

血清中性粒细胞胞外诱捕网水平与脓毒性休克患者病情以及预后的相关性分析*

徐海涛¹ 朱伦刚¹ 卢安阳¹ 李娜¹ 杨朝栋¹ 黄彬¹

[摘要] 目的:探讨血清中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)水平与脓毒性休克患者病情以及预后的相关性。方法:选择2019年1月—2020年12月期间我院收治的157例脓毒性休克患者,根据APACHE II评分将患者分为0~10分组(46例)、11~20分组(69例)和>20分组(42例),根据SOFA评分分为0~5分组(53例)、6~10分组(71例)和>10分组(33例),根据患者入院28d内生存情况将患者分为存活组(111例)和死亡组(46例),另选择117例健康志愿者为健康对照组。检测血清NETs水平和凝血指标,分析NETs与凝血指标APACHE II、SOFA评分的相关性,NETs与脓毒性休克患者入院28d内生存情况的关系以及NETs的预测价值。结果:脓毒性休克组血清NETs水平,凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体、国际标准化比值(INR)均高于健康对照组($P<0.05$)。不同APACHE II评分、SOFA评分脓毒性休克患者血清NETs水平差异显著($P<0.05$),NETs与APACHE II评分($r_s=0.762$)、SOFA评分($r_s=0.849$)、PT($r=0.772$)、Fib($r=0.760$)、D-二聚体($r=0.781$)、INR($r=0.851$)均呈正相关($P<0.05$)。高SOFA评分、器官衰竭数量增多、高水平NETs是脓毒性休克患者入院28d内死亡的危险因素($P<0.05$)。NETs预测脓毒性休克患者入院28d内死亡的曲线下面积为0.802(敏感度为80.43%,特异度为81.98%),与SOFA评分预测效能接近($P>0.05$)。结论:脓毒性休克患者血清NETs水平明显升高,NETs升高与脓毒性休克病情加重和院内死亡有关。

[关键词] 中性粒细胞胞外诱捕网;脓毒性休克;病情严重程度;预后

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2021.11.003

[中图分类号] R446.11 **[文献标志码]** A

Correlation analysis of serum neutrophil extracellular traps level with the condition and prognosis of patients with septic shock

XU Haitao ZHU Lungang LU Anyang LI Na YANG Chaodong HUANG Bin

(Department of Emergency Medicine, Mianyang Central Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Mianyang, Sichuan, 621000, China)

Corresponding author: HUANG Bin, E-mail: 2012841342@qq.com

Abstract Objective: To investigate the correlation between serum neutrophil extracellular traps(NETS) level and the condition and prognosis of patients with septic shock. **Methods:** One hundred and fifty-seven patients with septic shock were selected, and the patients were divided into 0-10 group(46 cases), 11-20 group(69 cases) and >20 group(42 cases) according to APACHE II score, and 0-5 group(53 cases), 6-10 group(71 cases) and >10 group(33 cases) according to SOFA score. According to the survival within 28 days after admission, the patients were divided into survival group(111 cases) and death group(46 cases). Another 117 healthy volunteers were selected as the healthy control group. Serum NETS level and coagulation indexes were detected, and the correlation between NETS and coagulation indexes, APACHE II and SOFA score, the relationship between NETS and survival of patients with septic shock within 28 days after admission, and the predictive value of NETS were analyzed. **Results:** The level of serum NETs, prothrombin time(PT), fibrinogen(FIB), D-dimer and international normalized ratio(INR) in septic shock group were higher than those in healthy control group($P<0.05$). Different score of APACHE II and SOFA showed significant difference in serum NETS level in patients with septic shock ($P<0.05$). NETs was positively correlated with APACHE II rating($r_s=0.762$), SOFA score($r_s=0.849$), PT ($r=0.772$), FIB($r=0.760$), D-dimer($r=0.781$), INR($r=0.851$) ($P<0.05$). High SOFA score, increased number of organ failure, and high level of NETS were risk factors for death of septic shock patients within 28 days after admission($P<0.05$). The area under the curve for NETS to predict death in patients with septic shock within 28 days of admission was 0.802(with a sensitivity of 80.43% and a specificity of 81.98%), similar to SOFA score($P>0.05$). **Conclusion:** The level of serum NETs is significantly higher in patients with septic shock, and the increase of NETs is associated with exacerbation of septic shock and in-hospital death.

