

综 述

中性粒细胞胞外诱捕网在炎症性疾病中的研究进展

李福兴, 张自华, 李雪梅综述, 赵卫东审校

【摘要】 中性粒细胞胞外诱捕网 (NETs) 的形成过程称为 NETosis, 是不同于凋亡和坏死的一种新型中性粒细胞死亡方式, 其机制包括经典途径及 Gasdermin D 介导的途径。NETs 在炎症性疾病 (ID) 的发生发展中发挥重要作用。文章就 NETs 在肿瘤、自身免疫性疾病、心脑血管疾病、糖尿病及感染性疾病等 ID 中作用的研究进展进行综述。

【关键词】 中性粒细胞; 中性粒细胞胞外诱捕网; 炎症性疾病

【中图分类号】 R392.11 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2021)04-0378-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2021.04.009

Advances in research on the neutrophil extracellular traps in inflammatory diseases

LI Fu-xing¹, ZHANG Zi-hua², LI Xue-mei² reviewing, ZHAO Wei-dong¹ checking

(1. Clinical Medical College, Dali University, Dali 671000, Yunnan, China; 2. Department of Laboratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali 671000, Yunnan, China)

【Abstract】 The state of neutrophil with Neutrophil Extracellular Traps (NETs) formation is termed NETosis, a new type of cell death, which is different from apoptosis and necrosis. Mechanisms of NETosis include classical pathway and Gasdermin D mediated pathway. Some studies have proved that NETs might play important roles in inflammatory diseases (ID). Herein, we review recent advances in the knowledge of NETs in tumor, autoimmune disease, cardiovascular and cerebrovascular disease, diabetes and infectious diseases, and provide fresh ideas for the treatment of ID.

【Key words】 neutrophil; neutrophil extracellular traps; inflammatory diseases

0 引言

中性粒细胞是机体的免疫防御细胞, 作为机体抵御外来病原体侵入的第一道防线, 其有一种特殊的细胞死亡形式^[1], 在某些细胞因子、病原体或某些化合物的刺激下, 活化的中性粒细胞可向细胞外释放去聚化的染色质, 形成网状结构, 该网状结构被称为中性粒细胞胞外诱捕网 (neutrophil extracellular traps, NETs), 而产生 NETs 的过程则被称为 NETosis^[2]。NETs 不仅可包裹及杀伤外来入侵

病原菌起到抗炎作用, 还可作为一种自身抗原, 发挥促炎作用, 导致多种急慢性炎症反应的发生^[3]。目前, 大量研究表明 NETs 在肿瘤、自身免疫性疾病、心血管疾病、糖尿病及感染性疾病等炎症性疾病 (inflammatory diseases, ID) 中发挥了重要作用^[4]。本文就 NETs 及其在 ID 发生发展中作用机制的研究进展作一综述。

1 NETs

早在 2004 年, Brinkmann 等^[5]提出了 NETs 的概念, 这是一种新型中性粒细胞死亡形式, 其与凋亡和坏死最大的不同是 NETs 细胞死亡的整个过程染色质是完整连续的, 并不出现染色质固缩等现象^[6]。活化的血小板、佛波酯、脂多糖、病原菌等均可促进 NETs 的形成, 这一系列细胞事件精细调控的结果即 NETosis。在刺激因素作用下, 中性粒细胞

基金项目: 国家自然科学基金 (81960363); 云南省教育厅科学研究基金研究生项目 (2021Y429)

作者单位: 671000 大理, 大理大学临床医学院 (李福兴、赵卫东); 671000 大理, 大理大学第一附属医院检验科 (张自华、李雪梅)

通信作者: 赵卫东, E-mail: wdzhao@dali.edu.cn

细胞质颗粒和核膜发生溶解,进而失去其本来的分叶状结构,随后中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、肽酰基精氨酸脱亚胺酶 4(peptidylarginine deiminase 4, PADI4)等在中性粒细胞核内协调组蛋白高聚氨基酸化及染色质去皱,促成细胞质与细胞核含量内容物的融合。最终,中性粒细胞细胞膜破裂,核酸和蛋白混合物释放到胞外形成以核酸为骨架附着大量颗粒蛋白的 NETs^[7-8]。

