

# 中性粒细胞胞外陷阱在重症肺炎发生发展中的作用

王浩<sup>1</sup>, 门秀丽<sup>2</sup>, 米孟琦<sup>1</sup>, 张雯齐<sup>1</sup>, 刘建<sup>3</sup>, 冯凯<sup>3</sup>, 程爱斌<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>华北理工大学临床学院, 河北 唐山

<sup>2</sup>华北理工大学基础医学院, 河北 唐山

<sup>3</sup>华北理工大学附属医院重症医学科, 河北 唐山

收稿日期: 2024年9月9日; 录用日期: 2024年10月2日; 发布日期: 2024年10月10日

## 摘要

中性粒细胞胞外陷阱(Neutrophil Extracellular Traps, NETs)由中性粒细胞活化后分泌并释放到细胞外, 是一种由DNA、组蛋白和抗菌蛋白组成的网状结构, 负责捕获和杀死细胞外病原体。中性粒细胞在细菌、真菌、炎症因子等刺激物的刺激下被活化并持续释放NETs, 可使周围血小板活化, 组织细胞受损。一些研究已经证明了NETs的形成是促进炎症发生发展的方式之一, 炎症因子如IL-8、IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 与NETs的形成关系密切。近年来, NETs在重症肺炎(Severe Pneumonia, SP)发生发展中的作用不断被揭示出来。因此, 我们综述了目前对NETs与重症肺炎相关的作用机制的相关研究。旨在为评估重症肺炎病情的严重程度及寻找治疗重症肺炎的新靶点提供理论依据。

## 关键词

中性粒细胞胞外陷阱, 重症肺炎, 炎症反应, 组织损伤, 血小板

# The Role of Neutrophil Extracellular Traps in the Occurrence and Development of Severe Pneumonia

Hao Wang<sup>1</sup>, Xiuli Men<sup>2</sup>, Mengqi Mi<sup>1</sup>, Wenqi Zhang<sup>1</sup>, Jian Liu<sup>3</sup>, Kai Feng<sup>3</sup>, Aibin Cheng<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Clinical College, North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

<sup>2</sup>School of Basic Medical Sciences, North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

<sup>3</sup>Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

\*通讯作者。

文章引用: 王浩, 门秀丽, 米孟琦, 张雯齐, 刘建, 冯凯, 程爱斌. 中性粒细胞胞外陷阱在重症肺炎发生发展中的作用[J]. 临床医学进展, 2024, 14(10): 287-293. DOI: 10.12677/acm.2024.14102654

## Abstract

**Neutrophil Extracellular Traps (NETs) are secreted and released outside the cell by activated neutrophils and are a meshwork of DNA, histones and antimicrobial proteins responsible for trapping and killing extracellular pathogens. The activation and sustained release of NETs by neutrophils stimulated by stimuli such as bacteria, fungi and inflammatory factors can lead to activation of peripheral platelets and damage to tissue cells. Several studies have demonstrated that the formation of NETs is one of the ways to promote the occurrence and development of inflammation, and inflammatory factors such as IL-8, IL-1 $\beta$ , and TNF- $\alpha$  are closely related to the formation of NETs. In recent years, the role of NETs in the occurrence and development of Severe Pneumonia (SP) has been continuously revealed. Therefore, we reviewed the current studies related to the mechanism of action of NETs associated with severe pneumonia. The aim is to provide a theoretical basis for evaluating the severity of severe pneumonia and searching for new targets for the treatment of severe pneumonia.**

## Keywords

**Neutrophil Extracellular Traps, Severe Pneumonia, Inflammatory Response, Tissue Damage, Platelet**

Copyright © 2024 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

中性粒细胞胞外陷阱(Neutrophil Extracellular Traps, NETs), 也称为中性粒细胞胞外诱捕网, 是细胞外染色质纤维的网络, 通常被瓜氨酸化, 并被抗菌肽和酶修饰, 如中性粒细胞弹性酶、防御素和髓过氧化物酶(MPO)等。NETs 是通过一种被称为 NETosis 的过程驱动的。在感染情况中, NETs 既具有保护也具有有害的作用[1]。近年来, 国内外多项研究表明, NETs 在多种疾病的发生发展及病理过程中起着关键作用[2]。本文将结合国内外研究, 综述 NETs 结构、形成和释放以及在炎症、组织损伤及凝血功能中的作用机制, 并结合重症肺炎发生发展过程中的相关病理过程, 分析 NETs 在重症肺炎中的作用, 以期对重症肺炎的诊治提供新思路。

