

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.11.019

综 述

# 中性粒细胞胞外诱捕网在脓毒症中的作用机制与靶点

王瀚黎, 田圆综述 梁群审校

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81974557, 81774276); 黑龙江中医药大学“优秀创新人才支持计划”科研项目(2018RCL16); 黑龙江中医药大学校级科技创新研究平台项目(2018pt06)

作者单位: 150040 哈尔滨 黑龙江中医药大学

通信作者: 梁群, E-mail: liangqun1@sina.com

**【摘要】** 中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)是一种新的杀灭病原体的网状染色质结构,它在脓毒症的病理过程中起到了重要的作用。在脓毒症的病理过程中,NETs 杀灭病原体的同时也可能会引发炎症级联反应,并对凝血功能造成影响,还可以直接造成血管内皮的损伤与渗漏。文章对 NETs 在脓毒症中的作用机制、已经过证实的通路及目前的干预手段进行综述,并分析了未来可能的研究方向。希望通过对脓毒症中 NETs 的讨论,为今后脓毒症的研究与治疗提供新的思路。

**【关键词】** 脓毒症; 中性粒细胞胞外诱捕网; 免疫功能; 凝血功能; 内皮损伤

**【中图分类号】** R631<sup>+</sup>.2 **【文献标识码】** A

**Mechanism and target of neutrophil extracellular trap net in sepsis** Wang Hanli, Tian Yuan, Liang Qun. Heilongjiang University of Chinese Medicine Heilongjiang Province, Harbin 150040, China

Corresponding author: Liang Qun, E-mail: liangqun1@sina.com

Funding program: National Natural Science Foundation of China (81974557, 81774276); Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine "Outstanding Innovative Talents Support Plan" Scientific Research Project (2018RCL16); Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine's School Level Scientific and Technological Innovation Research Platform Project (2018pt06)

**【Abstract】** Neutrophil extracellular entrapment nets (NETs) are a new kind of net chromatin structure that can kill pathogens, and they play an important role in the pathological process of sepsis. In the pathological process of sepsis, NETs may also cause inflammatory cascade reactions while killing pathogens, which may affect the coagulation function, and may also directly cause damage and leakage of vascular endothelium. This article reviews the mechanism of NETs in sepsis, the proven pathways and current interventions, and analyzes the possible future research directions. It is hoped that the discussion of NETs in sepsis will provide new ideas for the research and treatment of sepsis in the future.

**【Key words】** Sepsis; Neutrophil extracellular traps; Immune function; Coagulation function; Endothelial injury

脓毒症(sepsis)是由于严重感染的生理反应失调所引起的危及生命的器官功能障碍<sup>[1]</sup>。脓毒症未得到及时救治可导致严重脓毒症、休克及多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),脓毒症患者的住院时间更长,其住院期间病死率更高<sup>[2]</sup>。脓毒症的发病率与病死率高,发病机制复杂,是重症医学领域的重点研究对象,对脓毒症的成因、进展及其临床治疗的研究和探讨在不断深入。最新的研究认为,中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)在这一进程中发挥了重要的作用<sup>[3]</sup>。本文以 NETs 的研究作为切入点,探讨其在脓毒症病理过程中的角色。

## 1 NETs 的发现与研究现状

1.1 NETs 的发现、定义与结构 自 2004 年 Brinkmann 等使用脂多糖(LPS)来诱导家兔外周循环中的中性粒细胞,首次发现

了中性粒细胞胞外诱捕网,这是免疫系统中新发现的一种消灭病原体的方式<sup>[4-5]</sup>。这种新的免疫细胞杀伤病原微生物的机制是由核 DNA 构成了其结构骨架,在核 DNA 的骨架上附着有抗菌肽、组蛋白等多种杀菌因子,这些成分在 NETs 捕获并杀死病原微生物的过程中起到了关键的作用<sup>[6]</sup>。在电子显微镜中可以看到,核 DNA 丝的直径为 15~17 nm,其上镶嵌的多种球形杀菌因子直径约 25 nm,其中有多种组蛋白和中性粒细胞弹性酶(NE)<sup>[7]</sup>。在中性粒细胞中各类组蛋白约占蛋白总数的 70%,其他成分还包含组织蛋白酶 G 等<sup>[8-9]</sup>。其他研究表明,NETs 中还含有基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、组织因子(TF)、血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)和纤维蛋白原(Fibrinogen, Fg)等成分<sup>[9-12]</sup>。

