

NETs通过调节铁死亡对肾缺血再灌注损伤的影响

廖志高, 钟思敏, 卢德彰, 张秋雯*

钦州市第一人民医院病理科, 广西 钦州

收稿日期: 2026年4月19日; 录用日期: 2026年5月12日; 发布日期: 2026年5月20日

摘要

目的: 探讨中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)在肾脏缺血再灌注损伤(IRI)中的作用及内在机制, 并进一步探究其与细胞铁死亡之间的关联。方法: 将18只C57BL/6J小鼠随机分为肾缺血再灌注组(I/R组, n = 6)、假手术组(Sham组, n = 6)、I/R + 脱氧核糖核酸酶I组(I/R + DNase I, n = 6)。采用无创动脉夹夹闭双侧肾蒂45分钟、恢复供血24小时的方法构建肾缺血再灌注小鼠模型; 检测各组小鼠外周血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)水平, HE染色观察小鼠肾组织病理变化; 免疫荧光双染检测各组肾组织中NETs标志物中性粒细胞髓过氧化物酶(MPO)与淋巴细胞抗原6G (LY6G)蛋白情况, 免疫印迹检测小鼠肾组织中谷胱甘肽过氧化物酶4 (GPX4)、酰基辅酶A合成酶长链家族成员4 (ACSL4)、铁蛋白重链(FTH1)蛋白水平。结果: Sham组小鼠肾脏结构完整, I/R组小鼠可见明显的肾小管损伤, 表现为部分肾小管上皮细胞空泡变性及胞质嗜酸性增强, 肾组织内MPO与LY6G蛋白荧光强度表达增加($P < 0.01$), I/R + DNase I组小鼠肾小管上皮细胞的空泡变性程度减轻, 细胞核脱落现象得到改善, 肾组织内MPO与LY6G蛋白强度表达减弱($P < 0.05$)。I/R组小鼠血清Scr、BUN水平[(314.1 ± 13.95) μmol/L、(137.7 ± 6.44) mmol/L]及肾组织中ACSL4蛋白水平(1.01 ± 0.12)高于Sham组[(30.48 ± 2.360) μmol/L、(23.81 ± 2.42) mmol/L、0.38 ± 0.12], 而GPX4、FTH1蛋白水平(0.67 ± 0.09、0.29 ± 0.08)低于Sham组(1.29 ± 0.01、1.19 ± 0.11), 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。I/R + DNase I组血清Scr、BUN水平[(30.48 ± 2.360) μmol/L、(23.81 ± 2.42) mmol/L]及肾组织中ACSL4蛋白水平(0.47 ± 0.13)低于I/R组, 而GPX4、FTH1蛋白水平(1.12 ± 0.03、0.97 ± 0.05)高于I/R组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论: IRI可诱导NETs生成并促进细胞铁死亡。抑制NETs后, 可缓解IRI以及细胞铁死亡, NETs可能是通过促进细胞铁死亡参与肾脏IRI。

关键词

中性粒细胞胞外诱捕网, 铁死亡, 肾缺血再灌注损伤, 细胞程序性死亡

The Impact of Neutrophil Extracellular Traps on Renal Ischemia-Reperfusion Injury via the Modulation of Ferroptosis

*通讯作者。

文章引用: 廖志高, 钟思敏, 卢德彰, 张秋雯. NETs 通过调节铁死亡对肾缺血再灌注损伤的影响[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 1606-1613. DOI: 10.12677/acm.2026.1651963