## 2. NETs

中性粒细胞是人体中丰富的免疫效应细胞, 作为在炎症或感染时做出反应的主要细胞, 是免疫反应正常运作的关键参与者[3]。其具有广泛有效的抗菌成分, 这些抗菌成分主要储存在特定的颗粒中, 但中性粒细胞也可以损害宿主组织, 它的部署受到三种调控: 吞噬、脱颗粒及中性粒细胞胞外陷阱(NETs)的释放, 被释放出细胞外的 NETs 可以捕获、中和和杀死细菌、真菌、病毒和寄生虫, 并被认为能防止细菌和真菌的传播[4]。

早在 20 年前, Brinkmann 等人发现, 活化的中性粒细胞可以产生一种细胞外结构, 即中性粒细胞胞外陷阱, 是由颗粒和细胞核成分组成的网状结构[5]。这是一种疏松的细胞外网状纤维结构, 是由胞质蛋白和颗粒蛋白组成, 它们组装在双链 DNA 支架上。其主要的结构和成分包括染色质 DNA 以及 CitH3、

MPO、NE、抗菌肽等 30 余种颗粒蛋白及酶，这些颗粒蛋白及酶黏附在染色质周围，具备杀灭病原微生物的功能[6]。

NETs 可由中性粒细胞在多种刺激如细菌、真菌、寄生虫、病毒、有机因子如脂多糖(LPS)、免疫复合物、激活的血小板、无机因子如钙离子、过氧化氢和细胞因子如白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等刺激下被活化的中性粒细胞释放到细胞外而形成[7]。这些刺激可增加中性粒细胞胞质钙浓度，导致 NADPH 氧化酶的激活及活性氧(ROS)的爆发[8]。之后激活中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)及髓过氧化物酶(MPO)，这些酶是 NETs 形成的关键酶。线粒体也可以触发这一过程，但并不依赖 NADPH 氧化酶[9]。中性粒细胞释放 NETs 到细胞外的过程称为 NETosis。目前认为 NETosis 主要分为两种不同机制，包括自杀性溶解性 NETosis 和非溶解性 NETosis [10]。这两种机制的主要区别在于中性粒细胞在释放 NETs 后是否还存活。自杀性溶解性 NETosis 的过程涉及细胞死亡、中性粒细胞核脱落及核膜解体、染色质解聚、细胞膜破裂、细胞溶解，并将 NETs 释放到细胞外[11]。非溶解性 NETosis 则不会损害中性粒细胞的结构和功能完整性，产生的蛋白质修饰的染色质通过囊泡排出而不破坏质膜[12]。且不同的刺激物导致的 NETs 形成方式不同，同一刺激物也可能诱导不同的 NETs 形成方式[13]。

### 3. NETs 与炎症反应

NETs 的形成是炎症相关疾病发生的标志[14]。虽然 NETs 的产生可以抑制病原体并发挥抗菌作用，但过度产生的 NETs 可通过其多种蛋白酶和组蛋白等发挥细胞毒性作用，引起急性炎症反应和组织损伤[15]。当炎症发生时，受损组织和其他免疫细胞释放的细胞因子(如趋化因子)会吸引中性粒细胞朝向炎症部位进行定向迁移，并通过识别和吞噬病原体及释放炎症介质等方式参与炎症反应[16]。随后中性粒细胞便可通过释放 NETs 来对抗炎症部位的病原体。NETs 可激活 TLR-4/TLR-9/NF- $\kappa$ B 信号通路并上调 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)和 pro-IL-1 $\beta$  水平，说明了 NETs 有助于激活 NLRP3 炎症小体和炎症反应[17]。目前已知的核心组蛋白有：H2A、H2B、H3 和 H4，其也是 NETs 的重要组成部分。且组蛋白可以通过 NLRP3 炎症小体激活单核细胞来源的树突状细胞，诱导 IL-1 生成[18]。H3 能够作为趋化因子，诱导炎症因子的产生以及白细胞和组织细胞的凋亡，并同时激发直接细胞毒性，引发炎症反应[19]。也有研究证明了 NETs 可能通过促进肺泡巨噬细胞极化为 M1 型来加重炎症反应[20]。一项有关 NETs 的小鼠实验中发现，NETs 释放的高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)可诱导巨噬细胞的死亡，以此介导多形核中性粒细胞(PMN)和巨噬细胞之间的联系，并发挥促炎作用，从而影响感染后炎症的进展[21]。除此之外，还有研究发现 NETs 能够直接刺激巨噬细胞引起慢性炎症反应。因此，当炎症反应随着病情加重时，越来越多的中性粒细胞在炎症部位聚集并释放 NETs，NETs 的水平升高并进一步加重炎症反应，其发展过程可能与重症肺炎的病情发展密切相关。

