

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.04.022

综 述

中性粒细胞胞外诱捕网在急性肾损伤中的作用及潜在机制研究进展

钱靖榕 张琦 唐静综述 刘其锋审校

基金项目: 江苏省卫生健康委 2023 年度医学科研立项项目(Z2023039); 2025 年度苏州市科技攻关计划(医疗卫生创新项目(SYW2025071); 江苏大学医教协同创新基金研究项目(JDY2023016)

作者单位: 215300 江苏昆山 江苏大学附属昆山医院肾脏内科

通信作者: 刘其锋 ,E-mail: lqfeng02@ 163.com



【摘 要】 中性粒细胞活化会释放中性粒细胞胞外诱捕网(NETs), 参与捕获并杀死病原微生物, 维持机体免疫平衡; 而病理状态下 NETs 的过度释放会促进炎症及纤维化反应, 参与包括急性肾损伤(AKI) 在内的多种疾病的发生发展。研究证实, NETs 可通过调控氧化应激、炎症反应包括核因子 κ B、细胞焦亡、信号传导及转录激活蛋白, 以及纤维化过程如转化生长因子 β_1 信号等多种途径参与 AKI 在 AKI 的起始与进展中发挥重要致病作用。因此, NETs 的激活可能是影响 AKI 发生发展的一个新机制及潜在的干预靶点。文章就 NETs 的形成及在 AKI 中的作用和相关机制进行综述。

【关键词】 中性粒细胞胞外诱捕网; 急性肾损伤; 炎症反应; 纤维化; 作用机制

【中图分类号】 R692 **【文献标识码】** A

The role and potential mechanisms of neutrophil extracellular traps in acute kidney injury Qian Jingrong, Zhang Qi, Tang Jing, Liu Qifeng. Department of Nephrology, Kunshan Hospital Affiliated to Jiangsu University, Jiangsu, Kunshan 215300, China

Funding program: Medical Research Project, Jiangsu Provincial Health Commission (Z2023039); 2025 Suzhou Science and Technology Key Research Program (Medical and Health Innovation Project (SYW2025071); Medical Education Collaborative Innovation Fund, Jiangsu University (JDY2023016)

Corresponding author: Liu Qifeng, E-mail: lqfeng02@ 163.com

【Abstract】 Neutrophil activation can release neutrophil extracellular traps (NETs), which are involved in capturing and killing pathogenic microorganisms, as well as maintaining the body's immune balance. In pathological conditions, excessive release of NETs can promote inflammation and fibrosis in various organs, and contribute to the occurrence and development of various diseases, including acute kidney injury (AKI). Studies have confirmed that NETs can participate in the pathogenesis of AKI by regulating oxidative stress, inflammatory responses including inflammatory response, pyroptosis, Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B), Signal transducers and activators of transcription (STAT), as well as fibrosis processes such as transforming growth factor β_1 signaling. Transforming growth factor-beta 1 (TGF- β_1) and other pathways. NETs play an important pathogenic role in the initiation and progression of AKI. Therefore, the activation of NETs may be a new mechanism and potential intervention target affecting the occurrence and development of AKI. In this review, we summarize the formation of NETs, their biological roles and the underlying molecular mechanisms in AKI.

【Key words】 Neutrophil extracellular traps; Acute kidney injury; Inflammation; Fibrosis; Mechanism

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI) 是指短时间内肾功能突然减退, 主要表现为血清肌酐水平升高和/或尿量减少。据报道, AKI 患者的病死率高达 23.9%, 而其中部分幸存的患者也可由于持续性炎症反应、促纤维化因子激活等因素作用导致病情进展至慢性肾脏病^[1]。因此, AKI 一旦发生, 可造成沉重的经济压力及社会负担。目前由于 AKI 异质性强、发病机制复杂, 其诊断及治疗方面仍存在一定的局限性。因此深入研究

AKI 新的发生机制, 是未来探寻 AKI 诊治新靶点及改善 AKI 患者预后的关键环节。

近年研究表明, 中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs) 过度蓄积可加剧炎症反应、促进成纤维细胞活化及增殖, 引起机体多种器官功能障碍和损伤^[2-5]。已有研究证实, NETs 在 AKI 患者及动物模型的肾组织中高表达, 与肾损伤程度呈正相关。抑制 NETs 的过度活化可改善肾功能, 表明

NETs 与 AKI 的发生密切相关,可能是影响 AKI 发生发展的新机制及潜在治疗靶点^[6]。本文就 NETs 的形成以及其在 AKI 中的作用和机制作一综述。

1 NETs 的形成及调控

1.1 NETs 定义 NETs 是指中性粒细胞在受到病原体及促炎因子、活性氧(reactive oxygen species, ROS) 等炎性信号激活后释放的一种纤维网状结构,其主要以 DNA 为骨架,表面附着结合组蛋白、中性粒细胞弹性蛋白酶、髓过氧化物酶等抗菌蛋白。作为先天性细胞免疫机制,在生理条件下 NETs 可捕获、杀死各种病原体等参与炎性反应^[7-8]。然而,慢性炎性反应、免疫失衡、内分泌代谢异常等病理情况却可引起 NETs 的过量释放,导致炎性反应加剧、组织损伤和血栓形成等,与自身免疫病、器官损伤、血栓等多种疾病病理过程密切相关^[9-14]。

1.2 NETs 的形成 NETs 的形成过程称为 NETosis,根据是否依赖 NADPH 氧化酶(NADPH-oxidase, NOX) 可分为自杀性 NETosis 和存活性 NETosis,二者均会加剧炎性反应与组织损伤。前者需依赖 NOX 产生的 ROS,促进精氨酸脱亚胺酶 4(peptidyl-larginine deiminase 4, PAD4) 核转位,驱动组蛋白瓜氨酸化和染色质解聚,最终导致中性粒细胞裂解死亡并释放 NETs^[15-17]。后者则不依赖 NOX,可直接触发 PAD4 活化介导组蛋白瓜氨酸化及染色质解聚,最终以胞内囊泡形式排出 NETs,不伴随中性粒细胞死亡^[17-21]。两种机制产生的 NETs 均以解聚 DNA 为骨架,表面附着组蛋白、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、瓜氨酸化组蛋白 3(cit-Histone3, citH3)、中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE) 等抗菌蛋白,可协同免疫细胞捕获灭杀病原菌,然而 NETs 过量时会放大炎性反应并引起组织损伤^[21-22],见图 1。

