

# 中性粒细胞胞外诱捕网在呼吸系统炎症性疾病中的作用

董右青, 李文, 罗书曼, 朱星\*

贵州中医药大学基础医学院, 贵州 贵阳

收稿日期: 2023年9月11日; 录用日期: 2023年10月5日; 发布日期: 2023年10月12日

## 摘要

中性粒细胞被称为先天免疫系统的第一反应细胞, 参与感染或者损伤期间的初始早期宿主防御反应。中性粒细胞能够释放“中性粒细胞胞外陷阱”(neutrophil extracellular traps, NETs)参与防御反应, NETs是一种由脱氧核糖核酸(deoxyriboNucleic Acid, DNA)修饰的组蛋白和细胞毒性肽/蛋白质组成的胞外无膜纤维网状结构, 其形成途径可分为氮氧化物(nitrogen Oxide, NOX)依赖性NETs形成及氮氧化物非依赖性NETs形成两大类。NETs是把“双刃剑”, 除具有抗菌作用外, 但过量聚集也会给细胞或组织造成损伤并影响呼吸系统疾病的最终转归。NETs参与慢性阻塞性肺疾病、哮喘、肺囊性纤维化、急性肺损伤等多种以气道炎症为主要特征的呼吸系统疾病过程。抑制NETs表达有助于缓解呼吸系统炎症性疾病, 为临床防治提供新的靶点和方法。

## 关键词

中性粒细胞胞外诱捕网, 气道炎症, 呼吸系统疾病

# Role of Neutrophil Extracellular Trap Net in Respiratory Inflammatory Diseases

Youqing Dong, Wen Li, Shuman Luo, Xing Zhu\*

School of Basic Medical Sciences, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

Received: Sep. 11<sup>th</sup>, 2023; accepted: Oct. 5<sup>th</sup>, 2023; published: Oct. 12<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Neutrophils are called the first reaction cells of innate immune system, and participate in the ini-

\*通讯作者。

文章引用: 董右青, 李文, 罗书曼, 朱星. 中性粒细胞胞外诱捕网在呼吸系统炎症性疾病中的作用[J]. 临床医学进展, 2023, 13(10): 15835-15842. DOI: 10.12677/acm.2023.13102213

tial early host defense response during infection or injury. Neutrophils can release “neutrophil extracellular traps” (NETs) to participate in defense reaction. NETs are an extracellular membraneless fibrous network composed of deoxyriboNucleic Acid (DNA)-modified histone and cytotoxic peptide/protein. Its formation pathways can be divided into two categories: nitrogen Oxide (NOX)-dependent NETs formation and nitrogen oxide-independent NETs formation. NETs are a “double-edged sword”, which has antibacterial effect, but excessive aggregation will also cause damage to cells or tissues and affect the final outcome of respiratory diseases. NETs are involved in many respiratory diseases, such as chronic obstructive pulmonary disease, asthma, pulmonary cystic fibrosis and acute lung injury, which are characterized by airway inflammation. Inhibiting the expression of NETs is helpful in alleviating respiratory inflammatory diseases and provides new targets and methods for clinical prevention and treatment.

## Keywords

Neutrophil Extracellular Trap Net, Airway Inflammation, Respiratory Diseases

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

中性粒细胞被称为先天免疫系统的第一反应细胞，参与感染或损伤的早期防御反应，在宿主感染和炎症反应期间充当第一道防线[1]。中性粒细胞被激活后能发挥对抗炎症损伤，维持细胞稳态，保持免疫平衡的作用[2]；其功能包括吞噬、脱颗粒、产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮以及产生促炎细胞因子等，此外中性粒细胞还能够释放一种“中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)”的物质参与免疫反应[3]。1996年，Takei [4]等用佛波醇 12-肉豆蔻酸酯 13-乙酸盐(phorbol-12-myristate-13-acetate, PMA)刺激中性粒细胞时，细胞会因染色质去浓缩、核膜溶解和释放包裹有颗粒蛋白的染色质而死亡，是区别于细胞凋亡和坏死的细胞死亡方式。在2004年时，Brinkman等[5]利用不同的激动剂(例如脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)或白介素-8)刺激分离出的中性粒细胞，进一步证实并命名了NETs这种独特的生物学网状结构，同时发现它还具有遏制细菌繁殖的能力。研究表明除抗菌作用外，NETs的过表达也会对组织造成感染和损伤，从而影响呼吸系统的正常生理功能，导致多种呼吸系统炎性疾病的发生[6]。大量的中性粒细胞所产生的NETs在气道和肺组织的聚集是许多呼吸系统疾病发生的重要标志[7]。因此，充分认识NETs的结构组成和形成过程有助于更深层次地了解其对呼吸系统的作用机制，也能够为相关呼吸道炎性疾病的治疗提供新的思路。本文就中性粒细胞胞外诱捕网与呼吸系统炎性疾病的关系及作用机制进行综述。

