DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20230410

中性粒细胞胞外诱捕网在特发性炎性肌病相关间质性肺病发病机制中的作用研究进展

张岑[1]，白灵[1]，朱嘉睿[2]，赵佩佩[1]，李飞飞[1]，禚萃[1]，马文兰[3]*，张思功[2]*

［1.兰州大学第二临床医学院，甘肃 兰州 730030；
2.兰州大学第二医院（第二临床医学院），甘肃 兰州 730030；
3.青海大学附属医院，青海 西宁 810000］

【摘要】中性粒细胞胞外诱捕网在机体的病原体防御中发挥重要作用，但过度激活的中性粒细胞胞外诱捕网可能会损伤正常组织，同时参与特发性炎性肌病相关间质性肺病的发生发展。本文总结了中性粒细胞胞外诱捕网与特发性炎性肌病相关间质性肺病的关系，以及目前研究发现的可能的致病机制，并基于此讨论了潜在的治疗靶点和未来研究的方向。

【关键词】中性粒细胞；中性粒细胞胞外诱捕网；特发性炎性肌病；间质性肺病

中图分类号：R593.2　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096-8965（2023）04-0060-06

Advances in the study of the role of neutrophil extracellular traps in the pathogenesis of interstitial lung disease in idiopathic inflammatory myopathy

Zhang Cen[1], Bai Ling[1], Zhu Jiarui[2], Zhao Peipei[1], Li Feifei[1], Zhuo Cui[1], Ma Wenlan[3]*, Zhang Sigong[2]*

(1. The Second Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu, China;
2. The Second Hospital & Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu, China;
3. Qinghai University Affiliated Hospital, Xining 810000, Qinghai, China)

【**Abstract**】Neutrophil extracellular traps play an important role in the body's defense against pathogens, but over-activated neutrophil extracellular traps may damage normal tissues and participate in the occurrence and development of idiopathic inflammatory myopathy associated interstitial lung disease. This review summarized the relationship between neutrophil extracellular traps and idiopathic inflammatory myopathy associated interstitial lung disease as well as the possible pathogenesis found so far, and potential therapeutic targets and directions for

收稿日期：2023-11-24；**修回日期**：2023-12-09

基金项目：国家自然科学基金项目（82060302；82260325）；甘肃省高等学校创新基金项目(2022B-051)；兰州大学医学创新发展项目（lzuyx-cx-2022-168）；兰州大学第二医院萃英科技创新计划项目（CY2021-MS-A04；CY2021-QN-B02）；兰州大学第二医院萃英学子科研培育计划项目（CYXZ2021-47）

通信作者：张思功（1981-），男，甘肃临夏人，博士生导师，主要从事中性粒细胞胞外诱捕网在特发性炎性肌病相关间质性肺病中的致病机制研究。E-mail：zhangsg@lzu.edu.cn

马文兰（1996-），女，青海西宁人，硕士，主要从事中性粒细胞胞外诱捕网与特发性炎性肌病相关间质性肺病的关系研究。E-mail：mawl20@lzu.edu.cn

future research was discussed based on these findings.

【Keywords】Neutrophils; Neutrophil extracellular traps; Idiopathic inflammatory myopathy; Interstitial lung disease

中性粒细胞是人类血液中最丰富的白细胞，在机体先天性免疫中发挥着重要作用。作为机体抵御外界病原体的第一道防御屏障，中性粒细胞可以在第一时间迁移至感染部位、吞噬并杀死病原体，最终以凋亡的形式死亡并被巨噬细胞吞噬。1996年首次发现中性粒细胞具有一种不同于典型的坏死或凋亡的死亡过程[1]：当中性粒细胞被12-豆蔻酸-13-乙酸佛波醇刺激后，肽基-精氨酸脱亚氨酶4（Peptidyl Arginine Deiminase 4，PAD4）通过使组蛋白瓜氨酸化弱化DNA和组蛋白的结合，从而使染色质解聚，形成一种以DNA为骨架并黏附大量组蛋白、中性粒细胞弹性蛋白酶（Neutrophil Elastase，NE）和髓过氧化物酶（Myeloperoxidase，MPO）等蛋白质的网状结构，最后被排出细胞外，这种网状结构在2004年被进一步描述和命名为中性粒细胞胞外诱捕网（Neutrophil Extracellular Traps，NETs）[2-4]。

