

· 综述 ·

中性粒细胞胞外诱捕网在系统性红斑狼疮相关间质性肺病中的作用

孙宇石^{1,2}, 杨森¹, 林慧庆^{1*}

(¹ 武汉大学人民医院胸外科, 武汉 430060; ² 武汉大学第一临床学院, 武汉 430060)

【摘要】 中性粒细胞参与病原体清除与早期炎症反应,是免疫系统的重要组成部分。但近年来越来越多的研究表明,中性粒细胞通过形成中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)介导炎症反应并促进纤维化的形成,在自身免疫性疾病和间质性肺病(ILD)的发病机制中的作用逐渐受到重视。本文首先介绍 NETs 的结构、功能和形成过程,并结合 NETs 在其他自身免疫病中的作用,总结 NETs 参与系统性红斑狼疮(SLE)相关ILD针对NETs的发病机制,最后提出了自身免疫性疾病相关ILD针对NETs的潜在治疗靶点。

【关键词】 中性粒细胞胞外诱捕网; 系统性红斑狼疮; 间质性肺疾病

【中图分类号】 R563.1⁺3 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.09.152

Role of neutrophil extracellular traps in systemic lupus erythematosus-associated interstitial lung disease

SUN Yu-Shi^{1,2}, YANG Sen¹, LIN Hui-Qing^{1*}

(¹Department of Thoracic Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China; ²First Clinical College of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

【Abstract】 Neutrophils, involved in pathogen clearance and early inflammatory responses, are an important part of the immune system. However, in recent years, more and more studies have shown that neutrophils mediate inflammatory responses and promote fibrosis by forming neutrophil extracellular traps (NETs), and their role in the pathogenesis of autoimmune diseases and pulmonary interstitial fibrosis has been attracting attention. The review first introduces the structures, functions, and formation of NETs, then summarizes their role in systemic lupus erythematosus-associated interstitial lung disease (SLE-ILD) in reference to the pathogenesis of other autoimmune diseases, and finally proposes prospective therapeutic targets of NETs in autoimmune disease-related ILD.

【Key words】 extracellular traps; systemic lupus erythematosus; interstitial lung disease

This work was supported by the General Project of National Natural Science Foundation of China (82170106), China Organ Transplantation Development Foundation (2020HX0011) and the Fundamental Research Funds for the Central Universities(2042021kf1038).

Corresponding author: LIN Hui-Qing, E-mail: huiqing.lin@whu.edu.cn

间质性肺病(interstitial lung disease,ILD)是许多自身免疫病的常见并发症,虽然系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus,SLE)患者并发ILD的发病率较低(1%~15%),但ILD严重影响了患者的生活质量,增加了死亡风险^[1]。SLE病程超过10年、50岁后发病、反复发作的急性狼疮肺炎病史^[2]、雷诺现象、抗核糖核蛋白(ribonucleoprotein,RNP)抗体、硬化症和甲襞毛细血管镜检查异常的患者更易患SLE-ILD^[3]。

白细胞介素-8(interleukin-8,IL-8)浓度增高可作为活动性SLE和SLE-ILD的有效生物标志物^[4],

且IL-8水平与肺纤维化的严重程度相关^[5]。作为中性粒细胞的强效趋化剂与激活剂,IL-8与肺纤维化的相关性提示了中性粒细胞与肺纤维化的相关性。

中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps,NETs)是中性粒细胞在体外特定刺激下形成的一种纤维网状结构^[6],其主要成分为DNA和组蛋白,除了具有杀灭病原微生物的作用外,还可能参与自身免疫反应。在SLE患者多部位组织活检中发现NETs存在^[7,8],因此NETs在结缔组织病及ILD中的作用逐渐被重视。

收稿日期: 2021-10-10; 接受日期: 2021-12-30

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82170106); 中国器官移植发展基金(2020HX0011); 中央高校基本科研业务费专项资金(2042021kf1038)

