

中性粒细胞胞外诱捕网在痛风性疾病中的作用

王宇彤¹, 李鸿斌^{2*}

(1. 内蒙古医科大学第一临床医学院, 内蒙古 呼和浩特 010110; 2. 内蒙古医科大学附属医院风湿免疫科, 内蒙古 呼和浩特 010030)

【摘要】 痛风性疾病是单钠尿酸盐 (MSU) 晶体在关节、非关节组织及器官中沉积所引发炎症疾病的统称, 以严重疼痛性关节炎的间歇性发作为特征。中性粒细胞胞外诱捕网 (NETs) 在机体先天免疫中发挥重要作用; MSU 晶体可引发 NETs 的产生, 通过不同的作用机制影响痛风性疾病的进展, 既增加痛风性疾病的炎症反应, 又参与痛风性疾病的炎症消退及痛风石的产生。本文主要从 NETs 的组成、形成方式、NETs 参与痛风性疾病三个方面进行综述, 以期发现痛风性疾病潜在的 药物作用靶点并为痛风性疾病的靶向治疗提供新的研究思路。

【关键词】 痛风性疾病; 中性粒细胞胞外诱捕网; 痛风石

【中图分类号】 R392

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2024.03.0135.04

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2024.03.042

随着经济发展和生活水平的提高, 痛风性疾病逐渐成为我国的高发病, 近年来我国高尿酸血症呈上升和年轻化趋势, 预计在 2020—2029 年中国痛风性疾病的患病率会持续上升 0.71%^[1]。痛风性疾病主要是因为尿酸浓度升高、单钠尿酸盐 (MSU) 晶体沉积于组织或器官所导致组织损伤的一系列综合征; 从广义上来说, 痛风性疾病包括尿酸性肾病、尿路结石、痛风石、急性痛风性关节炎及慢性痛风性关节炎; 而狭义上是指急性痛风性关节炎, 主要临床表现为关节反复发作的发红、肿胀、发热、疼痛及关节畸形^[2]。在没有进行治疗的情况下, 痛风性疾病通常会在 7~14 d 内自限, 炎症消退后, 有一段无痛无症状期 (间歇期), 直到再次发作痛风。有研究证实, 痛风性疾病症状的间歇性发作可能与中性粒细胞胞外诱捕网 (NETs) 的作用机制有关, MSU 晶体诱导中性粒细胞产生 NETs, 过量的 NETs 可促进炎症进一步发展, NETs 可通过包埋 MSU 晶体, 有利于炎症消退^[3]。基于 NETs 与痛风性疾病的密切联系, 本文旨在对 NETs 的组成、形成机制、NETs 参与痛风性疾病三个方面进行综述, 主要围绕 NETs 在痛风性疾病的发生, 扩大炎症及炎症消退中起到的双刃剑作用进行讨论, 为后续研究提供参考依据。

1 NETs

早在 2004 年, 大量 NETs 就被发现存在于痢疾和阑尾炎等急性炎症性疾病中, 当病原体侵入机体时, 活化的中性粒细胞可通过形成 NETs 与细菌结合后降解毒力因子并杀伤细菌。

1.1 NETs 定义及组成 活化的中性粒细胞通过释放颗粒蛋白和解聚的染色质共同形成胞外纤维结构, 如大型的“蜘蛛网”, 其中解聚的染色质为基本骨架, 其上附着中性粒细胞弹性蛋白酶 (NE)、髓过氧化物酶 (MPO)、肌动蛋白等颗粒蛋白, 这种胞外纤维结构就称之为 NETs, 可与病原体结合后降解病原体。

1.2 NET 与中性粒细胞胞外诱捕网网捕死亡 (NETosis) 的关系 中性粒细胞聚集到形成并释放 NETs 的过程被称为 NETosis, 是一种新型的死亡机制, 被描述为不同于凋亡和坏死的程序性细胞死亡途径; 中性粒细胞利用这种死亡方式替代吞噬作用, 以限制真菌、大型细菌及其他病原体的传播, 有益于维持固有免疫^[4]。NETosis 的本质特征为细胞核解聚和细胞内膜解体, 核与细胞质成分混合, 质膜渗透, 从而释放出用颗粒蛋白装饰的染色质纤维。MPO 将过氧化氢转化为次氯酸, 从而激活 NE, 使核内容物和细胞质混合, 活化的肽精氨酸脱亚氨酶 4 (PAD4)、MPO 和 NE 的蛋白水解切割, 进而导致细胞骨架和核膜降解、染色质解聚、染色质纤维与颗粒蛋白结合及细胞膜破裂, 成熟的 NETs 被释放到细胞外基质中, NETs 的完整结构是其发挥功能的重要基础^[5]。