Key words neutrophils extracellular trap; septic shock; severity of illness; prognosis

*基金项目:四川省卫生和计划生育科研项目(四川省卫生厅科研基金)(No:19PJ113)

¹电子科技大学医学院附属绵阳医院·绵阳市中心医院急诊医学科(四川绵阳,621000)

通信作者:黄彬,E-mail:2012841342@qq.com

脓毒性休克是指病原微生物严重感染引起的持续组织器官低灌注和急性循环衰竭,可在短时间内导致全身多脏器功能衰竭,病死率高^[1],其中重症监护室脓毒性休克患者病死率达 26.67%~35.40%^[2-3]。病原菌感染早期大量中性粒细胞被招募至感染部分,通过吞噬、释放蛋白酶达到杀菌作用,中性粒细胞还存在另外一种防御效应机制,即中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs),NETs 是一种由中性粒细胞释放的包含中性粒细胞弹性蛋白酶、组织蛋白酶 G、DNA 等的网状结构,可捕获杀伤病原菌,具有防御和保护作用^[4]。但是随着对 NETs 研究的深入发现,NETs 过量产生可促使疾病进展,与自身免疫疾病、急性呼吸衰竭、血栓形成等多种疾病有关^[5]。NETs 在脓毒性休克的报道十分少见,其是否与脓毒性休克病情严重程度和预后有关尚不清楚,鉴于此,本研究检测我院收治的脓毒性休克患者血清 NETs 水平,分析其与脓毒性休克的临床意义,旨在为临床病情判断提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2019 年 1 月—2020 年 12 月期间我院收治的 157 例脓毒性休克患者(脓毒性休克组),其中男 89 例,女 68 例;年龄 32~57 岁,平均(49.72±6.18)岁,感染源:肺部感染 55 例、腹部感染 33 例、尿道感染 51 例、泌尿系感染 18 例。另选择 117 例同期于我院门诊体检的健康志愿者为健康对照组,其中男 69 例,女 48 例;年龄 35~60 岁,平均(50.03±6.01)岁。两组受试者或其家属均知情同意,性别和年龄比较均衡性良好($P>0.05$),本研究经医院批准。

纳入标准:①经病原学或影像学证实的感染,伴全身炎症反应综合征、低血压、组织低灌注以及器官功能障碍,符合《中国急诊脓毒性休克临床实践指南》诊断流程和标准^[6];②有明确的感染诱因;③年龄 18 周岁以上。

排除标准:①过敏、失血、中毒、创伤、烧伤、心功能障碍等导致的休克;②单纯低血压、紫癜、外周动脉血管损伤;③合并免疫系统疾病和血液系统疾病,既往经临床诊断的心力衰竭、严重肝肾功能衰竭,神经系统疾病;④中途转院者。

1.2 实验室指标检测

脓毒性休克患者入住重症医学科 24 h 内(健康对照组体检当日晨)采集空腹静脉血 9 mL 分别注入干燥试管、枸橼酸钠抗凝试管、EDTA 抗凝试管。干燥试管血标本凝固后取上层液离心(美国赛默飞公司生产的 Sorvall Legend MicroCL 17 离心机,4℃,3 000 r/min,离心 15 min,离心半径 10 cm),取血清-20℃保存待检。采用髓过氧化物

酶(MPO)-DNA 复合物捕获酶联免疫吸附试验检测 NETs 水平,取血清样本,96 孔板每孔加入 100 μ L(1:50)稀释的血清,加入抗 MPO 单克隆抗体(5 μ g/mL,美国 Bio-Rad 公司),4℃下孵育过夜。PBS 洗涤 3 次,加入过氧化物酶底物(美国 Bio-Rad 公司),按照细胞凋亡试剂盒(德国 Roche 公司)说明书检测捕获的 MPO-DNA 复合物,Mark 微孔板吸光度分光光度计(美国 Bio-Rad 公司)检测 450 nm 处的吸光光度值。美国爱德士 Catalyst 全自动生化分析仪检测总胆红素、血肌酐水平。取 EDTA 抗凝试管标本,迈瑞 BC-30S 全自动血细胞分析仪检测血常规,记录白细胞计数。枸橼酸钠抗凝试管血标本混匀离心(3000 r/min,半径 10 cm,时间 10 min)后采用 CS160 全自动凝血分析仪(上海达承医疗设备有限公司)检测凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体水平,计算国际标准化比值(international normalized ratio, INR),试剂盒购自苏州良辰生物医药科技有限公司(批号 SL020J)。

