

本文引用:王一茜,张少康,赵德安.中性粒细胞胞外陷阱在风湿免疫性疾病中的作用研究进展[J].新乡医学院学报,2023,40(7):696-700. DOI:10.7683/xyxyxb.2023.07.018.

【综述】

## 中性粒细胞胞外陷阱在风湿免疫性疾病中的作用研究进展

王一茜<sup>1</sup>, 张少康<sup>2</sup>, 赵德安<sup>1</sup>

(1. 新乡医学院第一附属医院儿科, 河南 卫辉 453100; 2. 郑州市第一人民医院神经内科, 河南 郑州 450004)

**摘要:** 中性粒细胞胞外陷阱(NETs)作为中性粒细胞所释放出的一种网状组织,在炎症反应中充当先天防御宿主角色,能够诱导捕获并杀灭微生物;NETs可参与多种疾病的发生,具有双向免疫调节作用。NETs生成过剩或机体清除减少可导致系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎及川崎病等免疫性疾病。NETs可能成为风湿免疫性疾病诊断和治疗中新的靶点。

**关键词:** 中性粒细胞胞外陷阱;中性粒细胞;风湿免疫性疾病;血管炎

**中图分类号:** R593.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2023)07-0696-05

### Research progress on the role of neutrophil extracellular traps in rheumatic immune disease

WANG Yiqian<sup>1</sup>, ZHANG Shaokang<sup>2</sup>, ZHAO Dean<sup>1</sup>

(1. Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, Henan Province, China; 2. Department of Neurology, the First People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450004, Henan Province, China)

**Abstract:** Neutrophil extracellular traps(NETs) as a kind of network tissue released by neutrophil granulocytes, play a role of innate host defense in inflammatory response, and which can induce the capture and killing of microorganisms. NETs can participate in the occurrence of a variety of diseases and has bidirectional immunomodulatory effect. Excessive generation or reduced clearance of NETs in the body can lead to immune diseases such as systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis, and Kawasaki disease. NETs may become a new target in the diagnosis and treatment of rheumatic immune diseases.

**Key words:** neutrophil extracellular traps; neutrophil; rheumatic immune disease; vasculitis

中性粒细胞起源于CD34<sup>+</sup>造血干细胞,是由骨髓发育而来的终末分化细胞,是人类血液循环中最丰富的白细胞,为先天免疫系统中的短命效应细胞。在血液循环中,中性粒细胞半衰期为6~8 h,是机体抵御外来微生物的第一道防线。在感染早期,由感染部位释放趋化因子产生趋化作用,吸引中性粒细胞从血流中快速迁移到感染组织,从而有效识别、结合和杀死微生物。吞噬、活性氧(reactive oxygen species, ROS)、细胞脱颗粒和中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)在免疫调节过程中发挥重要作用<sup>[1]</sup>。2004年BRINKMANN等<sup>[2]</sup>用佛波酯(phorbol 12-myristate 13-acetate, PMA)和白细胞介素(interleukin, IL)-8对中性粒细胞进行刺激,发现中性粒细胞内染色质所形成的网状结构可以捕获细菌或病原体,并将这种含有DNA-蛋白质的网状

结构命名为NETs。NETs释放细胞内容物并靶向捕获病原体的过程是一种独特的新的细胞程序性死亡方式,即网捕死亡(NETosis)<sup>[3-4]</sup>。系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、抗中性粒细胞胞质抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)相关性血管炎(ANCA-associated vasculitis, AAV)及川崎病(kawasaki disease, KD)等常见的自身免疫性疾病发病机制仍不十分明确,临床治疗效果欠佳,严重影响患者的生活质量。研究发现,NETs可能在各种风湿免疫性疾病的免疫产生和发病过程中发挥关键作用<sup>[5-6]</sup>。本文就NETs的形态学特点、作用机制及其在SLE、RA、AAV和KD等免疫性疾病发病过程中的作用研究进展进行综述,以期对风湿免疫性相关疾病的诊治和研究提供新方法思路。

