病发生, 与 AAA 的发生发展密切相关。本文结合 AAA 细胞外基质降解、炎症浸润和血管平滑肌细胞功能丧失三大病理特征, 深入探讨了中性粒细胞在 AAA 病程中的多重角色。中性粒细胞通过炎症因子等机制被募集至病变部位, 造成炎症浸润, 活化后释放杀伤酶类、基质金属蛋白酶等分子, 促进 AAA 的发展; 中性粒细胞通过细胞沉积及相关炎症分子的累积, 参与 AAA 腔内血栓形成, 加重疾病进展; 中性粒细胞形成 NETs 为近年来新发现的中性粒细胞杀伤形式, 已有文献报道 NETs 从多角度协同加重炎症, 且可能通过激活凝血级联、促进血小板聚集等方式形成腔内血栓, 导致 AAA 的病变加剧, 对该疾病进展有重要作用。由于相关研究尚处起步, 且多数研究结论尚处表层, 本文强调学界研究应对 AAA 机制中中性粒细胞复杂相互作用有更深入的理解, 着重阐述中性粒细胞在该疾病炎症微环境中的重要性。通过在器官、组织和细胞层次上的全面概述与分析, 为 AAA 相关实验研究提供了深入参考。此外, 本文还对后续可能研究方向进行了总结讨论, 为发现 AAA 有效诊疗靶点提供启示。

关键词

主动脉瘤; 腹; 中性白细胞; 胞外诱捕网; 综述

中图分类号: R654.3

Inflammatory response of neutrophils in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm

LI Shiyi^{1,3}, WANG Lixin^{1,2,3,4}, FU Weiguo^{1,2,3}

(1. Department of Vascular Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China/Vascular Surgery Institute of Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Vascular Surgery, Xiamen Branch, Zhongshan Hospital, Fudan University, Xiamen, Fujian 361015, China; 3. National Clinical Research Center for Interventional Medicine, Shanghai 200032, China; 4. Fudan Zhangjiang Institute of Fudan University, Shanghai 200120, China)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81970412)。

收稿日期: 2023-10-21; 修订日期: 2023-12-05。

作者简介: 李仕毅, 复旦大学附属中山医院博士研究生, 主要从事主动脉夹层和主动脉瘤机制方面的研究。

通信作者: 王利新, Email: wang.lixin@zs-hospital.sh.cn

Abstract

Abdominal aortic aneurysm (AAA) is a significant cause of death in adults due to aortic rupture. The pathogenesis of AAA is not fully understood, and there is a lack of reliable and effective pharmacological treatment options. Neutrophils, constituting 70% of circulating white blood cells, serve as the primary defense line of the innate immune system. Neutrophils can participate in the inflammatory response through mechanisms such as phagocytosis, degranulation, the generation of reactive oxygen species, and the formation of neutrophil extracellular traps (NETs). Multiple studies indicate that neutrophils are involved in sterile inflammation and thrombosis, and over-activated neutrophils can also inflict damage on normal tissues and cells, leading to the occurrence of diseases, and this is closely associated with the onset and progression of AAA. This article, integrating the three major pathological features of AAA: extracellular matrix degradation, inflammatory infiltration, and loss of vascular smooth muscle cell function, delves into the multiple roles of neutrophils in the course of AAA. Neutrophils are recruited to the lesion site through mechanisms such as inflammatory factors, causing inflammatory infiltration. Once activated, they release proteolytic enzymes, matrix metalloproteinases, and other molecules, promoting the development of AAA. Neutrophils participate in intraluminal thrombus formation within the AAA by cellular deposition and accumulation of related inflammatory molecules, exacerbating disease progression. The formation of NETs, a recently discovered neutrophil killing mechanism, has been reported to synergistically intensify inflammation from multiple aspects. They may also contribute to intraluminal thrombus formation by activating the coagulation cascade and promoting platelet aggregation, leading to the worsening of AAA lesions. This process plays a crucial role in the progression of this disease. Due to the early stage of related research and the superficial nature of most research conclusions, this article emphasizes the need for a more in-depth understanding within the academic community regarding the complex interactions of neutrophils in the mechanism of AAA, and highlights the significance of elucidating the role of neutrophils in the inflammatory microenvironment of this disease. By providing a comprehensive overview and analysis at the organ, tissue, and cellular levels, this article provides an in-depth reference for experimental research related to AAA. Additionally, it summarizes and discusses potential future research directions, offering insights into the discovery of effective diagnostic and therapeutic targets for AAA.