1.3 病情评估

脓毒性休克患者入住重症医学科 24 h 内进行急性生理与慢性健康评估 II (APACHE II) 评分^[7],序贯器官衰竭评估(SOFA)评分^[8],APACHE II 评分从年龄、急性生理学、慢性健康计算,根据 APACHE II 评分分为 0~10 分组(46 例)、11~20 分组(69 例)和 >20 分组(42 例)。SOFA 从每日呼吸系统、血液系统、循环系统、神经系统指标、胆红素、肌酐、尿量计算,根据 SOFA 评分分为 0~5 分组(53 例)、6~10 分组(71 例)和 >10 分组(33 例)。

1.4 临床干预、结局追踪和相关资料收集

所有脓毒性休克患者均早期确定病原菌,根据药敏试验选择敏感抗生素治疗,并给予目标导向液体复苏,血管活性药物维持血压以及组织器官功能支持。统计患者入院 28 d 内生存情况,将患者分为存活组(111 例)和死亡组(46 例)。收集影响脓毒性休克患者预后的相关因素,包括年龄、性别、感染部位、入住重症医学科 24 h 内神志、体温、心率、平均动脉压、血气指标、实验室指标、APACHE II 评分、SOFA 评分,器官衰竭数量、机械通气、连续性血液净化器官支持治疗等。

1.5 统计学方法

SPSS 22.00 进行数据分析,正态分布(K-S 法检验)计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用单因素方差分析(两两比较 LSD- t 检验)或独立样本 t 检验。偏态分布计量资料以 M(Q1, Q3)表示采用 Wilcoxon 秩和检验。性别、感染部位、神志状态等计数资料以例(%)表示采用 χ^2 检验。Pearson 或 Spearman 分析 NETs 与凝血指标、APACHE II、SOFA 评分的相关性。Logistic 逐步回归分析影响脓毒性休克

患者入院 28 d 内死亡的危险因素。受试者工作特征曲线(ROC)分析 NETs、SOFA 评分预测脓毒性休克患者入院 28 d 内死亡的预测价值。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脓毒性休克组和健康对照组 NETs、凝血指标水平比较

脓毒性休克组血清 NETs 水平,PT、Fib、D-二聚体、INR 均高于健康对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 不同病情脓毒性休克患者血清 NETs、凝血指标水平比较

不同 APACHE II 评分、SOFA 评分脓毒性休

克患者血清 NETs 水平比较,差异有统计学意义($F=186.10、193.26$,均 $P=0.000$)。APACHE II 评分 >20 分组血清 NETs 水平为 (1.40 ± 0.08) ng/mL,高于 11~20 分组、0~10 分组的 (1.24 ± 0.11) ng/mL, (1.06 ± 0.06) ng/mL ($t=8.193、22.678$,均 $P=0.000$),11~20 分组血清 NETs 水平高于 0~10 分组 ($t=10.130, P=0.000$)。SOFA 评分 >10 分组血清 NETs 水平为 (1.41 ± 0.07) ng/mL,高于 6~10 分组、0~5 分组的 (1.26 ± 0.10) ng/mL, (1.08 ± 0.06) ng/mL ($t=7.768、23.255$,均 $P=0.000$),6~10 分组血清 NETs 水平高于 0~5 分组 ($t=11.628, P=0.000$)。见图 1、2。

表 1 脓毒性休克组和健康对照组 NETs 和凝血指标差异

组别	例数	NETs/(ng · mL ⁻¹)	PT/s	Fib/(g · L ⁻¹)	D-二聚/(mg · L ⁻¹)	INR
脓毒性休克组	157	1.23±0.26	13.42±1.03	4.95±1.39	1.05±0.26	1.68±0.13
健康对照组	117	0.41±0.11	12.32±1.32	2.81±0.77	0.32±0.14	1.01±0.12
<i>t</i>		32.033	7.747	15.020	27.532	43.596
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

