

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2020.07.0792

· 综述 ·

中性粒细胞细胞外陷阱在中枢神经系统损伤中的作用

朱一白, 张丹枫, 朱开鑫, 张叶磊, 侯立军*

海军军医大学(第二军医大学)长征医院神经外科, 上海 200003

[摘要] 中性粒细胞是人体含量最高的免疫细胞, 可通过趋化、吞噬及直接杀菌等方式杀灭病原体。近年来, 中性粒细胞细胞外陷阱(NET)这一新的中性粒细胞抗菌方式被发现, 其不仅能够通过释放核酸物质及颗粒蛋白形成网状结构捕获杀灭病原体, 还与人体多个病理生理过程相关, 如肿瘤细胞迁移、炎症、缺血/再灌注损伤、自身免疫等。中枢神经系统曾被认为是免疫特权部位, 而研究发现在受到外伤、炎症、脑血管病变等中枢神经系统损伤过程中, 脑微血管和脑实质内有大量NET形成, 这可能加重了脑血管和脑实质损害。本文就中性粒细胞及NET在中枢神经系统损伤发生、发展中的作用进行综述。

[关键词] 中性粒细胞; 中性粒细胞细胞外陷阱; 中枢神经系统损伤; 炎症; 自身免疫疾病

[中图分类号] R 741.02 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2020)07-0792-06

Neutrophil extracellular traps in central nervous system injury: recent progress

ZHU Yi-bai, ZHANG Dan-feng, ZHU Kai-xin, ZHANG Ye-lei, HOU Li-jun*

Department of Neurosurgery, Changzheng Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China

[Abstract] Neutrophils are the most abundant immune cells in human, and they can kill pathogens by chemotaxis, phagocytosis and direct sterilization. In recent years, neutrophil extracellular trap (NET), a new antibacterial way of neutrophils, has been found. NETs not only capture and kill pathogens by releasing the net-like structure formed by nucleic acid and granular proteins, but also participate in a number of human pathophysiological processes, such as tumor cell metastasis, inflammation, ischemia reperfusion injury, autoimmunity, etc. The central nervous system has once been regarded as a privileged part of the immune system. However, recent studies have found that in central nervous system injury such as trauma, inflammation and cerebrovascular diseases, there are large numbers of NETs formed in brain microvessels and parenchyma, which may aggravate the cerebrovascular and brain parenchyma damage. This article reviews the role of neutrophils and NETs in the development and progression of central nervous system injury.

[Key words] neutrophils; neutrophil extracellular traps; central nervous system injury; inflammation; autoimmune diseases

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2020, 41(7): 792-797]

中性粒细胞是人体免疫系统含量最丰富的白细胞, 当机体受到细菌、真菌、病毒等病原微生物攻击时, 中性粒细胞能通过激活、趋化、浸润、吞噬及脱颗粒等多种方式杀死并清除病原体、损伤组织, 同时还能分泌抗菌肽、活性氧(reactive oxygen species, ROS)和促炎介质等调节机体的炎症反应^[1]。研究发现, 积聚的中性粒细胞还可以释放由中性粒细胞向细胞外投射的去核染色质和颗粒状物质组成的细胞外网状结构来诱捕和固定病原

体, 从而防止感染扩散。2004年Brinkmann等^[2]首次报道了这一机制, 并称之为中性粒细胞细胞外陷阱(neutrophil extracellular trap, NET)。

NET的形成过程被称为NETosis, 在功能上有别于细胞凋亡和坏死, 但目前NET的具体特性和致病机制尚不完全明确。研究表明NET的形成和清除涉及系统性红斑狼疮和狼疮性肾病等多种全身性疾病和自身免疫性疾病的生理、病理机制^[3], 中性粒细胞及NET也在动脉粥样硬化、静脉血栓

[收稿日期] 2019-12-29 **[接受日期]** 2020-06-22

[基金项目] 国家自然科学基金(81671206)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81671206).