1.2 NETs 的生成 目前已有 3 种途径被证明可以诱导 NETs

生成,并且不同的诱导方式使得 NETs 的形成方式出现了差异<sup>[13]</sup>: (1) 金黄色葡萄球菌诱导中性粒细胞核膜的破裂,核膜形成的囊泡包裹着 DNA 转移至细胞膜上,这些囊泡与细胞膜融合并向细胞外释放其中包裹的 DNA,便形成了 NETs,这一过程需要 30~60 min 的时间<sup>[14]</sup>。在这一方式中,中性粒细胞的细胞核和细胞膜并不会遭到完全的破坏,细胞的活性和吞噬功能是被保留下来的,所以也称为活性 NETs<sup>[15]</sup>。(2) 在肉豆蔻酸酯(PMA)介导下,中性粒细胞核膜发生了降解,其中包裹的染色体去致密化,最终在经过 3~4 h 后导致整个细胞的裂解;另一些研究则表明这种去致密化的途径受到 NE 和髓过氧化物酶(MPO)协同的影响<sup>[16-17]</sup>,而以上这一过程中,被激活的中性粒细胞变为扁平,染色质裂解,进而死亡,所以也被称为自杀性 NETs<sup>[15]</sup>。(3) 还有一种由 ROS 依赖的中性粒细胞释放线粒体 DNA 的 NETs 形成机制,该机制未完全阐明,有待进一步研究<sup>[18]</sup>。

中性粒细胞是人体免疫防御的主阵地,NETs 被证明在杀灭病原微生物的过程中作用显著<sup>[19]</sup>,是免疫系统的重要一环;NETs 在脓毒症病理过程中,除了杀灭病原体,对凝血功能、血管内皮也有影响<sup>[20-21]</sup>。此外,NETs 在其他炎症反应、免疫等相关疾病中,也有较为广泛的影响:NETs 参与动脉粥样硬化的病理过程<sup>[22]</sup>;NETs 在系统性红斑狼疮、糖尿病、阿尔茨海默病、肿瘤当中都发挥着作用<sup>[23-26]</sup>。

## 2 NETs 作用途径机制

在脓毒症的病理过程中,对于人体免疫系统具体是如何发挥作用的并没有定论,目前较为公认的观点是 Bone 提出的:人体促炎反应和抗炎反应之间的失衡在脓毒症病理过程中扮演了重要角色,在二者交替制衡的复杂机制过后,最终导致致命性的免疫抑制;而过往的研究已经证实,NETs 在这一过程中发挥了其特有的作用<sup>[27]</sup>。目前认为其在杀灭病原体的同时也造成了凝血功能障碍并使血管内皮损伤<sup>[28-30]</sup>。

**2.1 NETs 杀灭病原微生物** NETs 杀灭病原微生物的主要原理是通过其网状结构来捕获和固定病原体,这样就可以阻止病原体在人体内无序的扩散,并使其长时间暴露于局部的高浓度抗菌蛋白中以便各种杀菌成分对病原体进行杀伤。实验证明,NETs 可以快速地杀灭病原微生物,其具备迅速地隔离病原微生物表面结合阳离子的能力,可以破坏病原微生物细胞膜的完整性并溶解细胞,可以在几分钟内杀灭病原微生物<sup>[26]</sup>;在 NETs 杀伤的过程中,DNA 结构完整性非常重要,一旦 DNA 结构被破坏,脱氧核糖核酸酶(DNase)会导致 NETs 失去杀菌能力,在体外试验中,向细菌中添加经过稀释的 DNA 后,通过干预 DNase 的水平,细菌的生存率会随着 DNase 水平的降低而降低<sup>[31]</sup>。在较早的一项临床试验中,也有研究者指出,循环中的游离 DNA(cfDNA)水平与多器官功能障碍评分、白细胞计数和 MPO 水平相关联,但是其具体关系受限于样本量并未得出有效的结论,在该项研究中 cfDNA 与患者病死率呈正相关<sup>[32]</sup>。

而作为 NETs 中重要的杀菌成分——组蛋白<sup>[6]</sup>,它的抗菌能力是在 1942 年被首次发现的,组蛋白中有 2 个 H2A-H2B 二聚体和 1 个 H3-H4 四聚体<sup>[33-34]</sup>,H2A-H2B 的抗体可以拮抗