### 4. NETs 与重症肺炎

重症肺炎(Severe Pneumonia, SP)是临床上常见的重症呼吸系统疾病，其发病率及病死率高，且发病机制复杂，患者常出现低氧血症、呼吸衰竭等严重症状[22]，增加治疗的难度，降低患者生活质量，严重威胁患者生命安全，炎性细胞、内皮细胞损害及凝血功能的异常也贯穿在其发展的病理过程中，与其预后密切相关[23][24]。在重症肺炎患者发病过程之初，患者在病原体入侵后，机体免疫系统会释放多种炎症因子，如白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等，引起全身炎症反应和局部肺部炎症反应，从而进一步损伤肺部组织和器官功能[25]。一项有关重症肺炎患者血液中炎症指标的研究表明，在重症肺炎患者中，血液炎症指标 IL-6、铁蛋白、降钙素原升高提示患者死亡风险高[24]。重症肺炎患者通常存在着不同程度的血小板下降。有研究表明，重症肺炎患者血小板计数  $< 150 \times 10^9/L$  是重症肺炎患者死亡的独

立影响因素[26]。且重症肺炎患者常伴有凝血功能障碍和血栓形成,主要是由于炎症反应及氧化应激反应的增强引起,凝血因子的异常激活会产生纤维蛋白等血栓物质,堵塞肺小动脉,影响肺部氧合功能[25]。重症肺炎由于病情的进展,可造成肺部组织出现肺水肿、炎细胞浸润等生理病理学改变,若病情未得到有效控制,可造成急性肺损伤的发生[27]。综上所述,重症肺炎病程发展过程发病机制复杂,主要涉及病原体入侵、炎症反应、凝血功能障碍、血栓形成、组织损伤等多方面,治疗难度大,死亡率高,目前 NETs 在许多炎症性疾病中被广泛报道,多项研究实验证据表明,NETs 可能在重症肺炎的发生发展过程中发挥关键作用。

#### 4.1. NETs 在重症肺炎发生及发展中的作用

有研究表明,肺炎患者体内 NETs 被过度激活,患者外周血和肺组织中的 NETs 水平升高,且 NETs 形成能力与肺炎患者呼吸窘迫的发生率和严重程度密切相关[28]。一项对 155 名肺炎患者进行的研究[29]发现,NETs 参与了肺炎的发生与发展,且重症肺炎患者中 NETs 水平显著升高。此外,一项关于重症肺炎患者的临床研究[30]发现,重症肺炎患者血清及肺泡灌洗液中 NETs 水平明显增高,且与单核细胞计数、C-反应蛋白(CRP)存在明显相关性。这说明 NETs 与重症肺炎及其严重程度存在正相关关系。并且 NETs 水平升高在一定程度上影响重症肺炎患者的预后[31]。

#### 4.2. NETs 与炎症反应在重症肺炎中的作用

目前有多篇文献报道重症肺炎患者的预后与诸多炎症相关因子有关,这可能与 NETs 在炎症反应中发挥的作用相关。有研究发现,在重症肺炎患者中,NLRP3 炎症小体介导的 IL-1 $\beta$  和 NET 形成前馈回路,并加重重症肺炎的炎症反应[32]。并且有研究表明,重症肺炎患者 NLRP3、IL-1 $\beta$  等炎症因子水平呈高表达,并且其表达与病情严重程度呈正相关,联合检测可提高重症肺炎患者的诊断价值[33]。在一项关于 NLRP3 与重症肺炎炎症反应及预后的临床研究中,证明血清 NLRP3 在重症肺炎患者水平升高,可能作为辅助评估重症肺炎患者预后的生物标志物[34]。除此之外,一项对重症肺炎患者不良预后因素的临床研究发现,血清中 HMGB1 等水平对于重症肺炎患者转归不良具有较高的预测价值[35]。且 HMGB1 检验对重症肺炎合并呼吸衰竭患者的预后也有预测价值[36]。因此,上述实验及研究再次证明了 NETs 在重症肺炎中可能起到促进炎症反应的作用。重症肺炎病情严重时常会出现急性肺损伤,甚至 ARDS。在急性肺损伤发生发展时,中性粒细胞在肺部大量积聚,并可产生大量细胞毒性物质并产生释放 NETs,形成炎症风暴,对组织产生损害[37]。Thomas 等人的研究也证明,过度的 NETosis 会损害肺上皮细胞和内皮细胞[38]。因此,NETs 的产生与释放也可能与重症肺炎所致的肺组织损伤相关。