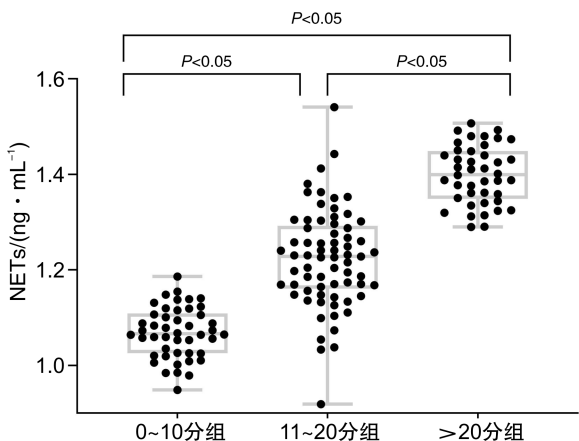


图 1 不同 APACHE II 评分脓毒性休克患者血清 NETs 水平分布图

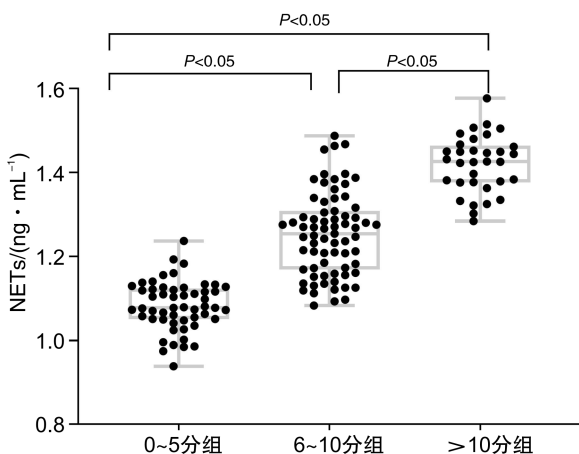


图 2 不同 SOFA 评分脓毒性休克患者血清 NETs 水平分布图

2.3 NETs 与凝血指标、APACHE II、SOFA 评分相关性分析

NETs 与 APACHE II 评分($r_s=0.762$)、SOFA 评分($r_s=0.849$)、PT($r=0.772$)、Fib($r=0.760$)、D-二聚体($r=0.781$)、INR($r=0.851$)均呈正相关($P<0.05$)。

2.4 影响脓毒性休克患者预后的因素分析

死亡组心率、血乳酸、白细胞、总胆红素、血肌酐、PT、Fib、D-二聚体、INR、器官衰竭数量、APACHE II 评分、SOFA 评分、机械通气、连续性血液净化、血清 NETs 水平均高于存活组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);平均动脉压、动脉氧分压、尿量低于存活组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。以脓毒性休克预后(赋值:0=存活,1=死亡)为因变量,单因素分析中有统计学差异项目为自变量纳入 Logistic 回归方程,剂量资料原值代入,机械通气(赋值:0=否,1=是)、连续性血液净化(赋值:0=否,1=是)赋值后代入,向后逐步法排除无关变量,最终高 SOFA 评分、器官衰竭数量增多、高水平 NETs 是脓毒性休克患者入院 28 d 内死亡的危险因素($P<0.05$),见表 3。

2.5 NETs 预测脓毒性休克患者预后的价值分析

NETs、SOFA 评分预测脓毒性休克患者入院 28 d 内死亡的截断值为 1.20 ng/mL、9 分,曲线下面积为 0.802 (95% CI: 0.725 ~ 0.880)、0.843 (95% CI: 0.775 ~ 0.911),敏感度为 80.43%、82.61%,特异度为 81.98%、84.68%,NETs、