通信作者: 林慧庆, E-mail: huiqing.lin@whu.edu.cn

1 NETs 的基本介绍

Brinkmann 等^[6]在体外利用佛波酯(phorbol myristate acetate, PMA)、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)或 IL-8 刺激被分离出的中性粒细胞,可形成一种胞外纤维网状结构,即 NETs。DNA 是 NETs 的主要成分^[6],肽基精氨酸脱亚胺酶 4(peptidylarginine deiminase 4, PAD4)、中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)、瓜氨酸组蛋白(citrullinated histone H3, citH3)、内源性抗菌肽 LL-37^[9]、胞质蛋白^[10]、白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)等也参与了 NETs 的构成。NETs 形成的过程称为中性粒细胞胞外诱捕网形成或凋零(NETosis)。目前普遍认为 NETosis 是细胞的一种死亡途径。根据刺激物的不同和过程的差异,目前认为 NETosis 有 3 种形式。

1.1 自杀式 NETosis

在 PMA、自身抗体或胆固醇结晶的刺激下,还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶被蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)/Raf/丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase kinase, MEK)/细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)通路激活并产生活性氧(reactive oxygen species, ROS),并在辅因子 Ca^{2+} 的辅助下激活 PAD4,导致染色体解聚^[10]。同时 NE 和 MPO 转移到细胞核中破坏核膜,释放染色质到胞质中并被颗粒蛋白和细胞质蛋白修饰。最后,NETs 通过破坏的质膜释放,中性粒细胞死亡^[11]。此途径中 ROS 的产生对于激活 PAD4 至关重要,所以被称为 NOX 依赖性途径^[12]。

1.2 活性 NETosis

该方式由补体受体(complement receptor 3, CR3)或 Toll 样受体 2(Toll-like receptors 2, TLR2)诱导,也可直接通过 Toll 样受体 4(toll-like receptors 4, TLR4)或间接通过由 TLR4 激活的血小板诱导。PAD4 以不依赖 ROS 的途径被激活,并诱导染色质解聚,同时 NE 破坏核膜。与自杀式不同的是,染色质通过囊泡排出,质膜保持完整,中性粒细胞仍具有生物活性^[11]。

1.3 伴线粒体 DNA 释放的活性 NETosis

在粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子和 LPS 或补体因子 5a 刺激中性粒细胞的情况下,线粒体 DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)以依赖 ROS 的方式被

释放到细胞外^[13],该过程不影响中性粒细胞的功能和寿命^[14],是先天免疫的重要组成部分,但具体的分子机制还需要进一步研究。

急性创伤和后续手术患者中性粒细胞中检测出 NETs 生成,经实时荧光定量聚合酶链式反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qPCR)证实由 mtDNA 组成,并且含有大量超氧化物^[15]。在肺移植后原发性移植植物功能障碍和化学诱导肺损伤过程中也存在 mtDNA 释放增加。mtDNA 是细胞损伤标志物和炎症反应诱导剂,通过 Toll 样受体 9(Toll-like receptors 9, TLR9)促进了自杀式 NETosis 的形成,导致严重的组织损伤^[16,17]。

NETs 是具有生物活性的纤维网状结构,依赖其生物及物理性质在抵抗病原微生物方面发挥了提高抗菌物质浓度、减少毒力因子和杀灭细菌、作为物理屏障限制细菌传播和减少蛋白酶等物质对于临近组织损伤的作用。但是,NETs 是一把双刃剑,组蛋白复合物的释放可能会导致自身免疫病^[6]。

2 NETs 在 SLE-ILD 发病机制中的作用

2.1 NETs 与 SLE 的关系

在 SLE 患者血清中普遍存在的核糖核蛋白免疫复合物(ribonucleoprotein immune complexes, RNP-IC)介导的 NETosis 在 SLE 发病机制中有重要作用。由于 SLE 样本中 ROS 产生受损^[18],所以氧化的 mtDNA 依赖线粒体 ROS 被释放至细胞外^[19]。SLE 患者中存在独特的低密度粒细胞(low-density granulocytes, LDG),具有更强的自发性 NETosis 能力^[20],导致更多 mtDNA、LL-37 和 IL-17 的暴露^[21],进一步增加了 NETosis 的发生率。胞外的 mtDNA 通过环鸟苷酸-腺苷酸合酶(cyclin GMP-AMP synthase, cGAS)-干扰素基因刺激蛋白(stimulator of interferon genes, STING)途径刺激浆细胞样树突状细胞中 I 型干扰素(interferon, IFN)的信号转导^[22],导致靶细胞释放的炎症细胞因子显著增加。