#### 4.3. NETs 在重症肺炎相关凝血功能异常中的作用

NETs 的持续释放导致周围血小板活化,血管内皮细胞和血管平滑肌细胞受损[39]。血小板也可以参与 NETs 的释放,并与中性粒细胞相互作用,共同定位感染直到感染被清除,但某些病原体可能引发血小板-中性粒细胞相互作用的失调,并可能随后传播血栓炎症过程[40]。所以,重症肺炎患者中 NETs 的形成可能与活化血小板与中性粒细胞之间的相互作用有关。一项关于重症监护室中重症肺炎患者的血栓栓塞事件的发生率及病死率的回顾性研究发现,重症肺炎患者的血栓栓塞事件的发生率及病死率均高[41]。也有研究表明,NETs 在血栓形成过程中也发挥着促进的作用[42]。血液中的 NETs 可以为血栓提供支架作用[4]。血栓形成的过程中 NETs 的形成是由于缺氧诱导内皮细胞释放血管性血友病因子(VWF)和 p 选择素,p 选择素促进中性粒细胞积聚,随后中性粒细胞促进血小板产生血栓烷 A<sub>2</sub>,诱导内皮细胞表达细胞间粘附分子 1(ICAM1),加强中性粒细胞与内皮细胞的相互作用,诱导中性粒细胞产生并释放

NETs。除此之外，还可以通过血小板衍生的高迁移率组蛋白 B1 (HMGB1)、ROS 和整合素的机制触发 NETosis, NETs 可通过形成 Weibel-Palade 小体促进血栓形成, 并且 NETs 结合的中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)可切割组织因子途径抑制剂(TFPI) [43]。目前, NETs 在重症肺炎中促进血栓形成的机制仍需进一步研究。

## 5. 小结与展望

综上所述, NETs 与重症肺炎的发生及发展关系密切, 其参与了炎症反应、组织损伤、血栓形成等诸多病理生理过程。但 NETs 在重症肺炎病理过程中的作用机制及在重症肺炎病情发展中所发挥的作用尚未阐明。随着未来的进一步研究, NETs 可能成为重症肺炎诊断或病情预测的生物学指标, 也可能成为治疗重症肺炎的潜在干预靶点。因此, NETs 的研究将为重症肺炎的诊治提供新的思路与方向。