SOFA 评分预测脓毒性休克患者入院 28 d 内死亡的曲线下面积比较,差异无统计学意义(Delong 检验 $z=1.237, P=0.216$),见图 3。

表 2 影响脓毒性休克预后的单因素分析结果

例(%), $\bar{x}\pm s$

组别	死亡组($n=46$ 例)	存活组($n=111$ 例)	$t/z/\chi^2$	P
年龄/岁	49.75±6.09	49.71±6.15	0.037	0.970
性别			0.101	0.750
男	24(52.17)	61(54.95)		
女	22(47.83)	50(45.05)		
感染部位			0.038	0.998
肺	16(34.78)	39(35.14)		
腹部	10(21.74)	23(20.72)		
尿道	15(32.61)	36(32.43)		
其他	5(10.87)	13(11.71)		
神志			3.213	0.073
清醒	40(86.96)	82(73.87)		
昏迷	6(13.04)	29(26.13)		
体温/°C	38.25(38.40)	38.02(37.39)	8.065	0.000
心率/(次·min ⁻¹)	93.26±2.13	89.15±2.04	11.342	0.000
平均动脉压/mmHg	65.12±2.84	73.26±6.09	8.671	0.000
血乳酸/(mmol·L ⁻¹)	3.26±0.44	2.21±0.35	15.827	0.000
pH	7.30±0.25	7.38±0.29	1.635	0.104
动脉氧分压/mmHg	75.13±3.26	82.62±6.09	7.877	0.000
白细胞/($\times 10^9\cdot L^{-1}$)	15.23±3.06	11.32±2.64	8.054	0.000
总胆红素/(mg·dL ⁻¹)	4.12±0.62	3.32±0.40	9.615	0.000
血肌酐/(mg·dL ⁻¹)	1.33±0.35	1.09±0.27	4.632	0.000
尿量/(mL·kg ⁻¹ ·h ⁻¹)	0.54±0.16	0.82±0.21	8.114	0.000
Fib/(g·L ⁻¹)	14.01±0.43	13.18±0.62	8.284	0.000
D-二聚体/(mg·L ⁻¹)	5.32±0.75	4.80±0.39	5.694	0.000
PT/s	1.11±0.12	1.02±0.10	4.833	0.000
国际比值比	1.73±0.07	1.68±0.04	5.638	0.000
器官衰竭数量/个	2.16(1,3)	1.03(1,2)	18.648	0.000
APACHE II 评分	18.15±4.24	14.02±3.75	6.041	0.000
SOFA 评分	10.21±2.59	7.51±2.11	6.813	0.000
机械通气			24.628	0.000
是	32(69.57)	30(27.03)		
否	14(30.43)	81(72.97)		
连续性血液净化			21.248	0.000
是	29(63.04)	27(24.32)		
否	17(36.96)	84(75.68)		
NETs/(ng·mL ⁻¹)	1.36±0.12	1.18±0.15	7.232	0.000

注:1 mmHg=0.133 kPa。

表 3 影响脓毒性休克预后的 Logistic 回归分析结果

因素	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
SOFA 评分	0.123	0.059	4.346	1.131(1.007~1.270)	0.006
器官衰竭数量	0.329	0.147	5.009	1.390(1.042~1.855)	0.003
NETs	0.095	0.046	4.265	1.100(1.005~1.203)	0.012