NETs可以形成一种物理屏障，捕获入侵的病原体、防止感染播散，还能利用其局部高浓度的抗菌肽降解毒力因子并杀死病原体，在机体病原体防御中发挥重要作用。但随着认识的不断深入，越来越多的研究表明，过度激活的NETs可能会损伤机体组织并引发多种疾病，尤其是自身免疫性疾病[5]。最近研究发现，NETs与特发性炎性肌病（Idiopathic Inflammatory Myopathies，IIM）的疾病活动和某些临床特征有关，如间质性肺病（Interstitial Lung Diseases，ILD）、血管病变、钙质沉着症和皮肤溃疡等[6]。本文就以目前研究发现的NETs在IIM-ILD中的致病作用及潜在的治疗靶点做一综述，为未来进一步研究提供方向。

1 NETs与IIM-ILD

IIM是一类以对称性四肢近端肌无力和肌酶显著升高为主要特征的自身免疫性疾病，可累及全身多个器官和系统，其中最常见的并发症是ILD，与患者预后密切相关[7-8]。IIM-ILD的发病机制目前尚不清楚，但在本课题组早期研究中发现，IIM患者血清中NETs水平明显升高，尤其是IIM-ILD患者的血清NETs水平明显高于不合并ILD的IIM患者，且IIM-ILD患者的血清诱导NETs形成的能力更强[9]。进一步研究发现，具有促进NETs形成作用的低密度粒细胞在IIM患者外周血中增多[10]，而IIM-ILD患者体内负责NETs降解的脱氧核糖核酸酶I（Deoxyribonuclease I，DNase I）活性明显降低[9]，提示NETs形成过多或降解受阻在IIM-ILD的发病机制中发挥重要作用。

IIM-ILD患者体内NETs过度形成的机制尚不清楚，研究发现IIM-ILD患者体内多种细胞因子升高，不排除相关炎症因子诱导并促进NETs形成的可能。越来越多的研究表明，NETs参与IIM-ILD的发生发展过程并且起着重要的致病作用，具体机制可能涉及以下六个方面（见图1）。

1.1 NETs直接损伤肺血管内皮细胞和肺泡上皮细胞

肺血管内皮细胞连续分布于肺血管内表面，在维持整个肺内环境稳态的同时也成为了各种刺激因素的作用靶点。有学者通过将NETs与血管内皮细

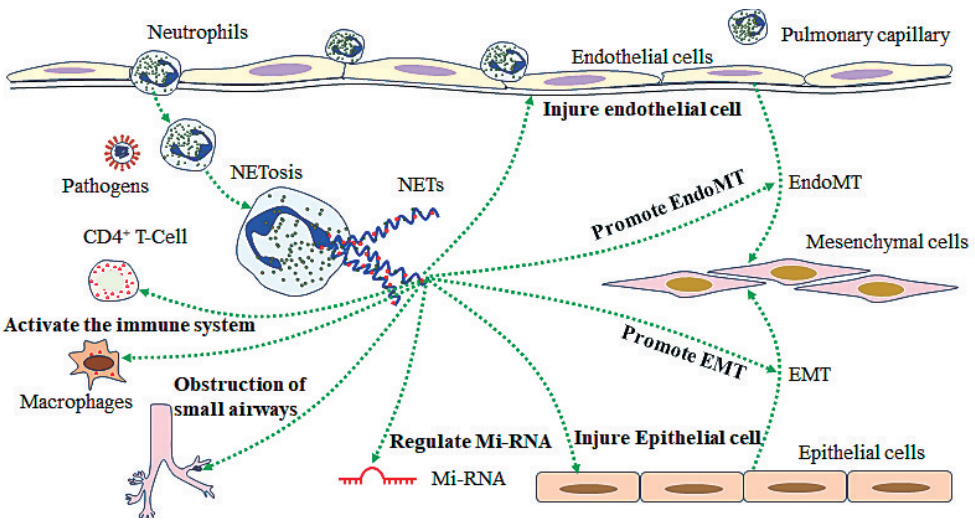


图1 NETs在IIM-ILD中可能的致病机制

胞共培养发现，NETs能直接损伤血管内皮细胞，其中IIM-ILD患者的NETs对血管内皮的损伤尤为明显[11]。此外，既往研究显示，活化的内皮细胞可以引发NETs形成，而NETs又借助活化的内皮细胞产生的白细胞介素-8诱导内皮细胞损伤[12]。目前普遍认为，肺纤维化与肺泡上皮细胞的反复损伤有关，而NETs可以通过组蛋白介导单核细胞炎症小体活化、白细胞介素-1β分泌以及激活肺泡上皮铁死亡等多种途径导致肺泡上皮细胞损伤，从而促进肺纤维化的发生[13]。

