

· 综述 ·

髋关节置换缺血性脑卒中粒细胞胞外陷阱的作用

张吉美¹, 于芳洲¹, 耿榆杰¹, 李作伟^{1, 2*}

(1. 山东中医药大学第一临床医学院, 山东济南 250014; 2. 山东中医药大学附属医院神经内科, 山东济南 250014)

摘要: 缺血性脑卒中是髋关节置换术后少见且严重的并发症之一, 其致残率高, 严重时危及生命, 发病过程与创伤性炎症反应、血栓形成等密切相关。近十年研究发现, 中性粒细胞胞外陷阱 (neutrophil extracellular traps, NETs) 参与动脉血栓形成。髋关节置换术后机体的炎症反应、血小板的活化等激活中性粒细胞, 诱导 NETs 产生并释放, 使血液处于高凝状态、血小板高效聚集、促进凝血酶产生、激活部分凝血因子、降低动脉粥样硬化斑块的稳定性, 导致术后缺血性脑卒中发生。NETs 相关生物标志物的检测可预测术后缺血性脑卒中发生, 抑制 NETs 产生或促进 NETs 降解为术后缺血性脑卒中预防及治疗提供新的方向, 为研发新的药物提供新的思路。

关键词: 中性粒细胞胞外陷阱, 髋关节置换术, 缺血性脑卒中

中图分类号: R687.4 文献标志码: A 文章编号: 1005-8478 (2024) 09-0836-06

Role of neutrophil extracellular trap in ischemic stroke after hip arthroplasty // ZHANG Ji-mei¹, YU Fang-zhou¹, GENG Yu-jie¹, LI Zuo-wei^{1,2}. 1. The First Clinical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China; 2. Department of Neurology, Affiliated Hospital, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

Abstract: Ischemic stroke is one of the rare, but serious complications after hip arthroplasty. It has a high disability rate, and is life-threatening in severe cases. Its pathogenesis is closely related to traumatic inflammation and thrombosis. Recent studies have found that neutrophil extracellular traps (NETs) are involved in the formation of arterial thrombosis. After hip arthroplasty, neutrophils are activated by inflammation and platelet activation, inducing the production and release of NETs, keeping blood in a hypercoagulable state, efficiently aggregating platelets, promoting thrombin production, activating part of coagulation factors, and reducing the stability of atherosclerotic plaques, leading to ischemic stroke after surgery. The detection of NETs related biomarkers can predict the occurrence of postoperative ischemic stroke, inhibit the production or promote the degradation of NETs, and provide a new direction for the prevention and treatment of postoperative ischemic stroke, and provide a new idea for the development of new drugs.

Key words: neutrophil extracellular trap, hip arthroplasty, ischemic stroke

中性粒细胞胞外陷阱 (neutrophil extracellular traps, NETs) 是由脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA)、组蛋白和中性粒细胞颗粒蛋白在胞外构成的网状复合物, 由 Brinkmann 等^[1] 于 2004 年首次报道。NETs 一方面具有强大的抗菌作用, 另一方面产生过多或清除不彻底, 导致炎症疾病和自身免疫性疾病的发生和发展^[2], 其病理后果包括血栓形成和纤溶障碍^[3]。NETs 参与动脉血栓形成, 脑梗死患者的血栓中 NETs 含量明显升高^[4], 髋关节置换缺血性脑卒中是少见且严重的并发症之一, 髋关节置换患者术后出现具有高效促炎作用的 NETs^[5], NETs 在髋关节置换缺血性脑卒中发挥着重要作用。本文就 NETs 生物

学特性进行研究, 通过对以往国内外相关研究的回顾, 将对 NETs 在髋关节置换缺血性脑卒中诊疗中的作用进行分析和讨论, 为今后此病的预防、治疗提供新的思路。

1 NETs 的概述

NETs 的产生过程称为 NETosis^[6], 是先天免疫系统的一种细胞现象, DNA 是 NETs 的骨架结构; 组蛋白是 NETs 的重要组成部分, 通过细胞 Toll 样受体 4 (toll-like receptors 4, TLR4) 信号介导的方式造成细胞及组织损伤; 中性粒细胞颗粒蛋白, 如髓过氧

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2024.09.12

作者简介: 张吉美, 主治医师, 在读硕士, 研究方向: 神经内科, (电子信箱) zhangjiaming2008wo@163.com

* 通信作者: 李作伟, (电子信箱) 13820376327@163.com

物酶 (myeloperoxidase, MPO)、中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)、肽基精氨酸脱氨酶 4 (peptidyl arginine deiminase 4, PAD4)、蛋白酶 3 (proteinase3, PR3) 等, 与 DNA、组蛋白组成带有强大负电荷的网状结构。细菌、病毒、真菌、活化的血小板等均能诱导 NETs 的产生, NETs 形成的主要机制分为中性粒细胞裂解模式和非裂解模式。