## 参考文献

- [1] Divolis, G., Synolaki, E., Doulou, A., Gavriil, A., Giannouli, C.C., Apostolidou, A., *et al.* (2024) Neutrophil-Derived Activin-A Moderates Their Pro-Netotic Activity and Attenuates Collateral Tissue Damage Caused by Influenza A Virus Infection. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1302489. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1302489>
- [2] Mutua, V. and Gershwin, L.J. (2020) A Review of Neutrophil Extracellular Traps (Nets) in Disease: Potential Anti-Nets Therapeutics. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **61**, 194-211. <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08804-7>
- [3] Lawrence, S.M., Corriden, R. and Nizet, V. (2018) The Ontogeny of a Neutrophil: Mechanisms of Granulopoiesis and Homeostasis. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, **82**, e00057-17. <https://doi.org/10.1128/mmb.00057-17>
- [4] Papayannopoulos, V. (2017) Neutrophil Extracellular Traps in Immunity and Disease. *Nature Reviews Immunology*, **18**, 134-147. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.105>
- [5] Brinkmann, V., Reichard, U., Goosmann, C., Fauler, B., Uhlemann, Y., Weiss, D.S., *et al.* (2004) Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria. *Science*, **303**, 1532-1535. <https://doi.org/10.1126/science.1092385>
- [6] 戚明珠, 李卓航, 黄荷兰, 等. 体外诱导中性粒细胞胞外诱捕网形成条件的优选及验证[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(9): 2336-2344.
- [7] Pruchniak, M.P., Kotuła, I. and Manda-Handzlik, A. (2015) Review Paper Neutrophil Extracellular Traps (Nets) Impact upon Autoimmune Disorders. *Central European Journal of Immunology*, **2**, 217-224. <https://doi.org/10.5114/ceji.2015.52836>
- [8] Biermann, M.H.C., Podolska, M.J., Knopf, J., Reinwald, C., Weidner, D., Maueröder, C., *et al.* (2016) Oxidative Burst-Dependent Netosis Is Implicated in the Resolution of Necrosis-Associated Sterile Inflammation. *Frontiers in Immunology*, **7**, Article 557. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00557>
- [9] Doua, D.N., Khan, M.A., Grasemann, H. and Palaniyar, N. (2015) SK3 Channel and Mitochondrial ROS Mediate NADPH Oxidase-Independent NETosis Induced by Calcium Influx. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **112**, 2817-2822. <https://doi.org/10.1073/pnas.1414055112>
- [10] Yipp, B.G. and Kubes, P. (2013) Netosis: How Vital Is It? *Blood*, **122**, 2784-2794. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-457671>
- [11] Yang, D. and Liu, J. (2021) Neutrophil Extracellular Traps: A New Player in Cancer Metastasis and Therapeutic Target. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **40**, Article No. 233. <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02013-6>
- [12] van Dam, L.S., Rabelink, T.J., van Kooten, C. and Teng, Y.K.O. (2019) Clinical Implications of Excessive Neutrophil Extracellular Trap Formation in Renal Autoimmune Diseases. *Kidney International Reports*, **4**, 196-211. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.11.005>
- [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.
- [14] 曾田一, 李丹, 常文科, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网在炎症相关疾病及肿瘤中的作用[J]. 生命科学, 2024, 36(6): 857-866.
- [15] 戚明珠, 苏晓慧, 林娜, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网对缺血性脑卒中的影响及中药干预研究进展[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(1): 1-5.
- [16] 李若寒, 李佳媚, 任佳佳, 等. 急性呼吸窘迫综合征中炎症和凝血的交互作用[J]. 中国急救医学, 2023, 43(9): 752-757.

