

中性粒细胞胞外诱捕网介导的炎症 - 血栓反应在慢性阻塞性肺疾病并发静脉血栓栓塞症中的研究进展

侯艳^{1,2}, 兰月^{1,2}, 李灵娜^{1,2}, 黄鑫^{1,2}, 黄玲^{1,2*}

¹西南医科大学附属医院呼吸与危重症医学科, 四川 泸州

²绵阳市第三人民医院(四川省精神卫生中心)呼吸与危重症医学科, 四川 绵阳

收稿日期: 2026年6月2日; 录用日期: 2026年6月26日; 发布日期: 2026年7月6日

摘要

慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者并发静脉血栓栓塞症(VTE)的风险显著增加, 其病理基础与慢性炎症和高凝状态之间的相互作用密切相关。中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)因其同时参与炎症反应与凝血过程, 可能是连接COPD与VTE的关键分子桥梁。本文介绍了NETs的生物学特性, 并重点阐述了其在COPD气道炎症及血栓形成中的双重作用机制, 指出NETs通过释放组蛋白、蛋白酶等成分, 损伤血管内皮、激活凝血系统并放大炎症反应, 从而驱动“炎症 - 血栓”恶性循环。本综述展现了靶向NETs作为一种兼具抗炎与抗栓潜力的治疗策略, 为COPD相关VTE的防治提供了新视角。

关键词

慢性阻塞性肺疾病, 中性粒细胞胞外诱捕网, 静脉血栓栓塞症, 综述

Research Progress in Neutrophil Extracellular Trap-Mediated Thromboinflammatory Responses in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Complicated with Venous Thromboembolism

*通讯作者。

文章引用: 侯艳, 兰月, 李灵娜, 黄鑫, 黄玲. 中性粒细胞胞外诱捕网介导的炎症-血栓反应在慢性阻塞性肺疾病并发静脉血栓栓塞症中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 406-414. DOI: 10.12677/acm.2026.1672540

Yan Hou^{1,2}, Yue Lan^{1,2}, Lingna Li^{1,2}, Xin Huang^{1,2}, Ling Huang^{1,2*}

¹Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou Sichuan

²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Third Hospital of Mianyang (Sichuan Mental Health Center), Mianyang Sichuan

Received: June 2, 2026; accepted: June 26, 2026; published: July 6, 2026

Abstract

Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exhibit a significantly increased risk of developing venous thromboembolism (VTE), with the pathological basis closely linked to the interplay between chronic inflammation and hypercoagulability. Neutrophil extracellular traps (NETs), which participate in both inflammatory responses and coagulation processes, may serve as a key molecular bridge connecting COPD and VTE. This review introduces the biological characteristics of NETs and highlights their dual mechanistic roles in COPD airway inflammation and thrombus formation. Specifically, NETs release components such as histones and proteases that damage vascular endothelium, activate the coagulation system, and amplify inflammatory responses, thereby driving a vicious cycle of “inflammation-thrombosis”. The review demonstrates that targeting NETs represents a potential therapeutic strategy with both anti-inflammatory and antithrombotic effects, offering novel perspectives for the prevention and treatment of COPD-associated VTE.

Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Neutrophil Extracellular Trap, Venous Thromboembolism, Review

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

慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD), 简称慢阻肺, 是一种以持续性气流受限为特征的慢性炎症性疾病, 其患者不仅面临进行性的呼吸功能衰退, 同时静脉血栓栓塞症(Venous Thromboembolism, VTE)的发生率较普通人群也显著升高。其中, 下肢深静脉血栓形成(Deep Vein Thrombosis, DVT)占主要类型, 而下肢血栓脱落引发的肺栓塞常成为致命的并发症[1]。这一临床现象提示 COPD 的病理进程中存在慢性炎症与高凝状态的复杂交互作用。越来越多的证据表明, COPD 并非单纯的肺部疾病, 而是一种伴有全身性炎症的综合征, 全身性炎症状态可直接损伤血管内皮功能并激活凝血系统, 形成“炎症 - 高凝”的恶性循环[2][3]。近年来, 中性粒细胞胞外诱捕网(Neutrophil Extracellular Traps, NETs)的发现, 为连接这两大病理过程提供了关键分子桥梁。研究表明, 呼吸道病毒感染或烟雾暴露等 COPD 急性加重诱因可触发 NETs 大量释放, 加剧气道炎症。与此同时, NETs 的 DNA 骨架及组蛋白成分能直接激活凝血级联、损伤内皮并促进血小板聚集, 从而驱动血栓形成[4][5]。NETs 可能一方面介导 COPD 慢性气道炎症的持续及急性加重, 另一方面通过促凝血和促栓作用参与 VTE 的发生。然而, 现有研究多聚焦于 NETs 在 COPD 急性加重或单独 VTE 中的作用, 尚未系统阐明 NETs 在 COPD 患者并发 VTE 这