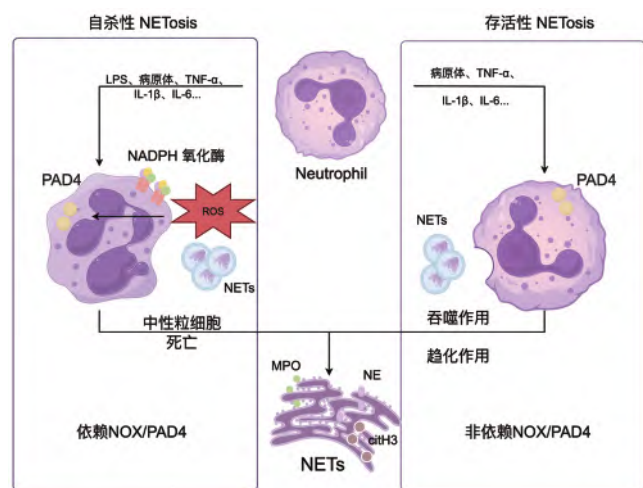


图 1 NETs 的形成机制

1.3 NETs 调控 NETs 的生成受多种因素调控:一方面,通过 NOX 或直接激活 PAD4 驱动组蛋白瓜氨酸化,协同细胞因子共同促进 NETs 的生成;其次,氧化应激及核因子 κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)、信号传导及转录激活蛋白(signal transducers

and activators of transcription, STATs) 等信号通路可调节中性粒细胞活化,加速 NETs 的形成。另一方面,抗炎因子、分泌性糖蛋白可负向调控抑制其形成;一些抗氧化剂(如维生素 C 等)、PAD4 抑制剂的使用亦可中断 NETs 的形成过程,通过以上作用维持 NETs 的生理动态平衡。

2 NETs 在肾脏疾病中的作用

已有研究发现,NETs 在肾脏疾病中发挥重要作用。生理条件下,NETs 可捕获泌尿系统致病菌,阻止致病菌沿泌尿系统上行侵入肾脏实质,从而保护肾脏。而在病理状态下,过量 NETs 会使自身免疫反应激活和足细胞过量自噬,诱发炎症级联反应,加速细胞坏死和滤过屏障完整性的破坏,造成肾脏损伤。其 DNA 骨架还可以激活血小板聚集,促进血栓形成,导致肾脏组织缺血缺氧性损伤^[23]。NETs 的过度激活可通过多种途径导致肾脏组织受损及相关疾病发生(如 AKI),而 AKI 在我国的发生率又高居不下。因此,探究 NETs 在 AKI 发生发展中的作用及机制具有重要意义。

3 NETs 在 AKI 中的作用

AKI 是由多种病因引起的肾功能短期内急剧恶化的过程,包括缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)、脓毒症、造影剂、自身免疫反应及病毒等多种病因。已有研究证实,NETs 在以上不同病因诱导的 AKI 中均被激活,且其水平与疾病严重程度密切相关^[6]。

3.1 NETs 在 IRI 诱导 AKI 中的作用 IRI 是指组织器官缺血后再恢复血流供应的过程。IRI 会加剧氧化应激、炎性反应等从而导致组织损伤。Jansen 等^[24]通过构建 IRI 诱导 AKI 小鼠模型,发现 IRI 组小鼠肾组织的 MPO 表达较对照组显著增加,而给予 NETs 抑制剂脱氧核糖核酸酶 I(deoxyribonuclease I, DNase I) 预处理的 IRI 小鼠肾损伤较 IRI 组减轻,NETs 标志物、SCr 水平显著下降,这表明 NETs 在 IRI 诱导的 AKI 中发挥重要作用。研究还发现,NETs 可激活凝血系统和血小板活化,促进血栓形成,引起组织缺血缺氧,同时还可促使炎性因子大量释放,引发肾脏血管收缩、肾小管损伤,最终引起肾组织损伤。而 IRI 小鼠给予血小板抑制剂氯吡格雷治疗后,小鼠 NETs 表达也相应减少^[24]。上述研究表明,NETs 可通过影响凝血功能、氧化应激等多途径参与 IRI 诱导的 AKI 发生发展过程。

3.2 NETs 在脓毒症 AKI 中的作用 脓毒症相关急性肾损伤(sepsis-associated acute kidney injury, SAKI) 是脓毒症引起的肾功能急剧下降,是脓毒症最常见的严重并发症之一,常伴随全身性炎性反应风暴和氧化应激反应。肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、白介素 1β(interleukin-1β, IL-1β) 等炎性介质可强效激活中性粒细胞,诱导大量 NETs 释放。Biron 等^[25]发现在脓毒症诱导的小鼠模型中, PAD4 缺陷小鼠血清 SCr、BUN 水平显著低于野生型小鼠,肾组织损伤程度明显减轻,表明 PAD4 缺陷可抑制脓毒症相关 NETs 的形成,从而改善脓毒症引起的 AKI。一项回顾性临床研究也发现,非生存组 SAKI 患者的血清 NETs 标志物表达水平较生存组更高,表明 NETs 与 SAKI 患者的预后密切相关^[26]。上述研究表明,NETs 与 SAKI 的发生相关,且高水平的 NETs 也预测了 SAKI 的预后,

揭示了 NETs 在 SAKI 中的重要作用。

3.3 NETs 在造影剂诱导的 AKI 中的作用 造影剂诱导的 AKI (contrast-induced acute kidney injury, CI-AKI) 是使用碘造影剂后 72 h 内发生的肾组织损伤,主要病理特征为肾小管上皮细胞凋亡、肾髓质缺血缺氧及氧化应激反应。碘造影剂可直接刺激或通过诱导 ROS 促使中性粒细胞活化形成 NETs,引起微血栓形成和炎性细胞浸润。王恒^[27]研究发现,CI-AKI 小鼠组织可见中性粒细胞的浸润和大量 NETs 释放,且 NETs 的表达在造影后 6 h 即显著升高,较肌酐变化更早、敏感性更高。进一步分析后发现,高剂量造影剂诱导 AKI 小鼠的血清 MPO 水平较低剂量组更高。此外,随着损伤在 48 h 后逐步减弱,NETs 标志物的表达水平也同步下降^[28]。这表明,NETs 的激活能够更早地反映 CI-AKI 的发生,且与肾脏损伤程度呈正相关,显示 NETs 也介导了 CI-AKI 的发病过程。