2 NETs 机制

2.1 经典途径 在脂多糖和肿瘤坏死因子诱导下,中性粒细胞内容物被挤出,中性粒细胞发生核物质扩散,染色质浓缩,核包膜崩解等过程,随后细胞质和核组分的混合,质膜破裂,染色质释放。这一过程依赖 Raf-MEK-ERK 途径激活 NADPH 氧化酶,产生活性氧(ROS),进而激活受体相互作用蛋白激酶-3—混合谱系激酶样级联反应。而这种类型的 NETs 形成是由补体系统,TLR2 和(或)纤维连接蛋白启动的,染色质以胞内囊泡的方式,以完整的质膜从细胞释放^[9]。

2.2 Gasdermin D 途径 最新研究发现, Gasdermin D 蛋白可引发细胞焦亡和 NETs^[10]。在正常细胞条件下, Gasdermin D 蛋白保持全场的无活性状态,当细胞受到脂多糖等刺激后, Gaspermin D 则被半胱氨酸蛋白酶或中性粒细胞弹性蛋白酶切,然后,新释放的 Gasdermin D 的 N 端部分发生寡聚反应,在细胞膜上形成一个裂解孔,靶向和溶解中性粒细胞颗粒膜,释放出 NE 和 MPO。这些颗粒蛋白的释放引发核分离、DNA 扩散、组蛋白降解、染色质浓缩和核膜渗透。

3 NETs 与炎症

中性粒细胞可通过吞噬、释放溶菌酶和形成 NETs 进而杀灭感染的细菌、真菌,但有研究证实,在机体感染时, NETs 也会与细胞毒性、促炎症、促血栓形成等不良事件密切相关^[11];而在血管炎的患者中存在专门针对 NETs 的抗体^[12];一项针对 SARS-Cov-2 的大型研究表明 NETs 会增加患者的器官损伤,甚至死亡^[13-14];在肿瘤患者中, NETs 可促进肿瘤转移^[15]。综上, NETs 在机体内犹如一把双刃剑,既对病原体起到防御作用,但其也会对宿主造成

严重损害,其过度浸润和不受控制的激活可能导致正常组织结构的破坏和不受控制的炎症,然而,其确切机制目前仍有待深入研究。

4 NETs 与炎症性疾病

4.1 NETs 与肿瘤 许多实体肿瘤周围浸润着中性粒细胞及其他免疫细胞,该过程往往伴随着炎症反应,同时在小鼠模型中也发现,炎症过程中产生的 NETs 可唤醒小鼠体内休眠的癌细胞,抑制 NETs 形成可防止单个播散性癌细胞转化为不断增长的转移性癌细胞^[16]。近期 NETs 在肿瘤中的研究取得重大突破,我国一项研究发现肿瘤细胞膜上的蛋白 CCD25 可作为 NET-DNA 受体感知胞外 DNA,进而介导肿瘤转移的发生,监测血液样本中的 NET-DNA 有望成为评估肿瘤患者预后的一种潜在方法,该研究分析 544 名乳腺癌患者的原发性和转移性肿瘤中的 NETs,发现 NET-DNA 水平与肿瘤转移至肝脏之间存在着密切关系,并在小鼠肿瘤模型中得到证实,总的而言,该项研究确定了跨膜蛋白 CCD25 是 DNA 的特定感受器,而血液中 NETs 的水平升高可作为早期预测乳腺癌患者肝转移的风险标志物,并通过小鼠模型表明 CCD25 可作为治疗肿瘤转移的潜在靶点,但目前对 CCD25 蛋白的功能研究尚不完全清晰,其治疗的可行性仍有待评估^[15]。

国外一项研究发现, PADI4 是 NETs 形成过程中最关键酶,以细胞外 DNA 水平升高为标志的 NETs 形成促进了胰腺癌的增殖和转移。PADI4 基因敲除的胰腺癌小鼠存活率明显提高,该研究表明游离在血液中的中性粒细胞的 DNA 也与癌症发展有着密切关系,通过敲除 PADI4 基因可有效抑制胰腺癌的生长,这可能是未来胰腺癌治疗的新靶点^[17]。这些研究均表明, NETs 与肿瘤的发生、发展和转移过程密切相关。通过监测肿瘤患者血液中的 NET-DNA 可为肿瘤的转移提供参考依据,评估患者的预后。同时,参与 NETs 形成过程以及与 NETs 相互作用的一些生物分子可能成为肿瘤的治疗靶点。