1.1 NETs 形成的中性粒细胞裂解模式

在裂解模式 NETs 形成过程中, 中性粒细胞诱导烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶活化, 通过释放活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 分解中性粒细胞内的颗粒膜和核膜, 随后 MPO、NE 自由入核结合并降解组蛋白^[7]; ROS 激活 PAD4 将组蛋白精氨酸转化为瓜氨酸, 破坏 DNA 和组蛋白间的静电荷关联, 使染色质解聚, 染色质和颗粒蛋白被释放到细胞外, 形成 NETs。某些诱导因素如尼古丁可导致线粒体 ROS 释放并激活 PAD4, 催化组蛋白 H3 (citrullinated histones 3, H3Cit) 使其瓜氨酸化, 解聚染色质, 从而形成 NETs^[8]。

1.2 NETs 形成的中性粒细胞非裂解模式

在非裂解模式 NETs 形成过程中, 病原体或体内病理性产物刺激中性粒细胞, 血小板与中性粒细胞、补体受体结合, 或 TLR 与感染性刺激因素结合, 可活化 PAD4, 随后解聚的染色质和颗粒蛋白通过核膜的出芽形式释放到细胞外, 形成中性粒细胞非裂解模式 NETs^[9]。

2 NETs 在髌关节置换缺血性脑卒中的作用机制

髌关节置换术是多种终末期髌关节疾病的有效治疗手段^[10], 多用于治疗股骨头坏死、股骨颈骨折、强直性脊柱炎、先天性髌关节脱位、髌臼发育不良等疾病^[11], 可缓解疼痛、改善关节功能、提高生活质量。髌关节置换缺血性脑卒中发生率为 0.2%~0.5%^[12], 其致残率高, 甚至危及生命。手术创伤引起创伤炎症反应激活 NETs, 诱发高凝状态、血小板聚集、凝血功能亢进、动脉粥样硬化斑块脱落, 导致血栓形成。髌关节置换缺血性脑卒中的发生机制复杂且影响因素较多, NETs 发挥着重要作用, 其在髌关节置换缺血性脑卒中的机制如下:

2.1 NETs 大量释放使血液处于高凝状态

手术创伤性炎症刺激下中性粒细胞活化释放大量

的 NETs, 通过上调细胞磷脂酰丝氨酸 (phosphatidylserine, PS) 和 P-选择素 (P-selectin) 表达, 诱导血液处于高凝状态^[13], NETs 提供纤维样骨架结构, 形成血栓栓子, 栓子伴随着血液循环堵塞颅内动脉。研究表明, 在膝关节置换术后血液呈高凝状态, 而且 NETs 在其术后下肢深静脉血栓患者中呈高表达^[14], 髌关节置换术作为创伤性炎症刺激引起中性粒细胞活化, 大量 NETs 形成及释放促进血液高凝。

2.2 NETs 促进血小板高效聚集和血栓形成

术后活化的血小板分泌高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1 protein, HMGB1), 通过晚期糖基化终产物受体 (receptor of advanced glycation end products, RAGE)、TLR2 和 TLR4 受体激活中性粒细胞, 诱导 NETosis, 组蛋白与血小板结合诱导 Ca^{2+} 内流, 血浆黏附蛋白 (如纤维蛋白原) 促进血小板微聚集, 同时组蛋白诱导血小板高效聚集, 形成大的血小板聚集体^[15], NETs 的大型网状结构有利于血小板聚集和血栓形成。

损伤的内皮细胞释放白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素-8 (interleukin-8, IL-8) 和 ROS 等细胞因子调节中性粒细胞活性, 加速 NETs 形成^[16]。NETs 释放的金属蛋白酶、NE、组织蛋白酶 G 和蛋白酶 3 可以破坏内皮细胞之间的连接^[17]。与此同时, NETs 再次激活内皮细胞, 促进血小板产生血栓素 A2 (thromboxane A2, TXA2) 和 P-Selectin, 激活血管细胞粘附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 和细胞内粘附分子 1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1), 促进中性粒细胞迁移。NETs 产生过程中释放出大量自身抗原, 从而加剧血栓形成^[18]。