NETs 的杀伤作用。H2A 以 2 mg/L 的浓度可以在半小时内杀死金黄色葡萄球菌,其效果甚至优于一些经典抗生素<sup>[35-36]</sup>。但在组蛋白杀灭病原体的同时,其在血液中的浓度被认为与脓毒症病死率呈正相关,并且纯化的组蛋白可以直接对心、肺等脏器造成损伤,也介导了强烈的炎症级联反应,促进凝血反应,而尚没有特定靶点或者药物可以及时阻断这一系列反应,对脓毒症患者来说,凶险的免疫抑制会不可避免的发生,这是致命的<sup>[33-37]</sup>。

**2.2 NETs 与脓毒症凝血功能障碍** 脓毒症可诱发全身凝血系统激活,最终导致严重的凝血功能障碍,在脓毒症的初期,炎症因子大量释放进入外周循环促使机体进入一种高凝状态,在这种状态下与凝血相关物质将会被大量消耗,所以在接下来的疾病进程中,患者将处于一种异常的病理性低凝状态,并在下一个阶段出现继发性纤溶亢进<sup>[38]</sup>。而 NETs 在这一过程中主要起到促凝作用,它会增加血小板黏附、活化和聚集的程度,促使血小板血栓形成,这一过程本身是一种人体防御机制,它的作用在于可以将病原体隔离在一个相对固定的区域内并进行直接的杀伤,但这一机制同时也可能会导致 DIC 的发生几率增加<sup>[39]</sup>。也有研究表明,另一种模式也会增加血栓的生成,以往的实验中,NETs 的各个组成成分已经被证明可以激活凝血系统,McDonald 等<sup>[40]</sup>则在小鼠的脓毒症模型中观测到了对于 NETs、血小板、凝血酶之间相互作用的一条轴线,血小板血栓的空间位置和 NETs 空间位置有明显关联性,NETs 的增加促进了小鼠血管内凝血的发展。另一项研究中则证实<sup>[41]</sup>革兰阴性菌释放的脂多糖可以快速的激活血小板,并诱导中性粒细胞迁移到感染部位,并通过与血小板的相互作用形成聚集体。LPS 激活中性粒细胞,释放 NETs,并在 TF 的作用下,形成血小板血栓,并破坏血管内皮。

**2.3 NETs 在脓毒症中造成血管内皮损伤** 内皮细胞是血管与组织间的屏障,对感染起到了防御作用,血管内皮通透性升高被认为会加重脓毒症炎症反应与免疫反应。关于 NETs 是如何调节血管内皮通透性的,目前的研究仍处于早期阶段,仅对其具体的影响和可能的机制进行探讨<sup>[42]</sup>。研究表明,肽基精氨酸脱亚胺酶 4(PAD4)直接干预 NETs 的生成,通过这种途径来抑制 NETs,可以明显地降低脓毒症小鼠的肺损伤程度和肺血管通透性<sup>[43]</sup>。有研究证明,NETs 的组成成分之一——瓜氨酸化组蛋白 3 通过破坏细胞间的黏附连接而导致微血管的渗漏,使血管内皮功能出现障碍,并增加了白蛋白渗出<sup>[44-45]</sup>。在另一些研究中,NETs 当中富含的 NE 和基质金属蛋白酶等也会破坏内皮细胞的连接,会进一步增加其渗透性<sup>[46]</sup>。在健康献血者的血液中进行试验,可以观察到随着血管内皮细胞和 NETs 接触时间的延长,血管内皮细胞的损伤程度明显加重,并且在更早的试验中脓毒症患者血液中也观察到了类似的现象<sup>[47-49]</sup>。

## 3 干预 NETs 来治疗脓毒症

cfDNA 被报道可以作为感染性疾病的敏感性临床检测指标<sup>[28]</sup>。Dawulieti 等<sup>[50]</sup>发现脓毒症的促炎反应是被 cfDNA 影响的,它可能是通过第三代聚酰胺-胺树状大分子(PAMAM-G3)来调节的,该项研究中证实,PAMAM-G3 在体外和 CLP 小鼠模型