1.2 NETs通过激活免疫系统，引起并促进炎症反应

最新研究发现，IIM患者体内各种损伤相关分子模式（Damage-Associated Molecular Patterns，DAMPs）及其受体、中性粒细胞活化标志物和NETs的相关基因表达均显著上调[14]。NETs含有多种DAMPs，如组蛋白、高迁移率族蛋白B1等，可激活固有免疫系统，诱导炎症介质大量释放[15-16]。当NETs引起细胞损伤后还可释放其他的DAMPs，诱导更多的炎症介质产生，加剧炎症反应，导致严重的肺损伤，如在肺纤维化小鼠模型中发现肺组织中的NLRP3炎症小体激活，且出现了间质转换[17-19]。此外，NETs可以通过与免疫细胞的相互作用促进炎症，如诱导浆细胞样树突状细胞产生I型干扰素、促进巨噬细胞释放白细胞介素-1β和白细胞介素-18等细胞因子，以及增强CD69和CD25的表达从而启动$CD4^+$T细胞介导的免疫反应等[20]。这些均为NETs激活免疫系统提供了强有力的证据，也间接说明了NETs可能通过激活免疫系统在IIM-ILD中发挥重要作用。

1.3 NETs促进上皮间质转化，加速肺纤维化的发生

肺纤维化是ILD的最终病理表现形式，以成纤维细胞过度增生和细胞外基质过度沉积为主要特征，是肺泡上皮细胞非正常损伤修复的结果。有数据显示，在肺纤维化中，上皮间质转化（Epithelial-to-Mesenchymal Transition，EMT）为成纤维细胞的主要来源[21-22]。上皮钙黏蛋白（Epithelial-cadherin，E-cad）是重要的上皮细胞间连接蛋白之一，在维持组织完整性和稳定性方面具有重要作用。既往研究发现，NE可以降解E-cad并干扰其细胞间黏附功能[23]。最近研究显示，在系统性红斑狼疮和新型冠状病毒感染肺纤维化患者的肺部NETs明显增多，转录组分析提示，NETs释放促进EMT并且与纤维化的进展相关；此外，体外NETs刺激可以显著上调α-平滑肌肌动蛋白（alpha-Smooth Muscle Actin，α-SMA）等间充质标志物的表达，降低E-cad的表达，表明NETs在体外可以促进肺上皮发生EMT[24]。基于以上研究，我们推测NETs可能通过EMT机制促进IIM-ILD，并加速肺纤维化的发生。

对于EMT在肺纤维化中的作用一直存在较大争议，虽然有很多支撑EMT在体内促进肺纤维化发生发展的研究[25-27]，但是这些研究大多数局限于模型小鼠，EMT在促进肺纤维化中的作用还需要进一步研究。当前总体观点依然认同EMT在肺纤维化发生发展中的重要地位，并且以EMT的重要效应分子——内皮细胞转化生长因子β（Transforming Growth Factor β，TGF-β）作为肺纤维化治疗靶点的药物已经取得了较好的效果，如吡非尼酮、尼达尼布[28-29]。