Key words

Aortic Aneurysm, Abdominal; Neutrophils; Extracellular Traps; Review

CLC number: R654.3

腹主动脉瘤 (abdominal aortic aneurysm, AAA) 是多因素共同作用下发生主动脉壁病变损伤, 导致主动脉局部膨出或弥漫性扩张的主动脉疾病, 是成人主动脉破裂致死的重要病因。由于目前对 AAA 的发病机制尚不清楚, 其治疗仍以外科手术为主, 其预后尚不令人满意^[1-2]。因此, 深入了解 AAA 的发病机制对有效治疗手段的探索具有重要意义。AAA 的主要病理特征可概括为组织炎性浸润、细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的降解以及平滑肌细胞功能丧失。已有较多文献针对炎性浸润与 AAA 关系展开研究。多项研究证实多种固有免疫细胞如巨噬细胞在 AAA 患者中分化为

M1 型与 M2 型的比例失衡促进 AAA 的发展^[3]; 以及适应性免疫细胞如 T 细胞通过分化为 Th2 细胞, 诱导巨噬细胞分泌基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 增多而分解主动脉弹性层, 促进 AAA 的发生^[4]。

中性粒细胞占循环系统白细胞的 70%, 在先天免疫系统中作为第一道防线, 通过吞噬、脱颗粒、产生活性氧或形成中性粒细胞胞外杀菌网络, 以非特异性方式快速反应, 抵御病原入侵。除抗感染作用外, 中性粒细胞亦广泛参与多种疾病的发病过程, 已有多项研究揭示中性粒细胞通过无菌性炎症及血栓形成促进主动脉瘤发生发展, 腹

主动脉微循环障碍中常可见到中性粒细胞沉积^[5]。近年来还有研究^[6]阐述外周血中性粒细胞与淋巴细胞计数比值对AAA诊断及预后的预测价值，可见中性粒细胞在AAA发病机制中的重要作用。然而，与单核细胞、巨噬细胞等其他免疫细胞相比，中性粒细胞在AAA发病中的作用研究仍然较少。作为免疫系统的重要组成部分，深入研究中性粒细胞在AAA中作用对疾病的认识具有重要的临床和科研意义。

1 中性粒细胞募集活化调节AAA炎症发生发展

中性粒细胞可通过内皮细胞和其他炎症细胞所分泌的趋化因子而迁移到病变部位。使用CXC趋化因子配体5 [chemokine (C-X-C motif) ligand 5, CXCL5]的抗体降低了病变部位MMP的含量以及中性粒细胞的数量^[7]，而巨噬细胞在中性粒细胞胞外诱捕网 (neutrophil extracellular traps, NETs) 刺激下产生CXCL1、CCL2、CXCL2等趋化因子趋化中性粒细胞而加重病变^[8]。在急性主动脉夹层中，内皮细胞可表达CXCL1/GCSF-1，增加对于中性粒细胞的趋化，促进炎症因子的产生，且CXCL2的产生受损可以使小鼠对弹性蛋白酶诱导的实验性AAA的发展具有抵抗力^[9]。

中性粒细胞浸润发生于AAA早期，提示浸润处有管壁破坏的潜在可能^[10]；有研究在血管周围脂肪组织中发现了大量中性粒细胞浸润^[11]。中性粒细胞可释放含多种分子颗粒，如髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO)、中性粒细胞弹性蛋白酶、防御素、组织蛋白酶G、NADPH氧化酶和MMP等^[12]。其中MPO作为中性粒细胞特征分泌的酶类，其水平在心血管疾病筛查中具有一定诊断价值^[13]。MPO基因缺失可缓解ApoE缺陷的Ang II灌注小鼠模型和C57BL/6弹性蛋白酶小鼠模型AAA的发生^[11]。

MMP对ECM的降解作用导致平滑肌细胞凋亡和炎性细胞浸润。在AAA模型小鼠及患者病理组织中，均可观察到MMP含量显著升高^[14]。MMP包括20多种亚型，可促进凝血因子、脂蛋白和趋化分子的黏附。一项Meta分析^[14]认为MMP-2，MMP-3和MMP-13水平与AAA发病风险显著相关。金属蛋白酶组织抑制剂 (tissue inhibitor of matrix

metalloproteinases, TIMP) 是维持MMP降解ECM之间平衡的重要酶，与动脉粥样硬化和正常对照相比，在动脉瘤组织可发现TIMP水平减少。AAA中TIMP-3的表达显著提高，而胸主动脉瘤中其基因表达和蛋白合成均较低^[15]。由于MMP破坏ECM结构和中膜平滑肌细胞被破坏，积聚于血管中膜的炎性细胞浸润至血管间质^[16]。慢性炎症与血管活性氧 (ROS) 水平异常提高相关，ROS可激活MMP-9^[17]。主动脉组织中ROS产生减少由iNOS缺乏或NADPH氧化酶抑制引起，且与预防CaCl₂处理野生型小鼠中ECM降解和动脉瘤发展直接相关^[18]。除激活MMP外，ROS亦可引起血管细胞损伤和脂质过氧化，从而促进血管重塑，通过Ang II的调节参与动脉硬化及高血压，增加AAA发生风险^[19]。对Ang II灌注小鼠模型及CaCl₂处理模型进行的两项研究发现，中性粒细胞通过释放MPO调节ROS^[20]。当MPO耗尽时，AAA发展有所缓解，当给予具有抗氧化作用的牛磺酸时，也可观察到类似现象。

