



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

中性粒细胞胞外网状陷阱与多重耐药菌感染对重症肺炎患者预后的影响

丁海林, 王建李, 徐斐翔

引用本文:

丁海林, 王建李, 徐斐翔. 中性粒细胞胞外网状陷阱与多重耐药菌感染对重症肺炎患者预后的影响[J]. 中国临床医学, 2022, 29(6): 921-925.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20221556>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

脓毒症患者发生应激性溃疡的危险因素及预后分析

Risk factors and prognosis of stress ulcer in patients with sepsis

中国临床医学. 2022, 29(6): 966-970 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20221269>

术前中性粒细胞/淋巴细胞比值对肝细胞肝癌患者移植术后复发的影响

The influence of preoperative neutrophil/lymphocyte ratio on recurrence of patients with hepatocellular carcinoma patients after liver transplantation

中国临床医学. 2022, 29(6): 916-920 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20221599>

中央型占位对术后N₂非小细胞肺癌患者预后的影响

Impact of central location on postoperative prognosis of N₂ non-small-cell lung cancer

中国临床医学. 2021, 28(4): 544-549 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210313>

血清炎症标志物连续监测联合序贯器官衰竭评分对肺部感染所致脓毒症患者预后的评估价值

Evaluation of the prognosis of pneumonia induced sepsis by continuous detection of serum inflammatory markers combined with sequential organ failure assessment score

中国临床医学. 2021, 28(3): 364-369 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20202056>

预后营养指数与靶向治疗中晚期肝癌患者的预后关系

Prognostic significance of prognostic nutritional index in intermediate and advanced hepatocellular carcinoma with targeted therapy

中国临床医学. 2021, 28(3): 476-481 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20202574>

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20221556

· 论 著 ·

中性粒细胞胞外网状陷阱与多重耐药菌感染对重症肺炎患者预后的影响



丁海林, 王建李, 徐斐翔*

复旦大学附属中山医院急诊科, 上海 200032

引用本文 丁海林, 王建李, 徐斐翔. 中性粒细胞胞外网状陷阱与多重耐药菌感染对重症肺炎患者预后的影响 [J]. 中国临床医学, 2022, 29(6): 921-925. DING H L, WANG J L, XU F X. Effect of neutrophil extracellular traps and multidrug resistant bacteria infection on prognosis of patients with severe pneumonia[J]. Chin J Clin Med, 2022, 29(6): 921-925.

[摘要] **目的** 探讨中性粒细胞胞外网状陷阱 (NETs) 与多重耐药 (MDR) 菌感染对重症肺炎患者预后的影响。**方法** 选择 171 例重症肺炎患者, 分为 MDR 组 ($n=86$) 和 non-MDR 组 ($n=85$)。比较两组患者一般临床资料、实验室检查指标水平。采用 Kaplan-Meier 方法和 Cox 比例风险模型分析重症肺炎患者的生存率和预测因子。**结果** 与 non-MDR 组相比, MDR 组 NETs、SOFA 评分、APACHE II 评分显著升高 ($P<0.01$)。NETs 与 SOFA 评分 ($r=0.202$, $P=0.008$)、APACHE II 评分正相关 ($r=0.408$, $P=0.001$)。MDR 与 non-MDR 组患者 28 d 生存率分别为 58.48%、84.70% ($P=0.0003$)。单因素 Cox 回归分析显示, NETs 影响重症肺炎患者预后 ($HR=1.0002$, 95%CI 1.0001~1.0002, $P=0.002$) ; 多因素 Cox 回归分析显示, 分组是重症肺炎患者生存的独立影响因素 ($HR=0.288$, 95%CI 0.151~0.548, $P=0.0001$)。**结论** NETs 在 MDR 菌引起的重症肺炎患者中升高, 影响患者预后, 但仍须进一步证明; MDR 菌感染患者预后更差。

[关键词] 中性粒细胞胞外网状陷阱; 多重耐药菌; 重症肺炎; 预后

[中图分类号] R 735.7

[文献标志码] A

Effect of neutrophil extracellular traps and multidrug resistant bacteria infection on prognosis of patients with severe pneumonia