- [17] Liu, D., Yang, P., Gao, M., Yu, T., Shi, Y., Zhang, M., *et al.* (2019) NLRP3 Activation Induced by Neutrophil Extracellular Traps Sustains Inflammatory Response in the Diabetic Wound. *Clinical Science*, **133**, 565-582. <https://doi.org/10.1042/cs20180600>
- [18] Xu, Z., Huang, Y., Mao, P., Zhang, J. and Li, Y. (2015) Sepsis and ARDS: The Dark Side of Histones. *Mediators of Inflammation*, **2015**, Article ID: 205054. <https://doi.org/10.1155/2015/205054>
- [19] 王雪李, 黄中伟. 中性粒细胞外陷阱在脓毒症发生机制中的研究进展[J]. 中华急诊医学杂志, 2023, 32(6): 837-840.
- [20] Song, C., Li, H., Li, Y., Dai, M., Zhang, L., Liu, S., *et al.* (2019) Nets Promote ALI/ARDS Inflammation by Regulating Alveolar Macrophage Polarization. *Experimental Cell Research*, **382**, Article ID: 111486. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2019.06.031>
- [21] Chen, L., Zhao, Y., Lai, D., Zhang, P., Yang, Y., Li, Y., *et al.* (2018) Neutrophil Extracellular Traps Promote Macrophage Pyroptosis in Sepsis. *Cell Death & Disease*, **9**, Article No. 597. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0538-5>
- [22] 何梦, 何正光. 重症肺炎相关生物标志物的研究进展[J]. 系统医学, 2023, 8(20): 190-193.
- [23] 丁存香. 重症肺炎免疫失衡机制及中医药治疗进展分析[J]. 内蒙古中医药, 2024, 43(2): 162-164.
- [24] 孙世瑜, 朱淼, 李田田, 等. 早期血液炎症指标对重症社区获得性肺炎导致呼吸衰竭患者预后的评估研究[J]. 新医学, 2024, 55(3): 198-203.
- [25] 王龙, 王广军, 梁群. 重症肺炎发病机制及中西医治疗研究进展[J]. 长春中医药大学学报, 2023, 39(11): 1275-1279.
- [26] 孙芳, 朱美君. 平均血小板体积/血小板计数、血清 Presepsin 水平对重症肺炎患者预后的评估价值[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(12): 1721-1725.
- [27] 甘惠玲, 赵双平. APACHEII 评分对重症肺炎致急性肺损伤患者撤机结局的预测价值[J]. 内科急危重症杂志, 2019, 25(2): 123-125.
- [28] Li, J., Zhang, K., Zhang, y., Gu, Z. and Huang, C. (2023) Neutrophils in COVID-19: Recent Insights and Advances. *Virology Journal*, **20**, Article No. 169. <https://doi.org/10.1186/s12985-023-02116-w>
- [29] Guéant, J., Guéant-Rodriguez, R., Fromonot, J., Oussalah, A., Louis, H., Chery, C., *et al.* (2021) Elastase and Exacerbation of Neutrophil Innate Immunity Are Involved in Multi-Visceral Manifestations of COVID-19. *Allergy*, **76**, 1846-1858. <https://doi.org/10.1111/all.14746>
- [30] 王馨. 重症社区获得性肺炎患者下呼吸道病原与人中性粒细胞胞外诱捕网相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2022.
- [31] 丁海林, 王建李, 徐斐翔. 中性粒细胞胞外网状陷阱与多重耐药菌感染对重症肺炎患者预后的影响[J]. 中国临床医学, 2022, 29(6): 921-925.
- [32] Yaqinuddin, A. and Kashir, J. (2020) Novel Therapeutic Targets for SARS-Cov-2-Induced Acute Lung Injury: Targeting a Potential IL-1 $\beta$ /Neutrophil Extracellular Traps Feedback Loop. *Medical Hypotheses*, **143**, Article ID: 109906. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109906>
- [33] 王哲, 马欣, 黄芳, 等. 重症肺炎患者 NLRP3 信号通路及相关细胞因子表达及其诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(9): 1295-1298.
- [34] 杨艳, 谢慧, 张艳. 重症肺炎患者血清 NLRP3、YKL-40 与炎症反应及预后的关系[J]. 中国卫生工程学, 2021, 20(3): 503-506.
- [35] 于俊芳, 柳蕊, 段红云, 等. 儿童社区获得性重症肺炎转归的影响因素分析以及血清 HMGB1、PCT、TLR4 的预测价值[J]. 临床研究, 2024, 32(6): 16-21.
- [36] 石蓉, 金爱花. PCT、sTREM-1、HMGB1 对重症肺炎合并呼吸衰竭患者预后的预测价值[J]. 中国卫生标准管理, 2024, 15(5): 115-118.
- [37] 谭铨广. 双硫仑通过抑制 NETs 释放治疗急性肺损伤实验研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2023.
- [38] Thomas, G.M., Carbo, C., Curtis, B.R., Martinod, K., Mazo, I.B., Schatzberg, D., *et al.* (2012) Extracellular DNA Traps Are Associated with the Pathogenesis of TRALI in Humans and Mice. *Blood*, **119**, 6335-6343. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-01-405183>
- [39] Wang, Y., Wang, C. and Li, J. (2024) Neutrophil Extracellular Traps: A Catalyst for Atherosclerosis. *Molecular and Cellular Biochemistry*. <https://doi.org/10.1007/s11010-024-04931-3>
- [40] Chen, W.A. and Boskovic, D.S. (2024) Neutrophil Extracellular DNA Traps in Response to Infection or Inflammation, and the Roles of Platelet Interactions. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 3025. <https://doi.org/10.3390/ijms25053025>
- [41] 张连芳, 谢榕城, 林雪峰, 等. 重症监护室内重症肺炎患者新发血栓事件和病死率的研究分析[J]. 中国呼吸与危

重监护杂志, 2024, 23(1): 7-14.

- [42] 吴邮电, 李宁. 老年下肢深静脉血栓患者血清 Gas6、IL-1 $\beta$ 、NETs 水平与介入治疗效果的关系[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(4): 515-519.
- [43] Etulain, J., Martinod, K., Wong, S.L., Cifuni, S.M., Schattner, M. and Wagner, D.D. (2015) P-Selectin Promotes Neutrophil Extracellular Trap Formation in Mice. *Blood*, **126**, 242-246. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-624023>