一特定临床场景中的作用机制。因此,深入剖析 NETs 在 COPD 相关 VTE 形成中的作用,不仅有助于揭示“炎症-血栓”恶性循环的分子机制,还可能为开发靶向 NETs 的新型抗炎-抗栓联合策略提供理论依据。

2. NETs 的生物学特性与形成机制

2.1. NETs 的分子组成与结构特征

中性粒细胞是宿主抵御入侵病原体的重要组分,被视为先天免疫系统抵御感染的首道防线[6]。2004 年,Brinkmann 等人发现中性粒细胞存在一种新型病原体清除机制——NETs,其核心结构包含染色质 DNA 骨架、组蛋白及多种颗粒蛋白(如髓过氧化物酶(MPO)、中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)、瓜氨酸组蛋白(Cit-H)3、组织蛋白酶 G 等)[7][8]。这些网状结构最初被描述为捕获和杀灭多种微生物的防御机制,与吞噬作用、脱颗粒等方式共同构成先天免疫防御系统[7]。然而,后续研究揭示,NETs 过度形成释放的组蛋白和颗粒蛋白等成分,会导致组织损伤并加剧炎症反应,促进疾病进展,形成恶性循环[8]。

2.2. 中性粒细胞激活释放 NETs 的关键通路

入侵病原体或病理损伤产物通过病原相关分子模式(Pathogen-Associated Molecular Patterns, PAMPs)或损伤相关分子模式(Damage-Associated Molecular Patterns, DAMPs)产生有害物质进而诱导中性粒细胞活化[8]。活化的中性粒细胞通过不同的途径释放并形成 NETs,其形成过程即为 NETosis。该过程涉及复杂的信号转导与细胞器重构[7]。目前研究表明其形成过程主要分为两种类型:一、NADPH 氧化酶(NOX)依赖性 NETosis: NOX 依赖性 NETosis 由脂多糖(LPS)或佛波酯(PMA)等刺激触发[9]。PMA 通过激活 p38、MAPK 和 ERK1/2 信号通路,促进内质网钙离子释放,进而激活蛋白激酶 C(PKC)并磷酸化(gp)91phox/NOX2 亚基[10][11]。NOX 组装后催化 NADPH 氧化生成活性氧(ROS),导致核膜和颗粒膜破裂,随后释放的 DNA 与颗粒蛋白融合形成 NETs [8]。在此过程中,NE 和 MPO 在 ROS 作用下切割组蛋白,促进染色质解聚[7]。最终致使中性粒细胞膜的完整性破坏,使经颗粒物质修饰后解聚的 DNA 得以释放至细胞外环境,进而发挥抗微生物作用[7]。二、非 NOX 依赖性 NETosis: 非 NOX 依赖性 NETosis 由钙离子载体诱导,依赖线粒体 ROS (mROS)和肽酰精氨酸脱亚胺酶 4 (PAD4)的激活[7]。PAD4 将组蛋白精氨酸残基脱氨基为瓜氨酸,导致染色质解聚,以促进 NETosis [11][12]。也有研究报道,NETs 通过核膜囊泡化和囊泡输出释放形成,该过程不发生质膜破裂和原细胞死亡,同时还保留了一些正常的中性粒细胞功能[10]。总体而言,NETs 的形成机制极为复杂,目前仍处于探索阶段。

3. NETs 在 COPD 患者气道炎症及病理损伤中的分子机制

气道炎症微环境诱导的 NETs 发生特异性改变,这一现象在慢性气道疾病发病机制中具有重要意义。多项临床研究证实,COPD 患者气道内 NETs 水平与气流受限严重程度、慢性炎症指标及急性加重频率呈显著正相关[13][14]。这提示 NETs 不仅作为生物标志物,更可能是驱动疾病进展的功能性因素。香烟烟雾作为 COPD 最主要的致病因素,可通过改变气道微环境显著诱导 NETs 形成。Chen 等研究发现,COPD 患者支气管肺泡灌洗液中 NETs 关键成分(MPO、NE)的水平与疾病严重程度及 NF- κ B 通路激活程度密切相关[15]。通过建立长期香烟烟雾暴露的小鼠模型,该研究进一步证实 NETs-DNA 通过激活 cGAS/TLR9 信号通路,在气道上皮细胞(AECs)和树突状细胞(DCs)中促进 NF- κ B 依赖性自身免疫反应,从而驱动 COPD 持续性气道炎症[15]。这一发现为靶向干预 NETs-DNA 和 cGAS/TLR9 通路治疗 COPD 提供了理论依据。除香烟烟雾外,感染亦是 COPD 急性加重和 NETs 形成的重要诱因。Katsoulis 等观察到病毒感染诱导的 COPD 患者气道 NETs 水平也显著升高,并且根据 GOLD 分级显示重症患者中痰液