DING Hai-ling, WANG Jian-li, XU Fei-xiang*

Department of Emergency, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] **Objective** To explore the effect of neutrophil extracellular traps (NETs) on the multidrug resistance (MDR) bacteria-induced severe pneumonia. **Methods** A total of 171 severe pneumonia patients were enrolled and divided into MDR group ($n=86$) and non-MDR group ($n=85$). Clinical data and biochemical indices were compared between the two groups. Kaplan-Meier method and Cox proportional hazard model were used to analyze survival rate of patients and predictors. **Results** Compared with non-MDR group, the NETs level, SOFA score and APACHE II score increased in the MDR group ($P<0.01$). NETs level was positively correlated with the SOFA score ($r=0.202$, $P=0.008$) and APACHE II score ($r=0.408$, $P=0.001$). There was significant difference in survival rate between MDR and non-MDR groups (58.48% vs 84.70%, $P=0.0003$). Univariate Cox regression analysis showed that NETs affected prognosis of patients with severe pneumonia ($HR=1.0002$, 95%CI 1.0001-1.0002, $P=0.002$). Multivariate Cox regression analysis showed that grouping was the independent prognostic factor for survival of patients ($HR=0.288$, 95%CI 0.151-0.548, $P=0.0001$). **Conclusion** NETs increase in patients with severe pneumonia induced by MDR bacteria, which may be a factor influencing the prognosis of these patients, and patients with MDR bacteria infection had worse prognosis.

[Key Words] neutrophil extracellular traps; multidrug-resistant bacteria; severe pneumonia; prognosis

[收稿日期] 2022-09-04

[接受日期] 2022-11-20

[基金项目] 复旦大学附属中山医院青年基金 (2021ZSQN35)。Supported by Youth Foundation of Zhongshan Hospital, Fudan University (2021ZSQN35).

[作者简介] 丁海林, 硕士, 住院医师. E-mail: ding.hailin@zs-hospital.sh.cn

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: xu.feixiang@zs-hospital.sh.cn

多重耐药 (multidrug resistance, MDR) 菌引起的重症肺炎 (severe pneumonia, SP) 是 ICU 内最常见的呼吸系统疾病或危重症患者的合并症之一。患者病情进展快, 处理不及时可发展为多器官功能障碍综合征 (MODS)^[1-2], 治疗困难、治疗周期长、死亡率高, 需要联合使用限制级抗生素、多种生命支持手段。该类住院患者平均病死率为 50%~60%, 是 ICU 患者死亡的主要原因, 且病死率未随着抗生素的发展而下降^[3-4]。

中性粒细胞胞外网状陷阱 (neutrophil extracellular traps, NETs) 是中性粒细胞坏死或凋亡后形成的蛋白酶类、抗菌肽等形成的网状结构, 构成了中性粒细胞的第二重杀菌屏障, 可在细胞外捕获并杀死细菌, 参与机体免疫应答^[5]。近年来, 多项研究^[6-9]显示, NETs 与炎症介质协同促进肺部相关疾病的发生和发展, 提示其对于肺部疾病的预防和治疗具有重要意义。但是目前鲜见关于 MDR 菌引起 SP 患者 NETs 水平改变的相关报道。

因此, 本研究拟通过分析该类患者血浆 NETs 水平, 探讨 NETs 与该类患者病情严重程度及预后的关系, 从而为该类患者体内病原体清除、免疫屏障功能状态评估及个体化药物治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 根据 SP 患者中 MDR 菌引起者约占 30.8%^[10], 失访率 10%, MDR 引起的 SP 统计样本量应大于 30 例, 因此至少须纳入 109 例 SP 患者。前瞻性纳入 2020 年 11 月至 2022 年 8 月在复旦大学附属中山医院急诊重症监护室及急诊病房接受诊治的 171 例 SP 患者作为研究对象, 其中男性 126 例、女性 45 例, 年龄 12~92 岁, 平均 (65.72±16.17) 岁, 分为 MDR 组 ($n=86$) 和 non-MDR 组 ($n=85$)。SP 依据《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南 (2016 年版)》^[11] 诊断。MDR 感染依据痰培养或肺泡灌洗液药敏结果诊断, 即对 3 类抗生素中至少 1 类存在获得性不敏感^[12]。排除标准: (1) 存在其他部位感染, 如中枢神经系统感染、血流感染、腹腔感染、泌尿道感染、皮肤软组织感染; (2) 严重肝肾功能衰竭、心源性休克、血液系统疾病、精神系统疾病。本