[作者简介] 朱一白, 硕士生。E-mail: zybneuro@sina.com

*通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-81885671, E-mail: ljhou@smmu.edu.cn

形成、肺损伤和肿瘤转移中发挥了重要作用^[4]。但有关中性粒细胞及NET在中枢神经系统(central nervous system, CNS)损伤中作用及机制的研究相对较少。本文总结了中性粒细胞及NET在CNS损伤中的作用。

1 中性粒细胞在CNS损伤中的作用

中性粒细胞在CNS损伤中的作用机制尚不完全清楚。有研究表明,在缺血性脑卒中、脑出血、脑外伤、脊髓损伤等不同的CNS损伤性疾病中均可发现受损脑组织早期存在中性粒细胞浸润,并产生促炎因子、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)、一氧化氮、ROS等细胞毒性分子,从而加速脑损伤。

大脑是一个享有免疫特权的器官。当抗原进入CNS实质时,无论它们来自细菌还是病毒,都会逃避机体的免疫识别,不易被免疫细胞所触及,也不会引发经典的特异性或非特异性免疫反应。在CNS病理状态下,大量中性粒细胞聚集在神经血管单元(neurovascular unit, NVU)和蛛网膜下隙(subarachnoid space, SAS),而这些部位通过神经胶质限制物与CNS实质相互隔离。中性粒细胞在NVU和SAS中蓄积可能影响CNS脑脊液循环,从而导致组织损伤性水肿和再灌注损伤^[5]。

1.1 中性粒细胞与血脑屏障破坏 中性粒细胞进入CNS受到血脑屏障的限制。血脑屏障由脑毛细血管壁与神经胶质细胞形成的血浆与脑细胞之间的屏障和由脉络丛形成的血浆和脑脊液之间的屏障构成,它是一种高度特化的内皮细胞膜,调节必需营养物质和免疫细胞进入CNS,并促进潜在的神经毒性分子从脑中清除。血脑屏障与血管细胞(周细胞和血管平滑肌细胞)、神经胶质细胞和神经元一起构成NVU^[6]。通常在炎症情况下,蓄积在NVU和SAS中的中性粒细胞可以通过微血管或SAS静脉进行迁移。激活的免疫细胞也可以穿过内皮基底膜,但需要额外的信号打破胶质界膜,才能使其浸润到CNS实质。

血脑屏障通透性增加与中性粒细胞早期流入CNS有关。研究表明,中性粒细胞耗竭有助于维持血脑屏障的完整性,提示中性粒细胞在血脑屏障的破坏中发挥作用。中性粒细胞可以通过增强神经胶质限制的通透性,促进免疫细胞从血管周围空间进

入脑实质。中性粒细胞还可以产生ROS破坏血脑屏障内皮细胞的连接蛋白,导致其通透性增加^[5]。其他机制如大脑内皮细胞黏附分子的表达及各种细胞因子、趋化因子和补体等炎性介质的释放也助于血脑屏障通透性增加和免疫细胞的浸润、黏附和迁移。

1.2 中性粒细胞与中枢性炎症反应 神经炎症的关键标志是血脑屏障的破坏和免疫细胞向大脑的迁移。中枢性炎症反应发生时,中性粒细胞附着在大脑血管管腔内导致血管狭窄、血管内皮损伤、基底膜增厚、局部血栓形成、血管痉挛从而损害血管的调节能力。在由小胶质细胞介导的中枢性炎症反应中,中性粒细胞能够协助小胶质细胞活化,促进其分泌促炎因子、趋化因子、补充肽等增强中枢性炎症反应^[7],释放细胞毒性因子如IL-1 β 、TNF- α 和氧自由基等,最终导致神经退行性变和神经元损伤。中性粒细胞参与的全身性炎症反应可以导致CNS炎性激活,而中枢性炎症反应也可能通过释放危险信号和其他炎性介质影响周围神经系统^[8]。

2 NET在CNS损伤中的作用

CNS损伤的病因众多,文献报道了NET的形成可能与CNS疾病的发生及病理机制有关。例如,在缺血性脑卒中患者和脑血栓形成动物模型中存在NET标志物瓜氨酸组蛋白H3(citrullinated histone H3, CitH3)表达,阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)小鼠模型中存在中枢性NET形成,多发性硬化(multiple sclerosis, MS)患者血清髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)-DNA复合物水平显著升高^[7,9-10]。

2.1 NET与缺血性脑损伤 包括缺血性脑卒中在内的急性脑损伤会引发CNS局部炎症。动物实验研究证明,实验性缺血发作数小时内大脑缺血区域有中性粒细胞浸润^[11]。中性粒细胞被由缺血/再灌注引起的无菌炎症释放的一种损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)诱导,这些细胞在中枢炎性组织中进一步活化与其释放的以细胞外蛋白酶修饰的脱凝DNA有关。Perez-De-Puig等^[12]研究证实缺血24h后缺血脑组织中存在CitH3。CitH3呈阳性染色的中性粒细胞典型特征是释放NET(去核染色质)。在毛细血