Zhigao Liao, Simin Zhong, Dezhang Lu, Qiuwen Zhang*

Department of Pathology, The First People's Hospital of Qinzhou, Qinzhou Guangxi

Received: April 19, 2026; accepted: May 12, 2026; published: May 20, 2026

Abstract

Objective: This paper aims to investigate the role and underlying mechanisms of neutrophil extracellular traps (NETs) in renal ischemia-reperfusion injury (IRI) and to further explore their association with ferroptosis. **Methods:** Eighteen C57BL/6J male mice were randomly divided into three groups (n = 6 per group): renal ischemia-reperfusion (I/R group), sham-operated (Sham group), and I/R treated with DNase I (I/R + DNase I group). Renal IRI was induced by bilaterally clamping the renal pedicles for 45 minutes with a non-invasive arterial clip, followed by 24 hours of reperfusion. Serum creatinine (Scr) and blood urea nitrogen (BUN) levels were assessed. Hematoxylin and eosin (H&E) staining was performed to evaluate histopathological changes. Immunofluorescence co-staining for myeloid peroxidase (MPO) and lymphocyte antigen 6 complex locus G (Ly6G) was used to detect NETs, while western blotting was employed to analyze the expression levels of glutathione peroxidase 4 (GPX4), acyl-CoA synthetase long-chain family member 4 (ACSL4), and ferritin heavy chain 1 (FTH1). **Results:** Kidneys from the Sham group maintained intact architecture. In the I/R group, significant renal tubular damage was evident, characterized by vacuolar degeneration of tubular epithelial cells and enhanced cytoplasmic eosinophilia. The co-expression intensity of MPO and Ly6G proteins within the renal tissue was elevated ($P < 0.01$). In the I/R + DNase I group, the severity of vacuolar degeneration in tubular epithelial cells was reduced, nuclear shedding was ameliorated, and the expression intensity of MPO and Ly6G was attenuated ($P < 0.05$). Compared to the Sham group ($30.48 \pm 2.360 \mu\text{mol/L}$, $23.81 \pm 2.42 \text{ mmol/L}$, 0.38 ± 0.12), the I/R group exhibited significantly higher levels of serum Scr ($314.1 \pm 13.95 \mu\text{mol/L}$), BUN ($137.7 \pm 6.44 \text{ mmol/L}$), and renal ACSL4 protein (1.01 ± 0.12), while showing lower levels of GPX4 (0.67 ± 0.09) and FTH1 (0.29 ± 0.08), all statistically significant ($P < 0.05$). Conversely, the I/R + DNase I group demonstrated significantly lower levels of Scr ($30.48 \pm 2.360 \mu\text{mol/L}$), BUN ($23.81 \pm 2.42 \text{ mmol/L}$), and renal ACSL4 (0.47 ± 0.13), but higher levels of GPX4 (1.12 ± 0.03) and FTH1 (0.97 ± 0.05) compared to the I/R group, with statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion:** Renal IRI induces NET formation and promotes ferroptosis. Inhibiting NETs mitigates both IRI and ferroptosis, suggesting that NETs may participate in renal IRI by potentiating ferroptosis.

Keywords**Neutrophil Extracellular Traps, Ferroptosis, Renal Ischemia-Reperfusion Injury, Programmed Cell Death**

Copyright © 2026 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**

肾脏缺血再灌注损伤(Ischemia-Reperfusion Injury, IRI)是指肾脏经历血流中断、血流的恢复时,其组织功能未能恢复反而加剧的病理现象[1]。多种机制参与 IRI 的发生发展,包括活性氧生成[2]、细胞内钙稳态失衡[3]、炎症因子级联反应[4]、线粒体功能障碍[5]及缺血再灌注引起的相关程序性细胞死亡[6]等。

尽管 IRI 已成为临床与基础研究的热点, 相关领域也取得显著进展, 但其具体通路与机制至今仍未完全阐明。铁死亡是细胞在特定刺激下, 伴随谷胱甘肽耗竭及谷胱甘肽过氧化物酶 4 (Glutathione Peroxidase 4, GPX4)失活, 引发铁依赖性脂质过氧化损伤, 最终导致细胞死亡[7]。而铁死亡过程中产生的过量亚铁离子(Fe^{2+})通过芬顿反应产生大量活性氧, 诱发脂质活性氧堆积, 进而破坏细胞膜完整性, 释放炎症因子及相关内容物, 形成氧化损伤微环境[8]。酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (Acyl-CoA Synthetase Long-Chain Family Member 4, ACSL4)作为铁死亡的关键调控因子, 通过促进脂质过氧化过程加重铁死亡[9]。大量研究发现细胞铁死亡在肾脏 IRI 中发挥着重要的作用。已有研究证实 GPX 4 能促进急性肾损伤向慢性肾病的进展[10]。