2 中性粒细胞参与AAA腔内血栓形成

在大多数AAA患者的病理组织中均可发现动脉粥样硬化斑块，近年研究认为脂代谢失调为慢性炎症作用的结果^[21]。在动脉粥样硬化斑块的发生机制中，中性粒细胞的作用在既往研究中常被忽视，因为病变过程中很少检测到中性粒细胞，这可能是由于中性粒细胞的细胞周期短，表型可能发生变化，导致传统实验手段难以观察等；此外，中性粒细胞缺乏敏感和特异的检测方法，使其在病变组织中的检测难度进一步加大^[22]。

中性粒细胞介质和炎性细胞因子在AAA组织有不同程度积累，这取决于腔内血栓 (intraluminal thrombosis, ILT) 的大小。有研究^[23]通过统计ILT厚度与AAA进展关系，认为ILT厚度对AAA进展起到推动作用，且可能与AAA破裂密切相关。Siennicka等^[21]发现，腔内血栓厚度与血栓表面及邻近主动脉壁上浸润的中性粒细胞数量呈正相关，且中性粒细胞分泌的弹性蛋白酶、MPO、IL-6等特异性炎性介质水平与腔内血栓亦有显著相关性。较厚的腔内血栓所对应的AAA节段中性粒细胞炎性介质的含量升高可能表明该节段存在强化的促炎状态，从而损伤局部血管壁。此外，在腔内血

栓中还可发现 cit-H3 和 H4 的沉积,且存在 IL-1 β 共定位^[24]。亦有研究^[25]提示血栓形成过程中有脂代谢相关分子如氧化低密度脂蛋白、胆固醇的参与。免疫组织化学显示 ILT 和其邻近主动脉壁中有丰富的去整合素和金属蛋白酶 ADAM10 和 ADAM17 蛋白^[26]。有研究^[27]认为 ILT 的产生与血脂水平呈正相关,而高血糖水平对 ILT 产生似乎有保护作用。对 ILT 进一步探索可考虑从中性粒细胞亚细胞水平的糖、脂代谢出发,探究这一现象的深层原因。

3 NETs加重AAA炎性损伤

NETs 是近年来研究较多的一种中性粒细胞杀伤作用形式,在亚细胞层面表现为一种由染色质丝组成的网状结构^[28]。NETs 的组分中, DNA、MPO、组织蛋白酶 G、乳铁蛋白、钙保护蛋白、乳铁素、明胶酶、蛋白酶-3 和肽聚糖结合蛋白等均具有炎症诱导及杀菌特性^[29]。中性粒细胞接受外界刺激后通过释放 NETs 捕获细菌、真菌或病毒,从而清除病原体^[17]。然而,过度活跃的中性粒细胞亦可导致组织损伤,如血管炎等^[30]。针对 NETs 与血栓形成之间关联的研究已并不鲜见,目前认为 NETs 可通过直接激活凝血级联、影响补体系统、加重血小板聚集、损伤内皮细胞等方式导致血栓形成,提示 NETs 在 AAA 中 ILT 形成过程中起到的作用^[31]。有研究^[12]显示在进展期 AAA 患者的腔内血栓中检测到多种中性粒细胞衍生的效应分子,包括 NETs 相关分子。后续研究表明,NETs 也在多种非感染性疾病的病理生理过程中发挥作用,具体表现为损害宿主组织,促进自身免疫,并导致血栓形成、局部凝血异常等。NETs 主要有两种形式:溶血型 NETs,生成后可致中性粒细胞凋亡;必需型 NETs,中性粒细胞在生成 NETs 后可维持其生命活动及其他功能^[18]。多种因素如感染、抗体和免疫复合物以及细胞因子等均可刺激中性粒细胞产生 NETs, Ang II 和 NOX 诱导产生 ROS 后也可观察到 NETs 的形成^[32]。ROS 促进 MPO 及 NE 向细胞核转运,核膜及细胞骨架在该过程中被破坏,促进 NETs 排出^[33];此外,有研究^[34]报道 NETs 可通过组蛋白瓜氨酸化激活肽酰基精氨酸脱亚氨酶 4 (peptidylarginine deiminase 4, PAD4) 的途径生成。NETs 水平在 AAA 患者血浆及主动脉组织中显著升高,与中性粒细胞活化呈相关性^[35]。后续研究认