3.4 NETs 在 ANCA 相关肾炎中的作用 抗中性粒细胞胞浆自身抗体相关性血管炎(anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitides, AAV) 是一组以小血管坏死性血管炎为特征的疾病,常累及肾脏和肺部。王一茹^[29]研究发现,ANCA 相关肾小球肾炎(ANCA-associated glomerulonephritis, ANCA-GN) 患者的血清和肾组织中 NETs 水平均有所升高,且血清 NETs 水平与内皮细胞损伤程度呈正相关。在 MPO 诱导构建的 AAV 血管炎小鼠模型中,也可见血 Scr、BUN 和尿蛋白水平明显升高。Van Dam 等^[30]也发现 ANCA-GN 患者血清 NETs 水平显著升高, DNase I 活性显著降低,且镜下可见 NETs 大量沉积在肾小球坏死区域及炎性反应浸润部位。Nakazawa 等^[31]在 ANCA 相关显微镜下多血管炎患者中也发现相似现象。以上研究也表明 NETs 参与了 ANCA 相关的 AKI 发病过程。

3.5 NETs 在 COVID-19 相关 AKI 中的作用 COVID-19 相关急性肾损伤是指新型冠状病毒感染后患者出现的急性肾功能受损,是 COVID-19 常见且严重的并发症之一。据报道,2022 年 COVID-19 患者 AKI 发病率高达 28%~34%^[32]。一项针对 COVID-19 住院患者研究中, Kim 等^[33]发现 COVID-19 合并 AKI 组患者的外周血和尿液 citH3、NE、MPO 水平及循环游离 DNA (cell-free DNA, cfDNA) 显著高于非 AKI 组。合并 AKI 患者的肾组织活检中可见大量 NETs 沉积在肾小管,且 NETs 沉积与患者肾损伤程度呈正相关。动物实验中,感染 COVID-19 的人源化小鼠也可被观察到 NETs 的过度形成和肾功能损伤。Henry 等^[34]也发现,在严重 COVID-19 合并 AKI 患者中 cfDNA 水平明显升高。以上研究证实了过量的 NETs 与 COVID-19 相关 AKI 的发生密切相关。

3.6 NETs 在其他相关 AKI 中的作用 NETs 还参与热应激引起的 AKI 发生过程。研究发现,热应激引起 AKI 患者的肾组织及外周血中 NETs 表达水平升高,肌酐水平下降,而抑制 NETs 可减轻 AKI 的严重程度^[6]。此外,大量 NETs 的激活也可促进外科手术后的炎性反应,放大炎性级联反应,加剧肾间质炎性反应,促进外科手术相关 AKI 的发生^[35]。

综上所述,NETs 的激活参与了不同病因相关的 AKI 的发生,且与 AKI 肾脏损伤程度密切相关,充分说明 NETs 在 AKI 发生中

的重要作用,可能是引起 AKI 的一个新机制。

4 NETs 在 AKI 中的作用机制

尽管上述研究证实了 NETs 的激活在 AKI 中的重要作用,但目前关于 NETs 促进 AKI 的机制仍未完全阐明。现有研究显示,NETs 活化引起的氧化应激及炎性反应可能是其诱导 AKI 的一个重要机制;此外,NETs 持续活化进一步放大炎性反应,最终激活多种纤维化信号通路,推动炎性损伤向纤维化转换,促进 AKI 进展至慢性肾脏病,这可能是 NETs 促进 AKI 进展的一个机制^[36-38]。

4.1 氧化应激 氧化应激是指机体或细胞内 ROS 的生成量超过其清除能力,导致氧化调控失衡,进而引发细胞和组织损伤。过量的 NETs 可降解细胞内的抗氧化酶,减弱细胞清除 ROS 能力的同时激活炎性反应相关通路,促使 ROS 大量蓄积,而 ROS 又可激活 MPO、NE,形成恶性循环。研究发现,外源性纯化 NETs 刺激中性粒细胞后,可通过 NOX2 途径诱导大量 ROS 产生,并释放促炎因子,放大炎性反应^[39]。NETs 还可干扰线粒体自噬加速 ROS 产生和脂质过氧化,导致内皮细胞死亡和微血管功能障碍。NETs 成分中的 MPO 还可催化 NOX 生成的过氧化氢转化为强氧化物次氯酸,加剧局部氧化应激反应和组织损伤^[40]。此外,大量的 ROS 又可促进氧化修饰组蛋白和染色质解聚,直接促进 NETs 释放^[41]。且钙离子作为 PAD4 激活剂,可促进 NOX 非依赖性 NETosis,通过破坏线粒体膜电位促进超氧化物的产生,诱导 DNA 氧化性损伤最终导致 NETs 的形成^[41]。这表明,NETs 与 ROS 可相互作用,共同促进氧化应激参与肾脏炎性反应,在 IRI、造影剂、热应激、脓毒症相关 AKI 中均有所体现^[6, 24-25, 27]。而一些抗氧化剂、抑制剂的应用可通过抑制 NOX 活性、清除 ROS 等降低胞内氧化应激水平,抑制 NETs 形成和炎性反应^[41]。以上研究表明,NETs 通过多种机制激活氧化应激反应,加剧 AKI 的发生。

4.2 炎性反应 炎性反应是多种病因引起 AKI 的一个重要机制。NETs 可通过靶向 NF- κ B 通路、STATs 信号、细胞焦亡及炎性小体等作用,影响 AKI 的发生发展。