1.4 NETs促进内皮间质转化，加速肺纤维化的发生

内皮间质转化（Endothelial-to-Mesenchymal Transition，EndoMT）是指内皮细胞受到某些刺激后失去其自身特性，向间充质细胞转换，形态由紧密的鹅卵石样转变为疏松的细长梭形，细胞间连接改变，细胞间隙增宽，在此过程中CD31、血管内皮钙黏蛋白（Vascular Endothelial Cadherin，VE-cadherin）等内皮细胞标志物表达下降，α-SMA、波形蛋白等间充质细胞标志物表达上调。最近有研究显示，EndoMT促进肺血管重塑，在肺纤维化的发生和发展中发挥关键作用，而NETs可以通过降解VE-cadherin诱导内皮细胞发生EndoMT[30-31]。本课题组前期研究也发现，NETs促进肺成纤维细胞的增殖和向肌成纤维细胞的分化，加速肺纤维化的发生[32]。在本课题组最新的研究中发现，NETs作用于永生化的人肺微血管内皮细胞，在数小时内就可以激活NLRP3炎症小体并诱导EndoMT，促进IIM-ILD的发生[33]。这些研究均提示，NETs通过介导内皮细胞发生EndoMT加速IIM-ILD进展的可能。

1.5 NETs过度沉积致小气道堵塞，引起气流受限

有研究在ILD患者的肺组织切片及支气管肺泡灌洗液中发现了NETs样结构，且定量结果显示，游离DNA（cell-free DNA，cfDNA）、髓过氧化物酶-瓜氨酸化组蛋白H3复合物均高于非ILD患者[34]。此外研究发现，新型冠状病毒感染患者的肺部标本及血清和气管分泌物中存在NETs形成的标志物，NETs的DNA骨架与上皮细胞产生的过量黏蛋白形成致密团块，导致小支气管局部阻塞，引起气流受限，并为细菌生长和定植提供了适宜的环境[35]。同样，在囊性纤维化、慢性阻塞性肺病等慢性肺病患者的痰液中也发现了NETs，且NETs水平与气流受限的严重程度相关[36]。因此，过量的

NETs在支气管内沉积可能引起气道阻塞，进而导致气流受限，加重肺部症状。

虽然目前尚未有明确的证据直接证明NETs在IIM-ILD患者气道内的沉积堵塞，但在其他肺部疾病中已有相关的研究结果，可以推测NETs过度沉积致气道堵塞参与IIM-ILD的发病过程，是IIM-ILD的影响因素之一。

1.6 微小RNA可通过调节NETs形成来影响肺纤维化

微小RNA（microRNA，miRNA）是血浆中稳定存在的非编码调控分子，越来越多的研究提示，不同的miRNA参与自身免疫性疾病相关ILD的调控。研究发现，miR-155、miR-320a在系统性硬化症患者肺间质纤维化中发挥着重要作用[37-38]，且miR-155可以正向调节PAD4依赖的NETs形成[39]。另外，hsa-miR-4488和hsa-miR-1228-5p在抗黑色素瘤细胞分化相关基因5抗体阳性皮肌炎合并ILD的患者中表达显著上调[40]，而在此类患者的血清中检测到大量NETs形成[41]。课题组前期的研究发现，NETs主要通过激活TLR9-miR-7-Smad2信号通路促进IIM-ILD，在多肌炎合并ILD患者中miR-7表达下调，而NETs能进一步降低miR-7的表达[32]。以上研究提示，miRNA的调节和NETs的形成与IIM-ILD有关，且miRNA与NETs之间存在密切联系。随着研究的深入，NETs、miRNA与IIM-ILD之间的关系将会更加明朗，为进一步探索IIM-ILD潜在的治疗靶点提供思路。

2 靶向NETs的治疗进展

NETs的靶向治疗药物主要通过抑制NETs的组分以及影响NETs的形成或促进NETs的降解发挥作用，但是大部分相关研究处于临床前研究阶段，可用于临床治疗的药物极少。因此，针对NETs靶向治疗的研究十分必要。

PAD4是一种将精氨酸转化为瓜氨酸的酶，在中性粒细胞中表达，激活后可以驱动NETs的形成[42]。PAD4使组蛋白瓜氨酸化被认为是NETs形成的关键过程，有研究发现，在博来霉素诱导的肺纤维化小鼠模型的肺泡及肺间质中存在NETs，而氯脒（PAD4抑制剂）能抑制NETs的形成和肺纤维化的发生，且在PAD4基因敲除鼠中NETs的形成及肺纤维化的程度明显减轻[43]。另外的研究发现，在特发性肺纤维化和类风湿性关节炎伴ILD患者的支气管肺泡灌洗液细胞中PAD4的基因水平与健康对照组相比显著增加[44]。越来越多的研究证明，PAD4介导的NETs形成与自身免疫性疾病密切相关，PAD4的失控激活和随后的蛋白质瓜氨酸化是自身免疫性疾病的驱动因素[42]。这也间接说明PAD4抑制剂可能是IIM-ILD的潜在治疗靶点之一。