### 1 NETs形态学特点和作用机制

#### 1.1 NETs的触发要素及形态学特征

各种兴奋剂在体内外均触发生成NETs,其中以包括PMA、IL-8在内的细胞因子、脂多糖、活化血小

DOI:10.7683/xyxyxb.2023.07.018

收稿日期:2022-03-18

作者简介:王一茜(1995-),女,河北张家口人,硕士研究生在读,研究方向:儿童肾脏病。

通信作者:赵德安(1970-),男,河南漯河人,硕士,副教授,研究方向:儿童肾脏病;E-mail:deanzh13@126.com。

板、真核生物、原核生物、补体、自身抗体、尿酸盐晶体、过氧化氢等最为常见<sup>[7-9]</sup>。由中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)、组织蛋白酶 G、蛋白酶 3 (proteinase 3, PR3)、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、乳铁蛋白、明胶酶、溶菌酶 C、钙卫蛋白等共同组成的组蛋白、颗粒酶和肽是 NETs 的主要成分<sup>[10]</sup>。当机体中 NETs 生成过多或无法及时清除时,其通过释放多种活性分子来加速炎症过程,从而导致免疫反应的发生。因此,在许多疾病的炎症反应、自身免疫和其他病理过程中,NETs 的生成是把双刃剑,起着关键作用<sup>[11]</sup>。目前,NETs 主要分为 3 种方式:中性粒细胞裂解后所形成的 NETs(自杀式 NETs)、活细胞通过囊泡释放 NETs(存活式 NETs)及中性粒细胞在存活状态下释放由线粒体 DNA 组成的 NETs(线粒体式 NETs)。

NETs 由低级、次级和高级中性粒细胞颗粒组成,也包括高度去浓缩染色质纤维及瓜氨酸化组蛋白等。通过电子显微镜可观察到,在 NETs 的 DNA 骨架上存在由组蛋白、颗粒和细胞质蛋白共同组成的直径约为 25 nm 的球形复合物结构域,其嵌入以脱氧核糖核酸为主要组成部分的直径为 15 ~ 17 nm 的光滑纤维中,并储存于特定中性粒细胞颗粒中,从而提供抗菌性能<sup>[12]</sup>。THIAMA 等<sup>[13]</sup>研究发现,中性粒细胞受到刺激后,其肌动蛋白细胞骨架会快速分解,使质膜微泡脱落,波形蛋白及微管细胞骨架重塑,内质网囊泡形成,染色质解凝和核分叶性消失,细胞核膜、细胞质膜通透性发生变化,最终导致细胞质膜破裂,细胞游离 DNA (cell free DNA, cfDNA) 被排出细胞外。

## 1.2 NETs 形成的经典途径

NETs 形成的经典途径由烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶产生 ROS 过程介导。PMA 可诱导钙二酰基甘油类似物从内质网进入细胞质中,使蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 活性增强, gp91phox/Nox2 通路磷酸化,从而使钙离子释放,激活 Raf-丝裂原活化蛋白激酶-胞外调节蛋白激酶途径,促进还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶组装,而吞噬体膜组装由 NADPH 氧化酶组成的多聚体复合物,进一步诱导 ROS 分泌,从而激活下游信号通路<sup>[14]</sup>。NADPH 氧化酶及 ROS 的产生与 NETs 的形成密不可分。在这个过程中, NADPH 氧化酶促使 ROS 产生是最为关键的步骤,因此也被称

为依赖 NADPH 的 NETosis。

## 1.3 NETs 形成的非经典途径

NETs 的非经典途径,即非依赖性 NETs 形成,是通过线粒体活性氧产生和  $\text{Ca}^{2+}$  内流介导<sup>[15]</sup>。线粒体作为提供糖酵解支持的细胞器,在中性粒细胞中含量相对较低;最初认为线粒体不参与 NETs 发生,随着进一步研究发现,线粒体在病原体反应信号传递过程中起关键作用<sup>[16]</sup>。有研究发现,在内质网中,被动员的  $\text{Ca}^{2+}$  浓度在细胞质中明显增加,在线粒体基质中迅速积累并达到膜电位,从而激活非特异性线粒体通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP), 增加线粒体 ROS 的产生。同时上述这种氧化应激作用又促进 mPTP 的开放,使  $\text{Ca}^{2+}$  内流增加,肽酰基精氨酸脱亚胺酶 4 被活化,进而使中性粒细胞染色质伸展、解凝聚到细胞外而发挥免疫功能<sup>[17-19]</sup>。