1.3 NETs 形成机制 NETs 的形成是中性粒细胞对感染反应的一部分, 但过多或不适当的 NETs 可能会引发自身抗体的产生, 并导致自身免疫性疾病中的器官损伤; 因此, 充分了解中性粒细胞产生 NETs 的信号通路和分子机制非常重要。NETs 可由多种刺激物激活中性粒细胞释放到细胞外而形成; 有研究发现, 将健康受试者的中性

作者简介: 王宇彤, 2021 级在读硕士生, 研究方向: 内科。

通信作者: 李鸿斌, 博士研究生, 主任医师, 研究方向: 风湿免疫性疾病的治疗。E-mail: lhbwb73@126.com

粒细胞暴露于已知会导致细胞产生 NETs 的不同刺激物, 如 12- 豆蔻酸 -13- 乙酸佛波酯 (PMA)、脂多糖 (LPS)、过氧化氢及细胞因子白细胞介素 -8 (IL-8)、肿瘤坏死因子 - α (TNF- α) 等, 不同刺激物形成 NETs 的形成机制不同^[6]。

迄今为止, 已知 3 种形成并释放 NETs 的机制。①自杀性 NETosis。这一过程持续 2~4 h, 主要依赖于 Raf 蛋白激酶 (Raf) - 丝裂原活化的细胞外信号调节激酶 (MEK) - 胞外信号调节蛋白激酶 (ERK) 途径激活 NADPH 氧化酶, 从而产生活性氧 (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^[7]。中性粒细胞受到 PMA、IL-8、尿酸盐晶体等刺激物激活, 从而激活蛋白激酶 C (PKC), 再通过蛋白 Raf/MEK/ERK 通路, 进一步激活 NADPH 氧化酶复合体, 促使细胞内的 NADPH 氧化酶催化“呼吸爆发”, 进而产生大量 ROS, ROS 充当第二信使, 增加胞内钙离子, 钙离子为 PAD4 的辅助因子, PAD4 是一种促进组蛋白脱氨的核酶, PAD4 介导组蛋白瓜氨酸化, 可减轻组蛋白和脱氧核糖核酸 (DNA) 之间的静电反应, 导致染色质解聚; 在下一步中, 嗜天青颗粒释放 MPO, 并被整合到细胞核, MPO 将过氧化氢转化为次氯酸, 从而激活中性粒细胞弹性蛋白酶, NE 负责细胞骨架和核膜的降解, 染色质解聚, 染色质纤维和颗粒蛋白在细胞质中混合^[8]。最后, 成熟的 NETs 通过膜孔和细胞裂解释放到细胞外基质中; 此机制包括活化的中性粒细胞形态发生变化, 活化的中性粒细胞趋于扁平化并失去其细胞核的小叶, 染色质去浓缩, 内、外膜核分离, 中性粒细胞死亡。②线粒体 DNA 释放的 NETosis, 这一机制发生迅速, 大多数中性粒细胞可在 15 min 内形成 NETs。中性粒细胞在 LPS 或补体 5 受体 (C5a) 刺激下释放 NETs。这一机制的发生同样依赖 ROS, 而且过程中释放的是线粒体 DNA 而不是核 DNA, 同时该机制不伴有中细粒细胞的死亡, 所以目前该机制还有待进一步探索。③细胞核仁 DNA 释放的 NETosis, 中性粒细胞在 5~60 min 内释放 NETs, 且不伴随中性粒细胞死亡, 也并不依赖于 ROS 和 Raf/MEK/ERK 途径。这种类型的 NETosis 是通过金黄色葡萄球菌或 TLR4 活化血小板等识别中性粒细胞膜上的 Toll 样受体 C3 蛋白来触发的, DNA 囊泡从核包膜中出芽, 穿过细胞质, 并与细胞膜结合, 从而将 NETs 及聚集在囊泡周围的胞质颗粒送出细胞而无需膜穿孔, 核膜仍完整, 所以中性粒细胞仍保留吞噬和趋化功能^[9]。