DNA-弹性蛋白复合物诱导更为显著[16]。通过动物实验进一步验证,该研究发现靶向抑制 NETs 或 dsDNA 的治疗,能够明显改善临床前 COPD 小鼠模型中的下游免疫病理和气道高反应性,同时减轻气道炎症和黏液过度分泌的症状[16]。类似地,在细菌感染模型中,Lloyd 等发现酒石酸抗性磷酸酶 5 (TRAP5)通过激活 NF- κ B 通路,促进促炎细胞因子/趋化因子表达和免疫细胞募集,从而放大气道炎症反应[17]。这些研究共同表明,不同因素(香烟烟雾/病毒/细菌等)诱导的气道炎症微环境可通过特异性信号通路对 NETs 的形成与功能进行调控,进而参与 COPD 患者气道病理损伤过程。

4. NETs 促进血栓形成的病理生理过程及分子机制

凝血系统激活通路: NETs 通过直接和间接双重机制激活凝血系统。其表面的带负电荷双链 DNA 可直接与凝血因子 XII (FXII)结合,启动内源性凝血途径[18][19]。同时,NETs 释放的 MPO 通过氧化修饰凝血酶原,显著增强其促凝活性[20]。此外,NE 可降解抗凝血酶 III 和蛋白 C 等关键抗凝因子,进一步破坏凝血-抗凝平衡[2]。这种“促凝增强-抗凝减弱”的双重效应使 NETs 成为凝血系统失衡的核心驱动因素。**血管内皮损伤通路:** NETs 通过蛋白水解和氧化应激双重机制损伤血管内皮[20]。NE 和 MPO 等成分可降解内皮紧密连接蛋白,破坏内皮屏障完整性[20]-[22]。同时,NETs 释放的 ROS 诱导内皮细胞表达 ICAM-1 和 VCAM-1 等黏附分子,促进白细胞和血小板聚集[21][23]。血小板调控通路 NETs 通过多重机制激活血小板。dsDNA 成分通过 TLR9 激活血小板,促进 P-选择素表达和颗粒释放[15]。MPO 则通过磷酸化血小板 Akt 信号分子增强其聚集能力[24]。更重要的是,血小板可与 NETs 骨架结合形成“NETs-血小板”复合物,该结构不仅构成血栓核心,还能通过血小板表面分子招募更多中性粒细胞,形成正反馈循环[12][20][25][26]。在慢性血栓模型中,NETs 促进血小板-中性粒细胞聚集,加速血栓生长和纤维化[27]。此外,NETs 还能抵抗纤溶治疗,导致血栓溶解抵抗[28]。这些机制共同构成了 NETs 促进血栓形成的复杂网络,为开发新型抗栓策略提供了多个潜在干预靶点。

5. NETs 在 COPD 并发 VTE 中的桥接作用

在 COPD 患者 VTE 高发的机制中,尽管 Virchow 三要素(血流淤滞、血液高凝、内皮损伤)部分解释了 COPD 患者的高 VTE 风险,但这并未完全涵盖其病理本质[2][3]。慢性炎症所驱动的血栓性炎症(thromboinflammation)构成了关键的缺失环节,而 NETs 作为先天免疫的效应器,则是这一环节中连接局部气道病变与系统性血栓形成的重要“分子桥梁”。基于此,本节将深入解析 COPD 微环境如何通过 NETs 重塑促栓微环境,并最终形成自我放大的恶性循环。

COPD 患者肺组织长期暴露于香烟烟雾、污染物及病原体感染,通过 TLR、NOD 样受体等模式识别受体持续激活中性粒细胞,诱导 NETs 大量释放[5][23][29]。其中,香烟烟雾提取物主要触发 NOX 依赖性 NETosis,而病毒及细菌成分则通过 TLR3/TLR7 等通路加速这一过程[6][19][20]。临床研究表明,COPD 患者支气管肺泡灌洗液及痰液中的 NETs 标志物(MPO-DNA 复合物、CitH3、NE 活性)水平显著升高,并与气流受限程度(FEV1%预计值)及急性加重频率呈正相关,确立了 COPD 肺部微环境作为 NETs 过度生成的病理基础[20]。

释放入微环境的 NETs 并非单一实体,而是由 DNA 骨架、组蛋白、NE 及 MPO 构成的复合物,通过多通路的协同效应破坏凝血-抗凝平衡[11][30]。(1) DNA 骨架:启动内源性凝血与构建物理支架。NETs 带负电荷的双链 DNA 可直接结合并激活凝血因子 XII (FXII),启动内源性凝血途径;同时作为物理支架吸附血小板、纤维蛋白原及红细胞,加速血栓核心形成[22]。临床数据显示,COPD 患者循环中 NETs-DNA 水平与 D-二聚体浓度呈显著正相关,有效印证了其促凝活性[21][23]。(2) 组蛋白:内皮损伤与血小板活化。富含正电荷的组蛋白(尤以 CitH3 和 H4)具有强细胞毒性,可直接破坏肺泡及血管内皮屏障,