中性粒细胞胞外诱捕网(Neutrophil Extracellular Traps, NETs)是中性粒细胞发挥功能的方式[11]-[13]。在肾脏 IRI 研究方面, NETs 可通过促进氧化应激、加剧炎症反应参与其发病的过程[14]。近期相关研究揭示了 NETs 在肺中的作用与促进细胞铁死亡有关, 提示其在促进肾脏损伤中可能存在类似机制[15]。然而目前国内外关于 NETs 是否通过调节细胞铁死亡进而影响肾脏 IRI 的研究较少。因此, 本研究探讨了 NETs 是否参与肾脏 IRI 中细胞铁死亡, 以期为肾脏 IRI 诱导的肾损伤治疗提供新的策略。

2. 材料

2.1. 实验小鼠

雄性 C57BL/6 小鼠(22~25 g)购自北京斯贝福生物技术有限公司, 生产许可证编号为 SYXK(京)2024-0010。

2.2. 药品与仪器

血肌酐(Serum Creatinine, Scr)检测试剂盒、尿素氮(Blood Urea Nitrogen, BUN)、BCA 蛋白检测试剂盒购于赛维尔生物科技有限公司, DNaseI 购于上海源叶生物科技有限公司; 髓过氧化物酶(Myeloperoxidase, MPO)、淋巴细胞抗原 6G (Lymphocyte Antigen 6G, LY6G)、GPX4、ACSL4、铁蛋白重链(Ferritin Heavy Chain 1, FTH1)、羊抗兔二抗蛋白抗体购于成都正能生物技术有限责任公司, 组织研磨仪购于北京天根生化科技有限公司, 4℃冰箱购于海尔集团公司, 移液枪购于美国 Eppendorf 公司, 电泳仪、转膜仪购于美国伯乐 Bio-Rad 公司。

3. 实验方法

3.1. 动物分组、造模

实验采用雄性 C57BL/6 小鼠, 随机分为假手术(Sham)组、缺血再灌注(I/R)组、I/R + 脱氧核糖核酸酶(I/R + DNase I)组, 每组 6 只。I/R 组小鼠经 1.25%三溴乙醇(20 $\mu\text{L}/\text{g}$)麻醉后, 剃除手术区域毛发、碘伏消毒、开腹并暴露双侧肾蒂。使用无菌无创伤动脉夹夹闭双侧肾蒂, 维持缺血状态 45 min [16]。随后移除动脉夹, 逐层缝合关腹, 于再灌注 24 h 留取小鼠外周血和肾组织样本。Sham 组小鼠除未使用无菌无创伤动脉夹夹闭双侧肾蒂外, 其余操作步骤均与 I/R 组相同。I/R + DNase I 组术前 1 h, 通过腹部注射 DNase I (2.5 mg/kg)进行预处理, 其余操作步骤均与 I/R 组相同[17]。

3.2. HE 染色观察肾组织病理学改变

使用 4%的多聚甲醛对肾组织进行固定 24 h。使用二甲苯、乙醇进行脱水、脱蜡、包埋、切片、展片、烤片。使用二甲苯进行脱蜡、梯度乙醇脱二甲苯, 水洗后使用苏木精染色、水洗与分化, 蓝化后进行伊红染色, 使用乙醇脱水后二甲苯透明, 封片胶封片后光学显微镜下观察。

3.3. 外周血血清 Scr、BUN 水平检测

通过眼眶采血法收集各组小鼠外周血样本，于 4℃ 条件下自然静置凝血后，以 3000 r/min 的转速离心 15 min，分离获得上层血清。依据相应试剂盒说明书操作流程，在 96 孔板中分别设置样本孔、标准孔及空白孔，依次加入待测血清、标准品溶液及蒸馏水。各孔先行加入酶溶液 A，充分混匀后孵育 10 min，于 546 nm 波长处测定吸光度值；随后再加入酶溶液 B，再次孵育 10 分钟后，于相同波长下测定吸光度。根据所测吸光度值，按照试剂盒提供的计算方法分别求算 Scr、BUN 水平，以间接评估小鼠肾功能状态。