此外, NETs 参与肿瘤免疫的机制研究也在进行中。国外团队首先研究了各种趋化因子、补体 C5a、脂多糖等诱导中性粒细胞和 GR-MDSC 产生 NETs 的能力,随后提出 CXCR1 和 CXCR2 是诱导 NETs 产生的最重要受体的假设,并进行了验证。体外

研究发现激活 CXCR1 和 CXCR2 确实可诱导 NETs 的大量产生,使用 CXCR1/R2 抑制剂 Reparixin 后可完全抑制 NETs 的产生,进一步在小鼠肿瘤模型中,可阻止 NETs 形成的 PADI4 抑制剂 GSK484,能明显增强 PD-1 抗体+CTLA4 抗体的疗效,且该机制是通过 CD8⁺T 细胞实现的。该研究揭示 NETs 参与肿瘤免疫的机制,为相关趋化因子受体靶点药物的开发提供了理论依据^[18]。另一项研究发现弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)患者血浆和肿瘤组织中 NETs 水平升高与预后不良有关。机制上,DLBCL 来源的 IL-8 与其受体(CXCR2)在中性粒细胞上相互作用,通过 Src、p38 和 ERK 信号通路形成 NETs。新形成的 NETs 直接上调 DLBCL 中的 Toll 样受体 9(Toll-like receptor 9, TLR9)通路,随后激活 NFκB、STAT3 和 p38 通路以促进肿瘤进展。同时,在小鼠模型中破坏 NETs、阻断 IL8-CXCR2 轴或抑制 TLR9 可延缓肿瘤的进展^[19]。以上研究均表明 NETs 参与肿瘤免疫,NETs 的产生与 CXCR 密切相关,进一步揭示了肿瘤与 NETs 的相互作用,表明 NETs 是肿瘤潜在的预后生物标志物,并为肿瘤的免疫治疗提供了思路。

4.2 NETs 与自身免疫性疾病 研究表明 NETs 参与了自身免疫性疾病的发病进程,国外一项研究在 ANCA 相关血管炎(ANCA-associated vasculitis, AAV)患者的肾组织中检测到 NETs,发现在髓过氧化物酶诱导下会触发 NETs 进程,并且发现在 ANCA 活动期,NETs 生成过度,且 NETs 水平与血清 ANCA 水平无关,说明 NETs 水平升高与 AAV 活动性相关,可更好的指导临床用药^[20],此外还有研究发现 AAV 患者和系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)患者均具有过量的 NETs 形成,且这与疾病活动程度相关,但是两者的机制并不相同,AAV 依赖于 ANCA 的 IgG 抗体,进而诱导 NETs 形成,而 SLE 免疫复合物通过 Fcγ 受体信号传导诱导 NETs 形成,这说明 NETs 在自身免疫性疾病中机制的多样性,需要更多的实验研究来探索^[21]。这些研究均表明,在 AAV 等自身免疫性疾病的发病进程中会诱导 NETs 形成,其可能作为一种生物标志物来跟踪疾病的进展,为临床用药提供指导。

在我国一项针对类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)的研究中,发现 RA 患者的 MPO-DNA 复合物水平显著高于健康对照组,其水平与中性

粒细胞计数的升高以及类风湿因子和抗瓜氨酸化蛋白/肽抗体阳性率有关,该研究还发现 RA 的活动状态与 NETosis 的增加有关,血清 MPO-DNA 水平可有效区分 RA 患者与健康人^[22]。有研究还发现针对 NETs 的自身抗体有可能成为类风湿关节炎的血清生物标志物^[23]。最新一项研究则发现 NETs 中存在的中性粒细胞弹性蛋白酶既可降解软骨,又可刺激成纤维细胞样滑膜细胞介导的下游炎症反应,因此,抑制 NET 形成或阻断 NET 中存在的相关分子的作用途径可能是 RA 及其相关器官损害的有用治疗方法^[24]。以上多个研究表明,NETs 可能在类风湿性关节炎的发生和活动中发挥作用,相关抗体也为 RA 的诊断和治疗提供参考依据,但需要更多机制性研究提供理论依据。