诱导 ICAM-1、VCAM-1 及 vWF 释放[23] [25]。此外, 组蛋白通过 TLR2/TLR4 受体激活血小板, 促进其聚集与脱颗粒, 进一步强化血栓形成[24] [26]。(3) NE: 破坏凝血 - 抗凝稳态。NE 不仅介导 NETosis 过程中的染色质解聚, 更是关键的抗凝“剪刀”。它可特异性降解抗凝血酶 III (AT-III)、TFPI 及血栓调节蛋白, 直接削弱内皮细胞的抗凝表面, 维持局部高凝状态[4] [23]。(4) MPO: 氧化修饰与结构加固。MPO 催化生成的次氯酸等强氧化剂, 加剧内皮及上皮损伤[23] [25]。重要的是, MPO 能氧化修饰凝血酶原, 生成促凝活性显著增强的“氧化型凝血酶”[23]。此外, MPO 与 DNA 交联可增加 NETs 结构的稳定性, 抵抗机体对其的降解清除[23] [27]。上述组分并非孤立作用: DNA 与组蛋白协同构建并稳固血栓支架, NE 与 MPO 则联手破坏内皮屏障并瓦解抗凝防线。这种多组分、多靶点的多位攻击, 赋予了 NETs 较强的促栓效能。

血栓形成并非 NETs 作用的终点, 而是驱动疾病进展的新起点, 通过与 NETs 相互交织形成自我放大的恶性循环。首先, “凝血酶-PARs-NETs”轴被激活: 凝血终产物凝血酶通过 PARs 反作用于中性粒细胞, 诱导新一轮 NETosis [4] [31]。其次, “血栓 - 炎症”信号被释放: 血栓中的纤维蛋白吸附 HMGB1 及游离 DNA 等 DAMPs, 通过 TLR9/TLR4 通路极化巨噬细胞向 M1 表型转化, 释放 IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子, 进一步招募并激活中性粒细胞[31]。最后, 免疫细胞的促凝作用被放大: NETs 捕获循环中的单核细胞及淋巴细胞, 促使其高表达组织因子(TF) [31] [32]。

由此, COPD 微环境通过上述级联反应, 形成了一个以 NETs 为核心的“炎症诱发血栓、血栓放大炎症”的自我放大环路, 驱动疾病持续进展。

6. 靶向 NETs 干预 COPD 并发 VTE 的策略与药物研发进展

NETs 的致病性源于其独特的形成机制与效应分子的多样性。尽管 NETs 在宿主防御中不可或缺, 但其过度释放亦是驱动 COPD 合并 VTE 的关键病理环节, 使之成为具有潜力的有效干预靶点。理想的策略是在有效阻断 NETs 介导的炎症与血栓形成的同时, 最大限度保留机体的固有免疫功能。因此, 本文系统梳理三大靶向策略——抑制 NETs 生成、降解已形成的 NETs 或中和其毒性、以及阻断 NETs 与血小板/内皮的相互作用, 并在此基础上总结相关药物的临床研究进展与转化前景, 提出新型药物的开发设想。

6.1. 抑制 NETs 形成——上游干预

(1) PAD4 抑制剂

PAD4 催化的组蛋白 H3 瓜氨酸化(citH3)是染色质解聚及 suicidal NETosis 的关键步骤。临床前研究中, BB-Cl-amidine、Cl-amidine、GSK484 及新型选择性 BMS-P5 在小鼠 DVT、脓毒症及 CSE 诱导 COPD 模型中显著减少 citH3-NETs 生成, 减轻肺炎症及血栓负荷, 且未延长出血时间, 提示“免疫血栓特异性抗栓”潜力[33] [34]。然而, 目前尚无 PAD4 抑制剂获得批准用于血栓或肺部疾病的适应证, 主要困境可能在于: 长期抑制可能削弱中性粒细胞对病原体的胞外杀伤能力, 增加感染风险; PAD4 在 CD4⁺ T 细胞活化中也发挥作用, 可能带来免疫调节副作用。

(2) 中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)抑制剂

NE 参与核染色质去浓缩及 NETs 释放。西维来司他钠(Sivelestat)为静脉选择性 NE 抑制剂, 在日本获批用于 ARDS 相关全身炎症反应, 可间接减少 NETs 形成, 改善脓毒症肺损伤氧合及缩短机械通气时间; 部分研究提示对 COPD 急性加重炎症指标有改善趋势, 但尚无 VTE 预防的大样本证据[35]。 α 1-抗胰蛋白酶(AAT)替代治疗在 AAT 缺乏相关 COPD 中可减少气道 NE 活性及中性粒细胞浸润, 具有潜在 NETs 调控作用[36]。口服 NE 抑制剂 AZD9668 (veladatutide) II 期 COPD 试验降低痰 NE 活性但未改善 FEV₁ 且部分受试者出现头痛不良事件。因此, 在普通 COPD 患者中, 单纯 NE 抑制可能不足以逆转已形成的 NETs