管内腔、血管周围空间、血管附近的脑实质及周细胞中发现了具有上述特征性表型改变的中性粒细胞,这表明NET可能会导致血脑屏障损害。对脑卒中死亡患者脑组织进一步检查显示,在血管周间隙中性粒细胞中存在MPO和中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)共定位^[13]。

在缺血性脑损伤中,大脑微血管内皮细胞被激活并释放凝血因子和炎症因子TNF- α 、IL-1 β ,加强中性粒细胞附着并促进血管内NET形成。血管内NET形成又能进一步激活脑毛细血管内皮细胞,使其释放更多的凝血因子并诱导IL-1 β 、IL-8释放,可能反过来加强血管内NETosis。

激活的血小板也可以触发NET的产生。体外研究表明,在中性粒细胞中加入二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)、胶原蛋白、凝血酶、白三烯B4(leukotriene B4, LTB4)或花生四烯酸等激动剂刺激血小板可导致NET形成^[14]。血管内NET可能是由活化的血小板通过Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)或淋巴细胞功能相关抗原1(lymphocyte function-associated antigen-1, LFA-1)整合素与中性粒细胞相互作用而诱导产生的。在CNS中,活化的血小板与血管内黏附的中性粒细胞相互作用,可促进脑血管内NET释放。血小板被激活后能够将高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)呈递给中性粒细胞,促使其产生NET^[15]。HMGB1是凋亡过程中释放的一种DAMP,能够参与白细胞的募集和局部激活,并且其在血小板激活后可从细胞质迁移到表面,与中性粒细胞表面的受体如晚期糖基化终产物受体(receptor of advanced glycation end products, RAGE)相互作用^[16],激活中性粒细胞,诱导促炎细胞因子产生,上调内皮细胞血管细胞黏附分子1(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)和选择素的表达,增强CNS炎症反应^[17]。HMGB1还能通过与TLR4相互作用进一步增强NET形成,使其在无细菌炎症过程中造成组织损伤。

血管内NETosis能够促进血管内凝血。激活的中性粒细胞一方面通过诱导凝血酶原活性和血小板聚集促使凝血酶形成,另一方面血管内释放出的NET和形成的凝血酶又可能进一步加重CNS的血管炎症和神经损伤。中性粒细胞释放出的IL-17和血管内NETosis还可激活血小板,加重大脑微血管

病变,减少脑灌注和NVU改变。

血管内NET也可通过释放NE、组织蛋白酶G和MMP的混合物而损伤血管内皮壁细胞。研究认为,NE和MMP可能通过破坏紧密连接元件促进内皮细胞损伤^[18]。NE还可增加内皮细胞的通透性和内皮细胞ICAM-1的表达,从而损伤血脑屏障。NET中含量最丰富的MPO和组蛋白也可导致内皮细胞死亡。

2.2 NET与神经退行性病变 慢性神经退行性疾病包括AD、帕金森病等。研究发现,AD小鼠模型的脑组织中存在中性粒细胞释放的MPO、NE和CitH3^[6]。体内和体外实验都表明,人类和小鼠中性粒细胞通过ROS的生成激活还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide-phosphate, NADPH)氧化酶,ROS是NET形成的一个必要步骤^[6]。这些结果支持脑实质内NET形成造成了中性粒细胞依赖性CNS损伤。脑实质内激活的星形胶质细胞和小胶质细胞释放的细胞因子,如TNF- α 、IL-1 β 及ROS等,在损伤周围脑组织中也可能促进中性粒细胞在脑实质内形成NET。

在风湿性关节炎和痛风中,CNS中TNF- α 和IL-1 β 可能诱导NET形成。IL-8在慢性神经退行性变患者的脑脊液和大脑组织中含量丰富,可能招募中性粒细胞并促进脑内NET形成。IL-17作为一种神经元细胞毒性因子,能在CNS炎症性疾病中参与破坏血脑屏障的完整性并促进中性粒细胞募集。最近研究表明,在类风湿性关节炎和急性心肌梗死动物模型中IL-17参与了NET的形成,提示IL-17可能在CNS中同样能够促进NET形成^[19]。以上这些结果表明,CNS内促炎细胞因子也可能能够促进NETosis。

NETosis可以通过多种机制损害神经元。在NET形成过程中,中性粒细胞的偶氮性颗粒释放MMP,尤其是MMP9,以及NE、组织蛋白酶G、MPO等丝氨酸蛋白酶,引起组织损伤,加重炎症反应。中性粒细胞内含有高水平的MMP9,一般以非活性的MMP9前体形式储存。中性粒细胞被激活后可激活MMP9前体而发挥作用。MMP能够参与细胞外基质的蛋白水解,从而损伤脑实质。NE不仅可裂解细胞外基质蛋白(如弹性蛋白、胶原蛋白和蛋白多糖),还可激活MMP、灭