研究获得本院伦理委员会审批 (B2020-016), 所有研究对象均已签署知情同意书。

1.2 观察指标 收集两组患者临床资料及实验室指标, 包括性别、年龄、基础疾病 (COPD/糖尿病)、白细胞计数 (white blood cell, WBC)、中性粒细胞百分比 (neutrophil percentage, N)、序贯器官衰竭评分 (sequential organ failure assessment, SOFA)^[13]、急性生理与慢性健康评分系统 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评分^[14]、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、降钙素原 (procalcitonin, PCT)、病原体培养及药敏结果、28 d 生存率等。

1.3 NETs 检测 所有患者入院第 1 天抽取全血 7 mL, 乙二胺四乙酸 (EDTA) 抗凝, 1 500×g 室温离心 10 min, 将上层清液转移至新的离心管中, 1 500×g 室温离心 10 min, 取上清即获得血清, -80℃保存备用。

由于循环游离 DNA (circulating cell-free DNA, cf-DNA) 是有效反映 NETs 水平的间接血清学标志物^[15], 以此来表示 NETs 水平。采用 Quant-iT™PicoGreen™dsDNA Assay Kits-dsDNA 检测试剂盒 (Thermo Fisher Scientific), 将血清稀释 5 倍用于测量, 参照标准曲线计算 cf-DNA 水平。

1.4 统计学处理 所有数据均采用 R 4.2.0 软件进行分析, 连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 描述, 组间比较采用 t 检验。分类变量以 $n(\%)$ 描述, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。所有检验均为双侧。采用 Pearson 相关性检验检测连续变量间相关性。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析受试者生存率, 并采用 log-rank 检验进行组间比较。采用 Cox 比例风险模型分析生存影响因素, 同时根据模型的赤池信息量准则 (AIC) 确定 Cox 回归多因素模型。检验水准 (α) 为 0.05。

2 结果

2.1 临床基线资料 结果 (表 1) 显示: MDR 组和 non-MDR 组患者性别、年龄、基础疾病 (COPD 或糖尿病)、WBC、N、CRP、PCT 差异无统计学意义; MDR 组 SOFA 评分、APACHE II 评分、NETs 水平高于 non-MDR 组 ($P<0.01$)。

表1 MDR组与 non-MDR 组临床指标比较

项目	MDR组(<i>n</i> =86)	non-MDR组(<i>n</i> =85)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
年龄/岁	65.00±16.96	66.45±15.40	-0.584	0.600
性别(男/女)	67/19	59/26	1.591	0.207
COPD(男/女)	20/66	23/62	0.328	0.567
糖尿病(男/女)	10/76	13/72	0.494	0.482
SOFA评分	9.50±4.21	7.66±3.55	3.087	0.002
APACHE II评分	24.40±6.74	17.58±6.15	6.907	0.001
WBC($\times 10^9/L$)	12.28±7.21	11.35±7.21	0.833	0.401
N/%	85.88±8.74	83.81±13.26	1.218	0.230
CRP($mg\cdot L^{-1}$)	177.25±162.38	165.25±158.62	0.489	0.626
PCT($ng\cdot mL^{-1}$)	189.45±1 616.10	14.51±29.11	0.998	0.318
NETs($ng\cdot mL^{-1}$)	6 342.93±2 642.34	3 152.65±1 364.53	9.936	0.001

2.2 病原学分布 MDR组患者共分离86株MDR,其中革兰阳性菌13株(15.1%),均为金黄色葡萄球菌;革兰阴性菌73株(84.9%),包括鲍曼不动杆菌36株(41.9%)、铜绿假单胞菌16株(18.6%)、肺炎克雷伯菌14株(16.3%)、嗜麦芽窄食单胞菌7株(8.14%)。Non-MDR组患者共分离80株病原体,其中革兰阳性菌16株(20%),包括金黄色葡萄球菌4株(5%)、屎肠球菌4株(5%)、肺炎链球菌8株(10%);革兰阴性菌58株(72.5%),包括铜绿假单胞菌8株(10%)、大肠埃希菌8株(10%)、副流感嗜血杆菌8株(10%)、肺炎克雷伯菌16株(20%)、鲍曼不动杆菌18株(22.5%);真菌6株(7.5%),均为白色念珠菌。