## 2 NETs 在风湿免疫性疾病中的作用

风湿免疫性疾病最为突出的特征就是炎症反应影响到关节、组织和内脏器官。当自身免疫力下降时,机体产生各种抗体并作用于自身细胞分子,使免疫功能紊乱,引发一系列炎症反应,从而导致组织和器官被破坏。这类疾病的病因及发病机制大多不明,中性粒细胞及 NETs 在该类疾病发病中可能起一定作用。

### 2.1 NETs 与 SLE

SLE 为适应性免疫介导的自身免疫性疾病,多发于青年女性。SLE 通常累及皮肤和关节,也可影响机体多个系统,甚至危及生命。SLE 主要特征是生成抗双链 DNA、抗核抗体等多种自身抗体及消耗自身补体。SLE 是一种多基因疾病,其发病机制较为复杂,与遗传和环境因素有关,可导致严重适应性免疫功能异常。SLE 患者机体内中性粒细胞凋亡增强可导致 NETs 的释放负荷增强,由此推测 NETs 可能参与 SLE 疾病的发展过程。有研究发现,脱氧核糖核酸酶-1 降解酶的活性降低导致降解 NETs 能力下降,这使患者更容易患狼疮性肾炎,由此推断出 NETs 在 SLE 发病机制中起着不可或缺的作用<sup>[20]</sup>。有研究证实, SLE 的发生与细胞死亡方式及过多 NETs 的有效清除有着密切联系<sup>[21-22]</sup>。过多的 NETs 可导致 SLE 患者中 cfDNA 增多,从而激活自身免疫系统,释放过量的抗核抗原(如 DNA 和组蛋白等自身抗体)<sup>[23]</sup>,在炎症反应环境中,当机体中凋亡细胞

未被及时清除而失去细胞膜完整性时,会出现自身抗原分子,诱发自身免疫反应,导致全身各个系统受累,这是狼疮性肾炎导致 SLE 患者死亡的最主要原因。蒋秋梅等<sup>[24]</sup>和张克恭等<sup>[25]</sup>研究发现,狼疮性肾炎患者不仅 NETs 水平明显升高,MPO、NE 水平也明显升高;同时也证实,SLE 的活动程度与 NETs 的形成增多相关,即 NETs 水平越高,SLE 活动性越强,狼疮性肾炎越易发生,预后越差。

低密度粒细胞(low-density granulocytes, LDGs)最初是在 SLE 患者外周血单个核细胞中分离的促炎中性粒细胞亚群。SLE 患者的 LDGs 水平明显增加,而 LDGs 不仅促使炎症细胞分泌 IL-6、IL-8 能力增强,使细胞吞噬能力受损,还可以刺激 T 淋巴细胞产生肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、干扰素- $\gamma$  等因子调控基因及蛋白合成,从而诱导产生更多的 NETs,导致内皮细胞受损,引发一系列自身免疫反应<sup>[24-26]</sup>。有学者在转录分析及蛋白质调控 2 个方面均证实,LDGs 作为中性粒细胞亚群促进了 NETs 生成,并导致小血管损伤,从而导致狼疮性肺炎及狼疮性肾炎的发生<sup>[27]</sup>。综上可知,NETs 既参与了 SLE 的发病过程,又在狼疮性肾炎发病中起了关键作用。NETs 在心肌梗死、中风、心肌病、间歇性跛行及肾炎等发病过程中,除了通过导致内皮损伤途径外,是否存在其他损害途径需进一步研究。此外,弄清楚 NETs 的哪些组分具有关键核心作用,需要进一步进行分层研究,以便为临床治疗提供精确的干预靶点。