中都可以阻断 Toll 样受体 9 (TLR9) 活化,这是一种可以清除促炎物质的聚合物,可以显著地降低脓毒症患者肿瘤坏死因子  $\alpha$  水平,所以 PAMAM-G3 可能具有对脓毒症的治疗潜力<sup>[51]</sup>。

Toll 样受体 4 (TLR4) 是脓毒症的经典通路,它存在于血小板中,并可以直接诱导 NETs 的生成,而通过抑制 TLR4 的手段进行干预,可以改善脓毒症患者的预后<sup>[52]</sup>,这可能是治疗脓毒症的潜在靶点。对 TLR4 的干预可以影响早期脓毒症中的炎症级联反应<sup>[53]</sup>,但是对其彻底阻断也有可能会导致机体对内毒素的免疫反应完全失灵,所以笔者认为对其在临床中的应用应采取谨慎态度。

PAD4 可以影响 NETs 的形成,敲除 PAD4 基因的脓毒症小鼠模型抑制了 NETs 的生成,存活率提高,器官功能障碍程度降低<sup>[54-55]</sup>。另有研究则证实应用 PAD4 抑制剂既可以影响小鼠中性粒细胞中的整合素相互作用蛋白-3 (kindlin-3),又可以抑制由 NETs 引起的免疫血栓形成<sup>[56]</sup>。因此, PAD4 可能是抑制 NETs 和减少血栓生成的治疗靶点。这也是在脓毒症的治疗过程中比较受到关注的内容。

NLRP3 炎性小体(一种检测致病微生物和应激源的复合蛋白)与白介素-1 $\beta$  之间存在交互作用,即 NLRP3 炎性小体可以激活 IL-1 $\beta$ ,反之亦然<sup>[57]</sup>。而白介素-1 $\beta$  是 NETs 的关键诱导因子,则可以认为干预 NLRP3 炎性小体也可以干预 NETs 的水平,进而实现对脓毒症的治疗。格列本脲原本是治疗糖尿病的一种药物,但是在研究中发现其可以阻断 NLRP3 炎性小体的激活,但在临床研究中发现其抑制 NLRP3 炎性小体激活所需剂量过高,会造成较为严重的低血糖<sup>[58]</sup>;但格列本脲的一种中间底物——16673-34-0,既可以阻断 NLRP3 炎性小体又不会造成低血糖,它可能会成为一种潜在的替代药物<sup>[59]</sup>。另一种潜在的药物是秋水仙碱,它可以抑制 P2X7 ATP 受体上的 NLRP3 炎性小体,并对中性粒细胞的多项功能有调控作用<sup>[60]</sup>,这也对脓毒症的治疗提供了可能的方向。

而针对前文中提到的组蛋白与 NE 等成分,组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (HDACi) 可以阻断 NETs 的生成<sup>[61]</sup>,NE 抑制剂则已被证实可在脓毒症急性肺损伤和弥漫性血管内溶血方面是非常有潜力的<sup>[62]</sup>。

#### 4 总结与展望

综上所述,NETs 在脓毒症病理过程中起到了重要的作用,其对病原体进行杀伤,且其杀伤病原体的效果可能强于一些典型抗菌类药物。但是也不可以放任 NETs 无限增长,因为在人体中 NETs 数量的增加也会显著增加血管中免疫血栓的形成,增加 DIC 的风险,且会造成血管内皮损伤,这都会升高脓毒症患者病死率。所以对于通过干预 NETs 的生成和调节其表达来治疗脓毒症的方法应该是谨慎的,但也是非常值得深入探讨的。目前来看,根据对患者指标的衡量来控制 NETs 的水平可能是较适合的治疗方式,这也意味着对能够敏感体现 NETs 水平的有特异性且便于测量的生物标志物将会是非常有价值的;而对 NETs 影响血管内皮功能的研究可能是未来的研究方向。并且在其他领域的研究中发现,除中性粒细胞外,嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、肥大细胞、巨噬细胞均被观察到可以释放胞

外诱捕网,所以认为胞外诱捕网可能是一种免疫相关细胞的特殊机制,但是其具体的功能和可能的干预措施均有待研究。相信通过对 NETs 研究的深入,并合理干预 NETs 的水平,可以使患者获得健康。