2.3 NETs与SP其他临床指标的相关性分析 结

果(表2)显示:NETs与SP患者的SOFA评分、APACHE II评分正相关($P<0.01$),与年龄、WBC、N、CRP、PCT无相关性。

表2 NETs与SP其他临床指标的相关性分析

参数	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
年龄	-0.023	0.764
WBC	0.05	0.514
N	0.039	0.605
APACHE II评分	0.408	0.001
SOFA评分	0.202	0.008
CRP	0.012	0.864
PCT	-0.035	0.651

2.4 生存分析 Kaplan-Meier生存曲线(图1)显示:MDR组与non-MDR组患者的28 d生存率分别为58.48%、84.70%($P=0.0003$);按照MDR组病原学结果分组,各亚组间生存率差异无统计学意义。

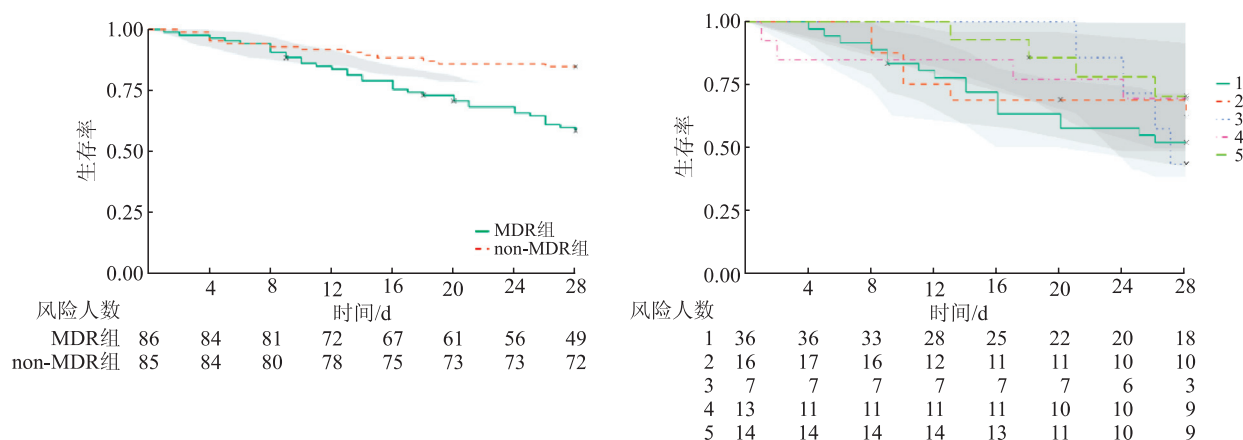


图1 Kaplan-Meier生存曲线

A:总体人群, $P=0.0003$ 。B:MDR组, $P=0.645$;1:鲍曼不动杆菌;2:铜绿假单胞菌;3:嗜麦芽窄食单胞菌;4:金黄色葡萄球菌;5:肺炎克雷伯菌。

2.5 SP患者生存率的Cox比例风险模型预测 单因素分析(表3)显示:NETs和分组影响患者预后

($P<0.01$);将NETs以1 000为基准单位进一步分析,发现NETs每上升1 000倍,患者死亡风险提

高 16%。将所有因素纳入多因素模型, 并采用 AIC 衡量, 避免共线性因素, 得出最小 AIC (463.32) 的

模型, 结果 (表 3) 显示: 分组和 SOFA 评分是 SP 患者生存的独立影响因素 ($P<0.05$)。

表 3 SP 患者生存率的 Cox 回归分析

参数	单因素分析			多因素分析*		
	P 值	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI
分组 (non-MDR 组 vs MDR 组)	<0.001	0.328	0.173~0.620	0.000 1	0.288	0.151~0.548
性别 (女 vs 男)	0.777	0.910	0.473~1.749			
年龄	0.401	1.008	0.989~1.028			
SOFA	0.118	0.946	0.882~1.014	0.019 0	0.923	0.853~1.000
APACHE II	0.952	1.001	0.963~1.041			
WBC	0.688	1.008	0.968~1.050			
N	0.449	1.012	0.981~1.043			
CRP	0.314	1.001	0.999~1.002			
PCT	0.149	1.000	1.000~1.025			
NETs	0.002	1.000 2	1.000 1~1.000 2			
NETs ($\times 1\ 000$)	0.002	1.161	1.058~1.276			