3.4. 肾组织内 NETs 相关蛋白 MPO 及 Ly6G 检测

于再灌注后 24 h 时间点采集小鼠肾组织标本，固定脱水后经石蜡包埋处理后，使用轮转式切片机制备厚度为 3~4 μm 的组织薄片。切片依次经过烤片、脱蜡、抗原修复、细胞通透、封闭等前处理步骤；随后在 4℃ 条件下与一抗孵育过夜。次日，将切片复温后充分洗涤，再与相应二抗在室温下避光孵育后再次洗涤。细胞核经 DAPI 进行复染，滴加抗荧光淬灭封片剂后加盖玻片封固。最后，通过荧光显微镜观察并评估 MPO 与 Ly6G 的荧光信号强度。

3.5. 蛋白免疫印迹检测 GPX4、ACSL4、FTH1 蛋白水平

使用研磨仪(频 60 Hz, 研磨 30 s, 暂停 10 s)研磨肾组织，加入蛋白酶抑制剂，冰上裂解 30 min。使用低温高速离心机以 12,000 rpm 离心 10 min 取上清。使用 BCA 蛋白定量试剂盒对蛋白浓度进行测定。使用 12% 预制胶进行电泳(每组 10 μL)后转膜。使用 5% 的脱脂奶粉进行封闭 2 h。加入兔抗鼠 GPX4、ACSL4、FTH1 抗体，4℃ 冰箱孵育过夜。洗涤后加入山羊抗兔二抗(1:10,000)，室温摇床上孵育 1 h。洗涤后加入显影液进行显影。

3.6. 统计学处理

采用 GraphPad Prism 9.4.1 进行数据处理分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，三组间比较采用单因素方差分析，进一步采用 LSD-t 检验进行两两比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

4. 实验结果

4.1. 各组小鼠肾组织病理学变化情况

Sham 组小鼠肾脏组织结构清晰；I/R 组小鼠肾组织呈现显著的病理损伤，部分肾小管扩张，肾小管上皮细胞坏死脱落、炎性细胞浸润密度升高；I/R + DNase I 组肾脏损伤减轻、炎性细胞浸润减少。见图 1。

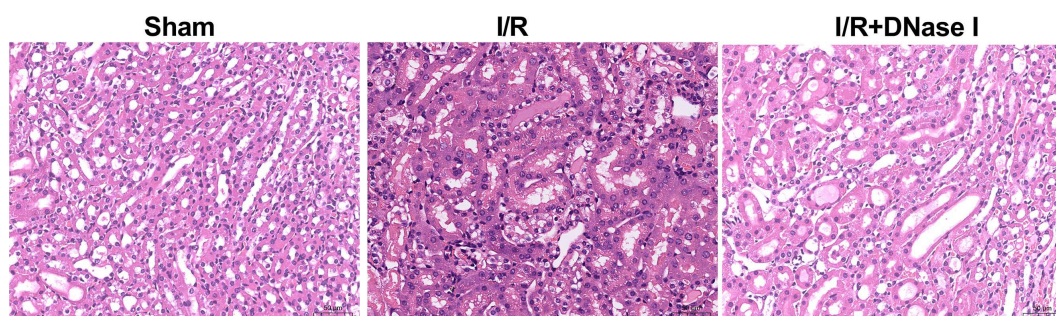


Figure 1. Illustrates the histopathological changes in renal tissue observed across the different mouse groups
图 1. 各组小鼠肾组织病理学变化情况

4.2. 各组小鼠外周血清 Scr、BUN 水平变化情况

与 Sham 组相比, I/R 组 Scr、BUN 含量升高($P < 0.01$); 使用 NETs 抑制剂 DNase I 处理小鼠后, 能显著降低 Scr、BUN 水平($P < 0.01$)。见表 1。

Table 1. Presents the variations in peripheral blood serum levels of Scr and BUN among the groups of mice ($\bar{x} \pm s$)