4.2.1 NF- κ B 信号通路: NF- κ B 信号通路是多种因素刺激 NF- κ B 抑制蛋白激酶磷酸化,释放 NF- κ B 二聚体入核,调控炎性因子、趋化因子及抗凋亡基因表达,参与多种免疫应答反应。Wang 等^[42]在 IRI 小鼠模型中发现,通过抑制 NF- κ B 通路激活,可见 NETs 标志物表达水平明显下降,肾脏组织炎性浸润减轻。而使用 NF- κ B 激活剂脂多糖后可逆转这一现象。这表明 NETs 与 NF- κ B 信号通路密切相关,在肾脏炎性反应及损伤中发挥作用。Li 等^[43]发现,肠道菌群易位释放的 LPS 等产物可识别中性粒细胞表面 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4),激活 NF- κ B 通路,促进 TNF- α 、白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 等促炎因子及 NETs 的表达,加剧炎性微环境的形成。陈伟豪等^[44]也发现,NETs 在高糖环境下可激活 NF- κ B 信号通路,上调 TLR-4、NF- κ B、p-I κ B 蛋白表达水平,进一步加剧肾脏损伤。在使用 NETs 抑制剂 DNase I 后,模型组小鼠 NETs 标志物及 TLR-4、NF- κ B、p-I κ B 表达水平较对照组小鼠均显著下降。上述研究表明,NETs 可通过调控 NF- κ B 信号通路参与肾脏炎性反应,与

AKI 的发生相关。

4.2.2 细胞焦亡: 细胞焦亡是一种炎症反应级联放大的细胞程序性死亡过程, 主要特征为细胞膜肿胀和破裂, 释放大炎症因子 IL-1 β 、IL-18 至细胞外, 加剧炎症微环境的形成。有研究发现 IRI 组细胞焦亡指数显著高于假手术组, 且 IRI 组的焦亡相关蛋白 NLR 家族 Pyrin 域蛋白 3 (NLR family-pyrin domain containing 3, NLRP3)、IL-1 β 、IL-18 的 mRNA 水平均高于假手术组, 证明 NETs 可通过细胞焦亡影响肾脏损伤^[45]。此外, NETs 能够增加焦亡相关蛋白和促炎细胞因子的表达, 抑制 NETs 后焦亡相关蛋白半胱氨酸蛋白酶 1/4、NLRP3 表达下降, 促炎细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-18 表达也下降, 这意味着 NETs 能够调控细胞焦亡参与炎症反应, 这在热应激 AKI 和糖尿病肾病中也有所体现^[44-46]。另外, NETs 表面的 MPO、NE 具有毒性作用, 可直接降解足细胞骨架蛋白并氧化胞膜脂质, 诱导足细胞焦亡, 且 NETs 还可作用于肾脏微血管, 加剧肾组织缺血缺氧, 协同加重肾脏损伤^[28, 47]。上述研究表明, NETs 可通过释放促炎成分损伤肾脏细胞, 诱导细胞焦亡, 并招募激活免疫细胞放大炎症效应加重肾损伤^[48]。

4.2.3 STAT 信号通路: STAT 信号通路能够介导细胞因子、生长因子等信号从细胞膜向细胞核传递, 通过 STAT 蛋白磷酸化调控靶基因表达, 进而参与细胞增殖、分化、炎症反应及免疫应答等生理过程。研究发现, NETs 能够直接作用于腺泡细胞激活胰蛋白酶, 激活腺泡细胞中 STAT-3 信号分子, 并促进中性粒细胞在血管外的浸润, 从而介导炎症反应^[49]。而过表达 STAT 小鼠的 PAD4 表达显著增加, 使得 NETs 大量产生, 引起深静脉血栓形成和炎症反应加剧。这表明 STAT 通路也调控了 NETs 的形成参与炎症反应, 加剧组织损伤^[50]。此外, 氧化磷脂激活 STAT 通路后, 可见 p-STAT3、p-STAT5 的表达水平上调和大量促炎因子释放, 炎症微环境形成, 促进 NETs 大量产生。在抑制 STAT 通路后, 氧化磷脂诱导的 NETosis 被显著抑制, NETs 形成明显减少。上述研究证实 NETs 与 STAT 信号通路密切相关, 而 STAT 通路又参与 AKI 的发生, 因此, STAT 信号通路可能调控 NETs 的形成参与炎症反应, 促进 AKI^[51-52]。

4.2.4 其他炎症反应通路: 有研究发现, NETs 的组蛋白和 ctDNA 可通过 TLR4 或直接激活 NLRP3 炎症小体, 促进半胱天冬酶 11 活化及炎症因子 IL-1 β 、IL-18 释放, 放大炎症反应, 加剧肾小球滤过屏障损伤^[53-54]。此外, NETs 还与补体系统相关, C3a/C3aR 轴可促进中性粒细胞的募集并提高 NOX 活性, 促进 ROS 产生和 NETs 的过量形成, 加剧炎症反应和氧化应激反应, 从而加速肾脏损伤^[55]。

4.3 纤维化通路 纤维化通路的激活是 AKI 慢性化进展的一个重要机制。NETs 的持续活化会伴随多种纤维化通路的激活, 诱导 AKI 进一步发展至慢性肾脏病。

4.3.1 TGF- β_1 信号通路: TGF- β_1 信号通路是由 TGF β 超家族配体与细胞膜受体结合激活, 通过 Smad 蛋白介导的信号转导调控靶基因表达。已有研究证实, TGF- β_1 信号通路的激活可驱动 AKI 后的肾纤维化和肾功能恶化^[56]。Mousset 等^[57]发现, NETs 中的组蛋白可与 TGF- β_1 结合, 促进其剪切加工为活性型

TGF- β_1 , 激活下游 Smad2/3 磷酸化, 这表明 NETs 过量时可激活 TGF- β_1 通路。Zhang 等^[3]进一步发现, TGF- β_1 能够激活 Smad2/3 磷酸化, 促进 Smad3 依赖性纤维化基因的转录, 从而上调 I 型胶原蛋白、 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 等蛋白表达。Wang 等^[58]也发现, 嗜中性粒细胞 Gasdermin D 可促进 NETs 产生, 并通过激活 TGF- β_1 /Smad 途径促进巨噬细胞中炎症细胞因子和 α -SMA 表达的产生, 加速巨噬细胞-肌成纤维细胞转化, 促进炎症反应及纤维化。以上研究提示 NETs 与 TGF- β_1 介导的纤维化密切相关。此外, NETs 会激活多种炎症及趋化因子, 促进炎症细胞浸润。而持续性炎症反应可进一步导致 TGF- β_1 信号通路激活及成纤维细胞的活化, 加速组织胶原沉积, 引起纤维化发生^[59-60]。因此, NETs 可通过 TGF- β_1 信号通路直接或间接参与 AKI 后肾脏纤维化的发生发展。