NETs 的主要成分为 DNA,可被脱氧核糖核酸酶(deoxyribonuclease, DNase)降解。DNaseI 抑制剂的存在,或抗体与 NETs 结合从而阻止 DNaseI 进入 NETs 都可能导致 NETs 降解被抑制。NETs 的清除受损导致 NETs-IgG 免疫复合物形成,自身抗体产生增多。NETs 清除异常可能参与了狼疮肾炎的形成^[23]。

2.2 NETs 与肺纤维化的关系

在博来霉素(bleomycin, BLM)诱导的肺纤维化模型中检测到支气管肺泡灌洗液中性粒细胞数量升高,且肺组织免疫荧光染色可观察到 NETs 的出现,

表明中性粒细胞的迁移和 NETs 的形成参与了肺纤维化进程^[24]。

使用 PAD 抑制剂可抑制 NETosis、减轻肺纤维化程度;PAD 基因敲除小鼠的炎症基因(*IL-6*、*IFN-γ*、*TNFα*)表达、纤维化基因(*CTGF*、*FGF2*、*Eln*、*Fln*、*Col1a1*、*TGF-β1*、*α-SMA*)表达及肺纤维化程度均降低^[24]。因此可以推断 NETs 需依赖 PAD4 实现促纤维化和促炎作用。DNase 处理的中性粒细胞产生解整合素金属蛋白酶 1(recombinant A disintegrin and metalloprotease 1, ADAM1)、α-平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin, α-SMA)、结缔组织生长因子 2(connective tissue growth factor, CCN2)明显降低,分泌胶原蛋白的肌成纤维细胞^[25]分化减少。

转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)/Smad2/3 通路是 TGF-β 参与纤维化的经典通路^[26],且是抗纤维化药物吡非尼酮的作用靶点^[27]。PAD4 基因敲除小鼠经 BLM 刺激后 TGF-β1 表达下调^[24],但阻断 TGF-β1 对 NETs 诱导的 α-SMA 表达无影响^[7]。因此至少存在另一条通路与 TGF-β1 通路并列位于 NETs 的下游,共同参与肺纤维化的形成过程。

2.3 NETs 与 SLE-ILD 的关系

IL-8 是中性粒细胞的强趋化剂和激活剂^[5],与 CXC 趋化因子受体 1/2(CXC chemokine receptor1/2, CXCR1/2)结合可促进炎症反应、血管生成、有丝分裂和增殖^[28]。IL-8 可作为活动性 SLE 和 SLE-ILD 的有效生物标志物^[4],且 IL-8 的水平与肺纤维化的严重程度相关^[5]。IL-8 是沙度利胺改善肺间质纤维化的作用靶点^[29]。另外,IL-8/CXCR2 轴诱导 NETs 生成,通过不同的下游通路参与了动脉粥样硬化^[28]、乳腺癌、慢性淋巴性白血病^[30]等疾病的进程。

皮炎炎(dermatomyositis, DM)/多发性肌炎(polymyositis, PM)患者存在 LL37 和血浆游离 DNA 依赖性的 NETs 增多^[31]。NETs 通过 TLR9/微小核糖核酸 7(microRNA7, miR7)/Smad2 信号通路,参与人肺成纤维细胞的增殖及其向肌成纤维细胞的分化,促进了肺纤维化形成^[32]。另外,DM/PM-ILD 的患者血清 DNase1 活性显著降低。NETs 下游通路的过度激活和清除异常共同导致了多发性肌炎相关间质性肺病(polymyositis-ILD, PM-ILD)的形成。