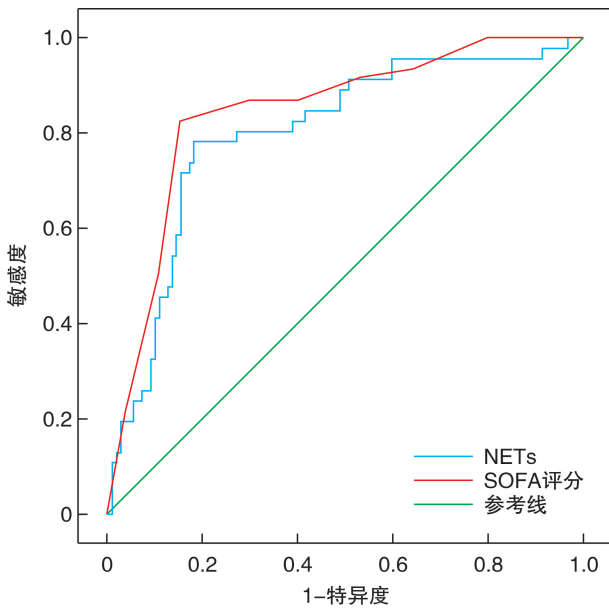


图 3 NETs、SOFA 评分预测脓毒性休克患者入院 28 d 内死亡的 ROC 图

3 讨论

中性粒细胞是先天免疫吞噬细胞,在病原体清除、免疫调节、免疫,防御中起核心作用,除了吞噬和脱颗粒作用外,中性粒细胞还会释放 NETs 以捕获和杀死微生物,抑制感染。NETs 是中性粒细胞在受到病原体感染刺激后释放的一种以 DNA 为框架的附着丰富颗粒蛋白和肽类物质的网状纤维,可通过修饰组蛋白增加抗菌活性,还可与弹性蛋白酶、防御素和活性氧共同形成防御网络捕获和杀死入侵病原菌,发挥宿主防御作用^[9-10]。研究表明 NETs 可有效捕获革兰阳性菌、革兰阴性菌、真菌、病毒等多种致病微生物^[11],脓毒症小鼠模型血管内 NETs 产生可提高大肠杆菌清除率,抑制细菌扩散^[12]。但是近年来 NETs 的抗菌活性逐渐受到质疑,越来越多研究发现 NETs 过度释放可能给宿主带来潜在损害,比如,慢性阻塞性肺疾病患者痰液 NETs 含量增加与急性加重频繁发作增加和呼吸道微生物群多样性减少有关^[13],NETs 存在可影响急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓效果^[14],NETs 网状结构中 DNA、组蛋白和颗粒蛋白等是自身抗体的常见靶点,NETs 过量产生为自身抗体形成提供丰富的抗原,NETs 过量产生和清除障碍将导致系统性红斑狼疮^[15]、银屑病和痛风^[16]等多种自身免疫性疾病。

本研究发现脓毒性休克组血清 NETs 均高于健康对照组,且 NETs 在不同 APACHE II、SOFA 评分中表现出显著差异性,NETs 与 APACHE II、SOFA 评分呈正相关,回归分析证实高水平 NETs 是脓毒性休克患者入院 28 d 内死亡的危险因素,说明 NETs 与脓毒性休克发生、病情严重以及预后

均有关。NETs 具有促血栓形成特性,NETs 过量产生可诱导内皮细胞、抗原呈递细胞和血小板活化,导致免疫炎症反应,引发血栓形成^[17-18]。脓毒性休克可破坏凝血/抗凝血、纤溶/纤溶抑制功能间平衡,增强凝血活性,抑制纤溶活性,引发血液高凝状态,而凝血功能紊乱可加重疾病进展^[19]。由此可见 NETs 可能通过诱导凝血机制异常参与脓毒性休克发病过程,具体机制为:首先:NETs 为血栓形成提供了支架结构和刺激源,NETs 在捕获病原菌同时还可捕获血小板,并促进血小板活化聚集黏附,引起血液高凝状态和微血栓形成,NETs 还可招募红细胞,促进纤维蛋白沉积,诱发红色血栓^[20]。其次,NETs 还可通过为红细胞和促凝分子提供支架促进诸如血管性血友病因子、纤连蛋白、纤维蛋白原、凝血因子Ⅻ、组织因子等多种凝血酶形成^[21],且 NETs 的组蛋白 DNA 骨架可增强血栓中纤维蛋白支架的稳定性,并延长凝块溶解时间^[22]。总之,NETs 通过促使和加固血栓形成影响脓毒性休克患者全身多个重要器官血供,导致多脏器功能衰竭和患者死亡。Xu 等^[23]研究结果同样显示 NETs 中组蛋白在发挥抗菌作用同时具有一定细胞毒性,循环血中 NETs 过量产生是导致脓毒症小鼠死亡的主要原因。

本研究 ROC 分析结果显示 NETs 预测脓毒性休克患者入院 28 d 内死亡的 AUC 为 0.802,敏感度和特异度达 80.43%,81.98%,与 SOFA 评分接近,提示 NETs 可作为脓毒性休克患者预后评估的潜在指标,为临床患者预后判断提供参考。

综上,脓毒性休克患者血清 NETs 水平明显升高,NETs 升高与脓毒性休克病情加重和院内死亡有关,NETs 可能通过促使凝血机制障碍参与脓毒性休克进展过程。NETs 预测脓毒性休克患者预后具有较高价值,可作为脓毒性休克预后判断的潜在指标。