2 NETs 在痛风性疾病中的作用

早在 2013 年就被证实, MSU 晶体刺激中性粒细胞后可以产生 NETs, 且中性粒细胞 NETs 的形成参与了急性痛

风性关节炎到痛风石形成的一系列病理机制, 在痛风性疾病中具有双向作用; 一方面, MSU 沉积在关节组织中, 可启动炎症刺激中性粒细胞释放 NETs, 促进炎症因子的释放, 进一步增加炎症反应; 如果形成过多, 还可造成关节组织损伤; 另一方面, NETs 能捕获、包埋 MSU 晶体, 有利于机体炎症的消退。

2.1 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, 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; 而且 NETs 会增加患者的器官损伤, 甚至死亡; 在肿瘤患者中, NETs 可促进肿瘤转移。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^[10]。

2.2 NETs 在痛风性疾病中的作用 尿酸是人体内嘌呤核苷酸分解的最终产物, 当体温 37 °C 时, 血清中单钠尿酸盐的饱和溶解度为 404.5 $\mu\text{mol/L}$ (6.8 mg/dL), 当超过该溶解度时, 细胞外环境中即可析出 MSU 晶体^[11]。关节腔内形成的 MSU 晶体作为一种内源性致病因子会激活固有免疫系统, 进而发展为痛风性疾病^[12]。中性粒细胞摄取 MSU 晶体, 最初通过释放炎症介质做出相应反应, 包括 TNF- α 和白细胞介素 -6 (IL-6), 以及中性粒细胞诱导剂 (例如 IL-8) 等; 巨噬细胞摄取 MSU 晶体导致含有吡喃结构域 3 的 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体的激活、促炎因子 IL-1 β 、白细胞介素 -18 (IL-18) 的分泌及中性粒细胞的募集; 大量的中性粒细胞被诱导浸润至关节腔, 产生炎症反应, 导致关节出现急性疼痛、组织损伤性炎症^[13]。

CAUTION 等^[14]发现用 MSU 晶体注射小鼠踝关节后发生典型的痛风性疾病炎症反应, 从而证明 NETs 形成需要半胱氨酸蛋白酶 -11 (Caspase-11) 参与, 大量募集在关节腔中的中性粒细胞激活并且以 Caspase-11 依赖方式诱导 NETs 形成, 产生的 NETs 释放组蛋白、弹性蛋白酶、髓过氧化物酶、Toll 样受体 (TLR)、NLRP3 炎症小体等, 放大机体内的炎症反应。此外有研究还发现, NETs 释放各种损伤相关分子模式, 例如组蛋白或 DNA 激活的 TLR 或 NLRP3 炎症小体, 引起促炎因子的释放, 加剧了炎症自动扩增循环。组蛋白在细胞外空间释放时具有直接的细胞毒性作用, 因此, NETs 形成过程中释放的组蛋白可能构成糖化清蛋白 (GA), 其是炎症反应的重要触发因素^[15]。

IL-1 β 是一种内源性致热源, 不能单独刺激 NETs 的释放, 但是在痛风性疾病炎症反应中起到关键作用, 首先作为无活性前体合成, 被 NLRP3 炎症小体复合物中典型

激活的半胱氨酸蛋白酶-1 (Caspase-1) 切割成其生物活性形式, 成熟 IL-1 β 分泌至细胞外, 弹性蛋白酶将细胞中 IL-1 β 基因的转录产物 (pro-IL-1 β) 裂解为具有生物活性的 IL-1 β , 它将中性粒细胞募集到关节并增强由 MSU 晶体触发的 NETs 形成, 扩大炎症反应; 同时发现脱氧核糖核酸酶 I (DNase I) 能破坏染色质 DNA, 降解 NETs, NETs 富含肌动蛋白, 并且对血清和 DNase 降解具有抗性, 且关节滑膜液中 DNase I 活性较低, 导致的 NETs 降解受损, NETs 为痛风性疾病提供了自身抗原的来源, 过量的 NETs 和其释放的有害颗粒蛋白共同进一步增强了炎症反应^[16]。