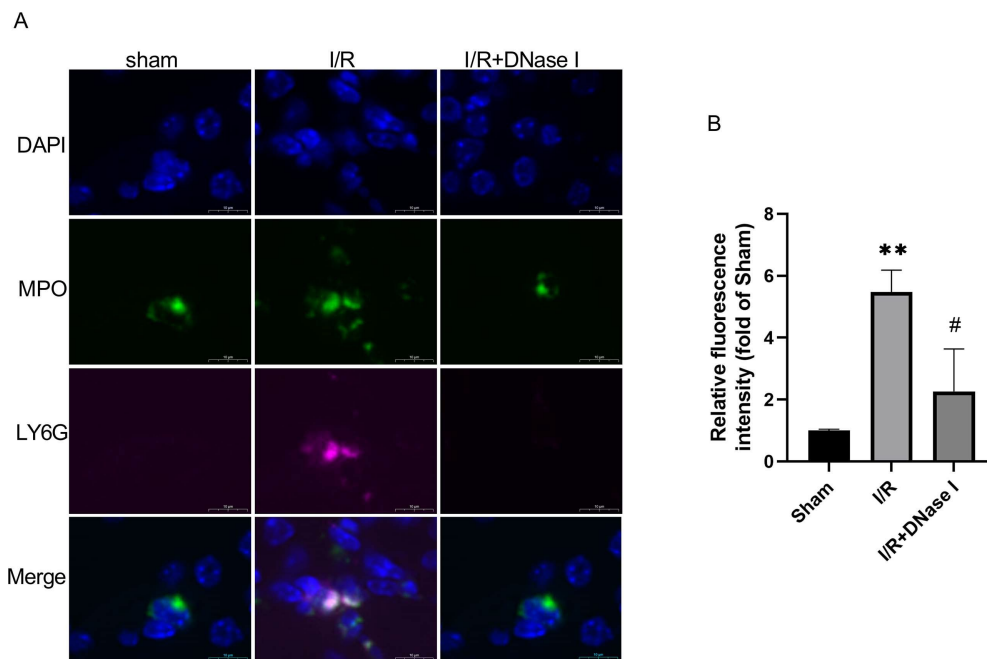
表 1. 各组小鼠外周血清 Scr、BUN 水平变化情况($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Scr	BUN
Sham 组	6	29.95 ± 0.9455	23.25 ± 3.87
I/R 组	6	314.1 ± 13.95 a	137.7 ± 6.44a
I/R + DNase I 组	6	30.48 ± 2.360 b	23.81 ± 2.42b
P		<0.001	<0.001
F		400.9	209.4

注: 与 sham 组相比, ^a $P < 0.05$, 与 I/R 组相比, ^b $P < 0.05$ 。

4.3. 各组小鼠肾组织中 MPO 与 Ly6G 蛋白表达情况

与 Sham 组相比, I/R 组 NETs 关键蛋白 MPO、Ly6G 荧光强度增加($P < 0.01$); 而 I/R + DNase I 组 MPO、Ly6G 荧光强度减少($P < 0.05$)。见图 2。



注: 与 sham 组相比, ^{**} $P < 0.01$; 与 I/R 组相比, [#] $P < 0.05$ 。

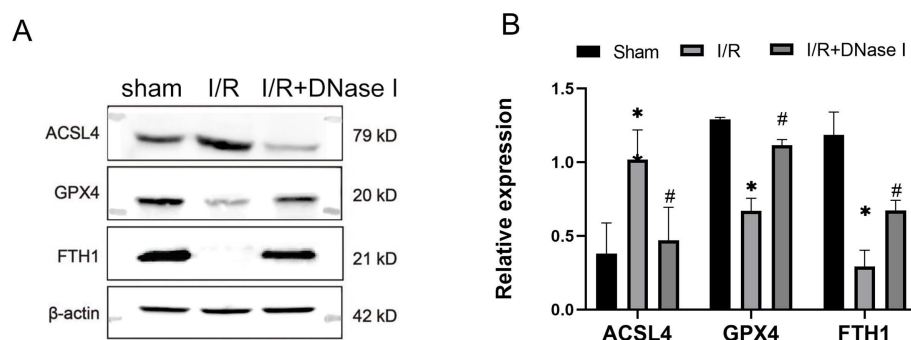
Figure 2. The expression of MPO and Ly6G proteins in the renal tissues of mice across the different groups

图 2. 各组小鼠肾组织 MPO 与 Ly6G 蛋白表达情况

4.4. 各组小鼠肾组织 ACSL4、GPX4、FTH1 蛋白水平比较

与 Sham 组相比, I/R 组铁死亡蛋白 ACSL4 表达显著升高, FTH1 和 GPX4 蛋白表达显著降低($P <$

0.05); I/R + DNase I 组铁死亡蛋白 ACSL4 表达显著降低, FTH1 和 GPX4 蛋白表达显著升高($P < 0.05$)。见图 3、表 2。