为 PAD4 依赖 NETs 可通过血管平滑肌细胞升高组织中 MMP-2、MMP-9 水平,进而加重 AAA^[36]。

NETs 的形成可促进单核细胞的募集,从而诱导单核细胞黏附和迁移到炎症部位。一项以弹性蛋白酶诱导 AAA 的研究^[37]表明二肽基肽酶 I 及丝氨酸蛋白酶介导 NETs 的释放通过浆细胞样树突状细胞活化和 I 型干扰素产生促进模型小鼠 AAA 的形成。NETs 可参与内皮细胞死亡、促进血栓形成。血管内皮细胞维持抗凝和免疫反应活性的平衡,内皮功能障碍时,血管扩张减少,局部处于促炎状态,黏附分子和趋化因子的产生增加^[38]。中性粒细胞被相关刺激激活,在 NETs 形成过程中释放 MPO,通过限制 NO 的生物利用度在内皮功能障碍中发挥作用。MPO 与 ECM 结合,将氯离子和过氧化氢转化为次氯酸,次氯酸也可能在内皮细胞障碍和血栓形成中发挥作用^[39]。

IL-1 β 在动脉粥样硬化形成中起重要作用,NETs 也参与到了这一过程中。IL-1 β 的存在加剧了动脉粥样硬化和其他炎症病理^[12],一项应用弹性蛋白酶灌注小鼠模型的实验^[24]表明,模型的小鼠主动脉中 IL-1 β 蛋白的含量远高于对照组;IL-1 β 敲除或抑制 IL-1 β 与 IL-1 β 受体结合均可减缓小鼠 AAA 的发生,此时中性粒细胞和巨噬细胞在主动脉浸润较低,表明 IL-1 β 参与介导 AAA 的发生。胆固醇在血液中被巨噬细胞吞噬,巨噬细胞激活炎症小体,产生 IL-1 β 及其他促炎因子,将中性粒细胞等募集至血管内皮,通过 NETs 促进巨噬细胞产生细胞因子并激活 Th17 细胞释放 IL-17,使免疫细胞募集进一步增多,导致血管阻塞^[40]。另外,IL-17 是 AAA 形成的关键介质,研究^[41]观察到 AAA 主动脉组织中 IL-17 的基因表达和蛋白水平显著升高。

动脉腔内血栓的形成主要由斑块不稳定引起,称为动脉粥样硬化血栓。NETs 通常可在新鲜形成的血栓中发现,但尚未发现其存在于更陈旧、机化的心脏血栓中^[42]。因此,目前认为 NETs 可加剧动脉粥样硬化斑块破裂,参与血栓形成及发展^[43]。动脉粥样硬化斑块破裂后,中性粒细胞迅速集中在受损区域,刺激血小板活化并凝血^[44],TNF- α 和 IL-1 等细胞因子激活中性粒细胞,血小板和内皮细胞被黏附分子吸引到活化的中性粒细胞上。P-选择素和黏附分子也由其表面膜上的活性血小板表达,介导与中性粒细胞接触^[45]。动脉血栓中大多数中性粒细胞瓜氨酸化组蛋白 3

(citrullinated histone H3, Cit-H3) 染色呈阳性, 是中粒细胞开始形成 NETs 的标志^[18]。血小板和红细胞捕获、聚集于 NETs; 纤维蛋白原、纤维连接蛋白或血管性血友病因子等也可被 NETs 捕获, 增加血凝块形成。

此外, NETs 还可以诱导促炎性平滑肌细胞的表型而促进 AAA 的产生。血管平滑肌细胞表型转化为 AAA 基本病理特点之一, 表现为生理状态的收缩型血管平滑肌细胞大量转变为合成型血管平滑肌细胞^[46]。通过与 Padi4 编码的肽基精氨酸脱羧酶进行组蛋白瓜氨酸化, 中粒细胞可释放 NETs, 抑制平滑肌细胞的 Hippo-YAP 通路, 改变促炎基因启动子 H3K4me3 和 H3K27me3 的富集状态, 诱导合成和促炎性平滑肌细胞表型产生, 从而促进 AAA 的产生^[34]。