活MMP的内源性组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP),从而诱导脑组织降解。NET内的MPO也能使TIMP失活,从而间接增强MMP的局部致病活性^[18]。

NET的主要成分是组蛋白,后者氨基末端的赖氨酸和精氨酸残基从核心延伸出来,可以通过乙酰化、甲基化和瓜氨酸化等方式进行修饰,而瓜氨酸化与肽基精氨酸脱氨酶4(peptidyl arginine deiminase 4, PAD4)有关,后者在NETosis中起着核心作用。在PAD4基因敲除小鼠中,组蛋白瓜氨酸化缺失阻止了染色质的解凝。当组蛋白进入细胞外空间时,可通过DAMP作用激活TLR信号通路和炎症小体相关通路,增强无菌性炎症并对周围细胞产生毒性作用^[20]。特别是在神经变性过程中,细胞外组蛋白可刺激非特异性免疫应答,诱导神经元凋亡。

2.3 NET与CNS感染性疾病 CNS感染性疾病(如脑膜炎或脑炎)可能由细菌、病毒、寄生虫或真菌等多种病原体引起。尽管对中性粒细胞在CNS感染性疾病中作用的研究已有数十年的历史,但NET的发现及其在这些疾病中的作用为该领域提供了新的见解。然而,NET在受感染的脑脊液和脑组织中的作用还远远未被阐明。研究发现在脑膜炎和脑血管炎患者中,中性粒细胞在脑脊液大量浸润^[21]。近期文献报道,NET在肺炎球菌性脑膜炎患者的脑脊液中形成,但在病毒性脑膜炎、CNS贝氏体病和蛛网膜下隙出血中未见NET形成^[22]。脑膜炎患者的脑脊液中存在NET相关蛋白,包括MPO、NE、蛋白酶3、抗菌肽LL37、MMP9、肝素结合蛋白(heparin-binding protein, HBP)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)和组蛋白等,脑室中产生NET造成的脑脊液流体动力学变化可能会阻碍脑脊液循环,从而导致水肿和颅内压升高^[23]。

与许多其他免疫反应机制相同,NET既有破坏作用又有保护作用。有些病原体被NET截留以防止感染扩散^[22],而另一些病原体则受益于NET提供的三维结构空间支持而易于传播^[21]。

2.4 NET与CNS自身免疫性炎症反应 NET与许多自身免疫疾病有关,包括影响CNS和周围神经系统的全身性自身免疫疾病及包含神经特异性抗

原的自身免疫性疾病^[10]。在MS这类以CNS内散在的多灶性脱髓鞘和血管周围炎症为特征的自身免疫性炎症相关性进行性神经退行性疾病患者中,循环血NET标志物存在高表达。然而MS患者循环血中NET标志物的早期研究并不支持NET在该病发病机制中的关键作用,因为只有一部分复发缓解型MS患者在体内表现出明显的NET形成^[24]。尽管MPO-DNA复合物的水平与MS患者的疾病活动度无关,但男性患者含量高于女性,表明NET表达的差异可能是MS发病机制中性别特异性差异的原因^[24]。研究提示,NET的细胞毒性成分可能是导致MS血脑屏障损伤的原因之一^[25]。在实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE;一种MS模型)中的研究数据进一步支持了中性粒细胞和NET在MS发病机制中的作用假设^[25]。NET能激活辅助性T细胞17招募中性粒细胞因子如IL-17,而中性粒细胞和IL-17的相互作用显著延迟了EAE发作并降低了其严重程度^[25]。此外,通过降低与NET相关的蛋白如MPO和NE,可以减轻EAE并重新建立血脑屏障功能^[26]。上述研究阐释了NET释放与MS发病机制的相关性,但是,这两种现象之间的功能联系仍然难以明确^[27]。

NET也与系统性红斑狼疮的神经病学表现有关。Tay和Mak^[28]提出了系统性红斑狼疮的认知功能障碍模型,该模型假设中性粒细胞激活、迁移和随后在鞘内释放NET可能是抗N-甲基-D-天冬氨酸受体2A/B亚基(N-methyl-D-aspartic acid receptor 2A/B subunit, NR2A/B)自身抗体激活脑内皮细胞的结果,从而导致脑实质内NET形成,促进神经元死亡^[28]。尽管之前的研究主要集中在CNS内NET的形成,但在其他系统性自身免疫性疾病患者周围神经系统研究中也发现了NET形成^[29]。