2.3 NETs 在痛风性疾病炎症缓解中的作用 通常情况下, 痛风性疾病在未经治疗的情况下会在 2 周内自行缓解。既往一直认为这种急性炎症的自行缓解是通过诱导中性粒细胞凋亡及巨噬细胞的吞噬作用, 导致中性粒细胞释放和清除抗炎因子 [如转化生长因子 β 1 (TGF- β 1)], 阻断 NLRP3 炎症小体对 IL-1 β 前体的加工, 限制 IL-1 β 分泌进而发挥抗炎作用, 同时在 TGF- β 1 释放后, 其可抑制中性粒细胞氧化, 从而减少 NETs 的生成。此外, 巨噬细胞也可清除 MSU 晶体, 来抑制炎症反应^[17]。

然而, 中性粒细胞 NETs 的形成对痛风性疾病的炎症消散也有着积极的作用, 在炎症部位, 中性粒细胞大量聚集并摄取 MSU 晶体后, 大量炎症因子 (TNF- α 和 IL-6)、中性粒细胞趋化剂及激活剂 (IL-8、CCL3 及 CXCL10) 等细胞因子释放, 从而导致在炎症部位 MSU 晶体诱导的 NETs 大量聚集, 高浓度的 NETs 形成网状结构的聚集体称之为 NETs 多聚体 (aggNETs), 这些聚集体密集地包裹着尿酸单钠晶体及其他病原体, 可增强杀菌效力, 缓解炎症进程^[18]。此外, 在体外培养实验中得知, aggNETs 的大小是由中性粒细胞的密度和 MSU 晶体的量决定的; 随着 aggNETs 形成的增多, 而培养上清中的炎症细胞因子和趋化因子却明显降低, 证实了 aggNETs 可通过其结构中固有的丝氨酸蛋白酶捕获, 有效降解中性粒细胞衍生的炎症因子和趋化因子, 减少中性粒细胞聚集, 抑制晶体诱导的炎症, 中断炎症的级联放大效应; 同时, 这一机制也解释了痛风性疾病在炎症触发持续的情况下自行缓解的过程, 尽管 aggNETs 在炎症消退中发挥重要作用, 但对其形成的调节机制尚不明确^[19]。

2.4 NETs 在慢性炎症损伤 / 痛风石沉积中的作用 MSU 晶体析出后, 在炎症部位 NETosis 作为一种机体自我保护机制出现, 且 MSU 晶体不会被 NETs 结构中的抗炎物质清除, 也不受 C- 反应蛋白和补体的免疫调理, 因此能长时间存在, 且不断诱导炎症的级联放大效应, 造成慢性炎症状态, 不过在炎症部位中性粒细胞高密度条件下, aggNETs 能有效关闭 MSU 晶体诱发炎症的作用^[20]; 当

长期高尿酸血症时, aggNETs 与 MSU 晶体长期相互作用, MSU 晶体聚集并嵌入白色的 aggNETs 中, 周围环绕着结缔组织和炎症细胞, 如单核吞噬细胞、破骨细胞、肥大细胞, 甚至是 B 细胞和 T 细胞, 即形成痛风石。痛风石是慢性痛风性关节炎的特征性改变, 肉眼看上去外观为白色、白土粉样或糊状物质。痛风石可沉积在软骨、滑膜、肌腱、软组织肌等其他任何地方。痛风石沉积可引起关节不规则、非对称性肿大, 其表面皮肤可发生溃疡, 可引起形状怪异的畸形, 造成关节软骨下骨质破坏, 造成进行性残疾。痛风石结构上一般可分为三层: ①中间核心为 MSU 晶体; ②单核巨噬细胞和多核巨噬细胞、浆细胞、破骨细胞和 NETs 包绕在 MSU 晶体周围; ③外层是致密的纤维、血管等结缔组织及少量的 T、B 淋巴细胞浸润。痛风石中存在抗炎因子 (TGF- β) 和促炎因子 (IL-1), 会引起痛风性疾病的反复发作和自我缓解; 痛风石也可以将无法消除的 MSU 晶体与炎症介质隔离开, 以抑制炎症反应。由此可见, aggNETs 在形成痛风石的过程中是必不可少的, 并且可能对疾病演变产生影响, 而不仅仅对急性炎症发作的自发消退产生影响, 由于目前临床对痛风性疾病炎症发生发展机制未完全了解, 这有待于进一步的探索。