4.3 NETs 与心脑血管疾病 NETs 与心脑血管疾病的研究也在进行中,研究发现 miR-146a 通过调节 NETs 的生成,可用来预测心房颤动患者的不良预后^[25]。我国一项针对冠状动脉扩张症的研究发现,这些患者的外周血中性粒细胞在 IL-1β 和可溶性粘附分子的刺激下被激活,从而 NETs 升高^[26]。另外,载脂蛋白 E 可通过 ROS-MAPK-MSK1 途径调节 NETs 形成,在载脂蛋白 E 缺乏的小鼠模型中证实 NETs 过度生成可加剧小鼠急性心肌梗塞造成的损伤^[27]。NETs 同样参与了缺血性脑梗死的进程,当机体发生缺血性脑梗死时,中性粒细胞浸润在受损的脑细胞旁,可加剧炎症,在高迁移率族蛋白 B1 诱导下,可促进 NETosis,在小鼠模型中使用 NETosis 抑制剂时,不仅延缓了免疫细胞浸润,而且显著减轻了血管损伤^[28]。以上研究表明 NETs 可能参与心脑血管疾病的发病及进展,这为心脑血管疾病的发病机制提供参考依据和研究方向,NETs 抑制剂可能成为治疗心脑血管疾病的新药物。

4.4 NETs 与糖尿病 近期,NETs 在糖尿病中的研究也取得一定突破,高血糖可在中性粒细胞参与下诱发血管功能障碍,甚至加剧缺血性脑梗死所造成的损伤^[29]。我国最新研究发现 MFG-E8 通过调节“NLRP3 炎性小体-NETs”轴加速糖尿病的伤口愈合^[30]。NETs 的形成可导致 2 型糖尿病小鼠模型的血管损伤^[31]。2 型糖尿病可能与高凝状态和 NETs 增加有关^[32]。此外,1 型糖尿病患儿的 NETs 构成与健康人不同,其外周血单核细胞中的 T1D-NET 复合物可诱导细胞因子生成,促进 T 淋巴细胞产生

IFN- γ , 还发现 NETs 诱导的树突状细胞活化可导致 1 型糖尿病的 Th1 极化, 为治疗 1 型糖尿病提供新靶点^[33]。增生性糖尿病视网膜病变的患者中的中性粒细胞在无菌炎症晚期的血管重构中发挥其非常规的作用, 衰老的脉管系统会分泌吸引中性粒细胞的物质, 并诱导其产生 NETs, 最终清除病变的内皮细胞, 重构不健康的血管, 此研究亦为治疗糖尿病相关视网膜病变开辟新方向^[34]。以上研究表明在糖尿病患者中, NETs 的形成和增加会对机体血管和免疫系统造成不同的影响, 这可能与疾病的发病机制差异以及 NETs 产生的数量有关, 需要更进一步的疾病机制研究以明确 NETs 在不同亚型糖尿病中的作用及影响, 为疾病的治疗提供帮助。

4.5 NETs 与感染性疾病 NETs 最初被认为是一种抗菌机制^[5], 近期其在感染性疾病中的研究有了新发现, 国外一项研究证实增强机体 NETs 的活性, 使其更有效捕获传染性细菌, 从而可最终改善脓毒症的症状以及生存率^[35]。而目前在全球大流行的新型冠状病毒, NETs 在其作用机制中发挥了不可替代的作用, 研究发现中性粒细胞诱导的氧化应激反应, 尤其是 NETs 的产生, 会造成机体急性肺损伤、血栓形成等严重损害^[14]。还有研究发现破坏性的白细胞与 COVID-19 患者的病程更严重之间存在联系^[36]。最新研究则发现针对纤溶酶原和 NETs 相关的中性粒细胞弹性蛋白酶的抗蛋白酶治疗可能有利于治疗新冠肺炎^[37]。这些研究表明 NETs 可能作为新冠肺炎治疗的一个潜在靶点, 其在 COVID-19 中的作用机制仍有待进一步研究。