4 总结与展望

目前 AAA 机制研究越来越重视中性粒细胞的作用, NETs 在多种心血管疾病的病理生理的作用研究已取得长足进展。中性粒细胞在早期被激活, 通过自身产生 NETs 促进腔内血栓的生成以及相关炎症因子促进 AAA 的发展, 也可以通过 MPO 等分子调控 ROS 介导的血管损伤重构与脂质过氧化, 这一特殊作用亦是目前抗氧化应激治疗 AAA 的靶点之一^[47]。然而, 中性粒细胞在该疾病过程中的生物学行为仍然需要深入探讨^[48]。作为免疫系统的重要组成部分, 中性粒细胞在 AAA 病程中与其他免疫细胞如单核细胞、巨噬细胞、肥大细胞之间的相互作用研究仍较少, 其内涵临床意义尚待发掘^[49]。在分子水平上, 中性粒细胞糖、脂代谢等过程的变化和 AAA 发病机制的关系仍不明晰^[50]。此外, 目前针对 NETs 的研究水平大多为动物模型, 在人体 AAA 发生过程中中性粒细胞相关分子标志物的表达情况尚不明确, 需要更多人体水平研究进行确认, 以期其成为新的临床治疗靶点。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 李仕毅负责文献收集、文稿写作、校对及修改; 王利新、符伟国负责指导审阅文章。

参考文献

- [1] 郭建明, 郭连瑞, 崔世军, 等. 胸腹主动脉瘤的外科治疗进展[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(6): 776-780. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2017.06.017.
Guo JM, Guo LR, Cui SJ, et al. Surgical treatment of thoracoabdominal aortic aneurysm[J]. China Journal of General Surgery, 2017, 26(6): 776-780. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2017.06.017.
- [2] 耿印帅, 李观强, 张喜成. 胸腹主动脉瘤外科治疗现状及进展[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(6): 730-735. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.06.014.
Geng YS, Li GQ, Zhang XC. Current status and progress of surgical treatment of thoracic-abdominal aortic aneurysm[J]. China Journal of General Surgery, 2021, 30(6): 730-735. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.06.014.
- [3] Raffort J, Lareyre F, Clément M, et al. Monocytes and macrophages in abdominal aortic aneurysm[J]. Nat Rev Cardiol, 2017, 14(8):457-471. doi: 10.1038/nrcardio.2017.52.
- [4] Wang H, Wei G, Cheng S, et al. Circulatory CD4-positive T-lymphocyte imbalance mediated by homocysteine-induced AIM2 and NLRP1 inflammasome upregulation and activation is associated with human abdominal aortic aneurysm[J]. J Vasc Res, 2020, 57(5):276-290. doi: 10.1159/000508077.
- [5] 宋晓红, 吴建强, 孙晓宁, 等. 腹主动脉瘤与主动脉微循环障碍关系的研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2023, 22(9):700-703. doi: 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.09.148.
Song XH, Wu JQ, Sun XN, et al. Research progress in relationship between abdominal aortic aneurysm and aortic microcirculation[J]. Chinese Journal of Multiple Organ Diseases in the Elderly, 2023, 22(9):700-703. doi: 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.09.148.
- [6] 吴志远, 赵文心, 苗雨晴, 等. 外周血中性粒细胞与淋巴细胞计数比值对择期腹主动脉瘤腔内修复手术后并发症的预测价值[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2023, 30(6):703-708.
Wu ZY, Zhao WX, Miao YQ, et al. Predictive value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in peripheral blood for complications after elective endovascular repair of abdominal aortic aneurysm[J]. Chinese Journal of Bases and Clinics in General Surgery, 2023, 30(6):703-708.
- [7] Chang TT, Liao LY, Chen JW. Inhibition on CXCL5 reduces aortic matrix metalloproteinase 9 expression and protects against acute aortic dissection[J]. Vasc Pharmacol, 2021, 141: 106926. doi: 10.1016/j.vph.2021.106926.
- [8] Liu YD, Carmona-Rivera C, Moore E, et al. Myeloid-specific deletion of peptidylarginine deiminase 4 mitigates atherosclerosis[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1680. doi: 10.3389/