4.3.2 其他纤维化途径: NETs 能够激活 β -catenin 信号传导, 以及刺激巨噬细胞分泌 TGF- β_1 等纤维化因子诱导上皮-间充质转化, 推动纤维化进程^[58, 61]。NETs 还能通过持续损伤相关分子模式诱导炎症反应, 持续刺激巨噬细胞活化和促纤维化细胞因子释放, 驱动不适应修复, 共同导致 AKI 向 CKD 进展^[62]。此外, NETs 成分中的 NE 和 citH3 具有毒性作用, NETs 过量时可引起钙黏蛋白丢失, 导致细胞间连接丧失和血管通透性增强, 引起蛋白尿及血栓形成, 在 AKI 的发生和进展中同样发挥着重要作用^[61]。

综上所述, NETs 通过靶向氧化应激、炎症反应及促纤维化过程, 参与 AKI 的肾脏损伤, 促进 AKI 的发生发展。

5 靶向 NETs 的治疗前景

目前研究已证实, NETs 的活化可促进 IRI、脓毒症、造影剂、ANCA 及 COVID-19 等多种病因引起的 AKI 发病过程。且 NETs 水平与疾病严重程度呈正相关; 此外, 最新研究表明, NETs 也促进了 AKI 的慢性化进展, 充分显示了 NETs 可能是影响 AKI 发生发展的一个新机制^[63]; 而抑制 NETs 能够有效缓解炎症及纤维化反应, 改善多种病因相关的 AKI 肾功能, 说明 NETs 也是改善 AKI 肾脏损伤的一个重要干预靶点。目前靶向 NETs 的治疗策略多围绕抑制 NETs 形成、促进 NETs 清除和中和毒性成分等 3 个方面来进行^[64-65]。首先, 抑制 NETs 形成: Cl-amidine、GSK484 等 PAD4 抑制剂可阻断组蛋白瓜氨酸化与染色质解聚^[66-67]; 蛋白激酶 C 等信号通路抑制剂可中断信号通路, 从而干扰 NETs 生成^[68]。其次, 促进 NETs 清除: DNase I 能特异性降解 NETs 的 DNA 骨架, 加速其清除以减轻组织损伤^[66]。最后, 中和 NETs 成分毒性: MPO 和 NE 抑制剂可中和 NETs 表面毒性成分, 改善组织损伤^[69]。目前靶向 NETs 治疗已经在 AKI 动物实验中得到验证, 同时也在其他疾病如狼疮性肾炎、类风湿关节炎、脓毒症等多种疾病中显现疗效, 说明靶向 NETs 对 AKI 确实具有治疗价值^[66, 70-71]。然而, 由于 AKI 异质性强, 且 NETs 在 AKI 中的机制尚未完全阐明, 加之药物、相关抑制剂缺少特异性等诸多原因, 将来还需要开展相应的基础及临床研究, 深入探究其在 AKI 中的具体作用机制及治疗价值。

6 总结与展望

近年来 越来越多的研究聚焦于 NETs 在肾脏疾病中的作用 尤其是其与 AKI 的关系已成为研究热点。作为新型免疫效应机制 ,NETs 虽可参与病原体的清除 ,但过量的 NETs 与 AKI 肾脏损伤密切相关。多项研究表明 ,NETs 一方面通过多种机制参与肾脏炎症反应 ,引发并加重 AKI; 另一方面通过多种促纤维化机制促进 AKI 向肾纤维化进展 ,说明 NETs 可能是引起 AKI 发生发展的一个新机制; 此外 靶向干预 NETs 可有效抑制炎症反应并延缓炎症反应-纤维化的转化 ,防治 AKI 并改善 AKI 的预后 ,说明 NETs 也是 AKI 防治的一个新靶点。然而 ,目前关于 NETs 引起 AKI 的具体机制仍未完全阐明 ,且临床转化应用不足。虽然现有的研究显示 NETs 激活可能是引起 AKI 的一个新机制及防治新靶点 ,但未来仍需要高质量的研究进一步评估其在 AKI 中的作用及应用价值。