## 2.2 NETs 与 RA

RA 是滑膜关节的慢性自身炎症性疾病,最主要的临床表现包括关节肿胀和疼痛,其最终可导致关节畸形和功能丧失。在 RA 滑膜中,淋巴组织 B 细胞产生单克隆抗体,其中一部分抗体对瓜氨酸化组蛋白 H2A/H2B 表现出强烈反应,经抗瓜氨酸化-H2A/H2B 活性抗体选择性识别的中性粒细胞将会产生大量 NETs。RA 患者的中性粒细胞更易被刺激而产生 NETosis,且表达一些与类风湿性关节炎相关的自身抗体,比如类风湿因子和瓜氨酸化蛋白等<sup>[28]</sup>;此外,NETs 作为瓜氨酸化自身抗原的来源,同时能激活损伤关节的关键细胞 RA 滑膜成纤维细胞,并参与 RA 关节损伤的发生<sup>[29]</sup>。cfDNA 作为 NETs 的主要成分,可与体内特定的蛋白结合,形成免疫复合物并激活下游通路,产生大量细胞因子,现已作为检测某些免疫性疾病治疗效果及预测预后的指标。SPENGLER 等<sup>[29]</sup>通过检测关节腔积液中的

cfDNA 发现,具有活性的 PAD 同工酶被死亡的中性粒细胞释放到关节腔中,使精氨酸残基脱亚氨基形成瓜氨酸化蛋白,这将导致释放更多的 NETs,进而增加自身抗原产生,使机体免疫功能受损。也有学者提出了相反的结论,认为 cfDNA 虽然可以作为 RA 生物学标志物,但 RA 患者血清中 cfDNA 水平显著低于健康人群。有研究发现,RA 患者 cfDNA 较健康人群高 30 多倍,这提示 cfDNA 对 RA 有重要作用<sup>[30]</sup>。综上所述,RA 的发生与 NETs 有着密切联系。

RA 患者血液中活化的中性粒细胞异常表达增加,并导致细胞因子被活化、产生 ROS,从而延迟细胞凋亡。BACH 等<sup>[31]</sup>采用横断面研究的方法发现,RA 患者滑膜液中存在大量中性粒细胞,其被驱动因子激活后,使大量 NETs 被组蛋白瓜氨酸化后得到释放,从而黏附病原体,破坏关节滑膜,这证明活化的中性粒细胞通过产生大量的 NETs 来破坏关节滑膜,参与 RA 的发病。目前,RA 的实验室诊断主要依赖类风湿因子(rheumatoid factor, RF)和抗环瓜氨酸肽抗体(anti-cyclic citrullinated peptide antibody, ACPA)检测,已证实 ACPA 滴度与 RA 的严重程度有关。NETs 的形成水平影响着 RA 的发病与进展,因此,其形成水平或者其中某些成分是否可以作为新型标志物用于 RA 的诊断或者预测疾病严重程度,仍需要更多的证据。RA 主要治疗措施是利用抗风湿性药物缓解病情,但是,尽管有些患者可能在发病初期就接受了规范的治疗,疾病仍有可能进一步进展,导致患者相关部位功能障碍。有学者发现,雷公藤可显著抑制 NETs 的形成、嗜中性粒细胞的氧爆发及 NETs 形成<sup>[32]</sup>。因此,研发能够抑制 NETs 形成或者加速 NETs 清除从而达到缓解和治疗 RA 的药物,也是今后的研究方向和重点之一。

## 2.3 NETs 与 AAV

AAV 是一种以小血管炎为特征的自身免疫性疾病,肺出血及肾小球肾炎是其主要的临床表现;包括显微镜下多血管炎、肉芽肿性血管炎及嗜酸性肉芽肿性血管炎<sup>[33]</sup>。AAV 患者血清中 MPO/PR3-ANCA 呈阳性表达,其中 MPO-ANCA 致病性很强,与疾病的活动程度有关。DAVIES 等<sup>[34]</sup>在 1982 年首次发现 ANCA,并认为 AAV 是一种 ANCA 相关的血管炎。KRAAIJ 等<sup>[9]</sup>将 99 例 AAV 患者 NETs 的形成水平与健康个体进行比较发现,ANCA 患者 NETs 的形成明显增多,增多的 NETs 同时又导致 ANCA 自身抗原的产生,从而导致恶性循环;以上这种情况