## 2. NETs的组成以及形成机制

### 2.1. NETs的结构以及组成

NETs是一种由脱氧核糖核酸(deoxyribo nucleic acid, DNA)修饰的组蛋白和细胞毒性肽/蛋白质组成的胞外无膜纤维网状结构，主要成分是DNA，也包含部分在NETs形成期间具有重要作用的颗粒蛋白，如髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)、防御素及抗菌肽等，除去初级颗粒蛋白外，还包括二级/三级颗粒蛋白质(如乳铁蛋白、明胶酶等)[8]。由NETs主导的中性粒细胞变

化和死亡的形成过程被称为 NETosis, 属于细胞程序性死亡方式[9]。NETosis 发生时, 中性粒细胞经由不同激动剂刺激后开始活化, 细胞核的形状发生改变, 核分叶现象消失, 紧接着染色质去致密化, 核膜分层, 胞质内的颗粒逐渐解体, 同时解体颗粒蛋白与核酸物质在核膜分裂时形成的囊泡相互融合成为混合物, 伴随中性粒细胞的细胞膜破裂, 核酸和颗粒蛋白混合物释放到胞外形成以核酸为骨架并附着大量颗粒蛋白的网状结构[10] [11]。NETs 对机体免疫反应来说是一把“双刃剑”, 它具有捕获病原体以及降解细胞因子或趋化因子的保护作用, 同时当 NETs 被低效消除/过度募集时也对宿主免疫系统造成严重损害[12] [13]。

## 2.2. NETs 的形成机制

NETs 的形成途径被分为两大类, 其中包括氮氧化物(nitrogen oxide, NOX)依赖性 NETs 形成及氮氧化物非依赖性 NETs 形成[14]。针对于 NOX 依赖性这类经典的 NET 形成途径主要通过两种不同化学物质参与的激动机制(主要包括 PMA 和 LPS)诱导形成。在 PMA 的刺激下, 二酰基甘油模拟物、内质网钙源进入中性粒细胞胞质并增加了蛋白激酶 C 的活性, 从而通过 NADPH 氧化酶 2 抗体(gp91phox/NOX2)启动磷酸化的过程, 该过程促进 NOX 酶的组装推动了 ROS 的产生, 随后 ROS 分解核膜以及颗粒蛋白, 分解后的颗粒蛋白能够自由地与细胞核相互作用, 切割组蛋白并促进染色质去浓缩, 最终导致中性粒细胞和去浓缩后 DNA 的膜完整性丧失, 此时被颗粒状蛋白内容物装饰成为网状结构的大分子复合物随后被释放到细胞外环境中以发挥抗微生物功能[15]。而 PMA 作为常见的一种非生理性的 NOX 依赖性激动剂, 它所引起的 NETs 产生机制在疾病中的实用意义是有限的。相对而言 LPS 诱导的 NOX 依赖性 NETs 形成则通过由 c-Jun N-末端激酶(JNK)介导的单独途径发挥作用, 关键部分类似于 NOX2 磷酸化后的 PMA, 但在此步骤的上游信号中与 PMA 激动机制存在重要差异。LPS 与中性粒细胞表面上的 TOLL 样受体 4 (recombinant Toll like receptor 4, TLR4)结合诱导 NOX 依赖性 NETs 形成[16]。Khan MA [17]等通过使用 TAK242 以及 JNK 抑制剂, 可消除或干扰 LPS 诱导的 NETs 的形成, 这从侧面说明 PMA 与 LPS 的确是不同的机制诱导 NETs 的产生。

另外一种途径为不依赖 NOX 诱导 NETs 的形成的类型, 也被称为非典型途径[18]。通过非生理性的激动剂的刺激, 钙离子载体与存在于胞质当中的肽酰基精氨酸脱亚氨酶 4 (peptidylarginine deiminase 4, PAD4)结合并转移到细胞核中, PAD4 将携带正电荷的组蛋白精氨酸残基脱亚胺化为中性瓜氨酸, 这过程中瓜氨酸组蛋白 3 (citrullinated histone 3, CitH3)的高瓜氨酸化被认为是 NOX 非依赖性 NETs 形成所必需的染色质解凝的关键[12]。该类型的 NETosis 发生十分快捷, 它与经典途径有所区别的是省略了质膜破裂和细胞裂解的步骤, 且参与了将富含 DNA 的囊泡从细胞核转运到胞质的过程, 最终通过胞外作用进入细胞外空间[19]。