参考文献

- [1] Susantitaphong P , Cruz DN , Cerda J , et al. World incidence of AKI: A meta-analysis [J]. Clin J Am Soc Nephrol ,2013 ,8(9) : 1482-1493. DOI: 10.2215/CJN.00710113.
- [2] Wu X , Yang Y. Neutrophil extracellular traps (NETs) and fibrotic diseases [J]. Int Immunopharmacol ,2024 ,133: 112085. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.112085.
- [3] Zhang F , Yan Y , Cao X , et al. TGF- β -driven LIF expression influences neutrophil extracellular traps (NETs) and contributes to peritoneal metastasis in gastric cancer [J]. Cell Death Dis ,2024 ,15(3) : 218. DOI: 10.1038/s41419-024-06594-w.
- [4] 曹文洁 ,许毛 ,余惠凡 ,等.中性粒细胞胞外诱捕网在肾脏疾病中的作用 [J]. 华中科技大学学报: 医学版 ,2023 ,52(2) : 276-282. DOI: 10.3870/j.issn.1672-0741.2023.02.023.
- [5] Li T , Zhang Z , Li X , et al. Neutrophil extracellular traps: Signaling properties and disease relevance [J]. Mediators Inflamm ,2020 ,2020: 9254087. DOI: 10.1155/2020/9254087.
- [6] Iba T , Helms J , Nagaoka I , et al. Heat stress-induced mitochondrial damage and its impact on leukocyte function [J]. J Intensive Care , 2025 ,13(1) : 61. DOI: 10.1186/s40560-025-00832-9.
- [7] Aslanian-Kalkhoran L , Mehdizadeh A , Aghebbati-Maleki L , et al. The role of neutrophils and neutrophil extracellular traps (NETs) in stages , outcomes and pregnancy complications [J]. J Reprod Immunol ,2024 ,163: 104237. DOI: 10.1016/j.jri.2024.104237.
- [8] Burn GL , Raisch T , Tacke S , et al. Myeloperoxidase transforms chromatin into neutrophil extracellular traps [J]. Nature , 2025 ,647(8090) : 747-756. DOI: 10.1038/s41586-025-09523-9.
- [9] Li J , Liu L , Zhang R , et al. Associations of NETs with inflammatory risk and clinical predictive value in large artery atherosclerosis stroke: A prospective cohort study [J]. Front Immunol , 2024 ,15: 1488317. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1488317.
- [10] Lin H , Liu J , Li N , et al. NETosis promotes chronic inflammation and fibrosis in systemic lupus erythematosus and COVID-19 [J]. Clin Immunol , 2023 ,254: 109687. DOI: 10.1016/j.clim.2023.109687.
- [11] Guo W , Huang S , Shao X , et al. Tandem ssDNA in neutrophil extracellular traps binds thrombin and regulates immunothrombosis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A , 2025 ,122(27) : e2418191122. DOI: 10.1073/pnas.2418191122.
- [12] Zhao YF , Zuo ZA , Li ZY , et al. Integrated multi-omics profiling reveals neutrophil extracellular traps potentiate aortic dissection progression [J]. Nat Commun ,2024 ,15(1) : 10736. DOI: 10.1038/s41467-024-55038-8.
- [13] Myrmetel GMS , Helseth R , Steiro OT , et al. Circulating markers of neutrophil extracellular traps for long-term prognosis in patients with acute chest pain [J]. J Am Heart Assoc ,2026 ,15(4) : e043680. DOI: 10.1161/JAHA.125.043680.
- [14] Jin J , Zhao Y , Fang Y , et al. Neutrophil extracellular traps promote the activation of the NLRP3 inflammasome and PBMCs pyroptosis via the ROS-dependent signaling pathway in Kawasaki disease [J]. Int Immunopharmacol ,2025 ,145: 113783. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.113783.
- [15] Liu Q , Chen R , Zhang Z , et al. Mechanisms and immune crosstalk of neutrophil extracellular traps in response to infection [J]. mBio , 2025 ,16(5) : e0018925. DOI: 10.1128/mbio.00189-25.
- [16] Liu ML , Lyu X , Werth VP. Recent progress in the mechanistic understanding of NET formation in neutrophils [J]. FEBS J , 2022 ,289(14) : 3954-3966. DOI: 10.1111/febs.16036.
- [17] Azzouz D , Palaniyar N. How do ROS induce NETosis? oxidative DNA damage , DNA repair , and chromatin Decondensation [J]. Biomolecules , 2024 ,14(10) : 1307. DOI: 10.3390/biom14101307.
- [18] Sheahan BJ , Schubert AG , Schubert W , et al. Equine neutrophils selectively release neutrophil extracellular traps in response to chemical and bacterial agonists [J]. Front Vet Sci , 2025 ,12: 1512343. DOI: 10.3389/fvets.2025.1512343.
- [19] Ren J , He J , Zhang H , et al. Platelet TLR4-ERK5 axis facilitates NET-mediated capturing of circulating tumor cells and distant metastasis after surgical stress [J]. Cancer Res , 2021 ,81(9) : 2373-2385. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-3222.
- [20] Delgado-Rizo V , Martínez-Guzmán MA , Iniguez-Gutierrez L , et al. Neutrophil extracellular traps and its implications in inflammation: An overview [J]. Front Immunol , 2017 ,8: 81. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00081.
- [21] Geng X , Wang DW , Li H. The pivotal role of neutrophil extracellular traps in cardiovascular diseases: mechanisms and therapeutic implications [J]. Biomed Pharmacother , 2024 ,179: 117289. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.117289.
- [22] Ji YM , Li T , Qin YH , et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) in sterile inflammatory diseases [J]. J Inflamm Res , 2025 ,18: 7989-8004. DOI: 10.2147/JIR.S526936.
- [23] Wei JY , Hu MY , Chen XQ , et al. Hypobaric hypoxia aggravates renal injury by inducing the formation of neutrophil extracellular traps through the NF- κ B signaling pathway [J]. Curr Med Sci , 2023 ,43(3) : 469-477. DOI: 10.1007/s11596-023-2744-3.
- [24] Jansen MP , Emal D , Teske GJ , et al. Release of extracellular DNA influences renal ischemia reperfusion injury by platelet activation and formation of neutrophil extracellular traps [J]. Kidney Int , 2017 ,91(2) : 352-364. DOI: 10.1016/j.kint.2016.08.006.
- [25] 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.
- [26] He J ,Zheng F ,Qiu L , et al. Plasma neutrophil extracellular traps in patients with sepsis-induced acute kidney injury serve as a new biomarker to predict 28-day survival outcomes of disease [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2024 , 11: 1496966. DOI: 10. 3389/fmed. 2024.1496966.
- [27] 王恒. 中性粒细胞胞外诱捕网通过介导肾小球和肾小管周围毛细血管损伤加重 CI-AKI 的机制研究 [D]. 太原: 山西医科大学 2023.
- [28] Wang Z , Wang Q , Gong X. Unveiling the mysteries of contrast-induced acute kidney injury: New horizons in pathogenesis and prevention [J]. *Toxics*, 2024 ,12(8): 620. DOI: 10.3390/toxics12080620.
- [29] 王一茹. GCNPs/Mn 抑制 NETs 诱导的内皮细胞铁死亡在 ANCA 相关性血管炎中的作用研究 [D]. 武汉: 华中科技大学 2024.
- [30] Van Dam LS , Rabelink TJ , Van Kooten C , et al. Clinical implications of excessive neutrophil extracellular trap formation in renal autoimmune diseases [J]. *Kidney Int Rep*, 2018 ,4(2): 196-211. DOI: 10.1016/j.ekir.2018.11.005.
- [31] Nakazawa D , Shida H , Tomaru U , et al. Enhanced formation and disordered regulation of NETs in myeloperoxidase-ANCA-associated microscopic polyangiitis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014 ,25(5): 990-997. DOI: 10.1681/ASN.2013060606.
- [32] Matsumoto K , Prowle JR. COVID-19-associated AKI [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2022 ,28(6): 630-637. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000988.
- [33] Kim IS , Kim DH , Lee HW , et al. Role of increased neutrophil extracellular trap formation on acute kidney injury in COVID-19 patients [J]. *Front Immunol*, 2023 ,14: 1122510. DOI: 10. 3389/fimmu. 2023.1122510.
- [34] Henry BM , de Oliveira MHS , Cheruiyot I , et al. cell-free DNA , neutrophil extracellular traps (NETs) , and endothelial injury in coronavirus disease 2019-(COVID-19-) associated acute kidney injury [J]. *Mediators Inflamm*, 2022 ,2022: 9339411. DOI: 10.1155/2022/9339411.
- [35] Eustache JH , Tohme S , Milette S , et al. Casting a wide net on surgery: The central role of neutrophil extracellular traps [J]. *Ann Surg*, 2020 ,272(2): 277-283. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003586.
- [36] Nakazawa D , Masuda S , Nishibata Y , et al. Neutrophils and NETs in kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2025 ,21(6): 383-398. DOI: 10.1038/s41581-025-00944-3.
- [37] Shao Y , Guo Z , Yang Y , et al. Neutrophil extracellular traps contribute to myofibroblast differentiation and scar hyperplasia through the Toll-like receptor 9/nuclear factor Kappa-B/interleukin-6 pathway [J]. *Burns Trauma*, 2022 ,10: tkac044. DOI: 10. 1093/ burnst/tkac044.
- [38] Amaral A , Fernandes C , Rebordao MR , et al. Myeloperoxidase inhibition decreases the expression of collagen and metalloproteinase in mare endometria under in vitro conditions [J]. *Animals (Basel)*, 2021 ,11(1): 208. DOI: 10.3390/ani11010208.
- [39] Dömer D , Walther T , Möller S , et al. Neutrophil extracellular traps activate proinflammatory functions of human neutrophils [J]. *Front Immunol*, 2021 ,12: 636954. DOI: 10.3389/fimmu.2021.636954.
- [40] Chu C , Wang X , Yang C , et al. Neutrophil extracellular traps drive intestinal microvascular endothelial ferroptosis by impairing Funde1-dependent mitophagy [J]. *Redox Biol*, 2023 ,67: 102906. DOI: 10. 1016/j.redox.2023.102906.
- [41] Zambrano F , Uribe P , Schulz M , et al. Antioxidants as modulators of NETosis: mechanisms , evidence , and therapeutic potential [J]. *Int J Mol Sci*, 2025 ,26(11): 5272. DOI: 10.3390/ijms26115272.
- [42] Wang M , Gao F. Suppression of NF- κ B by ro 106-9920 alleviates ischemia/reperfusion-induced renal dysfunction and inflammation via modulation of neutrophil extracellular trap formation in acute kidney injury mice [J]. *Ren Fail*, 2025 ,47(1): 2545983. DOI: 10.1080/0886022X.2025.2545983.
- [43] Li G , Liu L , Lu T , et al. Gut microbiota aggravates neutrophil extracellular traps-induced pancreatic injury in hypertriglyceridemic pancreatitis [J]. *Nat Commun*, 2023 ,14(1): 6179. DOI: 10.1038/s41467-023-41950-y.
- [44] 陈伟豪,任小军,常欣悦,等.中性粒细胞胞外诱捕网对糖尿病小鼠肾脏的损伤作用及其机制 [J]. *中国药理学通报*, 2024 ,40(12): 2262-2269. DOI: 10.12360/CPB202405002.
- [45] 张秋雯,朱丽容,虞燕青,等.中性粒细胞胞外诱捕网通过调节细胞焦亡对肾缺血再灌注损伤的影响 [J]. *检验医学与临床*, 2025 ,22(6): 747-752,759. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2025.06.006.
- [46] Shen W , Ma X , Shao D , et al. Neutrophil extracellular traps mediate bovine endometrial epithelial cell pyroptosis in dairy cows with endometritis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022 ,23(22): 14013. DOI: 10.3390/ijms232214013.
- [47] Gauer JS , Ajjan RA , Ariens RAS. Platelet-neutrophil interaction and thromboinflammation in diabetes: Considerations for novel therapeutic approaches [J]. *J Am Heart Assoc*, 2022 ,11(20): e027071. DOI: 10.1161/JAHA.122.027071.
- [48] Zhang H , Wang Y , Qu M , et al. Neutrophil , neutrophil extracellular traps and endothelial cell dysfunction in sepsis [J]. *Clin Transl Med*, 2023 ,13(1): e1170. DOI: 10.1002/ctm2.1170.
- [49] Merza M , Hartman H , Rahman M , et al. Neutrophil extracellular traps induce trypsin activation , inflammation , and tissue damage in mice with severe acute pancreatitis [J]. *Gastroenterology*, 2015 ,149(7): 1920-1931.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.08.026.
- [50] Wolach O , Sellar RS , Martinod K , et al. Increased neutrophil extracellular trap formation promotes thrombosis in myeloproliferative neoplasms [J]. *Sci Transl Med*, 2018 ,10(436): eaan8292. DOI: 10. 1126/scitranslmed.aan8292.
- [51] Fu Y , Xiang Y , Zha J , et al. Enhanced STAT3/PIK3R1/mTOR signaling triggers tubular cell inflammation and apoptosis in septic-induced acute kidney injury: Implications for therapeutic intervention [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2024 ,138(6): 351-369. DOI: 10. 1042/CS20240059.
- [52] Dou H , Kotini A , Liu W , et al. Oxidized phospholipids promote NETosis and arterial thrombosis in LNK(SH2B3) deficiency [J]. *Circulation*, 2021 ,144(24): 1940-1954. DOI: 10.1161/CIRCULATION-AHA.121.056414.
- [53] Cui Y , Yang Y , Tao W , et al. Neutrophil extracellular traps induce