3 针对 NETosis 的治疗

当前痛风性疾病无法根治, 治疗方案不完善, 痛风性疾病急性发作严重影响患者的日常工作与生活, 且因其在疾病早期典型的发作后自发缓解, 长期用药会使患者依从性变差, 易造成疾病迁延反复, 所以研究新的有效的治疗方案至关重要。如前文所述, 痛风性疾病与 NETs 密切相关, NETs 介导了痛风性疾病炎症反应的发生发展, 抑制 NETs 的产生可能会成为治疗痛风性疾病的关键手段。PAD4 类抑制剂或将成为抑制 NETs 的主力军, 研究表明, PAD4、信使核糖核酸 (mRNA) 的水平降低, NETs 对中性粒细胞攻击的响应随之降低^[21]; 因此通过抑制 PAD4 的激活来抑制 MSU 晶体诱导的 NETs 的形成, 有望减少炎症因子及对关节的损害, 但是关于 PAD4 促进 NETs 形成的途径还未完全明确, PAD4 的作用机制还需深入研究。嘌呤类受体 P2Y 家族也可能通过刺激 ROS 的产生和促炎因子释放, 参与 NETs 的形成, PPADS (一般 P2Y 受体阻滞剂) 和 MRS2578 (一种 P2Y6 受体抑制剂) 可阻断由 MSU 晶体触发的 NETs 形成。此外, LIU 等^[22] 发现 GPR105 (一种与中性粒细胞活化和炎症相关的 P2Y14 受体) 基因在急性痛风性疾病发作患者的中性粒细胞中的 mRNA 水平明显高于无症状高尿酸血症患者和健康志愿者, 通过靶向 GPR105 可以促进中性粒细胞的 NETosis 和凋亡之间的切换, 从而减轻痛风性疾病的炎症和关节损伤。JATI 等^[23] 发

现,胡椒碱(PIP)抑制剂,是一种具有抗炎活性的植物化学物质,可以通过调节NLRP3炎症小体在痛风性疾病炎症反应中的作用,从而减轻炎症反应、抑制NETosis引起的痛风石形成、减少软骨侵蚀、抑制白细胞渗出,有望成为治疗痛风性疾病的潜在方式。Caspase-11是一类炎症性的Caspase蛋白,可介导NETs形成,急性痛风性疾病发作期间,Caspase-11可以作为一种可行性的治疗方式,但需要进一步的研究来测试其在慢性痛风性疾病中的作用。目前,抑制或清除NETs的不同化合物是否可能对免疫系统有其他不良影响,需要进行更多的研究和临床试验,从而减少对患者的损害。

4 小结和展望

中性粒细胞NETs作为一种新型的细胞死亡方式,在痛风性疾病中发挥必不可少的作用。在痛风性疾病中,MSU晶体介导中性粒细胞释放NETs,促进炎症因子分泌,增加炎症反应,促使中性粒细胞大量募集于关节及周围软组织中;而高浓度的中性粒细胞促使NETs聚集形成aggNETs,降解炎症介质,参与炎症的消退;aggNETs包裹MSU晶体形成痛风石,引起关节处的组织损伤。由此可见,NET在痛风性疾病中具有双向调节作用。因此在不损害患者免疫防御的情况下,有必要进一步探究使用NETs抑制剂对NETs进行诱导、抑制和降解的调控和平衡,找到NETs促炎抗炎作用的分界线。文章通过描述NETs形成机制及在痛风性疾病的作用,以期在痛风性疾病靶向治疗提供理论依据,旨在寻找一种靶向药物,平衡NETs抗炎与促炎时间点,为痛风性疾病的治疗提供了新思路。