## 3. NETs 与呼吸系统炎症性疾病的关系

### 3.1. NETs 与慢性阻塞性肺疾病

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种以不完全可逆的气流受限为特征的进行性呼吸系统疾病, 与肺部所发生的异常的炎症反应紧密相关[20]。COPD 主要的临床特征是反复的炎症感染, 持续性的中性粒细胞浸润气道逐渐对肺组织和肺泡壁造成慢性损害。NETs 导致的炎症机制可能是引起 COPD 的发病机制之一[21]。

中性粒细胞可能以 NETs 的形式介导 COPD 的发生发展, 在 COPD 患者痰液及血浆中可检测到 NETs 表达, 且急性期患者 NETs 水平较稳定期明显增高, 同时 NETs 表达水平的高低与 COPD 患者的气流受限严重程度及病情严重程度密切相关[22] [23]。COPD 患者疾病严重程度与痰液中微生物态失调同样具有

相关性, NETs 可能是其潜在生物标志物。Dicker AJ [24]等人通过对 COPD 患者痰液 DNA 进行 16S rRNA 测序发现嗜血杆菌在患者痰液微生物态失调的情况下属于优势菌属, 该细菌可能基于氧化应激反应机制诱导中性粒细胞活化并形成 NETs。同时发现嗜血杆菌普遍存在于 COPD 急性加重期患者痰液中, 与 COPD 恶化关系密切[25], 该菌诱导 NETs 形成并导致中性粒细胞吞噬作用受到抑制, 细菌无法被及时清除, NETs 持续扩大炎症反应造成组织损伤, 患者疾病程度加重。香烟烟雾(CS)作为公认的 COPD 高危致病因素, 香烟烟雾提取物(cigarette smoke extract, CSE)被证实可依赖 NADPH 氧化酶活性及 ROS 产生的氧化应激反应诱导人中性粒细胞中 NETs 的形成[26]。CSE 诱导形成的 NETs 能够刺激巨噬细胞和人支气管上皮细胞(HBEs)分泌肿瘤细胞坏死因子(TNF- $\alpha$ )、白介素 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )等细胞因子产生促炎作用; 同时 HBEs 经由 CSE 刺激后发现 TLR4 和 P38/NF- $\kappa$ B p65 表达相对增强, TLR4/MAPKs/NF- $\kappa$ B 信号通路被激活导致下游促炎因子大量释放介导炎症反应; 当使用 NETs 抑制剂脱氧核糖核酸酶 I (DNase I)雾化治疗时不仅降低了 NETs 在气道炎症中的表达, 同时也降低了 TLR4 的表达及 P38/NF- $\kappa$ B p65 磷酸化水平, 表明 CSE 诱导下 NETs 的异常表达及促炎作用可能与 TLR4/MAPKs/NF- $\kappa$ B 炎症信号通路相关[27]。

### 3.2. NETs 与哮喘

哮喘是常见的慢性呼吸道炎性疾病中的一种, 特征是气道对过敏原反应过度、可逆性气流阻塞、气道水肿和黏液分泌增加。与 COPD 类似的是哮喘的发病机制同样涉及到气道炎症和气道阻塞[28]。

在哮喘患者发生的以嗜中性粒细胞为主的气道炎症中, 中性粒细胞活化后形成的 NETs 具有抵抗细菌感染的功能, 但当 NETs 表达增强导致免疫平衡被打破时, 肺泡巨噬细胞降解和去除 NETs 的能力受损, NETs 不能够被及时清除, 蓄积体内造成细胞和组织损伤[29]。NETs 具有相当程度的细胞毒性作用, 可直接损坏人肺泡上皮细胞和内皮细胞[30], 当表达超过正常时则诱导气道上皮细胞的损伤并且加重炎症反应[31]。嗜中性粒细胞引发的气道炎症的哮喘患者的痰液细胞外 DNA (eDNA)水平与痰中性粒细胞百分比显著相关, 和 NETs 也密切相关, 痰液当中可以检测到 NETs 可溶性成分且表达增加[32]。同时 NETs 能够介导 2 型免疫应答反应导致过敏性哮喘的发生[33]。此外, Varricchi 等人[34]发现在哮喘患者外周血浆中存在 NETs 的两种重要组分(dsDNA 和 CitH3)且表达水平增加, 并且 NETs 表达水平也与哮喘患者的肺功能参数呈负相关; 据实验结果推测针对 NETs 衍生产物的测量或许能够代替评估哮喘严重程度的血浆生物标志物的测量, 这表明 NETs 可能从哮喘疾病的病理生理学层面发挥积极作用, 对提高呼吸系统炎性疾病诊疗水平有所帮助。