注: 与 sham 组相比, $*P < 0.05$; 与 I/R 组相比, $\#P < 0.05$ 。

Figure 3. Illustrates the protein expression levels of ACSL4, GPX4 and FTH1 in the renal tissues of mice from different experimental groups

图 3. 各组小鼠肾组织 ACSL4、GPX4、FTH1 蛋白表达情况

Table 2. Protein expression levels of ACSL4, GPX4 and FTH1 in mice of each experimental group ($\bar{x} \pm s$)

表 2. 各组小鼠 ACSL4、GPX4、FTH1 蛋白表达情况($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ACSL4	GPX4	FTH1
Sham 组	6	0.38 ± 0.12	1.29 ± 0.01	1.19 ± 0.11
I/R 组	6	1.01 ± 0.12 a	0.67 ± 0.09a	0.29 ± 0.08a
I/R + DNase I 组	6	0.47 ± 0.13 b	1.12 ± 0.03b	0.97 ± 0.05b
P		<0.05	<0.01	<0.01
F		8.007	68.09	31.66

注: 与 sham 组相比, $^aP < 0.05$, 与 I/R 组相比, $^bP < 0.05$ 。

5. 讨论

肾移植目前被认为是终末期肾病患者的首选治疗干预措施。器官移植过程中难以避免发生 IRI, 其与移植物功能恢复延迟、急性排斥反应发生密切相关。本研究实验结果显示, 与 Sham 组相比, I/R 组小鼠肾组织部分肾小管扩张, 肾小管上皮细胞坏死脱落, 出现明显的病理损伤, 表明我们建立成功稳定的肾脏 IRI 模型。IRI 过程中产生的损伤相关分子模式通过与中性粒细胞表面的模式识别受体结合, 驱动其向肾脏迁移并释放 NETs。

最新研究发现 NETs 通过促进炎症反应、影响微循环、加重细胞损伤, 参与疾病的发生发展[18]。已有研究证实 NETs 中的多种蛋白与器官 IRI 的发生发展密切相关[19]。Nakazawa 等人[17]发现肾脏 IRI 后肾组织内 NETs 形成增加, 使用 DNase I 抑制 NETs 的生成, 可以缓解肾脏 IRI 诱导的肾损伤。本研究结果显示 I/R 组小鼠肾组织中 MPO、LY6G 蛋白免疫荧光强度增加, 使用 DNase I 预处理, 可降低 MPO、LY6G 蛋白荧光强度, 缓解肾脏损伤, 与上述文献结果一致。

氧化应激与铁死亡是器官缺血类疾病的重要病理环节。铁死亡典型的病理生理特征包括 Fe^{2+} 沉积以及脂质过氧化。器官缺血缺氧可直接导致小鼠肾组织中活性氧过量生成, 超出抗过氧化物酶的清除能力, 从而引发脂质过氧化[20]。ACSL 4 可以促进脂质过氧化, 加重细胞铁死亡[21]。而 GPX4 作为抗氧化酶,

可以抑制脂质过氧化,抑制铁死亡的发生[22]。FTH1 作为铁蛋白重链,具有铁氧化物酶活性,其通过维持细胞内游离铁的稳定,抑制芬顿效应,阻止铁死亡的发生[23]。在肾脏 IRI 模型中,抑制铁死亡的发生可有效缓解肾脏损伤[24]。Wang 等[25]研究表明,肾脏缺血再灌注后,小鼠肾组织中 ACSL 4 蛋白水平升高,而 GPX4、FTH1 蛋白表达受抑制,导致肾脏损伤。同样,本研究结果也显示,I/R 组 ACSL 4 蛋白表达水平升高,GPX4、FTH1 表达水平降低,经 DNase I 干预后这些指标均得到明显逆转,提示 DNase I 可能通过抑制铁死亡,缓解缺血缺氧所致的肾功能障碍。这与既往研究一致,即在脓毒症诱导的急性肺损伤模型中, DNase I 抑制 NETs 能够减轻细胞铁死亡[26]。