NE作为NETs中含量最丰富、活性最强的成分之一，在NETs介导的炎症损伤中发挥重要作用。西维司他是一种竞争性、可逆性和选择性的NE抑制剂，研究发现西维司他可以改善全身炎症综合征患者的肺功能，缩短机械通气持续时间并提高血氧饱和度[45]。因此，推测西维司他可以通过抑制NE减少NETs形成，这为减缓NETs介导的IIM-ILD的发生发展提供了新的治疗思路。

DNase I是常见的NETs抑制剂，能降解NETs的DNA骨架从而使NETs降解。IIM-ILD患者体内的DNase I活性降低，导致过度形成的NETs不能完全降解。所以，促进NETs降解的相关靶向治疗在IIM-ILD的治疗中十分重要，针对NETs降解靶向治疗的新药研发也是将来研究的重要方向。

3 结语与展望

近年来，NETs在自身免疫性疾病中所发挥的作用受到越来越多的学者关注，但主要聚焦于系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎和抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎等疾病的发病机制中，较少涉及IIM-ILD。随着对NETs和疾病研究的不断深入，也有大量的线索提示NETs在IIM-ILD中发挥着重要作用。现阶段主要认为NETs通过直接损伤肺血管内皮细胞和肺泡上皮细胞、异常激活免疫系统、促进EMT和EndoMT、阻塞小气道和调节miRNA等机制参与IIM-ILD和肺纤维化的发生发展。针对NETs的靶向治疗有望成为IIM-ILD治疗的一个新靶点，其中的机制及潜在治疗靶点还有待进一步研究。

参考文献

[1] TAKEI H, ARAK A, WATANAB H, et al. Rapid killing of human neutrophils by the potent activator phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) accompanied by changes different from typical apoptosis or necrosis[J]. J Leukoc Biol, 1996, 59(2): 229-240.

[2] BRINKMAN V, REICHAR U, GOOSMAN C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria[J]. Science, 2004, 303(5663): 1532-1535.

[3] 余武汉, 陈浪, 李腾飞, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网对组织器官损害的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(12): 1485-1494.

[4] 郑枫凡. 中性粒细胞胞外诱捕网在糖尿病肾病肾小球内皮细胞损伤中的作用和机制研究[D]. 重庆医科大学, 2022.

[5] MUTU 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] TORRES-RUIZ J, ALCALÁ-CARMONA B, ALEJANDRE-AGUILAR R, et al. Inflammatory myopathies and beyond: the dual role of neutrophils in muscle damage and regeneration[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1113214.

[7] DEWAN M E, WALDMA R, LU J. Dermatomyositis: clinical features and pathogenesis[J]. J Am Acad Dermatol, 2020, 82(2): 267-281.

[8] 马文兰, 白灵, 朱嘉睿, 等. 抗黑色素瘤细胞分化相关基因5抗体阳性皮肌炎合并间质性肺病的发病机制研究进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2021, 25(12): 841-845.

[9] ZHANG S, SHU X, TIAN X, et al. Enhanced formation and impaired degradation of neutrophil extracellular traps in dermatomyositis and polymyositis: a potential contributor to interstitial lung disease complications[J]. Clin Exp Immunol, 2014, 177(1): 134-141.

[10] ZHANG S, SHEN H, SHU X, et al. Abnormally increased low-density granulocytes in peripheral blood mononuclear cells are associated with interstitial lung disease in dermatomyositis[J]. Mod Rheumatol, 2017, 27 (1): 122-129.

[11] 张燕, 严冰, 刘毅. 中性粒细胞胞外陷阱诱导血管内皮细胞损伤在皮肌炎合并肺间质病变中的作用[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(9): 650-654.

[12] GUPTA A K, JOSH M B, PHILIPPOV M, et al. Activated endothelial cells induce neutrophil extracellular traps and are susceptible to NETosis-mediated cell death [J]. FEBS Lett, 2010, 584(14): 3193-3197.

[13] YAN S, LI M, LIU B, et al. Neutrophil extracellular traps and pulmonary fibrosis: an update[J]. J Inflamm (Lond), 2023, 20(1): 2.