### 3.3. NETs 与肺囊性纤维化

囊性纤维化(cystic Fibrosis, CF)是一种由 CF 跨膜电导调节因子(cystic Fibrosis Transport Regulator, CFTR)基因突变引起的常染色体隐性遗传性疾病[35]。呼吸道上皮 CFTR 突变结果会导致支气管周围中性粒细胞浸润的表现, 呼吸道炎症加剧则造成气道黏液堵塞和纤毛清除受损进而引发 CF, 主要特征包括与细菌定植相关的反复发作的气道慢性炎症及气道黏液粘度增加导致的肺功能下降, 而疾病发展的最终结果是呼吸衰竭[36]。

CF 中气道炎症和组织损伤的关键炎症细胞是嗜中性粒细胞, 中性粒细胞能在细胞表面和吞噬溶酶体膜上表达 CFTR [37]。NETs 作为嗜中性粒细胞的活化产物可能是导致 CF 肺病炎症的关键来源[38]。Tucker SL [39]等人在 CF 小鼠气道模型中检测到 MPO、CitH3 的共同定位及接受 PAD4 介导的 NETs 释放的嗜中性粒细胞的存在, 并且发现囊性纤维化个体和囊性纤维化肺疾病的气道液体中存在大量的 NETs。研究表明 CF 患者气道中 NETs 特征性游离 DNA 水平、中性粒细胞炎症和肺功能参数之间存在相关性; 肺功能低下的 CF 患者气道液体中游离 DNA 水平较轻度肺部疾病患者相比明显升高; 同时囊性纤维化气道液

体中存在相当数量的 CXC 趋化因子，而趋化因子 CXC 配体 2 (CXCR2)是囊性纤维化气道微环境中趋化因子的主要结合位点，NETs 存在于囊性纤维化气道液体中可能是经由 CXCR2 介导产生的[40]。NETs 的形成机制与 CF 发病机制密切相关，靶向 NETs 可能对 CF 疾病诊疗提供新的启发。

### 3.4. NETs 与急性肺损伤

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是一种由感染性或无菌性损伤引起的肺组织损伤和肺功能障碍急性发作的炎症性疾病，典型特征是肺内皮屏障破坏和血管通透性增加[41]。ALI 的发病是一个复杂的病理过程，具有高发病率与高死亡率的特点，发展到严重阶段会造成弥漫性肺间质及肺泡水肿，导致急性低氧性呼吸功能不全和呼吸窘迫最终发展为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)。

NETs 对感染性 ALI 中起到重要影响且与疾病严重程度相关[42]，感染性 ALI 的炎症反应除去细菌感染的作用外同样也有 NETs 诱导产生的结果。研究发现 ALI 小鼠模型的肺部细菌感染能够迅速诱导嗜中性粒细胞的募集及肺血管系统和肺泡间隙中 NETs 的释放；且无论是否使用抗生素配合 NETs 抑制剂脱氧核糖核酸酶 I (deoxyribonuclease I, DNase I)治疗 ALI, DNase I 都能够通过抑制 NETs 的产生减少肺损伤从而提高小鼠的生存率[43]。另一方面，非感染性因素导致的 ALI 同样有 NETs 存在，非感染性 ALI 中输血相关性 ALI (TRALI)是常见的导致输血死亡的主要原因。在实验性 TRALI 的肺微循环和血浆中发现大量 NETs 存在并且发现 NETs 增加了肺微血管内皮细胞的通透性，这是导致 TRALI 发生的重要条件。血小板促进炎症和损伤的主要机制关键是与中性粒细胞的相互作用，活化的血小板可能经由 Raf/MEK/ERK 信号通路诱导中性粒细胞产生 NETs，当使用特异性 MEK 抑制剂或使用选择性血栓素受体拮抗剂(主要抑制血小板活化)对中性粒细胞进行预处理后均可发现 NETs 的形成显著减少，并且靶向抑制 NETs 后降低 TRALI 模型小鼠的死亡率，由此推断 NETs 可能是导致 TRALI 发病的重要机制[44]。除输血能够导致 ALI 之外，有毒重金属——镉(Cd)的污染也能够过度激活免疫系统产生 NETs 导致 ALI，使用 NADPH 氧化酶抑制剂(DPI)治疗时能够显著降低 Cd 诱导的 NETs 形成，进而降低 ALI 小鼠模型的死亡率[45]。尽管具体作用机制仍不明确，但 NETs 可能是导致各类 ALI 疾病发生的关键机制。