综上所述,NETs 参与肾脏 IRI 的发病,其损伤作用可能与细胞铁死亡有关,抑制 NETs,可以抑制铁死亡,缓解缺血缺氧引起的肾脏功能障碍。但本研究暂未阐明 NETs 通过组蛋白、MPO、中性粒细胞弹性蛋白酶等关键组分及具体信号通路调控铁死亡的分子机制,具体的作用靶点与上下游调控通路仍有待后续研究进一步探索。

声明

本研究已通过伦理委员会的审核批准。

参考文献

- [1] Yellon, D.M. and Hausenloy, D.J. (2007) Myocardial Reperfusion Injury. *New England Journal of Medicine*, **357**, 1121-1135. <https://doi.org/10.1056/nejmra071667>
- [2] Wu, Q., Zhang, D., Dai, S., Liu, F., Zhang, W. and Shen, T. (2025) Desflurane Attenuates Renal Ischemia-Reperfusion Injury by Modulating ITGB1/CD9 and Reducing Oxidative Stress in Tubular Epithelial Cells. *Redox Biology*, **80**, Article ID: 103490. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2025.103490>
- [3] Mookerjee, S., Whitley, G. and Banerjee, D. (2025) Stanniocalcin-1: A Novel Mediator in Diabetic Kidney Disease and Cardiovascular Disease. *Kidney International Reports*, **10**, 321-327. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.10.040>
- [4] Wang, K., Xu, C., Wang, H., Zhang, Y., Zhang, Z., Yan, R., et al. (2026) Puerarin Protects against Renal Ischemia-Reperfusion Injury by Restoring Mitochondrial Function and Modulating the PI3K/AKT/NF- κ B Pathway and Suppressing Inflammatory Responses. *Cellular Signalling*, **139**, Article ID: 112350. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2025.112350>
- [5] Wang, K., Wang, H., Zhang, Y., Zhang, Z., Wang, L., Yang, J., et al. (2026) Reprogramming Mitochondrial Homeostasis in Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *Cellular Signalling*, **139**, Article ID: 112294. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2025.112294>
- [6] Ji, J., Ma, Y., Liu, X., Zhou, Q., Zheng, X., Chen, Y., et al. (2024) Identification of Renal Ischemia-Reperfusion Injury Subtypes and Predictive Model for Graft Loss after Kidney Transplantation Based on Programmed Cell Death-Related Genes. *Kidney Diseases*, **10**, 450-467. <https://doi.org/10.1159/000540158>
- [7] Gao, W., Wang, X., Zhou, Y., Wang, X. and Yu, Y. (2022) Autophagy, Ferroptosis, Pyroptosis, and Necroptosis in Tumor Immunotherapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 196. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01046-3>
- [8] Zhang, W., Liu, Y., Liao, Y., Zhu, C. and Zou, Z. (2024) GPX4, Ferroptosis, and Diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **174**, Article ID: 116512. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116512>
- [9] Yang, Y., Zhu, T., Wang, X., Xiong, F., Hu, Z., Qiao, X., et al. (2022) ACSL3 and ACSL4, Distinct Roles in Ferroptosis and Cancers. *Cancers*, **14**, Article No. 5896. <https://doi.org/10.3390/cancers14235896>
- [10] Dang, X., Zhang, Q., Jiang, X. and Hu, X. (2025) Echinocystic Acid Ameliorates Ischemic Acute Kidney Injury in Neonatal Rats by Attenuating Ferroptosis via the Nrf2/GPX4 Pathway. *Immunologic Research*, **73**, Article No. 58. <https://doi.org/10.1007/s12026-025-09613-w>
- [11] dos Santos Ramos, A., Viana, G.C.S., de Macedo Brigido, M. and Almeida, J.F. (2021) Neutrophil Extracellular Traps in Inflammatory Bowel Diseases: Implications in Pathogenesis and Therapeutic Targets. *Pharmacological Research*, **171**, Article ID: 105779. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105779>
- [12] Papayannopoulos, V. (2017) Neutrophil Extracellular Traps in Immunity and Disease. *Nature Reviews Immunology*, **18**, 134-147. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.105>
- [13] Gan, Q., Chi, H., Dalmo, R.A., Meng, X., Tang, X., Xing, J., et al. (2023) Characterization of Myeloperoxidase and Its