- fimmu.2018.01680.
- [9] Anzai A, Shimoda M, Endo J, et al. Adventitial CXCL1/G-CSF expression in response to acute aortic dissection triggers local neutrophil recruitment and activation leading to aortic rupture[J]. *Circ Res*, 2015, 116(4): 612–623. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304918.
- [10] Márquez-Sánchez AC, Koltsova E. Immune and inflammatory mechanisms of abdominal aortic aneurysm[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:989933. doi: 10.3389/fimmu.2022.989933.
- [11] Folkesson M, Vorkapic E, Gulbins E, et al. Inflammatory cells, ceramides, and expression of proteases in perivascular adipose tissue adjacent to human abdominal aortic aneurysms[J]. *J Vasc Surg*, 2017, 65(4):1171–1179. doi: 10.1016/j.jvs.2015.12.056.
- [12] Klopff J, Brostjan C, Neumayer C, et al. Neutrophils as regulators and biomarkers of cardiovascular inflammation in the context of abdominal aortic aneurysms[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(9): 1236. doi: 10.3390/biomedicines9091236.
- [13] 刘桂香, 王倩, 马可欣. 髓过氧化物酶在心脑血管疾病中的筛查价值[J]. *临床检验杂志*, 2022, 40(9):688–690. doi: 10.13602/j.cnki.jcls.2022.09.11.
- Liu GX, Wang Q, Ma KX. Screening value of myeloperoxidase in cardiovascular and cerebrovascular diseases[J]. *Chinese Journal of Clinical Laboratory Science*, 2022, 40(9):688–690. doi: 10.13602/j.cnki.jcls.2022.09.11.
- [14] Li T, Lv Z, Jing JJ, et al. Matrix metalloproteinase family polymorphisms and the risk of aortic aneurysmal diseases: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Genet*, 2018, 93(1): 15–32. doi: 10.1111/cge.13050.
- [15] Airhart N, Brownstein BH, Cobb JP, et al. Smooth muscle cells from abdominal aortic aneurysms are unique and can independently and synergistically degrade insoluble elastin[J]. *J Vasc Surg*, 2014, 60(4):1033–1041. doi: 10.1016/j.jvs.2013.07.097.
- [16] Rabkin SW. The role matrix metalloproteinases in the production of aortic aneurysm[A]/Khalil RA. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*[M]. Amsterdam: Elsevier, 2017: 239–265. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.002.
- [17] Klopff J, Brostjan C, Eilenberg W, et al. Neutrophil extracellular traps and their implications in cardiovascular and inflammatory disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 559. doi: 10.3390/ijms22020559.
- [18] Michalska M, Grochowicki T, Jakimowicz T, et al. A review of the impact of neutrophils and neutrophil extracellular traps (NETs) on the development of aortic aneurysms in animal and human studies[J]. *Med Sci Monit*, 2021, 27: e935134. doi: 10.12659/MSM.935134.
- [19] Clément M, Lareyre F, Loste A, et al. Vascular remodeling and immune cell infiltration in splenic artery aneurysms[J]. *Angiology*, 2021, 72(6):539–549. doi: 10.1177/0003319720952290.
- [20] Chen QS, Wang QW, Zhu JH, et al. Reactive oxygen species: key regulators in vascular health and diseases[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(8):1279–1292. doi: 10.1111/bph.13828.
- [21] Siennicka A, Adamowicz M, Grzesch N, et al. Association of aneurysm tissue neutrophil mediator levels with intraluminal Thrombus thickness in patients with abdominal aortic aneurysm[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(2):254. doi: 10.3390/biom12020254.
- [22] Soehnlein O. Multiple roles for neutrophils in atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2012, 110(6): 875–888. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.257535.
- [23] 邹睿, 胡新华, 吴孟然, 等. 腹主动脉瘤患者腔内血栓厚度及外周血中同型半胱氨酸与C反应蛋白浓度的临床意义及相互关系[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(6): 693–698. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2017.06.004.
- Zou R, Hu XH, Wu MR, et al. Clinical significance and interrelationship among intraluminal thrombus thickness and peripheral blood concentrations of homocysteine and C reactive protein in patients with abdominal aortic aneurysm[J]. *China Journal of General Surgery*, 2017, 26(6): 693–698. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2017.06.004.
- [24] Meher AK, Spinoso M, Davis JP, et al. Novel role of IL (interleukin) -1 β in neutrophil extracellular trap formation and abdominal aortic aneurysms[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(4):843–853. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309897.
- [25] 毕金凤, 杨爽. 中性粒细胞胞外诱捕网致动脉粥样硬化的分子机制进展[J]. *心血管康复医学杂志*, 2023, 32(2): 160–163. doi: 10.3969/j.issn.1008-0074.2023.02.12.
- Bi JF, Yang S. Advances in molecular mechanism of atherosclerosis caused by neutrophil extracellular traps[J]. *Chin J Cardiovasc Rehabil Med*, 2023, 32(2): 160–163. doi: 10.3969/j.issn.1008-0074.2023.02.12.
- [26] Folkesson M, Li CJ, Frebelius S, et al. Proteolytically active ADAM10 and ADAM17 carried on membrane microvesicles in human abdominal aortic aneurysms[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 114(6):1165–1174. doi: 10.1160/TH14-10-0899.
- [27] 蒋珊珊, 胡新华, 吴孟然, 等. 血糖及血脂与腹主动脉瘤腔内血栓的关系[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(12): 1570–1576. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2018.12.012.
- Jiang SS, Hu XH, Wu MR, et al. Relations of blood glucose and lipid with the intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysm[J]. *China Journal of General Surgery*, 2018, 27(12):1570–1576. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2018.12.012.