3 展 望

从NET被发现至今,其在周围神经系统中的作用已被证实,但作用机制尚不明确,而其在CNS中的作用也少有报道,抑制NET形成可能为限制CNS疾病的广泛损伤提供了一种新的治疗思路。事实上,在相关动物实验中,NET成分的靶向抑制剂如NADPH氧化酶、PAD和DNA酶I等可能有助于防止NET释出和限制组织损伤^[19],在系统性

红斑狼疮、动脉粥样硬化和类风湿关节炎等疾病的研究中,NET的靶向治疗已显示出一定的作用。然而,NET在CNS中的更多作用尚未得到证实,这样的治疗方案对于CNS疾病是否也同样有效,需要进一步的研究来证实。目前已知的导致CNS损伤的细胞分子机制包括血脑屏障完整性破坏和血脑屏障通透性增加、微循环障碍、血管渗透性增加、血栓形成、促炎性细胞因子释放、氧化应激、神经元损伤及神经炎症。而中性粒细胞及NET具有主动参与这些细胞和分子级联反应的能力,通过释放MMP、细胞因子、细胞外组蛋白,解聚DNA,以及促进氧化应激反应导致炎症和细胞死亡。NET的形成机制代表了一类新的致病机制,针对其在CNS中的作用可能为这些疾病提供了新的治疗思路 and 方向。

[参考文献]

- [1] MAYADAS T N, CULLERE X, LOWELL C A. The multifaceted functions of neutrophils[J]. *Annu Rev Pathol*, 2014, 9: 181-218.
- [2] BRINKMANN V, REICHARD U, GOOSMANN C, FAULER B, UHLEMANN Y, WEISS D S, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria[J]. *Science*, 2004, 303: 1532-1535.
- [3] MISTRY P, KAPLAN M J. Cell death in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis[J]. *Clin Immunol*, 2017, 185: 59-73.
- [4] FRANCK G, MAWSON T L, FOLCO E J, MOLINARO R, RUVKUN V, ENGELBERTSEN D, et al. Roles of PAD4 and NETosis in experimental atherosclerosis and arterial injury: implications for superficial erosion[J]. *Circ Res*, 2018, 123: 33-42.
- [5] ENZMANN G, KARGARAN S, ENGELHARDT B. Ischemia-reperfusion injury in stroke: impact of the brain barriers and brain immune privilege on neutrophil function[J/OL]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2018, 11: 1756286418794184. doi: 10.1177/1756286418794184.
- [6] PIETRONIGRO E C, DELLA BIANCA V, ZENARO E, CONSTANTIN G. NETosis in Alzheimer's disease[J/OL]. *Front Immunol*, 2017, 8: 211. doi: 10.3389/fimmu.2017.00211.
- [7] HEPPNER F L, RANSOHOFF R M, BECHER B. Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16: 358-372.
- [8] HENEKA M T, CARSON M J, EL KHOURY J, LANDRETH G E, BROSSERON F, FEINSTEIN D L, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14: 388-405.
- [9] VALLÉS J, LAGO A, SANTOS M T, LATORRE A M, TEMBL J I, SALOM J B, et al. Neutrophil extracellular traps are increased in patients with acute ischemic stroke: prognostic significance[J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117: 1919-1929.
- [10] PAPPAYANNOPOULOS V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18: 134-147.
- [11] SHI Y, ZHANG L, PU H, MAO L, HU X, JIANG X, et al. Rapid endothelial cytoskeletal reorganization enables early blood-brain barrier disruption and long-term ischaemic reperfusion brain injury[J/OL]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10523. doi: 10.1038/ncomms10523.
- [12] PEREZ-DE-PUIG I, MIRÓ-MUR F, FERRER-FERRER M, GELPI E, PEDRAGOSA J, JUSTICIA C, et al. Neutrophil recruitment to the brain in mouse and human ischemic stroke[J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 129: 239-257.
- [13] LARIDAN E, DENORME F, DESENDER L, FRANÇOIS O, ANDERSSON T, DECKMYN H, et al. Neutrophil extracellular traps in ischemic stroke thrombi[J]. *Ann Neurol*, 2017, 82: 223-232.
- [14] CARESTIA A, KAUFMAN T, RIVADENEYRA L, LANDONI V I, POZNER R G, NEGROTTO S, et al. Mediators and molecular pathways involved in the regulation of neutrophil extracellular trap formation mediated by activated platelets[J]. *J Leukoc Biol*, 2016, 99: 153-162.
- [15] MAUGERI N, CAMPANA L, GAVINA M, COVINO C, DE METRIO M, PANCIROLI C, et al. Activated platelets present high mobility group box 1 to neutrophils, inducing autophagy and promoting the extrusion of neutrophil extracellular traps[J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12: 2074-2088.
- [16] HUEBENER P, PRADERE J P, HERNANDEZ C, GWAK G Y, CAVIGLIA J M, MU X, et al. The HMGB1/RAGE axis triggers neutrophil-mediated injury amplification following necrosis[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125: 539-550.
- [17] BARNADO A, CROFFORD L J, OATES J C. At the bedside: neutrophil extracellular traps (NETs) as targets for biomarkers and therapies in autoimmune diseases[J]. *J Leukoc Biol*, 2016, 99: 265-278.
- [18] RODRIGUES S F, GRANGER D N. Blood cells and endothelial barrier function[J/OL]. *Tissue Barriers*, 2015, 3(1/2): e978720. doi: 10.4161/21688370.2014.978720.
- [19] LAMBERT S, HAMBRO C A, JOHNSTON A, STUART P E, TSOI L C, NAIR R P, et al. Neutrophil extracellular traps induce human Th17 cells: effect of psoriasis-associated *TRAF3IP2* genotype[J]. *J Invest*