在非特异性间质性肺炎(nonspecific interstitial pneumonia, NSIP)患者的肺组织活检中,α-SMA 阳性的成纤维细胞附近发现了 NETs^[7]。由于各种自身免疫病的机制联系密切,且 SLE-ILD 与 PM-ILD 的病理类型都是 NSIP,所以 NETs 的清除异常很可能也是 SLE-ILD 的机制。

在活动性 SLE 炎症微环境条件下,缺氧诱导因子-1α(hypoxia inducible factor-1α, HIF-1α)和内皮素-1(endothelin-1, ET-1)诱导中性粒细胞表达应激反应蛋白(regulated in development and DNA damage responses 1, REDD1),通过 REDD1/自噬/NETs/组织因子(tissue factor, TF)/凝血酶轴参与了 SLE 的终末器官损伤,NETs 中的成分白细胞介素-17A(interleukin-17A, IL-17A)参与了纤维化进程^[8]。HIF-1α 和 ET-1 诱导的 REDD1/自噬/NETs 轴可能为 SLE-ILD 的上游通路,增加 NETs 生成;与 PM-ILD 相似,SLE-ILD 中很可能也存在 DNase 活性降低从而使 NETs 清除受阻。积累的 NETs 通过 TF/凝血酶轴和 IL-17A 参与组织炎症和纤维化,导致 SLE 终末器官损伤。

在 SLE 背景下 RNP-IC 诱导 NETs 和 mtDNA 释放^[12],一方面导致中性粒细胞线粒体功能障碍,线粒体来源的 ROS 增多,激活 TGF-β 参与 ILD 形成;另一方面 mtDNA 释放至胞外,通过 cGAS-STING 途径增加干扰素 α(interferon-α, IFN-α)分泌,加重了 SLE 的组织损伤^[33,34]。

3 NETs 相关治疗

3.1 重组人 DNase

重组人 DNase 已被批准用于少数肺部疾病的治疗,但需考虑长期使用的副作用^[35]。免疫吸附治疗^[23]、替代性核酸酶和糖皮质激素对于改善 DNase1 活性有一定的效果^[31]。

3.2 ROS 清除抑制剂

在动物实验中已证实 ROS 清除剂可抑制线粒体 ROS,降低 SLE 程度和 I 型 IFN 反应^[12, 19],并改善肺纤维化。

3.3 阻断 ET-1、HIF-1α/REDD1/自噬/NETs 通路的药物

ET-1 受体拮抗剂(如波生坦)和 HIF-1α 抑制剂(如 L-抗坏血酸),自噬抑制剂(如羟氯喹),针对 IL-17A(如苏金单抗)和 TF/凝血酶轴(如凝血酶抑制剂)的药物是针对该通路各靶点的潜在有效药物^[8]。

3.4 PAD4 抑制剂

PAD4 抑制剂可显著下调 I 型 IFN 调节基因的表达^[36],但同时可能导致 SLE 模型中还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸氧化酶(nicotinamide adenine dinucleotide oxidase, NOX)来源的 ROS 减少^[18,19],有加重疾病的风险。

4 总 结

NETs 在 SLE-ILD 的发病机制中发挥了重要的作用。SLE 炎症微环境中的 ET-1、HIF-1 α /REDD1/自噬轴和 RNP-IC 分别促进了 NETs 的释放,同时 DNase1 的活性降低使 NETs 无法有效清除,导致 mtDNA 的胞外积累、ROS 产生、TGF- β 1 激活,并依赖 cGAS/STING/IFN- α 途径和 TF/凝血酶途径参与组织炎症,依赖 IL-17A 和其他可能机制参与纤维化。因此进一步探索 NETs 相关通路与 SLE-ILD 的关系至关重要,未来需要更多临床前及临床研究加以论证。