*AIC 衡量, AIC=463.32。

3 讨论

MDR 菌引起的 SP 具有较高的发病率和致死率, 由于感染更加复杂, 临床治疗难度更大^[16]。本研究显示, MDR 菌引起 SP 的最常见病原体为革兰阴性菌, 虽然根据药敏结果选择合适的抗生素治疗, 但 MDR 组的 28 d 生存率仅为 58.48%, 低于 non-MDR 组 (84.70%, $P=0.000\ 3$)。因此尽早识别此类 SP, 从而进行个体化治疗已成为临床亟待解决的问题。

作为固有免疫系统的效应细胞, 中性粒细胞是抵御外来微生物入侵人体的第一道屏障。中性粒细胞主要采用 3 种方式对抗微生物, 包括吞噬、脱颗粒和释放 NETs。NETs 是染色质纤维与颗粒衍生的抗菌肽和酶混合而成的网状结构, 可在细胞外捕获并杀死细菌, 参与机体免疫应答^[17]。致病因素通过不同途径激活中性粒细胞及单核巨噬细胞, 衍生的小分子高迁移率族蛋白 b1 (high-mobility group box 1 protein, HMGB1) 通过单核巨噬细胞级联反应, 参与机体的防御反应^[18]。而动物实验^[19]表明, NETs 通过依赖半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 (caspase-1) 的调节凋亡机制诱导巨噬细胞死亡, 即 NETs 通过驱动 HMGB1 活化晚期糖基化终产物受体 (receptor for advanced glycation end product, RAGE) 和动力蛋白依赖性信号传导通路, 使破裂的溶酶体释放组织蛋白酶 B, 促进焦亡小体形成和

caspase-1 活化, 最终导致巨噬细胞死亡。NETs 在感染性肺部疾病和非感染性肺部疾病中发挥重要的抗感染作用, 可以捕杀多种病原体, 包括革兰阴性菌、革兰阳性菌、真菌、病毒、寄生虫等^[20]。而作为一把双刃剑, NETs 包含的蛋白酶及细胞外组蛋白均可直接损伤肺泡内皮细胞和上皮细胞, 同时可作为潜在的自身抗原刺激浆细胞样树突细胞释放干扰素, 导致自身组织和器官功能损伤^[7,21-23]。

本研究中, MDR 组 NETs 水平高于 non-MDR 组, 提示 NETs 可能与多重病原体感染相关, 而级联产生的 NETs 持续损伤组织, 破坏免疫屏障, 加剧了多重耐药性的产生。APACHE II 评分和 SOFA 评分越高, SP 预后越差。本研究显示, NETs 与 APACHE II 评分、SOFA 评分正相关, 提示 NETs 可作为评估 SP 严重程度的有效指标。单因素 Cox 分析显示 NETs 影响 SP 患者的预后; 多因素 Cox 分析虽然未证实 NETs 为影响 SP 患者生存的独立因素, 但显示 SOFA 评分为影响 SP 患者生存的独立因素, 而 NETs 与 SOPA 评分正相关, 不能排除本研究统计偏倚, 仍需更大样本量进一步明确 NETs 对 SP 患者预后的预测价值。

综上所述, 本研究发现, NETs 在 MDR 菌引起的 SP 患者中显著升高, 并影响患者生存, 提示早期及时监测 NETs 有助于评估该类患者的炎症反应程度和免疫功能状态, 从而指导临床使用抗生素及进行免疫调节治疗, 进而改善患者预后, 而合理平