病理网络, NETs 的致病效应可能更多地依赖于组蛋白和 MPO 而非 NE [37] [38]。

6.2. 降解已形成的 NETs 或中和效应分子——下游干预

(1) 重组人 DNase I (Dornase alfa)

DNase I 通过水解 NETs 的 DNA 骨架破坏网状结构, 解除其对血小板及凝血因子的吸附锚定作用[25] [34]。雾化 DNase I (Pulmozyme®) 已在囊性纤维化中长期应用以降解痰 DNA、改善黏液清除[39]。在 ARDS 小鼠模型中, 静脉 rhDNase 可有效降解 NETs, 减少血小板-NET 聚集物, 降低血小板活化并改善肺灌注[35]。针对 COPD 患者, 一项随机对照试验显示, 10 天雾化 rhDNase 在筛选时痰 e-DNA 高表达的亚组中显著降低了痰 e-DNA 水平, 但症状、肺功能和 NET 生物标志物未见显著变化[40]。该研究证实了 rhDNase 在 COPD 患者中降低 eDNA 的可行性, 但其临床获益的转化仍需更大样本及更长疗程的试验验证。需注意: DNase I 不清除组蛋白/NE 等毒性蛋白, 高剂量全身给药也可能诱导抗 dsDNA 抗体及轻微自身免疫风险, 同时其半衰期较短也限制了静脉途径应用。

(2) 组蛋白中和策略

游离组蛋白具有强细胞毒性及促凝活性, 可通过中和策略加以干预。治疗策略包括中和性抗体、肝素衍生物、PAD 抑制剂及活化蛋白 C 等, 这些方法在减轻组蛋白驱动病理方面显示出前景[34] [41]。但目前组蛋白中和策略仍处于临床前及早期研发阶段。

6.3. 阻断 NETs-血小板/内皮互作——中游干预

P-选择素(CD62P)与中性粒细胞表面 P-选择素糖蛋白配体-1 (PSGL-1)的结合是血小板 - 中性粒细胞相互作用的分子基础, 也是 NETosis 的重要触发信号[42]。Blood 等研究证明了 P-选择素通过结合 PSGL-1 促进 NETosis: 凝血酶活化血小板包围中性粒细胞后诱导 NET 形成, 该过程可被抗 P-选择素适配体或抗 PSGL-1 抑制性抗体所阻断, 且 P-选择素-/-小鼠的血小板不能诱导 NETosis [43]。此外, P-选择素嵌合蛋白同样可促进 NETosis。PSGL-1 结合 P-选择素同时上调 PAD4 并促进组蛋白瓜氨酸化, 驱动 NETosis [42]。

6.4. 中医药及相关天然产物研究

近年来, 部分中药复方及天然产物被报道可下调 NETs 相关蛋白表达, 为开发多靶点、低毒性的 NETs 干预手段提供了新思路。董右青等通过脂多糖联合烟熏法建立 COPD 大鼠模型, 发现补肺汤干预可显著降低肺组织中 NE、CitH3、MPO 和 PAD4 蛋白表达, 同时上调维生素 D 受体水平, 提示其机制可能与调控维生素 D 通路进而抑制 NETs 过度释放有关[44]。Cheng 等在 COPD 急性加重小鼠模型中发现, 青稞平喘颗粒可通过抑制 NETs 减轻气道炎症, 但该研究仍属临床前阶段, 其临床转化尚需验证[45]。上述中药复方及其天然产物可能通过“多成分 - 多靶点”协同作用, 同时覆盖炎症、氧化应激和凝血多个病理环节, 但成分复杂、作用机制不清晰、缺乏药代动力学和毒性数据, 目前均停留在临床前阶段。未来可采用血清药理学与网络药理学相结合的方法, 筛选复方中的活性单体, 为开发结构明确的新型 NETs 抑制剂提供先导化合物。

6.5. 新型药物开发设想

理想的 COPD-VTE 防治药物应兼具抑制病理性 NETs 生成与保留宿主防御作用、不显著增加出血或感染风险, 未来可从以下方向探索: 肺靶向局部递药: 将 DNase I 或 PAD4 抑制剂加载于吸入型脂质体/纳米粒, 雾化后富集于 COPD 炎症肺区, 降低全身暴露及自身免疫风险[46]。NETs 生物标志物指导精准干预: 以血浆 cfDNA、MPO-DNA 复合物或 citH3 作为 NETs 负荷的量化指标, 对 COPD 患者进行风险