## 4. 靶向抑制 NETs 治疗呼吸系统炎症性疾病的研究前景

通过阻断 NETs 相关组分或形成途径中的关键蛋白质能够抑制 NETs 表达，对治疗呼吸系统炎症性疾病来说可能是新的有效手段。NETs 可以通过 DNase I 水解 dsDNA 的骨架来降解[46]，DNase I 是能够直接抑制 NETs 形成的药物。Liu 等[47]在动物实验中使用 DNase I 来治疗 ALI 并观察抑制 NETs 的效果，发现 DNase I 处理后的模型 NET-DNA 量显著减少，CitH3 表达明显降低，同时血浆中炎症因子水平也显著降低，NETs 形成减少后 ALI 肺水肿及炎症都有所改善，DNase I 确实有望成为治疗 ALI 的辅助药物。研究发现使用一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)抑制剂可减少哮喘患者中 NETs 的表达。实验通过添加 LPS、PMA 及一氧化氮供体(SNP)作为激动剂发现均可刺激中性粒细胞产生一氧化氮(nitrogen monoxide, NO)并诱导 NETs 产生，使用 NOS 抑制剂后可阻断 NO 产生以减轻氧化应激负担从而减少 NETs 形成，其中 NOS 抑制剂对 PMA 和 LPS 诱导的 NETs 具有相同的阻断能力。NO 可能是通过其活性氮参与氧化应激导致组蛋白瓜氨酸化作为参与 NETs 生成的机制之一[48]，NOS 抑制剂基于阻断 NETs 形成的能力可能为治疗哮喘提供新的治疗依据。双硫仑是一种被美国食品与药物管理局(FDA)批准用于治疗酒精使用障碍的药物，近来被发现能够阻断巨噬细胞中的 Gasdermin D (GSDMD)抑制细胞焦亡；GSDMD 对于 NETs 的形成是至关重要的，它会被切割成 N 末端片段并在中性粒细胞膜中形成孔隙促进 NETs 的释放，抑制 GSDMD 能够导致体内 NETs 产生减少并减弱 LPS 诱导的肺损伤[49] [50]。双硫仑在 ALI

模型中通过剂量依赖性的方式抑制 NET 形成并改善疾病预后,它能够有效阻断 PMA 诱导的 NET 形成并减少肺部 NETs 表达和血管周围纤维化;在 TRALI 模型中也能够通过降低 NETs 水平改善血氧,减少肺水肿,提高动物存活率[51]。双硫仑可能通过阻断 GSDMD 聚合的能力抑制 NETs 形成从而减轻或缓解炎症反应及肺损伤,成为治疗 ALI/ARDS 的靶点药物。此外,诸如大环内酯类抗生素(如阿奇霉素)、4 型磷酸二酯酶(PDE4)等药物同样对 NETs 的形成和释放有所影响[52] [53],其具体作用机制仍需更进一步的探索。

## 5. 总结与展望

中性粒细胞是参与人体先天免疫的重要防线,NETs 作为中性粒细胞的产物介导免疫反应并参与呼吸系统炎症疾病中发生发展过程。各种外源性或内源性刺激诱使 NETs 在呼吸道产生并引发炎症反应,在气道炎症的早期 NETs 能参与捕获病原体,消灭促炎介质,清除病原微生物感染,减轻炎症反应对呼吸系统疾病的影响。但 NETs 可能通过驱动趋化因子/介导炎症因子分泌/启动细胞信号通路等多种方式过度表达,加重炎症反应,损伤气道上皮及肺泡内皮细胞导致呼吸系统疾病的发生。NETs 涉及各类呼吸系统疾病的生理病理,目前对 NETs 作用机制的研究还不够清晰,我们需要不断研究如何充分发挥 NETs 有效作用以及规避有害作用来把握 NETs 在治病和致病间的平衡。随着越来越多炎症性疾病被发现与 NETs 密切相关,今后对 NETs 的机制研究以及涉及到机制作用的药物研究将为治疗呼吸系统炎症性疾病的治疗提供新方向。