在疾病活动期表现更为显著,由此证明,NETs 可能是 AAV 的独立危险因素之一。

研究认为,NETs 自身抗原的来源是 MPO 和 PR3<sup>[35]</sup>;也有研究认为,NETs 产生的起始信号是 ANCA,即中性粒细胞被 ANCA 过度激活并释放出 ROS、NETs 等,同时随着细胞因子释放的增加,导致免疫损伤进一步加重<sup>[36]</sup>。KESSENBROCK 等<sup>[36]</sup>和 SU 等<sup>[37]</sup>研究发现,MPO-ANCA 与 MPO 在中性粒细胞上相结合,使位于 Fc 区与 Fc $\gamma$  的受体发生相互作用,诱导产生 ROS 和激活肽酰基精氨酸脱亚胺酶 4,促使 NETs 形成。这更加说明,被过度激活的中性粒细胞可导致细胞因子异常产生,使 ROS 释放增多,促进 NETs 释放,同时过多的 NETs 又作为自身抗原再次加剧自身免疫反应,对全身小血管造成损害,使病情进一步恶化<sup>[38]</sup>。组蛋白 H3 被认为是 NETs 特异性标志物,可使带正电荷的精氨酸残基瓜氨酸化,使离子之间作用消失,染色质解离,这是形成 NETosis 的第一步<sup>[39]</sup>。研究发现,在 AAV 中,组蛋白 H3 是识别活化中性粒细胞的重要工具之一,其不仅是疾病的特异性标志,同样也是疾病活动的潜在标志<sup>[6,40]</sup>。DNA 酶 I 具有核酸内切酶活性,除了可以降解外源 DNA 外,还在降解凋亡细胞和坏死细胞的染色质等方面起到较大作用,且对 NETs 形成具有负向调节作用。已证实,ANCA-IgG 可诱导 NETs 生成,且血清中 DNA 酶 I 活性降低以及抗 NETs 抗体均可导致 NETs 形成<sup>[41]</sup>。综上所述,NETs 过度增多或 NETs 降解能力下降可使 NETs 增加,进而导致 AAV 的发生发展。

## 2.4 NETs 与 KD

KD 是儿童时期继发冠状动脉疾病的重要原因之一。免疫激活是 KD 急性期的显著特征<sup>[42]</sup>。KD 的具体病因可能与先天免疫失调密切相关,但其确切机制仍未明确。NETs 对血管内皮细胞有直接细胞毒作用,可能参与 KD 的发病过程。研究发现,急性期 KD 患者的 NETs、cfDNA 及 NE 水平均高于恢复期 KD 患者及健康对照组,提示 NETs 可能参与了 KD 的发生发展<sup>[43]</sup>。在此基础上,有学者通过外源性 NETs 刺激中性粒细胞证实,KD 患者中性粒细胞更易被激发。在 NETs 刺激下,血管内皮生长因子 A 和缺氧诱导因子-1 $\alpha$  的表达增加,激活磷酸肌醇激酶 3 主导的磷酸肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路,从而导致血管损伤,引起全身中小血管病变,甚至累及冠状动脉,这可能是 KD 血

管炎发生的病理机制之一<sup>[44]</sup>。综上所述,NETs 与 KD 发病密切相关。

## 3 结论

参与机体免疫应答的中性粒细胞受到感染或损伤时,可发挥宿主早期的防御作用。活化的中性粒细胞胞膜脱出核和颗粒成分形成 NETs,这种杀菌网络在细胞外捕获和杀死细菌的同时,也会导致易感个体自我耐受和产生自身免疫反应。但 NETs 在风湿免疫性疾病中精确的信号通路仍需要进一步明确;同样,NETs 在 IgA 血管炎等免疫系统疾病中的相关研究甚少,因此,需要更多的研究探索 NETs 在免疫系统疾病中的作用。