#### 参考文献

- [1] Singer M,Deutschman CS,Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock ( Sepsis-3) [J]. JAMA 2016, 315( 8) : 801-810. DOI: 10. 1001/jama. 2016. 0287.
- [2] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014) [J]. 中华内科杂志,2015, 54( 6) : 557-581. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1426. 2015. 06. 021.
- [3] Rhee C, Dantes R, Epstein L, et al. Incidence and trends of sepsis in US hospitals using clinical vs claims data, 2009—2014 [J]. JAMA, 2017, 318( 13) : 1241-1249. DOI: 10. 1001/jama. 2017. 13836.
- [4] Cheng Z, Abrams ST, Toh J, et al. The critical roles and mechanisms of immune cell death in sepsis [J]. Front Immunol, 2020, 11: 1918. DOI: 10. 3389/fimmu. 2020. 01918.
- [5] Brostjan C, Oehler R. The role of neutrophil death in chronic inflammation and cancer [J]. Cell Death Discov, 2020, 6: 26. DOI: 10. 1038/s41420-020-0255-6.
- [6] Sonogo F, Castanheira FV, Ferreira RG, et al. Paradoxical roles of the Neutrophil in sepsis: Protective and Deleterious [J]. Front Immunol, 2016, 7: 155. DOI: 10. 3389/fimmu. 2016. 00155.
- [7] Huang H, Zhang H, Onuma AE, et al. Neutrophil elastase and neutrophil extracellular traps in the tumor microenvironment [J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1263: 13-23. DOI: 10. 1007/978-3-030-44518-8\_2.
- [8] De Buhr N, Von Köckritz-Blickwede M. Detection, visualization, and quantification of neutrophil extracellular traps ( NETs) and NET markers [J]. Methods Mol Biol, 2020, 2087: 425-442. DOI: 10. 1007/978-1-0716-0154-9\_25.
- [9] Varricchi G, Modestino L, Poto R, et al. Neutrophil extracellular traps and neutrophil-derived mediators as possible biomarkers in bronchial asthma [J]. Clin Exp Med, 2022, 22( 2) : 285-300. DOI: 10. 1007/s10238-021-00750-8.
- [10] Zhang H, Zhou Y, Qu M, et al. Tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps promote immunothrombosis and disease progression in sepsis-induced lung injury [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 677902. DOI: 10. 3389/fcimb. 2021. 677902.
- [11] Becker RC, Phillip Owens A 3rd, Sadayappan S. The potential roles of von Willebrand factor and neutrophil extracellular traps in the natural history of hypertrophic and hypertensive cardiomyopathy [J]. Thromb Res, 2020, 192: 78-87. DOI: 10. 1016/j. thromres. 2020. 05. 003.
- [12] Kapoor S, Opneja A, Nayak L. The role of neutrophils in thrombosis [J]. Thromb Res, 2018, 170: 87-96. DOI: 10. 1016/j. thromres. 2018. 08. 005.
- [13] 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, 46( 21) : 5568-5575. DOI: 10. 19540/j. cnki. cjcm. 20210726. 702.
- [14] Bhattacharya M, Berends ETM, Chan R, et al. Staphylococcus aureus biofilms release leukocidins to elicit extracellular trap formation and evade neutrophil-mediated killing [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2018, 115( 28) : 7416-7421. DOI: 10. 1073/pnas. 1721949115.