[14] MA W, ZHU J, BAI L, et al. The role of neutrophil extracellular traps and proinflammatory damage-associated molecular patterns in idiopathic inflammatory myopathies [J]. Clin Exp Immunol, 2023, 213(2): 202-208.

[15] 张芮, 刘玲. 中性粒细胞胞外诱捕网介导急性呼吸窘迫综合征患者肺损伤机制及对策[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(21): 1623-1626.

[16] DANIEL M G, ANTONELL E, PIGA M A, et al. Alarmins in autoimmune diseases[J]. Autoimmun Rev, 2022, 21(9): 103142.

[17] ALYASEE A A A, DE LIMA M H S, BRRAGA T T. The role of NLRP3 inflammasome activation in the epithelial to mesenchymal transition process during the fibrosis[J]. Front Immunol, 2020, 11: 883.

[18] TIAN R, ZHU Y, YAO J, et al. NLRP3 participates in the regulation of EMT in bleomycin-induced pulmonary fibrosis[J]. Exp Cell Res, 2017, 357(2): 328-334.

[19] LV Z, WANG Y, LIU Y J, et al. NLRP3 inflammasome activation contributes to mechanical stretch-induced endothelial-mesenchymal transition and pulmonary fibrosis[J]. Crit Care Med, 2018, 46(1): e49-e58.

[20] DOMER D, WALTHE T, MOLLE S, et al. Neutrophil extracellular traps activate proinflammatory functions of human neutrophils[J]. Front Immunol, 2021, 12: 636954.

[21] INUI N, SAKA S, KITAGWA M. Molecular pathogenesis of pulmonary fibrosis, with focus on pathways related to TGF-beta and the ubiquitin-proteasome pathway[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11).

[22] JOLLY M K, WARD C, EAPEN M S, et al. Epithelial-mesenchymal transition, a spectrum of states: role in lung development, homeostasis, and disease[J]. Dev Dyn, 2018, 247(3): 346-358.

[23] BOXI R, WARTELLE J, NAWROCKI-RABY B, et al. Neutrophil elastase cleaves epithelial cadherin in acutely injured lung epithelium[J]. Respir Res, 2016, 17(1): 129.

[24] LIN H, LIU J, LI N, et al. NETosis promotes chronic inflammation and fibrosis in systemic lupus erythematosus and COVID-19[J]. Clin Immunol, 2023, 254: 109687.

[25] HILL C, JONES M G, DAVIES D E, et al. Epithelial-mesenchymal transition contributes to pulmonary fibrosis via aberrant epithelial / fibroblastic cross-talk[J]. J Lung Health Dis, 2019, 3(2): 31-35.

[26] IANNI A, HOFMANN M, KUMARI P, et al. Depletion of numb and numblike in murine lung epithelial cells ameliorates bleomycin-induced lung fibrosis by inhibiting the beta-catenin signaling pathway[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 639162.

[27] HILL C, LI J, LIU D, et al. Autophagy inhibition-mediated epithelial-mesenchymal transition augments local myofibroblast differentiation in pulmonary fibrosis [J]. Cell Death Dis, 2019, 10(8): 591.

[28] LAMB Y N. Nintedanib: a review in fibrotic interstitial lung diseases[J]. Drugs, 2021, 81(5): 575-586.

[29] BEHR J, PRASSE A, KREUTER M, et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial[J]. Lancet Respir Med, 2021, 9(5): 476-486.

[30] GAIKWAD A V, LU W Y, DEY S, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition: a precursor to pulmonary arterial remodelling in patients with idiopathic pulmonary fibrosis

[J]. ERJ Open Res, 2023, 9(2): 00487-2022.

[31] GAIKWAD A V, LU W Y, DEY S, et al. Vascular remodelling in idiopathic pulmonary fibrosis patients and its detrimental effect on lung physiology: potential role of endothelial-to-mesenchymal transition[J]. ERJ Open Res, 2022, 8(1): 00571-2021.

[32] ZHANG S, JIA X, ZHANG Q, et al. Neutrophil extracellular traps activate lung fibroblast to induce polymyositis-related interstitial lung diseases via TLR9-miR-7-Smad2 pathway[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(2): 1658-1669.