- alveolar macrophage pyroptosis by regulating NLRP3 deubiquitination , aggravating the development of septic lung injury [J]. *J Inflamm Res* , 2023 , 16: 861-877. DOI: 10. 2147/ JIR.S366436.
- [54] Gupta A , Singh K , Fatima S , et al. Neutrophil extracellular traps promote NLRP3 inflammasome activation and glomerular endothelial dysfunction in diabetic kidney disease [J]. *Nutrients* , 2022 , 14 (14) : 2965. DOI: 10.3390/nu14142965.
- [55] Wu X , You D , Pan M , et al. Knockout of the C3a receptor protects against renal ischemia reperfusion injury by reduction of NETs formation [J]. *Cell Mol Life Sci* , 2023 , 80 (11) : 322. DOI: 10.1007/s00018-023-04967-6.
- [56] Zou Y , Dai J , Li J , et al. Role of the TGF- β /Smad signaling pathway in the transition from acute kidney injury to chronic kidney disease (Review) [J]. *Int J Mol Med* , 2025 , 56 (4) : 162. DOI: 10.3892/ijmm.2025.5603.
- [57] Mousset A , Lecorgne E , Bourget I , et al. Neutrophil extracellular traps formed during chemotherapy confer treatment resistance via TGF- β activation [J]. *Cancer Cell* , 2023 , 41 (4) : 757-775. e10. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.03.008.
- [58] Wang Y , Li Y , Chen Z , et al. GSDMD-dependent neutrophil extracellular traps promote macrophage-to-myofibroblast transition and renal fibrosis in obstructive nephropathy [J]. *Cell Death Dis* , 2022 , 13 (8) : 693. DOI: 10.1038/s41419-022-05138-4.
- [59] Zou Y , Chen X , Xiao J , et al. Neutrophil extracellular traps promote lipopolysaccharide-induced airway inflammation and mucus hypersecretion in mice [J]. *Oncotarget* , 2018 , 9 (17) : 13276-13286. DOI: 10.18632/oncotarget.24022.
- [60] Cao W , Huang L , Yu H , et al. Calycosin extracted from astragali radix reduces NETs formation to improve renal fibrosis via TLR4/NF- κ B pathway [J]. *J Ethnopharmacol* , 2025 , 342: 119391. DOI: 10.1016/j.jep.2025.119391.
- [61] 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.
- [62] Wang H , Kim SJ , Lei Y , et al. Neutrophil extracellular traps in homeostasis and disease [J]. *Signal Transduct Target Ther* , 2024 , 9 (1) : 235. DOI: 10.1038/s41392-024-01933-x.
- [63] Fu Y , Wang W , Gong N , et al. Neutrophil and neutrophil extracellular traps in acute kidney injury: From mechanisms to treatments [J]. *Front Immunol* , 2025 , 16: 1688207. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1688207.
- [64] Juha M , Molnár A , Jakus Z , et al. NETosis: An emerging therapeutic target in renal diseases [J]. *Front Immunol* , 2023 , 14: 1253667. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1253667.
- [65] Santocki M , Kolaczowska E. On neutrophil extracellular trap (NET) removal: What we know thus far and why so little [J]. *Cells* , 2020 , 9 (9) : 2079. DOI: 10.3390/cells9092079.
- [66] Pignataro G , Gemma S , Petrucci M , et al. Unraveling NETs in sepsis: From cellular mechanisms to clinical relevance [J]. *Int J Mol Sci* , 2025 , 26 (15) : 7464. DOI: 10.3390/ijms26157464.
- [67] Dinc R , Ardic N. Inhibition of neutrophil extracellular traps: A potential therapeutic strategy for hemorrhagic stroke [J]. *J Integr Neurosci* , 2025 , 24 (4) : 26357. DOI: 10.31083/JIN26357.
- [68] Dowey R , Cole J , Thompson AAR , et al. Enhanced neutrophil extracellular trap formation in COVID-19 is inhibited by the protein kinase C inhibitor ruboxistaurin [J]. *ERJ Open Res* , 2022 , 8 (2) : 00596-2021. DOI: 10.1183/23120541.00596-2021.
- [69] Antonelou M , Michaelsson 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.
- [70] Jin Y , Wang Y , Ma X , et al. Identification of NET formation and the renoprotective effect of degraded NETs in lupus nephritis [J]. *Am J Physiol Renal Physiol* , 2024 , 327 (4) : F637-F654. DOI: 10.1152/ajprenal.00122.2024.
- [71] 赵红鱼 , 董秋梅 , 敖丽梅. 中性粒细胞胞外陷阱作为靶点治疗类风湿关节炎的研究进展 [J]. *中国医药导报* , 2024 , 21 (23) : 39-43. DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2024.23.07.