## 参考文献

- [1] Kraus, R.F. and Gruber, M.A. (2021) Neutrophils—From Bone Marrow to First-Line Defense of the Innate Immune System. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 767175. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.767175>
- [2] 冶怡, 乌仁塔娜, 吴金春, 等. 中性粒细胞在肺动脉高压发病中作用的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(10): 1907-1912.
- [3] Keir, H.R. and Chalmers, J.D. (2022) Neutrophil Extracellular Traps in Chronic Lung Disease: Implications for Pathogenesis and Therapy. *European Respiratory Review*, **31**, Article ID: 210241. <https://doi.org/10.1183/16000617.0241-2021>
- [4] Takei, H., Araki, A., Watanabe, H., et al. (1996) Rapid Killing of Human Neutrophils by the Potent Activator Phorbol 12-Myristate 13-Acetate (PMA) Accompanied by Changes Different from Typical Apoptosis or Necrosis. *Journal of Leukocyte Biology*, **59**, 229-240. <https://doi.org/10.1002/jlb.59.2.229>
- [5] Brinkmann, V., Reichard, U., Goosmann, C., et al. (2004) Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria. *Science*, **303**, 1532-1535. <https://doi.org/10.1126/science.1092385>
- [6] 王逸凡, 代蓉, 晏雪梅, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网在呼吸道中的作用研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(7): 1272-1277+1283.
- [7] 陈熙, 肖钢, 李园园, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网与肺部炎症性疾病的关系[J]. 生物化学与生物物理进展, 2019, 46(5): 465-473.
- [8] Hamam, H.J. and Palaniyar, N. (2019) Post-Translational Modifications in NETosis and NETs-Mediated Diseases. *Biomolecules*, **9**, Article No. 369. <https://doi.org/10.3390/biom9080369>
- [9] 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.
- [10] 张克恭, 何文昌, 郭小凤, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网形成机制的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2020, 36(6): 561-564.
- [11] 张凯, 陈虹宇, 李娇, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网的研究进展[J]. 中国畜牧兽医, 2018, 45(1): 206-211.
- [12] de Buhr, N. and von Köckritz-Blickwede, M. (2016) How Neutrophil Extracellular Traps Become Visible. *Journal of Immunology Research*, **2016**, Article ID: 4604713. <https://doi.org/10.1155/2016/4604713>
- [13] Chen, F., Liu, Y., Shi, Y., et al. (2022) The Emerging Role of Neutrophilic Extracellular Traps in Intestinal Disease. *Gut Pathogens*, **14**, Article No. 27. <https://doi.org/10.1186/s13099-022-00497-x>