分层, 对不同风险人群制定差异化的干预策略[8] [15]。

7. 结论与展望

综上所述, NETs 在 COPD 合并 VTE 的病理进程中扮演着重要枢纽作用。其不仅是慢性气道炎症持续与急性加重的重要介质, 还通过直接激活凝血、损伤内皮及调控血小板等多重机制, 成为连接炎症与血栓形成的关键环节, 进而驱动“炎症-血栓”恶性循环。在此背景下, 靶向 NETs 的策略为 COPD 合并 VTE 的防治提供了兼具抗炎与抗栓双重效应的新思路, 显示出重要的转化潜力。然而, 目前大多数研究多集中于 COPD 或 VTE 单一疾病模型, 对 NETs 在二者共病中的作用机制尚缺乏系统性探讨。因此, 未来有必要进一步开展深入的基础与临床研究, 明确 NETs 在该共病中的具体调控网络及其作为治疗靶点的可行性与安全性, 以推动相关干预策略向临床实践转化。

作者贡献

侯艳: 进行文献/资料整理, 论文撰写, 论文的修订; 侯艳、兰月、李灵娜、黄鑫进行文章的构思与设计、可行性分析、内容修订、文献核对、英文修订及部分内容补充; 黄玲(通信作者)负责课题设计、文章指导与最终审定。所有作者均阅读并同意最终稿件。

声 明

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] Global Strategy for COPD Prevention, Diagnosis, and Management in 2026. <https://goldcopd.org/2026-gold-report-and-pocket-guide/>
- [2] Liu, X., Jiao, X., Gong, X., Nie, Q., Li, Y., Zhen, G., *et al.* (2023) Prevalence, Risk Factor and Clinical Characteristics of Venous Thrombus Embolism in Patients with Acute Exacerbation of COPD: A Prospective Multicenter Study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **18**, 907-917. <https://doi.org/10.2147/copd.s410954>
- [3] 赵海萌, 王淑芹, 王亚楠, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者急性加重期发生静脉血栓栓塞的危险因素分析[J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2023, 9(3): 315-318, 354.
- [4] 高瑞. IL-6、IL-10 等炎症指标对 COPD 伴肺栓塞的预测价值及相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2023.
- [5] Zeng, J., Feng, J., Luo, Y., Wei, H., Ge, H., Liu, H., *et al.* (2025) Inflammatory Biomarkers as Predictors of Symptomatic Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with AECOPD: A Multicenter Cohort Study. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **32**, 439-457. <https://doi.org/10.5551/jat.65177>
- [6] Katsoulis, O., Toussaint, M., Jackson, M.M., Mallia, P., Footitt, J., Mincham, K.T., *et al.* (2024) Neutrophil Extracellular Traps Promote Immunopathogenesis of Virus-Induced COPD Exacerbations. *Nature Communications*, **15**, Article No. 5766. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-50197-0>
- [7] Wang, L., Zhu, L., Tang, Y., Wen, Z., Peng, L. and Ci, X. (2025) Long-Term Cigarette Smoke Exposure Promotes Neutrophil Ferroptosis Resistance, Inducing Neutrophil Extracellular Trap Formation and Driving Glucocorticoid Resistance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Research*, **8**, Article ID: 0751. <https://doi.org/10.34133/research.0751>
- [8] Smith, P., Rosell, A., Farm, M., Bruzelius, M., Aguilera Gatica, K., Mackman, N., *et al.* (2022) Markers of Neutrophil Activation and Neutrophil Extracellular Traps in Diagnosing Patients with Acute Venous Thromboembolism: A Feasibility Study Based on Two VTE Cohorts. *PLOS ONE*, **17**, e0270865. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270865>
- [9] Xu, X., Wu, Y., Xu, S., Yin, Y., Ageno, W., De Stefano, V., *et al.* (2022) Clinical Significance of Neutrophil Extracellular Traps Biomarkers in Thrombosis. *Thrombosis Journal*, **20**, Article No. 63. <https://doi.org/10.1186/s12959-022-00421-y>
- [10] Burn, G.L., Foti, A., Marsman, G., Patel, D.F. and Zychlinsky, A. (2021) The Neutrophil. *Immunity*, **54**, 1377-1391. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.06.006>
- [11] Poli, V. and Zanoni, I. (2023) Neutrophil Intrinsic and Extrinsic Regulation of Netosis in Health and Disease. *Trends in*