- Dermatol, 2019, 139: 1245-1253.
- [20] DE BOER O J, LI X, TEELING P, MACKAAY C, PLOEGMAKERS H J, VAN DER LOOS C M, et al. Neutrophils, neutrophil extracellular traps and interleukin-17 associate with the organisation of thrombi in acute myocardial infarction[J]. *Thromb Haemost*, 2013, 109: 290-297.
- [21] DE BUHR N, REUNER F, NEUMANN A, STUMP-GUTHIER C, TENENBAUM T, SCHROTEN H, et al. Neutrophil extracellular trap formation in the *Streptococcus suis*-infected cerebrospinal fluid compartment[J/OL]. *Cell Microbiol*, 2017, 19. doi: 10.1111/cmi.12649.
- [22] MOHANTY T, FISHER J, BAKOCHI A, NEUMANN A, CARDOSO J F P, KARLSSON C A Q, et al. Neutrophil extracellular traps in the central nervous system hinder bacterial clearance during pneumococcal meningitis[J/OL]. *Nat Commun*, 2019, 10: 1667. doi: 10.1038/s41467-019-09040-0.
- [23] LIU Y W, LI S, DAI S S. Neutrophils in traumatic brain injury (TBI): friend or foe?[J/OL]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15: 146. doi: 10.1186/s12974-018-1173-x.
- [24] TILLACK K, NAEGELE M, HAUEIS C, SCHIPPLING S, WANDINGER K P, MARTIN R, et al. Gender differences in circulating levels of neutrophil extracellular traps in serum of multiple sclerosis patients[J]. *J Neuroimmunol*, 2013, 261(1/2): 108-119.
- [25] AFRAEI S, SEDAGHAT R, ZAVAREH F T, AGHAZADEH Z, EKHTIARI P, AZIZI G, et al. Therapeutic effects of pegylated-interferon- α 2a in a mouse model of multiple sclerosis[J]. *Cent Eur J Immunol*, 2018, 43: 9-17.
- [26] ZHANG H, RAY A, MILLER N M, HARTWIG D, PRITCHARD K A, DITTEL B N. Inhibition of myeloperoxidase at the peak of experimental autoimmune encephalomyelitis restores blood-brain barrier integrity and ameliorates disease severity[J]. *J Neurochem*, 2016, 136: 826-836.
- [27] WOODBERRY T, BOUFFLER S E, WILSON A S, BUCKLAND R L, BRÜSTLE A. The emerging role of neutrophil granulocytes in multiple sclerosis[J/OL]. *J Clin Med*, 2018, 7: 511. doi: 10.3390/jcm7120511.
- [28] TAY S H, MAK A. Anti-NR2A/B antibodies and other major molecular mechanisms in the pathogenesis of cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16: 10281-10300.
- [29] TAKEUCHI H, KAWASAKI T, SHIGEMATSU K, KAWAMURA K, OKA N. Neutrophil extracellular traps in neuropathy with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis[J]. *Clin Rheumatol*, 2017, 36: 913-917.

[本文编辑] 杨亚红