- [15] Alasmari SZ. In vivo imaging of neutrophil extracellular traps (NETs): Visualization methods and outcomes [J]. *Biomed Res Int* ,2020 ,2020: 4192745. DOI: 10. 1155/2020/4192745.
- [16] 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.
- [17] Gocho T ,Mori H ,Islam MM ,et al. Removal of circulating neutrophil extracellular trap components with an immobilized polymyxin B filter: A preliminary study [J]. *Shock* ,2020 ,54( 1 ): 44-49. DOI: 10. 1097/SHK. 0000000000001476.
- [18] Lood C ,Blanco LP ,Purmalek MM ,et al. Neutrophil extracellular traps enriched in oxidized mitochondrial DNA are interferogenic and contribute to lupus-like disease [J]. *Nat Med* ,2016 ,22 ( 2 ): 146-153. DOI: 10. 1038/nm. 4027.
- [19] 曹维嘉 邵子玮 段孟洮 等. 中性粒细胞胞外诱捕网 (NETs) 及其在相关炎症性疾病的研究进展 [J]. *中国免疫学杂志* ,2019 ,35 ( 5 ): 635-638. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-484X. 2019. 05. 025.
- [20] Reyes-García AML ,Aroca A ,Arroyo AB ,et al. Neutrophil extracellular trap components increase the expression of coagulation factors [J]. *Biomed Rep* ,2019 ,10( 3 ): 195-201. DOI: 10. 3892/br. 2019. 1187.
- [21] Ma Y ,Yang X ,Chatterjee V ,et al. Role of neutrophil extracellular traps and vesicles in regulating vascular endothelial permeability [J]. *Front Immunol* ,2019 ,10: 1037. DOI: 10. 3389/fimmu. 2019. 01037.
- [22] Mostafa MN ,Osama M. The implications of neutrophil extracellular traps in the pathophysiology of atherosclerosis and atherothrombosis [J]. *Exp Biol Med ( Maywood )* ,2020 ,245 ( 15 ): 1376-1384. DOI: 10. 1177/1535370220945989.
- [23] Frangou E ,Vassilopoulos D ,Boletis J ,et al. An emerging role of neutrophils and NETosis in chronic inflammation and fibrosis in systemic lupus erythematosus ( SLE ) and ANCA-associated vasculitides ( AAV ): Implications for the pathogenesis and treatment [J]. *Autoimmun Rev* ,2019 ,18 ( 8 ): 751-760. DOI: 10. 1016/j. autrev. 2019. 06. 011.
- [24] De Vries JJ ,Hoppenbrouwers T ,Martinez-Torres C ,et al. Effects of diabetes mellitus on fibrin clot structure and mechanics in a model of acute neutrophil extracellular traps ( NETs ) formation [J]. *Int J Mol Sci* ,2020 ,21( 19 ): 7107. DOI: 10. 3390/ijms21197107.
- [25] Manda-Handzlik A ,Demkow U. The brain entangled: The contribution of neutrophil extracellular traps to the diseases of the central nervous system [J]. *Cells* ,2019 ,8( 12 ): 1477. DOI: 10. 3390/cells8121477.
- [26] 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.
- [27] Camicia G ,Pozner R ,de Larranaga G. Neutrophil extracellular traps in sepsis [J]. *Shock* ,2014 ,42 ( 4 ): 286-294. DOI: 10. 1097/SHK. 0000000000000221.
- [28] Halverson TW ,Wilton M ,Poon KK ,et al. DNA is an antimicrobial component of neutrophil extracellular traps [J]. *PLoS Pathog* ,2015 ,11( 1 ): e1004593. DOI: 10. 1371/journal. ppat. 1004593.
- [29] Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease [J]. *Nat Rev Immunol* ,2018 ,18 ( 2 ): 134-147. DOI: 10. 1038/nri. 2017. 105.