## 参考文献:

- [1] STEINBERG B E, GRINSTEIN S. Unconventional roles of the NADPH oxidase: signaling, ion homeostasis, and cell death[J]. *Sci STKE*, 2007, 2007(379): e11.
- [2] BRINKMANN V, REICHARD U, GOOSMANN C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria[J]. *Science*, 2004, 303(5663): 1532-1535.
- [3] BURGNER S S, SCHRODER K. Neutrophil extracellular traps in host defense[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2020, 12(7): a037028.
- [4] VOROBEVA N V, CHERNYAK B V. NETosis: molecular mechanisms, role in physiology and pathology[J]. *Biochemistry (Moscow)*, 2020, 85(10): 1178-1190.
- [5] MUTUA V, GERSHWIN L J. A review of neutrophil extracellular traps (NETs) in disease: potential anti-NETs therapeutics[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2021, 61(2): 194-211.
- [6] BRINKMANN V. Neutrophil extracellular traps in the second decade[J]. *J Innate Immun*, 2018, 10(5-6): 414-421.
- [7] PETRETTO A, BRUSCHI M, PRATESI F, et al. Neutrophil extracellular traps (NET) induced by different stimuli: a comparative proteomic analysis[J]. *PLoS One*, 2019, 14(7): e218946.
- [8] PAPAYANNOPOULOS V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(2): 134-147.
- [9] KRAAIJ T, KAMERLING S, VAN DAM L S, et al. Excessive neutrophil extracellular trap formation in ANCA-associated vasculitis is independent of ANCA[J]. *Kidney Int*, 2018, 94(1): 139-149.
- [10] YANG H, BIERMANN M H, BRAUNER J M, et al. New insights into neutrophil extracellular traps: mechanisms of formation and role in inflammation[J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 302.
- [11] FOUSERT E, TOES R, DESAI J. Neutrophil extracellular traps (NETs) take the central stage in driving autoimmune responses[J]. *Cells*, 2020, 9(4): 915.
- [12] PIRES R H, FELIX S B, DELCEA M. The architecture of neutrophil extracellular traps investigated by atomic force microscopy[J]. *Nanoscale*, 2016, 8(29): 14193-14202.
- [13] THIAM H R, WONG S L, QIU R, et al. NETosis proceeds by cytoskeleton and endomembrane disassembly and PAD4-mediated chromatin decondensation and nuclear envelope rupture[J]. *Proc*

- Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(13): 7326-7337.
- [14] 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.
  - [15] VOROBEJEVA N V, CHERNYAK B V. NETosis: molecular mechanisms, role in physiology and pathology[J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2020, 85(10): 1178-1190.
  - [16] DE BONT C M, KOOPMAN W J H, BOELEN S W C, *et al.* Stimulus-dependent chromatin dynamics, citrullination, calcium signaling and ROS production during NET formation[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2018, 1865(11 Pt A): 1621-1629.
  - [17] VOROBEJEVA N, GALKIN I, PLETJUSHKINA O, *et al.* Mitochondrial permeability transition pore is involved in oxidative burst and NETosis of human neutrophils[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(5): 165664.
  - [18] TAN C, AZIZ M, WANG P. The vitals of NETs[J]. *J Leukoc Biol*, 2021, 110(4): 797-808.
  - [19] ZHOU Y, AN L L, CHAERKADY R, *et al.* Evidence for a direct link between PAD4-mediated citrullination and the oxidative burst in human neutrophils[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 15228.
  - [20] URBAN C F, REICHARD U, BRINKMANN V, *et al.* Neutrophil extracellular traps capture and kill *Candida albicans* yeast and hyphal forms[J]. *Cell Microbiol*, 2006, 8(4): 668-676.
  - [21] JARIWALA M P, LAXER R M. NETosis in rheumatic diseases[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2021, 23(2): 9.
  - [22] O'NEIL L J, KAPLAN M J, CARMONA-RIVERA C. The role of neutrophils and neutrophil extracellular traps in vascular damage in systemic lupus erythematosus[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(9): 1325.
  - [23] MOORE S, JUO H H, NIELSEN C T, *et al.* Role of neutrophil extracellular traps regarding patients at risk of increased disease activity and cardiovascular comorbidity in systemic lupus erythematosus[J]. *J Rheumatol*, 2020, 47(11): 1652-1660.
  - [24] 蒋秋梅, 晏波, 苟静, 等. 系统性红斑狼疮患者中性粒细胞胞外诱捕网水平分析[J]. *中华风湿病学杂志*, 2017, 21(8): 542-546, c1.
  - JIANG Q M, YAN B, GOU J, *et al.* Detection of neutrophil extracellular traps in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Chin J Rheumatol*, 2017, 21(8): 542-546, c1.
  - [25] 张克恭, 何文昌, 郭小凤, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网形成机制的研究进展[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2020, 36(6): 561-564.
  - ZHANG K G, HE W C, GUO X F, *et al.* Progress in mechanism of formation of neutrophil extracellular traps: review[J]. *Chin J Cell Mol Immunol*, 2020, 36(6): 561-564.
  - [26] CARMONA-RIVERA C, ZHAO W, YALAVARTHI S, *et al.* Neutrophil extracellular traps induce endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus through the activation of matrix metalloproteinase-2[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(7): 1417-1424.
  - [27] BASHANT K R, APONTE A M, RANDAZZO D, *et al.* Proteomic, biomechanical and functional analyses define neutrophil heterogeneity in systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(2): 209-218.
  - [28] HOLERS V M. Autoimmunity to citrullinated proteins and the initiation of rheumatoid arthritis[J]. *Curr Opin Immunol*, 2013, 25(6): 728-735.
  - [29] SPENGLER J, LUGONJA B, YTTERBERG A J, *et al.* Release of active peptidyl arginine deiminases by neutrophils can explain production of extracellular citrullinated autoantigens in rheumatoid arthritis synovial fluid[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(12): 3135-3145.
  - [30] DONG C, LIU Y, SUN C, *et al.* Identification of specific joint-inflammatory cell-free DNA molecules from synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 662.
  - [31] BACH M, MOON J, MOORE R, *et al.* A neutrophil activation biomarker panel in prognosis and monitoring of patients with rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(1): 47-56.
  - [32] HAKKIM A, FUCHS T A, MARTINEZ N E, *et al.* Activation of the Raf-MEK-ERK pathway is required for neutrophil extracellular trap formation[J]. *Nat Chem Biol*, 2011, 7(2): 75-77.
  - [33] CARMONA-RIVERA C, CARLUCCI P M, MOORE E, *et al.* Synovial fibroblast-neutrophil interactions promote pathogenic adaptive immunity in rheumatoid arthritis[J]. *Sci Immunol*, 2017, 2(10): eaag3358.
  - [34] DAVIES D J, MORAN J E, NIAL J F, *et al.* Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology[J]. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1982, 285(6342): 606.
  - [35] NEGREROS M, FLORES-SUÁREZ L F. A proposed role of neutrophil extracellular traps and their interplay with fibroblasts in ANCA-associated vasculitis lung fibrosis[J]. *Autoimmun Rev*, 2021, 20(4): 102781.
  - [36] KESSENBRÖCK K, KRUMBHOLZ M, SCHÖNERMARCK U, *et al.* Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis[J]. *Nat Med*, 2009, 15(6): 623-625.
  - [37] SU B, MAO X, YIN B, *et al.* TIM-3 regulates the NETs-mediated dendritic cell activation in myeloperoxidase-ANCA-associated vasculitis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2021, 129(2): 13-20.
  - [38] RAHMATTULLA C, MOOYAART A L, VAN HOOVEN D, *et al.* Genetic variants in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(9): 1687-1692.
  - [39] THÅLIN C, DALESKOG M, GORANSSON S P, *et al.* Validation of an enzyme-linked immunosorbent assay for the quantification of citrullinated histone H3 as a marker for neutrophil extracellular traps in human plasma[J]. *Immunol Res*, 2017, 65(3): 706-712.
  - [40] KIMURA H, MII A, SHOJI J, *et al.* Immunohistochemical detection of citrullinated histone H3-positive neutrophils is useful for identifying active glomerular and interstitial lesions in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis[J]. *Histopathology*, 2021, 78(4): 520-531.
  - [41] RAHMATTULLA C, MOOYAART A L, VAN HOOVEN D, *et al.* Genetic variants in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(9): 1687-1692.
  - [42] RIFE E, GEDALIA A. Kawasaki disease: an update[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2020, 22(10): 75.
  - [43] YOSHIDA Y, TAKESHITA S, KAWAMURA Y, *et al.* Enhanced formation of neutrophil extracellular traps in Kawasaki disease[J]. *Pediatr Res*, 2020, 87(6): 998-1004.
  - [44] JING Y, DING M, FU J, *et al.* Neutrophil extracellular trap from Kawasaki disease alter the biologic responses of PBMC[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(9): BSR20200928.