- [28] 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.
- Yu WH, Chen L, Li TF, et al. Research progress of neutrophil extracellular traps induced tissue and organ damage[J]. *China Journal of General Surgery*, 2021, 30(12):1485-1494. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.12.013.
- [29] Bonaventura A, Liberale L, Carbone F, et al. The pathophysiological role of neutrophil extracellular traps in inflammatory diseases[J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118(1): 6-27. doi: 10.1160/TH17-09-0630.
- [30] 陆书文, 董晨, 关凤军. 中性粒细胞胞外诱捕网在儿童IgA血管炎中的表达及临床意义[J]. *医学研究杂志*, 2023, 52(10):169-172. doi:10.16563/j.cnki.1671-6272.2023.06.018.
- Lu SW, Dong C, Guan FJ. The involvement of neutrophil extracellular trapping nets in children with IgA vasculitis[J]. *Journal of Medical Research*, 2023, 52(10):169-172.
- [31] 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. doi:10.16563/j.cnki.1671-6272.2023.06.018.
- Yang XJ, Rao HJ, Chen H, et al. Research progress on the role of neutrophil extracellular traps in thrombosis[J]. *Molecular Cardiology of China*, 2023, 23(3): 5462-5467. doi: 10.16563/j.cnki.1671-6272.2023.06.018.
- [32] Chrysanthopoulou A, Gkaliagkousi E, Lazaridis A, et al. Angiotensin II triggers release of neutrophil extracellular traps, linking thromboinflammation with essential hypertension[J]. *JCI Insight*, 2021, 6(18):e148668. doi: 10.1172/jci.insight.148668.
- [33] Jorch SK, Kuberski P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease[J]. *Nat Med*, 2017, 23(3): 279-287. doi: 10.1038/nm.4294.
- [34] Yang SF, Chen L, Wang ZY, et al. Neutrophil extracellular traps induce abdominal aortic aneurysm formation by promoting the synthetic and proinflammatory smooth muscle cell phenotype via Hippo-YAP pathway[J]. *Transl Res*, 2023, 255:85-96. doi: 10.1016/j.trsl.2022.11.010.
- [35] Brandau A, Ibrahim N, Klopff J, et al. Association of lipoproteins with neutrophil extracellular traps in patients with abdominal aortic aneurysm[J]. *Biomedicine*, 2022, 10(2): 217. doi: 10.3390/biomedicine10020217.
- [36] 卫明, Song YT, Qi D, 等. PAD4依赖的NETs通过抑制血管平滑肌细胞胞外基质的形成减少腹主动脉瘤形成(英文)[C]//中国生理学会学术年会暨张锡钧基金第十五届全国青年优秀生理学术学术文交流会议及第十三届全国青年生理工作者学术会议论文集摘要. 南京: 中国生理学会学术年会暨张锡钧基金第十五届全国青年优秀生理学术文交流会议及第十三届全国青年生理工作者学术会议, 2019: 400-401. doi: 10.26914/c.cnkihy.2019.066406.
- Wei M, Song YT, Qi D, et al. PAD4-dependent NETosis decreases abdominal aortic aneurysm formation by inhibiting vascular smooth muscle cells extracellular matrix secretion[C]// Abstracts of Papers for the Academic Annual Meeting of the Chinese Physiological Society, the 15th National Youth Outstanding Physiology Academic Paper Exchange Conference, and the 13th National Youth Physiologists Academic Conference of the Zhang Xijun Foundation. Nanjing: Academic Annual Meeting of the Chinese Physiological Society, the 15th National Youth Outstanding Physiology Academic Paper Exchange Conference, and the 13th National Youth Physiologists Academic Conference of the Zhang Xijun Foundation, 2019: 400-401. doi: 10.26914/c.cnkihy.2019.066406.
- [37] Yan HM, Zhou HF, Akk A, et al. Neutrophil proteases promote experimental abdominal aortic aneurysm via extracellular trap release and plasmacytoid dendritic cell activation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(8): 1660-1669. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307786.
- [38] Pieterse E, Rother N, Garsen M, et al. Neutrophil extracellular traps drive endothelial-to-mesenchymal transition[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(7): 1371-1379. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309002.[PubMed]
- [39] Dhawan UK, Bhattacharya P, Narayanan S, et al. Hypercholesterolemia impairs clearance of neutrophil extracellular traps and promotes inflammation and atherosclerotic plaque progression[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(10):2598-2615. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.316389.
- [40] Warnatsch A, Ioannou M, Wang Q, et al. Inflammation. Neutrophil extracellular traps license macrophages for cytokine production in atherosclerosis[J]. *Science*, 2015, 349(6245):316-320. doi: 10.1126/science.aaa8064.
- [41] Sharma AK, Lu GY, Jester A, et al. Experimental abdominal aortic aneurysm formation is mediated by IL-17 and attenuated by mesenchymal stem cell treatment[J]. *Circulation*, 2012, 126(11 Suppl 1):S38-45. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.083451.
- [42] Michel JB, Martin-Ventura JL, Egidio J, et al. Novel aspects of the pathogenesis of aneurysms of the abdominal aorta in humans[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 90(1):18-27. doi: 10.1093/cvr/cvq337.
- [43] Döring Y, Soehnlein O, Weber C. Neutrophil extracellular traps in atherosclerosis and atherothrombosis[J]. *Circ Res*, 2017, 120(4): 736-743. doi: 10.1161/circresaha.116.309692.
- [44] Pertiwi KR, de Boer OJ, Mackaaij C, et al. Extracellular traps derived from macrophages, mast cells, eosinophils and neutrophils are generated in a time-dependent manner during atherothrombosis[J]. *J Pathol*, 2019, 247(4):505-512. doi: 10.1002/path.5212.
- [45] Blanch-Ruiz MA, Ortega-Luna R, Martínez-Cuesta MÁ, et al. The