- [30] Thanabalasuriar A ,Scott BNV ,Peiseler M ,et al. Neutrophil extracellular traps confine *Pseudomonas aeruginosa* ocular biofilms and restrict brain invasion [J]. *Cell Host Microbe* ,2019 ,25( 4 ): 526-536 ,e4. DOI: 10. 1016/j. chom. 2019. 02. 007.
- [31] Angeletti A ,Volpi S ,Bruschi M ,et al. Neutrophil extracellular traps-DNase balance and autoimmunity [J]. *Cells* ,2021 ,10( 10 ): 2667. DOI: 10. 3390/cells10102667.
- [32] Jackson Chornenki NL ,Coke R ,Kwong AC ,et al. Comparison of the source and prognostic utility of cfDNA in trauma and sepsis [J]. *Intensive Care Med Exp* ,2019 ,7( 1 ): 29. DOI: 10. 1186/s40635-019-0251-4.
- [33] Doolin T ,Gross S ,Siryaporn A. Physical mechanisms of bacterial killing by histones [J]. *Adv Exp Med Biol* ,2020 ,1267: 117-133. DOI: 10. 1007/978-3-030-46886-6\_7.
- [34] Thiam HR ,Wong SL ,Wagner DD ,et al. Cellular mechanisms of NETosis [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol* ,2020 ,36: 191-218. DOI: 10. 1146/annurev-cellbio-020520-111016.
- [35] Sol A ,Skvirsky Y ,Blotnick E ,et al. Actin and DNA protect histones from degradation by bacterial proteases but inhibit their antimicrobial activity [J]. *Front Microbiol* ,2016 ,7: 1248. DOI: 10. 3389/fmicb. 2016. 01248.
- [36] Wang C ,Wei Z ,Han Z ,et al. Neutrophil extracellular traps promote cadmium chloride-induced lung injury in mice [J]. *Environ Pollut* ,2019 ,254( Pt A ): 113021. DOI: 10. 1016/j. envpol. 2019. 113021.
- [37] Lu NF ,Jiang L ,Zhu B ,et al. Elevated plasma histone H4 levels are an important risk factor in the development of septic cardiomyopathy [J]. *Balkan Med J* ,2020 ,37( 2 ): 72-78. DOI: 10. 4274/balkanmedj. galenos.
- [38] Semeraro N ,Ammollo CT ,Semeraro F ,et al. Sepsis ,thrombosis and organ dysfunction [J]. *Thromb Res* ,2012 ,129 ( 3 ): 290-295. DOI: 10. 1016/j. thromres. 2011. 10. 013.
- [39] Martinod K ,Deppermann C. Immunothrombosis and thromboinflammation in host defense and disease [J]. *Platelets* ,2021 ,32( 3 ): 314-324. DOI: 10. 1080/09537104. 2020. 1817360.
- [40] 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.
- [41] Chen Z ,Zhang H ,Qu M ,et al. Review: The emerging role of Neutrophil extracellular traps in sepsis and sepsis-associated thrombosis [J]. *Front Cell Infect Microbiol* ,2021 ,11: 653228. DOI: 10. 3389/fcimb. 2021. 653228.
- [42] Ma Y ,Yang X ,Chatterjee V ,et al. Role of Neutrophil extracellular traps and vesicles in regulating vascular endothelial permeability [J]. *Front Immunol* ,2019 ,10: 1037. DOI: 10. 3389/fimmu. 2019. 01037.
- [43] Liang Y ,Pan B ,Alam HB ,et al. Inhibition of peptidylarginine deiminase alleviates LPS-induced pulmonary dysfunction and improves survival in a mouse model of lethal endotoxemia [J]. *Eur J Pharmacol* ,2018 ,833: 432-440. DOI: 10. 1016/j. ejphar. 2018. 07. 005.
- [44] Meegan JE ,Yang X ,Beard RS Jr ,et al. Citrullinated histone 3 causes endothelial barrier dysfunction [J]. *Biochem Biophys Res Commun* ,