- Contribution to Antimicrobial Effect on Extracellular Traps in Flounder (*Paralichthys olivaceus*). *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1124813. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1124813>
- [14] He, L., Wang, J., Li, Y., Zhao, S., Yang, Y., Song, N., *et al.* (2025) Mac-1 Promotes Neutrophil Extracellular Traps Formation via ERK Phosphorylation in Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *Inflammation*, **48**, 4302-4317. <https://doi.org/10.1007/s10753-025-02327-z>
- [15] Zhang, H., Liu, J., Zhou, Y., Qu, M., Wang, Y., Guo, K., *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>
- [16] Zhao, P., Zhu, J., Bai, L., Ma, W., Li, F., Zhang, C., *et al.* (2024) Neutrophil Extracellular Traps Induce Pyroptosis of Pulmonary Microvascular Endothelial Cells by Activating the NLRP3 Inflammasome. *Clinical and Experimental Immunology*, **217**, 89-98. <https://doi.org/10.1093/cei/uxae028>
- [17] Nakazawa, D., Kumar, S.V., Marschner, J., Desai, J., Holderied, A., Rath, L., *et al.* (2017) Histones and Neutrophil Extracellular Traps Enhance Tubular Necrosis and Remote Organ Injury in Ischemic Aki. *Journal of the American Society of Nephrology*, **28**, 1753-1768. <https://doi.org/10.1681/asn.2016080925>
- [18] Shi, Z., Gong, S., Li, Y., Yan, K., Bao, Y. and Ning, K. (2025) Neutrophil Extracellular Traps in Atherosclerosis: Research Progress. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article No. 2336. <https://doi.org/10.3390/ijms26052336>
- [19] Mak, K.M., Shekhar, A.C. and Ding, S.Y. (2025) Neutrophil Extracellular Traps Mediate Pathophysiology of Hepatic Cells during Liver Injury. *The Anatomical Record*, **309**, 214-234. <https://doi.org/10.1002/ar.25673>
- [20] Jiang, G., Li, J., Dong, R., Chen, Y., Zhang, X. and Shi, X. (2025) Identification of Ferroptosis-Related Genes in Patients with Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *International Journal of General Medicine*, **18**, 3969-3981. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s522363>
- [21] Wang, B., Liu, Z., Li, J., Xu, J., Guo, Y., Zhang, J., *et al.* (2025) Role of Ferroptosis in Breast Cancer: Molecular Mechanisms and Therapeutic Interventions. *Cellular Signalling*, **134**, Article ID: 111869. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2025.111869>
- [22] Wang, Y., Zhang, J., Wang, Z., Ren, Q., Li, Z., Huang, G., *et al.* (2025) Folic Acid Ameliorates Neuronal Ferroptosis in Aging by Up-Regulating SLC7A11-GSH-GPX4 Antioxidant Pathway and Increasing Cystine Levels. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article No. 6669. <https://doi.org/10.3390/ijms26146669>
- [23] Chen, Y., Zhang, P., Chen, W. and Chen, G. (2020) Ferroptosis Mediated DSS-Induced Ulcerative Colitis Associated with Nrf2/HO-1 Signaling Pathway. *Immunology Letters*, **225**, 9-15. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.06.005>
- [24] Cheng, J., Liu, Y., Mo, L., Zeng, F., Na, Z., Yang, B., *et al.* (2025) UBE2C/PTTG1 Regulates PANoptosis, Ferroptosis, and Autophagy to Improve Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *The FASEB Journal*, **40**, e71398. <https://doi.org/10.1096/fj.202502690rr>
- [25] Wang, Y., Zhu, C., Lv, S., Huang, X., Wang, J., Yuan, S., *et al.* (2025) Spatiotemporal Transcriptomic Insights into Ferroptosis and TFRC-Linked Immune Interactions in Ischemia-Reperfusion Acute Kidney Injury. *Genes & Immunity*, **27**, 25-40. <https://doi.org/10.1038/s41435-025-00364-0>
- [26] Wang, T., Zhang, Z., Deng, Z., Zeng, W., Gao, Y., Hei, Z., *et al.* (2024) Mesenchymal Stem Cells Alleviate Sepsis-Induced Acute Lung Injury by Blocking Neutrophil Extracellular Traps Formation and Inhibiting Ferroptosis in Rats. *PeerJ*, **12**, e16748. <https://doi.org/10.7717/peerj.16748>