(收稿日期: 2026-01-08)

(上接 500 页)

- [33] 李洪峰 , 刘天娇 , 商祖诚 , 等. 三七总皂苷抑制 JNK/c-Jun 信号通路干预钙化性主动脉瓣疾病的效应及机制研究 [J]. *北京中医药大学学报* , 2024 , 47 (11) : 1550-1561. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2024.11.010.
- [34] Rao CJ , Liu BQ , Qin HJ , et al. Enoyl coenzyme a hydratase 1 attenuates aortic valve calcification by suppressing Runx2 via Wnt5a/ Ca²⁺ pathway [J]. *J Cell Commun Signal* , 2024 , 18 (2) : e12038. DOI: 10.1002/ccs3.12038.
- [35] Yoon D , Choi B , Kim JE , et al. Autotaxin inhibition attenuates the aortic valve calcification by suppressing inflammation-driven fibrocalcific remodeling of valvular interstitial cells [J]. *BMC Med* , 2024 , 22 (1) : 122. DOI: 10.1186/s12916-024-03342-x.
- [36] 白宇 , 杜梦辉 , 高爱社 , 等. 基于炎症微环境探讨化痰祛瘀类中药防治主动脉瓣钙化 [J]. *中药新药与临床药理* , 2023 , 34 (6) : 855-861. DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2023.06.019.
- [37] 周天昊 , 翟萌媛 , 牛媛媛 , 等. 中医药治疗钙化性主动脉瓣疾病研究进展 [J]. *河南中医* , 2022 , 42 (2) : 319-324. DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2022.02.0069.

(收稿日期: 2026-02-02)