【参考文献】

- [1] Mittoo S, Fell CD. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2014, 35(2): 249–254. DOI: 10.1055/s-0034-1371537.
- [2] Lopez Velazquez M, Highland KB. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome[J]. Curr Opin Rheumatol, 2018, 30(5): 449–464. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000531.
- [3] Hannah JR, D' Cruz DP. Pulmonary complications of systemic lupus erythematosus[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2019, 40(2): 227–234. DOI: 10.1055/s-0039-1685537.
- [4] Nielepkowicz-Goździńska A, Fendler W, Robak E, *et al.* The role of CXC chemokines in pulmonary fibrosis of systemic lupus erythematosus patients[J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2015, 63(6): 465–473. DOI: 10.1007/s00005-015-0356-8.
- [5] Fujimori Y, Kataoka M, Tada S, *et al.* The role of interleukin-8 in interstitial pneumonia[J]. Respiriology, 2003, 8(1): 33–40. DOI: 10.1046/j.1440-1843.2003.00420.x.
- [6] Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, *et al.* Neutrophil extracellular traps kill bacteria[J]. Science, 2004, 303(5663): 1532–1535. DOI: 10.1126/science.1092385.
- [7] Chrysanthopoulou A, Mitroulis I, Apostolidou E, *et al.* Neutrophil extracellular traps promote differentiation and function of fibroblasts[J]. J Pathol, 2014, 233(3): 294–307. DOI: 10.1002/path.4359.
- [8] Frangou E, Chrysanthopoulou A, Mitsios A, *et al.* REDD1/autophagy pathway promotes thromboinflammation and fibrosis in human systemic lupus erythematosus (SLE) through NETs decorated with tissue factor (TF) and interleukin-17A (IL-17A)[J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(2): 238–248. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213181.
- [9] Mutua V, Gershwin LJ. A review of neutrophil extracellular traps (NETs) in disease: potential anti-NETs therapeutics[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2021, 61(2): 194–211. DOI: 10.1007/s12016-020-08804-7.
- [10] Thiam HR, Wong SL, Wagner DD, *et al.* Cellular mechanisms of NETosis[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2020, 36: 191–218. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-020520-111016.
- [11] Jorch SK, Kubes P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease[J]. Nat Med, 2017, 23(3): 279–287. DOI: 10.1038/nm.4294.
- [12] Lood C, Blanco LP, Purmalek MM, *et al.* Neutrophil extracellular traps enriched in oxidized mitochondrial DNA are interferogenic and contribute to lupus-like disease[J]. Nat Med, 2016, 22(2): 146–153. DOI: 10.1038/nm.4027.
- [13] Delgado-Rizo V, Martínez-Guzmán MA, Iniguez-Gutierrez L, *et al.* Neutrophil extracellular traps and its implications in inflammation: an overview[J]. Front Immunol, 2017, 8: 81. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00081.
- [14] Yousefi S, Mihalache C, Kozłowski E, *et al.* Viable neutrophils release mitochondrial DNA to form neutrophil extracellular traps[J]. Cell Death Differ, 2009, 16(11): 1438–1444. DOI: 10.1038/cdd.2009.96.
- [15] McIlroy DJ, Jamicki AG, Au GG, *et al.* Mitochondrial DNA neutrophil extracellular traps are formed after trauma and subsequent surgery[J]. J Crit Care, 2014, 29(6): 1133.e1–e5. DOI: 10.1016/j.jcrc.2014.07.013.
- [16] Liu L, Mao Y, Xu B, *et al.* Induction of neutrophil extracellular traps during tissue injury: involvement of STING and Toll-like receptor 9 pathways[J]. Cell Prolif, 2019, 52(3): e12579. DOI: 10.1111/cpr.12579.
- [17] Mallavia B, Liu F, Lefrançois E, *et al.* Mitochondrial DNA stimulates TLR9-dependent neutrophil extracellular trap formation in primary graft dysfunction[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2020, 62(3): 364–372. DOI: 10.1165/ajrmb.2019-01400C.
- [18] Bengtsson AA, Pettersson Å, Wichert S, *et al.* Low production of reactive oxygen species in granulocytes is associated with organ damage in systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Res Ther, 2014, 16(3): R120. DOI: 10.1186/ar4575.
- [19] Wirestam L, Arve S, Linge P, *et al.* Neutrophils—important communicators in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome[J]. Front Immunol, 2019, 10: 2734. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02734.
- [20] Villanueva E, Yalavarthi S, Berthier CC, *et al.* Netting neutrophils induce endothelial damage, infiltrate tissues, and expose immunostimulatory molecules in systemic lupus erythematosus[J]. J Immunol, 2011, 187(1): 538–552. DOI: 10.4049/jimmunol.1100450.
- [21] Kaplan MJ. Neutrophils in the pathogenesis and manifestations of SLE[J]. Nat Rev Rheumatol, 2011, 7(12): 691–699. DOI: 10.1038/nrrheum.2011.132.
- [22] Mistry P, Nakabo S, O'Neil L, *et al.* Transcriptomic, epigenetic, and functional analyses implicate neutrophil diversity in the patho-