5 结 语

随着研究的越来越深入, 更多关于 NETs 的机制在不断被揭示, 其与炎症反应关系密切, 参与了肿瘤、自身免疫性疾病、心脑血管疾病、糖尿病及感染性疾病等 ID 的疾病进程, 但具体机制仍有待探究。现有研究表明, NETs 参与了 ID 的发生和发展, 其在疾病进展中的产生和增加使其 DNA 和相关抗体有望成为一种有助于疾病诊断和预后判断的生物标志物, 与 NETs 产生以及相互作用的相关分子及通路将可能成为 ID 的治疗靶点。综上所述, NETs 在炎症性疾病中具有重要作用, 研究需更加深入, 为早日攻克炎症性疾病提供理论依据和转化策略。

【参考文献】

- [1] Hsu BE, Shen Y, Siegel PM. Neutrophils: Orchestrators of the Malignant Phenotype[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:1778. doi: 10.3389/fimmu.2020.01778.
- [2] Ugonotti J, Chatterjee S, Thaysen-Andersen M. Structural and functional diversity of neutrophil glycosylation in innate immunity and related disorders[J]. *Mol Aspects Med*, 2020, 79:100882. doi: 10.1016/j.mam.2020.100882.
- [3] 刘 蕾, 吴 俊. 中性粒细胞胞外诱捕网在血栓形成中发挥重要作用[J]. *中华检验医学杂志*, 2020, 43(8):763-767.
- [4] Euler M, Hoffmann MH. The double-edged role of neutrophil extracellular traps in inflammation[J]. *Biochem Soc Trans*, 2019, 47(6):1921-1930.
- [5] Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria [J]. *Science*, 2004, 303(5663):1532-1535.
- [6] Erpenbeck L, Schon MP. Neutrophil extracellular traps: protagonists of cancer progression? [J] *Oncogene*, 2017, 36(18):2483-2490.
- [7] Milette S, Quail DF, Spicer JD. Neutrophil DNA Webs Untangled[J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(2):164-166.
- [8] American Association for Cancer Research. Neutrophil Extracellular Traps Attract Metastatic Cells to New Sites [J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(8):OF12.
- [9] Ravindran M, Khan MA, Palaniyar N. Neutrophil Extracellular Trap Formation: Physiology, Pathology, and Pharmacology [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(8):365.
- [10] Lawrence SM, Corriden R, Nizet V. How Neutrophils Meet Their End[J]. *Trends Immunol*, 2020, 41(6):531-544.
- [11] Santocki M, Kolaczowska E. On Neutrophil Extracellular Trap (NET) Removal: What We Know Thus Far and Why So Little [J]. *Cells*, 2020, 9(9):1-9.
- [12] Shida H, Hashimoto N, Kusunoki Y, et al. Anti-neutrophil extracellular trap antibody in a patient with relapse of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a case report[J]. *BMC Nephrol*, 2018, 19(1):145.
- [13] Nicolai L, Leunig A, Brambs S, et al. Immunothrombotic Dysregulation in COVID-19 Pneumonia Is Associated With Respiratory Failure and Coagulopathy [J]. *Circulation*, 2020, 142(12):1176-1189.
- [14] Laforge M, Elbim C, Frere C, et al. Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19 [J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(9):515-516.
- [15] Yang L, Liu Q, Zhang X, et al. DNA of neutrophil extracellular traps promotes cancer metastasis via CCDC25 [J]. *Nature*, 2020, 583(7814):133-138.
- [16] Albregues J, Shields MA, Ng D, et al. Neutrophil extracellular traps produced during inflammation awaken dormant cancer cells