2.3 NETs 促进凝血酶产生、激活部分凝血因子, 促进凝血功能

NETs 具有激活外源性和内源性凝血级联的能力^[19], 在触发凝血途径中, 来自 NETs 的纯化 DNA 骨架诱导血浆产生凝血酶^[20], NETs 中组蛋白通过 TLR2 和 TLR4 激活血小板来诱导富血小板血浆中凝血酶的生成。凝血级联反应的限速步骤中凝血酶将纤维蛋白原裂解成纤维蛋白, NETs 通过内在的凝血途径促进外周血纤维蛋白和凝血酶的形成。NETs 的成分, 例如 H3Cit 和组蛋白 H4 (citrullinated histones 4, H4Cit), 对内皮细胞具有高度细胞毒性, 组蛋白通过与凝血调节蛋白结合并防止活化蛋白 C 的激活, 促进凝血酶的产生^[21]。一项创伤动物模型研究显示, 在损伤 3 h 后, NETs 产生并加速凝血酶生成, 诱导

创伤性凝血^[22]。研究证实,凝血因子 XII (Factor XII, FXII) 和凝血因子 XI (factor XI, FXI) 会导致血栓形成, NETs 与 FXII 结合并刺激纤维蛋白形成^[23]。

2.4 NETs 促进动脉粥样硬化斑块形成, 并破坏其稳定性, 导致斑块脱落

NETs 激活动脉粥样硬化病灶内浆细胞样树突状细胞 (plasmacytoid dendritic cells, PDCs) 的自身免疫, 引起大量干扰素合成和释放, 进而强化炎症反应, 促进动脉粥样硬化进展^[24]。Warnatsch 等^[25]证明, 胆固醇晶体作为动脉粥样硬化的高危因素, 触发中性粒细胞释放 NETs, 诱导巨噬细胞释放细胞因子并激活辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th-17), 增强动脉粥样硬化斑块中免疫细胞聚集, 促进动脉粥样硬化斑块形成。

与稳定斑块相比, 不稳定斑块样本中巨噬细胞、单核细胞、B 细胞和未成熟树突状细胞的水平明显增高。目前确定补体片段 C5a 受体 1 (complement component 5a receptor 1, C5aR1)、水通道蛋白 9 (aquaporin 9, AQP9) 和唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素-9 (Sialic acid-binding Ig-like lectin 9, SIGLEC9) 3 个特征性基因与基于 NETs 形成的动脉粥样硬化斑块关系密切。C5aR1 与补体系统中最强大的炎症蛋白之一 C5a 相互作用^[26], 通过触发核苷酸结合域和富亮氨酸重复蛋白 3 炎性体来加速动脉粥样硬化的发展, NE 具有 C5 转化酶活性, 可裂解 C5 蛋白, 从而生成 C5a, 进而诱导 NETs 形成并降低动脉粥样硬化斑块稳定性。Inouye 等^[27]发现动脉粥样硬化病变小鼠肝组织中 AQP9 高表达。然而, SIGLEC9 能够诱导中性粒细胞的凋亡, 抑制单核巨噬细胞浸润^[28], 阻止动脉粥样硬化的发生和进展。

随着老龄化加剧, 髋关节置换术患者多为老年人群, 合并多种内科疾病, 尤其是糖尿病^[29], 动脉粥样硬化加重了高龄患者髋关节置换缺血性脑卒中风险, NETs 的释放诱导平滑肌细胞死亡, 导致斑块稳定性降低, 增加斑块破裂栓子脱落风险。

3 NETs 在髋关节置换缺血性脑卒中诊疗中的作用

NETs 在缺血性脑卒中病理过程中发挥着重要作用。研究发现, 缺血性卒中患者急性期血浆中 NETs 的循环水平显著增加^[30], 脑梗死后 3~5 d 达高峰^[31]。缺血性脑卒中中以意识障碍、肢体活动障碍、言语不利等神经功能缺损等为主要临床表现, 致残率高, 严重者危及生命。骨科创伤后早期, 具有强效促

炎作用的 NETs 会大量释放^[5], 特别是在髋关节置换术后 3~5 d NETs 释放量达高峰, 预防关节置换术后脑梗死对关节置换患者非常重要^[32], 早期检测 NETs 生物标志物可预测术后缺血性脑卒中发生, 抑制 NETs 形成或促进 NETs 降解是预防、治疗髋关节置换缺血性脑卒中新的思路。

3.1 NETs 在预测髋关节置换缺血性脑卒中的作用

对急性脑梗死患者行取栓治疗后, 发现其血栓中 NETs 含量高的患者预后较差^[33], 检测外周血中 NETs 的数量可预测脑梗死的发生及严重程度^[34], 缺血性脑卒中作为髋关节置换术后严重并发症, 特别是 70 岁以上高龄患者, 髋关节置换脑梗死发生率明显升高, 利用外周血对髋关节置换术后患者进行 NETs 相关生物标志物检测可以预测发生缺血性脑卒中的风险, 其相关生物标志物主要有血浆游离 H3Cit、血浆游离 DNA (cell-free DNA, cfDNA) 和 MPO。