- genesis of systemic lupus erythematosus[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116(50): 25222–25228. DOI: 10.1073/pnas.1908576116.
- [23] Hakkim A, F rnrohr BG, Amann K, *et al.* Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(21): 9813–9818. DOI: 10.1073/pnas.0909927107.
- [24] 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. DOI: 10.1165/ajrcmb.2019-0433OC.
- [25] Spagnolo P, Distler O, Ryerson CJ, *et al.* Mechanisms of progressive fibrosis in connective tissue disease (CTD)-associated interstitial lung diseases (ILDs)[J]. Ann Rheum Dis, 2021, 80(2): 143–150. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217230.
- [26] Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF- : the master regulator of fibrosis[J]. Nat Rev Nephrol, 2016, 12(6): 325–338. DOI: 10.1038/nrneph.2016.48.
- [27] Lyv Q, Wang J, Xu C, *et al.* Pirfenidone alleviates pulmonary fibrosis *in vitro* and *in vivo* through regulating Wnt/GSK-3 / -catenin and TGF- 1/Smad2/3 signaling pathways [J]. Mol Med, 2020, 26(1): 49. DOI: 10.1186/s10020-020-00173-3.
- [28] An ZJ, Li JW, Yu JB, *et al.* Neutrophil extracellular traps induced by IL-8 aggravate atherosclerosis *via* activation of NF- B signaling in macrophages[J]. Cell Cycle, 2019, 18(21): 2928–2938. DOI: 10.1080/15384101.2019.1662678.
- [29] Ye Q, Chen B, Tong Z, *et al.* Thalidomide reduces IL-18, IL-8 and TNF-  release from alveolar macrophages in interstitial lung disease[J]. Eur Respir J, 2006, 28(4): 824–831. DOI: 10.1183/09031936.06.00131505.
- [30] Wang H, Zhang Y, Wang Q, *et al.* The regulatory mechanism of neutrophil extracellular traps in cancer biological behavior[J]. Cell Biosci, 2021, 11(1): 193. DOI: 10.1186/s13578-021-00708-z.
- [31] 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. DOI: 10.1111/cei.12319.
- [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. DOI: 10.1111/jcmm.14858.
- [33] Gazdhar A, Lebrecht D, Roth M, *et al.* Time-dependent and somatically acquired mitochondrial DNA mutagenesis and respiratory chain dysfunction in a scleroderma model of lung fibrosis[J]. Sci Rep, 2014, 4: 5336. DOI: 10.1038/srep05336.
- [34] Jaeger VK, Lebrecht D, Nicholson AG, *et al.* Mitochondrial DNA mutations and respiratory chain dysfunction in idiopathic and connective tissue disease-related lung fibrosis[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 5500. DOI: 10.1038/s41598-019-41933-4.
- [35] Porto BN, Stein RT. Neutrophil extracellular traps in pulmonary diseases; too much of a good thing? [J]. Front Immunol, 2016, 7: 311. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00311.
- [36] Knight JS, Subramanian V, O’Dell AA, *et al.* Peptidylarginine deiminase inhibition disrupts NET formation and protects against kidney, skin and vascular disease in lupus-prone MRL/lpr mice[J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(12): 2199–2206. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205365.

(编辑: 郑真真)