- in mice[J]. *Science*, 2018, 361(6409):1-12.
- [17] Miller-Ocuin JL, Liang X, Boone BA, *et al.* DNA released from neutrophil extracellular traps (NETs) activates pancreatic stellate cells and enhances pancreatic tumor growth [J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(9):e1605822.
- [18] Teijeira A, Garasa S, Gato M, *et al.* CXCR1 and CXCR2 Chemokine Receptor Agonists Produced by Tumors Induce Neutrophil Extracellular Traps that Interfere with Immune Cytotoxicity[J]. *Immunity*, 2020, 52(5):856-871. e8.
- [19] Nie M, Yang L, Bi X, *et al.* Neutrophil Extracellular Traps Induced by IL8 Promote Diffuse Large B-cell Lymphoma Progression via the TLR9 Signaling[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(6):1867-1879.
- [20] Kraaij T, Kamerling SWA, van Dam LS, *et al.* Excessive neutrophil extracellular trap formation in ANCA-associated vasculitis is independent of ANCA[J]. *Kidney Int*, 2018, 94(1):139-149.
- [21] van Dam LS, Kraaij T, Kamerling SWA, *et al.* Intrinsically Distinct Role of Neutrophil Extracellular Trap Formation in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Compared to Systemic Lupus Erythematosus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(12):2047-2058.
- [22] Wang W, Peng W, Ning X. Increased levels of neutrophil extracellular trap remnants in the serum of patients with rheumatoid arthritis[J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21(2):415-421.
- [23] de Bont CM, Stokman MEM, Faas P, *et al.* Autoantibodies to neutrophil extracellular traps represent a potential serological biomarker in rheumatoid arthritis [J]. *J Autoimmun*, 2020, 113:102484.
- [24] Carmona-Rivera C, Carlucci PM, Goel RR, *et al.* Neutrophil extracellular traps mediate articular cartilage damage and enhance cartilage component immunogenicity in rheumatoid arthritis[J]. *JCI Insight*, 2020, 5(13):1-10.
- [25] Arroyo AB, de Los Reyes-Garcia AM, Rivera-Caravaca JM, *et al.* MiR-146a Regulates Neutrophil Extracellular Trap Formation That Predicts Adverse Cardiovascular Events in Patients With Atrial Fibrillation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(4):892-902.
- [26] Guo Y, Liu R, Chen L, *et al.* Neutrophil activation and neutrophil derived neutrophil extracellular trap formation in patients with coronary artery ectasia[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1):101.
- [27] Zhou Z, Zhang S, Ding S, *et al.* Excessive Neutrophil Extracellular Trap Formation Aggravates Acute Myocardial Infarction Injury in Apolipoprotein E Deficiency Mice via the ROS-Dependent Pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:1209307.
- [28] Kim SW, Lee H, Lee HK, *et al.* Neutrophil extracellular trap induced by HMGB1 exacerbates damages in the ischemic brain[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2019, 7(1):94.
- [29] Deng J, Zhao F, Zhang Y, *et al.* Neutrophil extracellular traps increased by hyperglycemia exacerbate ischemic brain damage [J]. *Neurosci Lett*, 2020, 738:135383.
- [30] Huang W, Jiao J, Liu J, *et al.* MFG-E8 accelerates wound healing in diabetes by regulating "NLRP3 inflammasome-neutrophil extracellular traps" axis[J]. *Cell Death Discov*, 2020, 6:84.
- [31] Hirota T, Levy JH, Iba T. The influence of hyperglycemia on neutrophil extracellular trap formation and endothelial glycocalyx damage in a mouse model of type 2 diabetes [J]. *Microcirculation*, 2020, 27(5):e12617.
- [32] Bryk AH, Prior SM, Plens K, *et al.* Predictors of neutrophil extracellular traps markers in type 2 diabetes mellitus: associations with a prothrombotic state and hypofibrinolysis [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1):49.
- [33] Parackova Z, Zentsova I, Vrabцова P, *et al.* Neutrophil Extracellular Trap Induced Dendritic Cell Activation Leads to Th1 Polarization in Type 1 Diabetes[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:661.
- [34] Binet F, Cagnone G, Crespo-Garcia S, *et al.* Neutrophil extracellular traps target senescent vasculature for tissue remodeling in retinopathy[J]. *Science*, 2020, 369(6506):1-15.
- [35] Swaidani S, McCrae KR. "HIT" ing back against NETs [J]. *Blood*, 2020, 135(10):706-707.
- [36] Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, *et al.* Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps[J]. *J Exp Med*, 2020, 217(6):1-12.
- [37] Thierry A R. Anti-protease Treatments Targeting Plasmin(ogen) and Neutrophil Elastase May Be Beneficial in Fighting COVID-19 [J]. *Physiol Rev*, 2020, 100(4):1597-1598.

(收稿日期:2021-01-03; 修回日期:2021-05-09)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:吕镗烽)