- [14] 宋子怡, 张升校, 苏勤怡, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网在类风湿关节炎发病机制中的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2023, 52(7): 15-18.
- [15] 王一茜, 张少康, 赵德安. 中性粒细胞胞外陷阱在风湿免疫性疾病中的作用研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2023, 40(7): 696-700.
- [16] Ravindran, M., Khan, M.A. and Palaniyar, N. (2019) Neutrophil Extracellular Trap Formation: Physiology, Pathology, and Pharmacology. *Biomolecules*, **9**, Article No. 365. <https://doi.org/10.3390/biom9080365>
- [17] Khan, M.A., Farahvash, A., Douda, D.N., *et al.* (2017) JNK Activation Turns on LPS- and Gram-Negative Bacteria-Induced NADPH Oxidase-Dependent Suicidal NETosis. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 3409. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03257-z>
- [18] 杜高辉, 张青, 魏宇森. 中性粒细胞胞外诱捕网在动脉粥样硬化中的研究进展[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2023, 52(2): 252-256.
- [19] Tabrizi, Z.A., Khosrojerdi, A., Aslani, S., *et al.* (2021) Multi-Facets of Neutrophil Extracellular Trap in Infectious Diseases: Moving beyond Immunity. *Microbial Pathogenesis*, **158**, Article ID: 105066. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.105066>
- [20] Trivedi, A., Khan, M.A., Bade, G., *et al.* (2021) Orchestration of Neutrophil Extracellular Traps (Nets), a Unique Innate Immune Function during Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Development. *Biomedicines*, **9**, Article No. 53. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9010053>
- [21] 李锋, 周新. 慢性阻塞性肺疾病的发病机制研究进展[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2019, 18(1): 88-92.
- [22] Grabcanovic-Musija, F., Obermayer, A., Stoiber, W., *et al.* (2015) Neutrophil Extracellular Trap (NET) Formation Characterises Stable and Exacerbated COPD and Correlates with Airflow Limitation. *Respiratory Research*, **16**, Article No. 59. <https://doi.org/10.1186/s12931-015-0221-7>
- [23] 范傲, 黄钟, 段宇清, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者血浆中性粒细胞胞外诱捕网和白细胞介素-8 及白细胞介素-33 的表达水平及其临床意义[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2022, 21(2): 84-89.
- [24] Dicker, A.J., Crichton, M.L., Pumphrey, E.G., *et al.* (2018) Neutrophil Extracellular Traps Are Associated with Disease Severity and Microbiota Diversity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **141**, 117-127. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.022>
- [25] Nicchi, S., Giusti, F., Carello, S., *et al.* (2022) Moraxella Catarrhalis Evades Neutrophil Oxidative Stress Responses Providing a Safer Niche for Nontypeable Haemophilus Influenzae. *iScience*, **25**, Article ID: 103931. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.103931>
- [26] Zou, Y., Chen, X., He, B., *et al.* (2020) Neutrophil Extracellular Traps Induced by Cigarette Smoke Contribute to Airway Inflammation in Mice. *Experimental Cell Research*, **389**, Article ID: 111888. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2020.111888>
- [27] Jia, R. and Zhao, X.F. (2020) MicroRNA-497 Functions as an Inflammatory Suppressor via Targeting DDX3Y and Modulating Toll-Like Receptor 4/NF- $\kappa$ B in Cigarette Smoke Extract-Stimulated Human Bronchial Epithelial Cells. *The Journal of Gene Medicine*, **22**, e3137. <https://doi.org/10.1002/jgm.3137>
- [28] Liu, T., Wang, F.P., Wang, G., *et al.* (2017) Role of Neutrophil Extracellular Traps in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chinese Medical Journal (England)*, **130**, 730-736. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.201608>
- [29] Simpson, J.L., Gibson, P.G., Yang, I.A., *et al.* (2013) Impaired Macrophage Phagocytosis in Non-Eosinophilic Asthma. *Clinical & Experimental Allergy*, **43**, 29-35. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2012.04075.x>
- [30] Zhang, H., Liu, J., Zhou, Y., *et al.* (2022) Neutrophil Extracellular Traps Mediate m6A Modification and Regulates Sepsis-Associated Acute Lung Injury by Activating Ferroptosis in Alveolar Epithelial Cells. *International Journal of Biological Sciences*, **18**, 3337-3357. <https://doi.org/10.7150/ijbs.69141>
- [31] Han, X.A., Jie, H.Y., Wang, J.H., *et al.* (2020) Necrostatin-1 Ameliorates Neutrophilic Inflammation in Asthma by Suppressing MLKL Phosphorylation to Inhibiting NETs Release. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article No. 666. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00666>
- [32] Lachowicz-Scroggins, M.E., Dunican, E.M., Charbit, A.R., *et al.* (2019) Extracellular DNA, Neutrophil Extracellular Traps, and Inflammasome Activation in Severe Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **199**, 1076-1085. <https://doi.org/10.1164/rccm.201810-1869OC>
- [33] Radermecker, C., Sabatel, C., Vanwinge, C., *et al.* (2019) Locally Instructed CXCR4hi Neutrophils Trigger Environment-Driven Allergic Asthma through the Release of Neutrophil Extracellular Traps. *Nature Immunology*, **20**, 1444-1455. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0496-9>
- [34] Varricchi, G., Modestino, L., Poto, R., *et al.* (2022) Neutrophil Extracellular Traps and Neutrophil-Derived Mediators as Possible Biomarkers in Bronchial Asthma. *Clinical and Experimental Medicine*, **22**, 285-300. <https://doi.org/10.1007/s10238-021-00750-8>