- Microbiology*, **31**, 280-293. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2022.10.002>
- [12] Hamam, H.J. and Palaniyar, N. (2019) Post-Translational Modifications in Netosis and Nets-Mediated Diseases. *Bio-molecules*, **9**, Article 369. <https://doi.org/10.3390/biom9080369>
 - [13] Gupta, A.K., Giaglis, S., Hasler, P. and Hahn, S. (2014) Efficient Neutrophil Extracellular Trap Induction Requires Mobilization of Both Intracellular and Extracellular Calcium Pools and Is Modulated by Cyclosporine A. *PLOS ONE*, **9**, e97088. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097088>
 - [14] 胡啸博, 周哲旭, 菅佳宁, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网与慢性阻塞性肺疾病发病机制关系的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2025, 45(8): 2026-2032.
 - [15] Yang, H., Biermann, M.H., Brauner, J.M., Liu, Y., Zhao, Y. and Herrmann, M. (2016) New Insights into Neutrophil Extracellular Traps: Mechanisms of Formation and Role in Inflammation. *Frontiers in Immunology*, **7**, Article 302. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00302>
 - [16] Wang, Y., Du, C., Zhang, Y. and Zhu, L. (2024) Composition and Function of Neutrophil Extracellular Traps. *Biomolecules*, **14**, Article 416. <https://doi.org/10.3390/biom14040416>
 - [17] Twaddell, S.H., Baines, K.J., Grainge, C. and Gibson, P.G. (2019) The Emerging Role of Neutrophil Extracellular Traps in Respiratory Disease. *Chest*, **156**, 774-782. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.06.012>
 - [18] Pedersen, F., Marwitz, S., Holz, O., Kirsten, A., Bahmer, T., Waschki, B., *et al.* (2015) Neutrophil Extracellular Trap Formation and Extracellular DNA in Sputum of Stable COPD Patients. *Respiratory Medicine*, **109**, 1360-1362. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.08.008>
 - [19] Chen, J., Wang, T., Li, X., Gao, L., Wang, K., Cheng, M., *et al.* (2024) DNA of Neutrophil Extracellular Traps Promote NF- κ B-Dependent Autoimmunity via cGAS/TLR9 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 163. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01881-6>
 - [20] Chen, Z., He, J., Tang, R., Yue, J., Zhang, X., He, Z., *et al.* (2025) NLRP3 Inflammasome Activation Modulates Neutrophil Extracellular Trap Formation and Aggravates Airway Inflammation in Bronchiectasis. *Research*, **8**, Article ID: 0958. <https://doi.org/10.34133/research.0958>
 - [21] Renné, T. and Stavrou, E.X. (2019) Roles of Factor XII in Innate Immunity. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 2011. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02011>
 - [22] Grover, S.P., Olson, T.M., Cooley, B.C. and Mackman, N. (2020) Model-Dependent Contributions of FXII and FXI to Venous Thrombosis in Mice. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **18**, 2899-2909. <https://doi.org/10.1111/jth.15037>
 - [23] Yao, M., Ma, J., Wu, D., Fang, C., Wang, Z., Guo, T., *et al.* (2023) Neutrophil Extracellular Traps Mediate Deep Vein Thrombosis: From Mechanism to Therapy. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1198952. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1198952>
 - [24] Dinc, R. and Ardic, N. (2025) Relationship between Neutrophil Extracellular Traps and Venous Thromboembolism: Pathophysiological and Therapeutic Role. *British Journal of Hospital Medicine*, **86**, 1-15. <https://doi.org/10.12968/hmed.2024.0660>
 - [25] Wagner, D.D. and Heger, L.A. (2022) Thromboinflammation: From Atherosclerosis to Covid-19. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **42**, 1103-1112. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.122.317162>
 - [26] Ning, W., Wang, Q. and Xu, Y. (2025) Evolution of Neutrophil Extracellular Traps in the Pathology of Stroke. *Neural Regeneration Research*, **21**, 2685-2703. <https://doi.org/10.4103/nrr.nrr-d-25-00364>
 - [27] Lei, W., Li, X., Li, S., Zhou, F., Guo, Y., Zhang, M., *et al.* (2024) Targeting Neutrophils Extracellular Traps, a Promising Anti-Thrombotic Therapy for Natural Products from Traditional Chinese Herbal Medicine. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **179**, Article ID: 117310. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117310>
 - [28] Saliakhutdinova, S.M., Khismatullin, R.R., Khabirova, A.I., Litvinov, R.I. and Weisel, J.W. (2025) Neutrophil Extracellular Traps Promote Platelet-Driven Contraction of Inflammatory Blood Clots via Local Generation of Endogenous Thrombin and Softening of the Fibrin Network. *Cells*, **14**, Article 2018. <https://doi.org/10.3390/cells14242018>
 - [29] Lankeit, M. and Held, M. (2016) Incidence of Venous Thromboembolism in COPD: Linking Inflammation and Thrombosis? *European Respiratory Journal*, **47**, 369-373. <https://doi.org/10.1183/13993003.01679-2015>
 - [30] 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>
 - [31] Mengozzi, L., Barison, I., Malý, M., Lorenzoni, G., Fedrigo, M., Castellani, C., *et al.* (2024) Neutrophil Extracellular Traps and Thrombolysis Resistance: New Insights for Targeting Therapies. *Stroke*, **55**, 963-971. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.123.045225>
 - [32] Zhang, Z., Hu, J., Bai, Y., Liang, W. and Jin, Y. (2025) Emerging Molecular Targets in Deep Vein Thrombosis: From Inflammation to Coagulation. *Hematology*, **30**, Article ID: 2548735. <https://doi.org/10.1080/16078454.2025.2548735>