- 2018 ,503( 3) : 1498-1502. DOI: 10. 1016/j. bbrc. 2018. 07. 069.
- [45] 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.
- [46] Chen J ,Zhu Z ,Li Q ,et al. Neutrophils enhance cutaneous vascular dilation and permeability to aggravate psoriasis by releasing matrix metalloproteinase 9 [J]. *J Invest Dermatol* ,2021 ,141( 4) : 787-799. DOI: 10. 1016/j. jid. 2020. 07. 028.
- [47] Gordon MH ,Chauvin A ,Boisvert FM ,et al. Proteolytic processing of the epithelial adherens junction molecule E-cadherin by Neutrophil elastase generates short peptides with novel wound-healing bioactivity [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2019 ,7( 2) : 483-486 .e8. DOI: 10. 1016/j. jcmgh. 2018. 10. 012.
- [48] Gupta AK ,Joshi MB ,Philippova M ,et al. Activated endothelial cells induce neutrophil extracellular traps and are susceptible to NETosis-mediated cell death [J]. *FEBS Lett* ,2010 ,584( 14) : 3193-3197. DOI: 10. 1016/j. febslet. 2010. 06. 006.
- [49] Camargo JF ,Ahmed AA ,Lindner MS ,et al. Next-generation sequencing of microbial cell-free DNA for rapid noninvasive diagnosis of infectious diseases in immunocompromised hosts [J]. *F1000Res* 2019 , 8: 1194. DOI: 10. 12688/f1000research. 19766. 4.
- [50] Dawulieti J ,Sun M ,Zhao Y ,et al. Treatment of severe sepsis with nanoparticulate cell-free DNA scavengers [J]. *Sci Adv* 2020 ,6( 22) : eaay7148. DOI: 10. 1126/sciadv. aay7148.
- [51] Eteshola EOU ,Landa K ,Rempel RE ,et al. Breast cancer-derived DAMPs enhance cell invasion and metastasis , while nucleic acid scavengers mitigate these effects [J]. *Mol Ther Nucleic Acids* 2021 , 26: 1-10. DOI: 10. 1016/j. omt. 2021. 06. 016.
- [52] Schattner M. Platelet TLR4 at the crossroads of thrombosis and the innate immune response [J]. *J Leukoc Biol* ,2019 ,105( 5) : 873-880. DOI: 10. 1002/JLB. MR0618-213R.
- [53] Huang W ,Huang L ,Wen M ,et al. Long noncoding RNA DILC is involved in sepsis by modulating the signaling pathway of the interleukin6/signal transducer and activator of transcription 3/Tolllike receptor 4 axis [J]. *Mol Med Rep* ,2018 ,18( 6) : 5775-5783. DOI: 10. 3892/mmr. 2018. 9559.
- [54] Franck G ,Mawson TL ,Folco EJ ,et al. Roles of PAD4 and NETosis in experimental atherosclerosis and arterial injury: Implications for Superficial Erosion [J]. *Circ Res* 2018 ,123( 1) : 33-42. DOI: 10. 1161/CIRCRESAHA. 117. 312494.
- [55] Biron BM ,Chung CS ,Chen Y ,et al. PAD4 deficiency leads to decreased organ dysfunction and improved survival in a dual insult model of hemorrhagic shock and sepsis [J]. *J Immunol* ,2018 ,200( 5) : 1817-1828. DOI: 10. 4049/jimmunol. 1700639.
- [56] Yan Y ,Yang H ,Hu X ,et al. Kindlin-3 in platelets and myeloid cells differentially regulates deep vein thrombosis in mice [J]. *Aging ( Albany NY)* , 2019 , 11 ( 17) : 6951-6959. DOI: 10. 18632/aging. 102229.
- [57] Swanson KV ,Deng M ,Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics [J]. *Nat Rev Immunol* , 2019 ,19( 8) : 477-489. DOI: 10. 1038/s41577-019-0165-0.
- [58] Marchetti C ,Chojnacki J ,Toldo S ,et al. A novel pharmacologic inhibitor of the NLRP3 inflammasome limits myocardial injury after ischemia-reperfusion in the mouse [J]. *J Cardiovasc Pharmacol* ,2014 ,63( 4) : 316-322. DOI: 10. 1097/FJC. 0000000000000053.
- [59] Zahid A ,Li B ,Kombe AJK ,et al. Pharmacological inhibitors of the NLRP3 inflammasome [J]. *Front Immunol* ,2019 ,10: 2538. DOI: 10. 3389/fimmu. 2019. 02538.
- [60] Leung YY ,Yao Hui LL ,Kraus VB. Colechicine—update on mechanisms of action and therapeutic uses [J]. *Semin Arthritis Rheum* , 2015 ,45( 3) : 341-350. DOI: 10. 1016/j. semarthrit. 2015. 06. 013.
- [61] Hamam HJ ,Palaniyar N. Post-translational modifications in NETosis and NETs-mediated diseases [J]. *Biomolecules* ,2019 ,9( 8) : 369. DOI: 10. 3390/biom9080369.
- [62] Sahebnaasagh A ,Saghafi F ,Safdari M ,et al. Neutrophil elastase inhibitor ( sivelestat) may be a promising therapeutic option for management of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome or disseminated intravascular coagulation in COVID-19 [J]. *J Clin Pharm Ther* 2020 ,45( 6) : 1515-1519. DOI: 10. 1111/jcpt. 13251.

( 收稿日期: 2022 - 06 - 23)

作者 · 编者 · 读者

## 关于对冒用我刊名义进行非法征稿活动的郑重声明

近期发现网上有冒用我刊名义进行非法征稿活动的情况,我刊为此郑重声明如下:(1) 疑难病杂志社地址设在石家庄,我社从未委托任何代理机构和个人开展组稿、征稿活动。(2) 根据原国家新闻出版广电总局的有关规定,一种期刊只能在其出版地设立一个编辑部,其他任何冒用本刊名义在网上进行征稿及组稿的活动,均属非法行为。(3) 作者来稿,请直接通过本刊网站或邮箱发至本刊编辑部,本刊将尽快给予处理,谨防上当受骗。

电话: 0311 - 85901735

E-mail: ynbzz@163.com

网址: http://www.ynbzz.com