衡 NETs 形成可能成为未来 SP 治疗的方向之一。

利益冲突：所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] DE PASCALE G, BELLO G, TUMBARELLO M, et al. Severe pneumonia in intensive care: cause, diagnosis, treatment and management: a review of the literature[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2012, 18(3): 213-221.
- [2] IMRAN M, AHMAD M N, DASGUPTA A, et al. Novel approaches for the treatment of infections due to multidrug-resistant bacterial pathogens[J]. *Future Med Chem*, 2022, 14(15): 1133-1148.
- [3] LEE I R, THEIN T L, ANG L W, et al. Cefazolin versus ceftriaxone as definitive treatment for *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia: a retrospective multicentre study in Singapore[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2021, 76(5): 1303-1310.
- [4] CHEN X B, PAN D F, CHEN Y Z. The drug resistance of multidrug-resistant bacterial organisms in pediatric pneumonia patients[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(4): 3309-3315.
- [5] BRINKMANN V, REICHARD U, GOOSMANN C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria[J]. *Science*, 2004, 303(5663): 1532-1535.
- [6] TRIVEDIA, KHAN M A, BADE G, et al. Orchestration of neutrophil extracellular traps (nets), a unique innate immune function during chronic obstructive pulmonary disease (COPD) development[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(1): 53.
- [7] MIKACENIC C, MOORE R, DMYTERKO V, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) are increased in the alveolar spaces of patients with ventilator-associated pneumonia[J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 358.
- [8] SANDERS N L, MARTIN I M C, SHARMA A, et al. Neutrophil extracellular traps as an exacerbating factor in bacterial pneumonia[J]. *Infect Immun*, 2022, 90(3): e0049121.
- [9] RUDD J M, PULAVENDRAN S, ASHAR H K, et al. Neutrophils induce a novel chemokine receptors repertoire during influenza pneumonia[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 108.
- [10] 张惠民, 杜旭升, 范亚莉, 等. 重症肺炎 120 例多重耐药菌感染情况及影响因素分析[J]. *陕西医学杂志*, 2022, 51(7): 835-838. ZHANG H M, DU X S, FAN Y L, et al. Situation and influencing factors of multidrug-resistant organism infection in 120 patients with severe pneumonia[J]. *Shaanxi Med J*, 2022, 51(7): 835-838.
- [11] 瞿介明, 曹 彬. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版) 修订要点[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, (4): 241-242. QU J M, CAO B. Revision of the guidelines for diagnosis and treatment of adult community-acquired pneumonia in China[J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2016, (4): 241-242.
- [12] MAGIORAKOS A P, SRINIVASAN A, CAREY R B, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18(3): 268-281.
- [13] VINCENT J L, MORENO R, TAKALA J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure[J]. *Intensive Care Med*, 1996, 22(7): 707-710.
- [14] KNAUS W A, DRAPER E A, WAGNER D P, et al. APACHE II: a severity of disease classification system[J]. *Crit Care Med*, 1985, 13(10): 818-829.
- [15] MARGRAF S, LÖGTERS T, REIPEN J, et al. Neutrophil-derived circulating free DNA (cf-DNA/NETs): a potential prognostic marker for posttraumatic development of inflammatory second hit and sepsis[J]. *Shock*, 2008, 30(4): 352-358.
- [16] RUSSO A, BASSETTI M, BELLELLI V, et al. Efficacy of a fosfomycin-containing regimen for treatment of severe pneumonia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a prospective, observational study[J]. *Infect Dis Ther*, 2021, 10(1): 187-200.
- [17] JENNE C N, WONG C H, ZEMP F J, et al. Neutrophils recruited to sites of infection protect from virus challenge by releasing neutrophil extracellular traps[J]. *Cell Host Microbe*, 2013, 13(2): 169-180.
- [18] XU J, JIANG Y, WANG J, et al. Macrophage endocytosis of high-mobility group box 1 triggers pyroptosis[J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21(8): 1229-1239.
- [19] CHEN L S, ZHAO Y F, LAI D M, et al. Neutrophil extracellular traps promote macrophage pyroptosis in sepsis[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(6): 597.
- [20] CAUDRILLIER A, KESSENBRÖCK K, GILLISS B M, et al. Platelets induce neutrophil extracellular traps in transfusion-related acute lung injury[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(7): 2661-2671.
- [21] MIKACENIC C, MOORE R, DMYTERKO V, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) are increased in the alveolar spaces of patients with ventilator-associated pneumonia[J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 358.
- [22] SONG C, LI H T, LI Y, et al. NETs promote ALI/ARDS inflammation by regulating alveolar macrophage polarization[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 382(2): 111486.
- [23] EULER M, HOFFMANN M H. The double-edged role of neutrophil extracellular traps in inflammation[J]. *Biochem Soc Trans*, 2019, 47(6): 1921-1930.

[本文编辑] 姬静芳