- [33] Ai, P., Pan, H., Chen, K., Zheng, J., Gao, Z. and Jin, G. (2021) Viral Mimetic Poly(I:C) Induces Neutrophil Extracellular Traps via PAD4 to Promote Inflammation and Thrombosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **565**, 64-71. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.05.091>
- [34] Demkow, U. (2023) Molecular Mechanisms of Neutrophil Extracellular Trap (Nets) Degradation. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 4896. <https://doi.org/10.3390/ijms24054896>
- [35] Wu, T., Wang, T., Jiang, J., Tang, Y., Zhang, L., Jiang, Z., *et al.* (2025) Effect of Neutrophil Elastase Inhibitor (Sivelestat Sodium) on Oxygenation in Patients with Sepsis-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome. *Journal of Inflammation Research*, **18**, 4449-4458. <https://doi.org/10.2147/jir.s506549>
- [36] McEnery, T., White, M.M., Gogoi, D., Coleman, O., Bergin, D., Jundi, B., *et al.* (2022) α -1 Antitrypsin Therapy Modifies Neutrophil Adhesion in Patients with Obstructive Lung Disease. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **67**, 76-88. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2021-0433oc>
- [37] Kuna, P., Jenkins, M., O'Brien, C.D. and Fahy, W.A. (2012) AZD9668, a Neutrophil Elastase Inhibitor, Plus Ongoing Budesonide/formoterol in Patients with COPD. *Respiratory Medicine*, **106**, 531-539. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.10.020>
- [38] Vogelmeier, C., Aquino, T.O., O'Brien, C.D., Perrett, J. and Gunawardena, K.A. (2012) A Randomised, Placebo-Controlled, Dose-Finding Study of AZD9668, an Oral Inhibitor of Neutrophil Elastase, in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treated with Tiotropium. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **9**, 111-120. <https://doi.org/10.3109/15412555.2011.641803>
- [39] Di, G., Vázquez-Reyes, S., Díaz, B., Peña-Martínez, C., García-Culebras, A., Cuartero, M.I., *et al.* (2025) Daytime DNase-I Administration Protects Mice from Ischemic Stroke without Inducing Bleeding or tPA-Induced Hemorrhagic Transformation, Even with Aspirin Pretreatment. *Stroke*, **56**, 527-532. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.124.049961>
- [40] Negewo, N.A., Niessen, N.M., Baines, P.J., Williams, E.J., Fibbens, N., Simpson, J.L., *et al.* (2024) Targeted DNase Treatment of Obstructive Lung Disease: A Pilot Randomised Controlled Trial. *ERJ Open Research*, **11**, Article ID: 00347-2024. <https://doi.org/10.1183/23120541.00347-2024>
- [41] Yang, T., Peng, J., Zhang, Z., Chen, Y., Liu, Z., Jiang, L., *et al.* (2024) Emerging Therapeutic Strategies Targeting Extracellular Histones for Critical and Inflammatory Diseases: An Updated Narrative Review. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1438984. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1438984>
- [42] Huang, Y., Ling, L., He, S., Liu, C., Huang, X., Wang, S., *et al.* (2025) Neutrophils Induce P-Selectin Shedding from Activated Platelets via Neutrophil Elastase. *Inflammation*, **48**, 4608-4617. <https://doi.org/10.1007/s10753-025-02350-0>
- [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>
- [44] 董右青, 朱星, 沈俊希, 等. 补肺汤对 COPD 大鼠模型中性粒细胞胞外诱捕网及维生素 D 的影响[J]. 中药药理与临床, 2024, 40(4): 47-53.
- [45] Cheng, M., Yan, X., Wu, Y., Zeng, Z., Zhang, Y., Wen, F., *et al.* (2025) Qingke Pingchuan Granules Alleviate Airway Inflammation in COPD Exacerbation by Inhibiting Neutrophil Extracellular Traps in Mice. *Phytomedicine*, **136**, Article ID: 156283. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.156283>
- [46] Gutu, N., Peng, Y., Renn, D. and Rueping, M. (2025) Nanobodies for Netosis Tracking and Visualization. *Current Protocols*, **5**, e70213. <https://doi.org/10.1002/cpz1.70213>