- [35] Meoli, A., Eickmeier, O., Pisi, G., *et al.* (2022) Impact of CFTR Modulators on the Impaired Function of Phagocytes in Cystic Fibrosis Lung Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 12421. <https://doi.org/10.3390/ijms232012421>
- [36] Khan, M.A., Ali, Z.S., Swezey, N., *et al.* (2019) Progression of Cystic Fibrosis Lung Disease from Childhood to Adulthood: Neutrophils, Neutrophil Extracellular Trap (NET) Formation, and NET Degradation. *Genes (Basel)*, **10**, Article No. 183. <https://doi.org/10.3390/genes10030183>
- [37] Ng, H.P., Jennings, S., Wellems, D., *et al.* (2020) Myeloid CFTR Loss-of-Function Causes Persistent Neutrophilic Inflammation in Cystic Fibrosis. *Journal of Leukocyte Biology*, **108**, 1777-1785. <https://doi.org/10.1002/JLB.3A0520-193RR>
- [38] Law, S.M. and Gray, R.D. (2017) Neutrophil Extracellular Traps and the Dysfunctional Innate Immune Response of Cystic Fibrosis Lung Disease: A Review. *Journal of Inflammation (London)*, **14**, Article No. 29. <https://doi.org/10.1186/s12950-017-0176-1>
- [39] Tucker, S.L., Sarr, D. and Rada, B. (2021) Neutrophil Extracellular Traps Are Present in the Airways of ENaC-Over-expressing Mice with Cystic Fibrosis-Like Lung Disease. *BMC Immunology*, **22**, Article No. 7. <https://doi.org/10.1186/s12865-021-00397-w>
- [40] Marcos, V., Zhou-Suckow, Z., Önder Yildirim, A., *et al.* (2015) Free DNA in Cystic Fibrosis Airway Fluids Correlates with Airflow Obstruction. *Mediators of Inflammation*, **2015**, Article ID: 408935. <https://doi.org/10.1155/2015/408935>
- [41] Scozzi, D., Liao, F., Krupnick, A.S., *et al.* (2022) The Role of Neutrophil Extracellular Traps in Acute Lung Injury. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 953195. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.953195>
- [42] Yang, S.C., Tsai, Y.F., Pan, Y.L., *et al.* (2021) Understanding the Role of Neutrophils in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Biomedical Journal*, **44**, 439-446. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.09.001>
- [43] Lefrançois, E., Mallavia, B., Zhuo, H., *et al.* (2018) Maladaptive Role of Neutrophil Extracellular Traps in Pathogen-Induced Lung Injury. *JCI Insight*, **3**, e98178. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.98178>
- [44] Caudrillier, A., Kessenbrock, K., Gilliss, B.M., *et al.* (2012) Platelets Induce Neutrophil Extracellular Traps in Transfusion-Related Acute Lung Injury. *Journal of Clinical Investigation*, **122**, 2661-2671. <https://doi.org/10.1172/JCI61303>
- [45] Wang, C., Wei, Z., Han, Z., *et al.* (2019) Neutrophil Extracellular Traps Promote Cadmium Chloride-Induced Lung Injury in Mice. *Environmental Pollution*, **254**, Article ID: 113021. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113021>
- [46] Hofbauer, T.M., Mangold, A., Ondracek, A.S., *et al.* (2021) Deoxyribonuclease 1 Q222R Single Nucleotide Polymorphism and Long-Term Mortality after Acute Myocardial Infarction. *Basic Research in Cardiology*, **116**, Article No. 29. <https://doi.org/10.1007/s00395-021-00864-w>
- [47] Liu, S., Su, X., Pan, P., *et al.* (2016) Neutrophil Extracellular Traps Are Indirectly Triggered by Lipopolysaccharide and Contribute to Acute Lung Injury. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 37252. <https://doi.org/10.1038/srep37252>
- [48] Li, W.X., Wang, F., Zhu, Y.Q., *et al.* (2020) Inhibitors of Nitric Oxide Synthase Can Reduce Extracellular Traps from Neutrophils in Asthmatic Children *In Vitro*. *Pediatric Pulmonology*, **55**, 68-75. <https://doi.org/10.1002/ppul.24520>
- [49] Zhao, J., Wang, H., Zhang, J., *et al.* (2022) Disulfiram Alleviates Acute Lung Injury and Related Intestinal Mucosal Barrier Impairment by Targeting GSDMD-Dependent Pyroptosis. *Journal of Inflammation (London)*, **19**, Article No. 17. <https://doi.org/10.1186/s12950-022-00313-y>
- [50] Xie, J., Zhu, C.L., Wan, X.J., *et al.* (2022) GSDMD-Mediated NETosis Promotes the Development of Acute Respiratory Distress Syndrome. *European Journal of Immunology*, **53**, Article ID: 2250011. <https://doi.org/10.1002/eji.202250011>
- [51] Adrover, J.M., Carrau, L., Daßler-Plenker, J., *et al.* (2022) Disulfiram Inhibits Neutrophil Extracellular Trap Formation and Protects Rodents from Acute Lung Injury and SARS-CoV-2 Infection. *JCI Insight*, **7**, e157342. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.157342>
- [52] 唐启亚, 钟小宁. 中性粒细胞胞外诱捕网在慢性阻塞性肺部疾病免疫发病机制中的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2018, 31(8): 869-873.
- [53] Totani, L., Amore, C., Piccoli, A., *et al.* (2021) Type-4 Phosphodiesterase (PDE4) Blockade Reduces NETosis in Cystic Fibrosis. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 702677. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.702677>