- neutrophil secretome as a crucial link between inflammation and thrombosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 4170. doi: 10.3390/ijms22084170.
- [46] 温世奇, 陈泉. 腹主动脉瘤组织中 SM22 α 与骨桥蛋白以及细胞骨架蛋白表达的改变[J]. *中国普通外科杂志*, 2013, 22(6): 731-735. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.06.014.
- Wen SQ, Chen Q. Expression alterations of SM22 α , osteopontin and cytoskeletal proteins in abdominal aortic aneurysm tissue[J]. *China Journal of General Surgery*, 2013, 22(6): 731-735. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.06.014.
- [47] 林文杰. 活性氧清除性纳米胶束的构建及其靶向治疗腹主动脉瘤的作用研究[D]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2023. doi:10.27001/d.cnki.gtjyu.2022.000149.
- Lin WJ. Construction of reactive oxygen species-scavenging nanomicelle and its targeted therapeutic effect on abdominal aortic aneurysm[D]. Chongqing: Chinese People's Liberation Army Army Medical University, 2023. doi:10.27001/d.cnki.gtjyu.2022.000149.
- [48] 蔡卜磊, 杨璐颖, 王乐, 等. 中性粒细胞: 组织修复的启动者[J]. *实用口腔医学杂志*, 2023, 39(5): 553-561. doi: 10.3969/j.issn.1001-3733.2023.05.001.
- Cai BL, Yang LY, Wang L, et al. Neutrophils—Initiator of tissue repair[J]. *Journal of Practical Stomatology*, 2023, 39(5): 553-561. doi: 10.3969/j.issn.1001-3733.2023.05.001.
- [49] 李萍, 赵瑞平, 于叶. 急性冠脉综合征合并 2 型糖尿病患者冠脉病变与中性粒细胞与高密度脂蛋白比值、单核细胞与高密度脂蛋白比值的相关性研究[J]. *包头医学院学报*, 2023, 39(2): 31-35. doi: 10.16833/j.cnki.jbmc.2023.02.006.
- Li P, Zhao RP, Yu Y. Correlation between coronary artery disease and NHR and MHR in patients with ACS complicated with T2 DM[J]. *Journal of Baotou Medical College*, 2023, 39(2): 31-35. doi: 10.16833/j.cnki.jbmc.2023.02.006.
- [50] 沐露霞, 汪斌, 孙震. 中性粒细胞/高密度脂蛋白比值与老年高血压患者合并冠心病的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(16): 3852-3854. doi: 10.3969/j.issn.1005-9202.2023.16.004.
- Mu LX, Wang B, Sun Z. Correlation between neutrophil/high density lipoprotein ratio and coronary heart disease in elderly hypertensive patients[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2023, 43(16): 3852-3854. doi: 10.3969/j.issn.1005-9202.2023.16.004.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 李仕毅, 王利新, 符伟国. 中性粒细胞炎性反应在腹主动脉瘤发病机制中的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(12): 1944-1951. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.12.014

Cite this article as: Li SY, Wang LX, Fu WG. Inflammatory response of neutrophils in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm[J]. *Chin J Gen Surg*, 2023, 32(12): 1944-1951. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.12.014



微信扫一扫
关注该公众号

敬请关注《中国普通外科杂志》官方微信平台

《中国普通外科杂志》官方公众微信正式上线启动(订阅号: ZGPTWKZZ), 我们将通过微信平台定期或不定期推送本刊的优秀文章、工作信息、活动通知以及国内外最新研究成果与进展等。同时, 您也可在微信上留言, 向我们咨询相关问题, 并对我们的工作提出意见和建议。《中国普通外科杂志》公众微信号的开通是在移动互联网时代背景下的创新求变之举, 希望能为广大读者与作者带来更多的温馨和便利。

欢迎扫描二维码, 关注《中国普通外科杂志》杂志社官方微信服务平台。

中国普通外科杂志编辑部