参考文献

- [1] 郑印,郭小丹,张正阳.血小板参数与老年脓毒症病情严重程度的关系及对短期预后的预测作用[J].临床急诊杂志,2020,21(4):271-276,281.
- [2] 徐潜,林海,姚明明,等.感染性休克患者预后的危险因素分析[J].中华保健医学杂志,2020,22(4):422-424.
- [3] 叶龙强,董绉绉,石林惠,等.重症监护病房老年脓毒性休克患者的预后危险因素分析[J].中华临床感染病杂志,2019,12(3):192-196.
- [4] Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease[J]. Nat Rev Immunol,2018,18(2):134-147.
- [5] Sorensen OE, Borregaard N. Neutrophil extracellular traps-the dark side of neutrophils[J]. J Clin Invest, 2016,126(5):1612-1620.

- [6] 中国医师协会急诊医师分会.中国急诊脓毒性休克临床实践指南[J].中华急诊医学杂志,2016,25(3):193-206.
- [7] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system[J]. Crit Care Med, 1985, 13(10): 818-829.
- [8] Ferreira FL, Bota DP, Bross A, et al. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients[J]. JAMA, 2001, 286(14): 1754-1758.
- [9] Sollberger G, Tilley DO, Zychlinsky A. Neutrophil Extracellular Traps: The Biology of Chromatin Externalization[J]. Dev Cell, 2018, 44(5): 542-553.
- [10] Fousert E, Toes R, Desai J. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) Take the Central Stage in Driving Autoimmune Responses[J]. Cells, 2020, 9(4): 915.
- [11] Saitoh T, Komano J, Saitoh Y, et al. Neutrophil extracellular traps mediate a host defense response to human immunodeficiency virus-1 [J]. Cell Host Microbe, 2012, 12(1): 109-116.
- [12] McDonald B, Urrutia R, Yipp BG, et al. Intravascular neutrophil extracellular traps capture bacteria from the bloodstream during sepsis[J]. Cell Host Microbe, 2012, 12(3): 324-333.
- [13] Dicker AJ, Crichton ML, Pumphrey EG, et al. Neutrophil extracellular traps are associated with disease severity and microbiota diversity in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 141(1): 117-127.
- [14] Ducroux C, Di Meglio L, Loyau S, et al. Thrombus Neutrophil Extracellular Traps Content Impair tPA-Induced Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke[J]. Stroke, 2018, 49(3): 754-757.
- [15] Wang H, Li T, Chen S, et al. Neutrophil Extracellular Trap Mitochondrial DNA and Its Autoantibody in Systemic Lupus Erythematosus and a Proof-of-Concept Trial of Metformin [J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(12): 3190-3200.
- [16] Lee KH, Kronbichler A, Park DD, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) in autoimmune diseases: A comprehensive review [J]. Autoimmun Rev, 2017, 16(11): 1160-1173.
- [17] Döring Y, Soehnlein O, Weber C. Neutrophil Extracellular Traps in Atherosclerosis and Atherothrombosis [J]. Circ Res, 2017, 120(4): 736-743.
- [18] Laridan E, Martinod K, De Meyer SF. Neutrophil Extracellular Traps in Arterial and Venous Thrombosis [J]. Semin Thromb Hemost, 2019, 45(1): 86-93.
- [19] 王淦楠,张刚,张劲松.凝血及纤溶功能紊乱与脓毒性休克严重程度及预后的关系[J].临床急诊杂志,2016,17(2):111-114.
- [20] Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(36): 15880-15885.
- [21] Thälín C, Hisada Y, Lundström S, et al. Neutrophil Extracellular Traps: Villains and Targets in Arterial, Venous, and Cancer-Associated Thrombosis [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2019, 39(9): 1724-1738.
- [22] Longstaff C, Varjú I, Sótönyi P, et al. Mechanical stability and fibrinolytic resistance of clots containing fibrin, DNA, and histones [J]. J Biol Chem, 2013, 288(10): 6946-6956.
- [23] Xu J, Zhang X, Pelayo R, et al. Extracellular histones are major mediators of death in sepsis [J]. Nat Med, 2009, 15(11): 1318-1321.

(收稿日期:2021-08-23)