

# 中性粒细胞胞外诱捕网在自身免疫病中的作用的研究进展

林怡君 李硕峰 李 傲

华北理工大学基础医学院 河北唐山 063000

**【摘要】**中性粒细胞胞外诱捕网,是中性粒细胞受到各种病原微生物、细胞因子和化学物质等刺激后形成的一种纤维网状结构,主要由组蛋白、DNA 骨架和弹性蛋白酶以及髓过氧化物酶(MPO)等酶类构成,在机体抗感染防御过程中起到至关重要的作用。越来越多的研究表明,中性粒细胞胞外诱捕网与自身免疫疾病之间有着密不可分的联系。文章通过对 NETs 的组成与形成、NETs 与自身免疫疾病之间的关系为自身免疫疾病的治疗提供研究方向。对 NETs 形成的认识,使临床工作者更有信心、更有技巧地使用药物治疗自身免疫疾病。

**【关键词】**中性粒细胞胞外诱捕网;自身免疫病;ANCA 相关性血管炎;系统性红斑狼疮;类风湿关节炎

**【中图分类号】**R593.2 **【文献标识码】**A **【文章编号】**2095-7165 (2019) 07-273-01

中性粒细胞是体内先天性免疫的重要组成部分,占人体总白细胞的 50% 至 70%,它是免疫防御系统中非常重要的防线。通过吞噬和脱颗粒等机制,在固有免疫应答中发挥重要作用。2004 年 Brinkmann 等<sup>[1]</sup>首次发现中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs),是从中性粒细胞中分泌出的由颗粒组分组装而成的纤维网络结构。其主要成分为组蛋白、高度解离染色质纤维、弹性蛋白酶以及髓过氧化物酶(MPO)等酶类。有研究发现,NETs 与许多自身免疫疾病如系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、类风湿性关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)、小血管炎等关系密切,是系统自身免疫疾病发病机制中的主要参与者。深入了解自身免疫疾病中导致 NETosis 触发的机制和细胞内在通路,对于了解其在各种疾病中的治疗提供策略具有重要意义。

## 1 NETs 的基本组成

NETs 具有独特的超微结构,其骨架由直径约为 15-17nm 的核小体组成的染色质形成。骨架上点缀着直径约为 50nm 的球状结构,是颗粒蛋白和其他细胞间隔,为 NETs 发挥生物学作用提供结构基础。NETs 内含组蛋白、多种颗粒蛋白和某些胞浆蛋白等具有杀菌作用的蛋白,包括髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、组织蛋白酶 G (cathepsin G, CTSG)、弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)、抗菌肽 LL-37、乳铁蛋白酶以及金属蛋白酶 9 (MMP-9) 等。只用脱氧核糖核酸酶(DNase)而无需用蛋白水解酶即使 NETs 分解,说明 DNA 是 NETs 的主要成分。

## 2 NETs 与自身免疫疾病

### 2.1 NETs 与系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮(SLE)是一种复杂的自身免疫疾病,其特点是自身抗体分泌过多,累及多个器官。SLE 患者血清中自身抗体水平含量较高,如抗 DNA 抗体、抗核糖体蛋白等,多以 NET 成分为靶点。此外,在 SLE 患者和狼疮易感小鼠的皮肤和肾脏中发现 NETs 净沉积水平增高<sup>[2]</sup>。当 NETs 不能有效降解时,会具有一定致病性。在 SLE 患者中,NETs 和其他凋亡物质降解程度与狼疮性肾炎严重程度相关。而异常数量的 NETs 产生自身抗原和自身抗体,并在 SLE 患者中产生持续损伤,直接参与 SLE 疾病的发生发展<sup>[3]</sup>。由于存在能够阻断 DNase I 进入 NETs 的 DNase 抑制剂,SLE 患者表现出降解 NETs 的能力下降。且研究表明,SLE 诱导产生 NETs 的过程不依赖于 NADPH 氧化酶。

### 2.2 NETs 与 ANCA 相关性血管炎

抗中性粒细胞胞质抗体(anti-neutrophil cytoplasmic

antibodies)相关性血管炎(ANCA-associated vasculitis, AAV)是一种以免疫沉积和 ANCA 存在为特征的小血管炎亚群,包括镜下多血管炎(microscopic polyangiitis, MPA)、肉芽肿性多血管炎(Granulomatosis with Polyangiitis, GPA)、嗜酸性肉芽肿性多血管炎(Eosinophil Granulomatosis with Polyangiitis, EGPA)三种疾病。由于缺乏 caspase 活化的 DNase (CAD),巨噬细胞有缺陷的狼疮乙肝小鼠抗 DNA 抗体水平较高。血栓形成是 ANCA 合并血管炎的常见并发症之一。

### 2.3 NETs 与类风湿关节炎

类风湿关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)一种慢性自身免疫性疾病,已知 NETosis 可以加速 RA 患者中自身抗原的修饰和自身抗原的暴露。在 RA 中的 NETosis 模型中,自身抗体如类风湿因子(RF)、ACPA、炎症细胞因子(IL-17A, TNF- $\alpha$ , 和 IL-8)、成纤维细胞样滑膜细胞和 B 细胞被认为是 RA 中增强 NETosis 的潜在刺激,主要造成关节损伤和自身抗体形成。以滑膜关节炎和自身产生瓜氨酸化蛋白抗原抗体(ACPAs)为特征,而研究表明,瓜氨酸抗原主要来源于 NETs。此外,RA 患者外周血、滑膜液、类风湿结节、皮肤中网状物增多,NETs 含量与 ACPA 含量呈正相关<sup>[4]</sup>。

## 3 小结

综上所述,NETosis 是中性粒细胞死亡的一种特异性形式,越来越多的证据表明,NETosis 在自身免疫性疾病的发病机制和发展中发挥着重要作用。此外,NETs 的组成部分很可能成为疾病活动、诊断或自身免疫性疾病治疗靶点的新的生物标志物候选。

## 【参考文献】

- [1] Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria[J]. Science, 2004, 303(5663): 1532-1535.
- [2] Lee KH, Kronbichler A, Park DD, Park Y, Moon H, Kim H, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) in autoimmune diseases: A comprehensive review. Autoimmun Rev 2017;16:1160-1173.
- [3] Kraaij T, Kamerling SWA, de Rooij ENM, et al. The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus. Journal of autoimmunity. 2018.
- [4] Berthelot JM, Le Goff B, Neel A, Maugars Y, Hamidou M. NETosis: At the crossroads of rheumatoid arthritis, lupus, and vasculitis. Joint Bone Spine 2017;84:255-262.