参考文献

- [1] 方珈文,冯天元,周志衡,等. 1990—2019年中国痛风疾病负担趋势及未来十年预测研究[J]. 中国全科医学, 2024, 27(2): 245-252.
- [2] 彭英,彭兴甫,高强,等. 超声引导下踝关节神经阻滞术在痛风性关节炎中的临床应用[J]. 中国疼痛医学杂志, 2018, 24(6): 472-474.
- [3] 易虹,顾兵,陈五年,等. 中性粒细胞胞外诱捕网及其在痛风性疾病中的作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(10): 1167-1173.
- [4] 郑大勇,张天翼,林源希,等. 中性粒细胞胞外诱捕网形成的分子机制及其在脓毒症中病理作用的研究进展[J]. 医疗装备, 2021, 34(17): 188-192.
- [5] 黄俊敏,赵紫嫣,王才春. 中性粒细胞胞外诱捕网作用于哮喘的研究进展[J]. 海南医学, 2022, 33(10): 1324-1328.
- [6] 周琦,孙慧娟,刘树民. 中性粒细胞胞外诱捕网的形成及其在自身免疫性疾病中的作用[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(21): 5568-5575.
- [7] 李福兴,张自华,李雪梅,等. 中性粒细胞胞外诱捕网在炎症性疾病中的研究进展[J]. 东南国防医药, 2021, 23(4): 378-382.
- [8] 满达夫,李鸿斌,王勇. 中性粒细胞胞外诱捕网与痛风疾病关系研究进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2018, 22(9): 639-642.
- [9] 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.
- [10] 王鑫伟,杨爽. 中性粒细胞胞外诱捕网的作用机制及其在多种疾病中作用的研究进展[J]. 心血管康复医学杂志, 2018, 27(2): 217-221.
- [11] 中华医学会内分泌学分会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(1): 1-13.
- [12] 满达夫,侯云霞,李鸿斌. 尿酸对急性发作期痛风患者外周中性粒细胞胞外诱捕网形成的影响及其临床意义[J]. 山西医科大学学报, 2021, 52(3): 356-363.
- [13] 胡亚彬,杨青,张传玉,等. 中性粒细胞胞外诱捕网和氧化应激在痛风发病机制中的作用[J]. 国际免疫学杂志, 2018, 41(6): 690-694.
- [14] CAUTION K, YOUNG N, ROBLEDO-AVILA F, et al. Caspase-11 mediates neutrophil chemotaxis and extracellular trap formation during acute gouty arthritis through alteration of cofilin phosphorylation[J]. Front Immunol, 2019, 15(10): 2519.
- [15] 张玉蓉,徐连洁,卞瑶,等. 中性粒细胞胞外诱捕网在自身免疫性疾病中的作用[J]. 江苏医药, 2022, 48(8): 845-850, 854.
- [16] 陈丁鹏,李华南,甘斌,等. 痛风炎症发作与消散调控机制研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(10): 1891-1896.
- [17] 陈五年,顾兵,李华南,等. 痛风性炎症自发性缓解的分子机制概述[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(10): 1353-1356.
- [18] 王雪霖,曹秀梅,闫建设. 中性粒细胞胞外诱捕网在痛风性关节炎中的作用:一枚硬币的两面[J]. 自然杂志, 2021, 43(2): 135-140.
- [19] 田晓玲,陈莉,刘满华,等. 痛风性关节炎患者NETs表达水平与骨破坏、炎症因子的相关性分析[J]. 广州医科大学学报, 2021, 49(4): 67-70.
- [20] 朱海琼,张剑勇,贾二涛. 聚集NETs与巨噬细胞自噬在痛风炎症缓解中的机制[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(9): 2273-2278.
- [21] 何金盼,崔键,戴庆. PAD4依赖的中性粒细胞胞外诱捕网加重包虫囊液所致过敏性休克[J]. 山西医科大学学报, 2023, 54(10): 1389-1396.
- [22] LIU C X, ZHOU M Z, JIANG W J, et al. GPR105-targeted therapy promotes gout resolution as a switch between NETosis and apoptosis of neutrophils[J]. Front Immunol, 2022, 30(13): 1235.
- [23] JATI G A K, ASSIHHAH N, WATI A A, et al. Immunosuppression by piperine as a regulator of the NLRP3 inflammasome through MAPK/NF- κ B in monosodium urate-induced rat gouty arthritis[J]. Vet World, 2022, 15(2): 288-298.