[33] 马文兰. 中性粒细胞胞外诱捕网诱导肺微血管内皮细胞间质转化在皮肌炎相关间质性肺病中的致病机制[D]. 兰州大学, 2023.

[34] KHAWAJA A A, CHONG D L W, SAHOTA J, et al. Identification of a novel HIF-1alpha-alpha(M)beta(2) integrin-NET axis in fibrotic interstitial lung disease[J]. Front Immunol, 2020, 11: 2190.

[35] SZTURMOWICZ M, DEMKOW U. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in severe SARS-CoV-2 lung disease[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(16): 8854.

[36] KEIR H R, CHALMERS J D. Neutrophil extracellular traps in chronic lung disease: implications for pathogenesis and therapy[J]. Eur Respir Rev, 2022, 31 (163): 210241.

[37] LI Y, HUANG J, HU C, et al. MicroRNA-320a: an important regulator in the fibrotic process in interstitial lung disease of systemic sclerosis[J]. Arthritis Res Ther, 2021, 23(1): 21.

[38] CHRISTMANN R B, WOOTEN A, SAMPAIO-BARROS P, et al. miR-155 in the progression of lung fibrosis in systemic sclerosis[J]. Arthritis Res Ther, 2016, 18(1): 155.

[39] HAWEZ A, AL-HAIDARI A, MADHI R, et al. MiR-155 regulates PAD4-dependent formation of neutrophil extracellular traps[J]. Front Immunol, 2019, 10: 2462.

[40] ZHONG D, WU C, XU D, et al. Plasma-derived exosomal hsa-miR-4488 and hsa-miR-1228-5p: novel biomarkers for dermatomyositis-associated interstitial lung disease with anti-melanoma differentiation-associated protein 5 antibody-positive subset[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 6676107.

[41] PENG Y, ZHANG S, ZHAO Y, et al. Neutrophil extracellular traps may contribute to interstitial lung disease associated with anti-MDA5 autoantibody positive dermatomyositis[J]. Clin Rheumatol, 2018, 37(1): 107-115.

[42] LIU X, ARFMAN T, WICHAPONG K, et al. PAD4 takes charge during neutrophil activation: impact of PAD4 mediated NET formation on immune-mediated disease[J]. J Thromb Haemost, 2021, 19(7): 1607-1617.

[43] SUZUKI M, IKARI J, ANAZAWA R, et al. PAD4 deficiency improves bleomycin-induced neutrophil extracellular traps and fibrosis in mouse lung[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2020, 63(6): 806-818.

[44] SAMARA K D, TRACHALAKI A, TSITOURA E, et al. Upregulation of citrullination pathway: from autoimmune to idiopathic lung fibrosis[J]. Respir Res, 2017, 18 (1): 218.

[45] AL-KURAISHY H M, AL-GAREEB A I, AL-HUSSANIY H A, et al. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) and Covid-19: a new frontiers for therapeutic modality[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 104: 108516.

（上接第53页）

fracture[J]. Osteoporos Int, 2001, 12(2): 97-103.

[35] POUILLES J M, TREMOLLIERES F, TODOROVSKY N, et al. Precision and sensitivity of dual-energy x-ray absorptiometry in spinal osteoporosis[J]. Bone Miner Res, 1991, 6(9): 997-1002.

[36] DOUIS H, JEYS L, GRIMER R, et al. Is there a role for diffusion-weighted MRI (DWI) in the diagnosis of central cartilage tumors?[J]. Skeletal Radiol, 2015, 44(7): 963-969.

[37] MURAKI S, YAMAMOTO S, ISHIBASHI H, et al. Impact of degenerative spinal diseases on bone mineral density of the lumbar spine in elderly women[J]. Osteoporos Int, 2004, 15(9): 724-728.

[38] PYE S R, REID D M, ADAMS J E, et al. Radiographic features of lumbar disc degeneration and bone mineral density in men and women[J]. Ann Rheum Dis, 2006, 65 (2): 234-238.

[39] LEE D O, KIM J H, YOO B C, et al. Is osteoporosis a risk factor for ankle fracture? Comparison of bone mineral density between ankle fracture and control groups [J]. Osteoporos Sarcopenia, 2017, 3(4): 192-194.