Kang 等^[31]的研究表明, H3Cit 是目前可用于检测 NETs 形成更具体的标记物之一, 其敏感性和特异性均为 88%^[35]。缺血性脑卒中患者血浆中 NETs 标记物 H3Cit 水平与死亡率呈正相关, H3Cit 也是评估急性缺血性脑卒中预后的有效标志物。DNA 是 NETs 的重要组成部分, cfDNA 代表释放的 NETs, 是 NETs 的替代标记物, 其特异性和敏感性达 95% 以上^[35], 性能优异。MPO 作为 NETs 的分解产物释放到细胞外, 在脑缺血再灌注损伤的病理过程中触发氧化应激反应, 为脑卒中的早期诊断和病情评估提供参考价值, 其敏感性达 94%^[35]。

3.2 NETs 在髋关节置换缺血性脑卒中预防、治疗中的应用

NETs 促进血栓形成, NETs 是预防、治疗缺血性脑卒中的靶点^[17], 髋关节置换术后创伤性炎症刺激诱导 NETs 产生并大量释放, 导致血液高凝状态、血小板高效聚集、促进凝血酶产生、激活部分凝血因子、动脉粥样硬化斑块稳定性下降等, 因此抑制 NETs 形成, 或促进 NETs 降解, 可有效预防、治疗髋关节置换缺血性脑卒中。

3.2.1 抑制 NETs 的形成

血栓形成依赖于中性粒细胞中的 PAD4, PAD4 不可逆抑制剂 (如氯脒) 与 PAD4 活性位点的 Cys645 共价结合, 显著减少组蛋白瓜氨酸化并抑制 NETs 形成。GSK199 和 GSK484 被开发为 PAD4 的有效选择性抑制剂, 可抑制 NETs 的形成^[36], PAD4 抑制剂的高亲和力和高特异性, 成为未来研究突破的重点。

ROS 促进内皮功能障碍、增加血管通透性，线粒体 ROS 由 NADPH 氧化酶非依赖性途径产生，利用抑制性药物抑制 NADPH 氧化酶的活性，进而减少 NETs 生成，减轻组织的氧化损伤，氧自由基清除剂依达拉奉可清除体内自由基而减少 NETs 产生，明显改善神经功能^[37]。

NE 能损伤血管内皮细胞，增加组织通透性，促进炎性因子释放，NE 抑制剂西维来司钠能可逆性和竞争性抑制 NE 释放，在急性脑缺血损伤后发挥神经保护作用^[38]。

他汀类药物通过抑制中性粒细胞介导的炎症反应抑制 NETs 形成，同时改善重组组织型纤溶酶原激活剂（recombinant tissue plasminogen activator, at-PA）诱导的出血转化^[39]。阿托伐他汀可减少 TLR4 表达及其下游通路的激活，起到抗炎作用^[40]，同时阿托伐他汀具有调脂作用，并通过抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移^[41]，稳定斑块。

3.2.2 促进 NETs 的降解

脱氧核糖核酸酶（deoxyribonuclease, DNase）是一种已知 NETs 降解酶^[42]，脱氧核糖核酸酶 I（deoxyribonuclease I, DNaseI）和 at-PA 联合使用可加速急性缺血性脑卒中早期的体内溶栓。CdcPDE 是一种磷酸二酯酶，能够抑制二磷酸腺苷（adenosine diphosphate, ADP）诱导的血小板聚集，降解 NETs 中的 cfDNA，CdcPDE 的出现使 DNase I 疗法有望成为治疗和预防血栓形成的新治疗概念^[43]。NETs 可能通过激活血小板和内皮细胞促进急性脑梗死 at-PA 抵抗，at-PA 可诱导中性粒细胞脱颗粒形成 NETs，导致出血转化和溶栓抵抗，当 at-PA 联合 DNase I 进行溶栓治疗时效率更高^[44]，是提高患者 at-PA 溶栓效率的一种治疗方法。

4 展 望

NETs 异质性强，其生物标志物 H3Cit、cfDNA 和 MPO 具有较高的特异性和敏感性，靶向预防 NETs 形成可成为防止髋关节置换缺血性脑卒中发生的新方法。目前针对 NETs 研究结果大部分来自动物模型研究，具有局限性，随着分子生物学发展，相信基于 NETs 表达，更多 NETs 生物标志物可用于协助预测髋关节置换缺血性脑卒中发生，预防和治疗的靶向药物将逐渐问世，早期预防，早期诊断，早期治疗，从而降低髋关节置换缺血性脑卒中的发生，改善预后。

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. DOI: 10.1126/science.1092385.
- [2] Thierry AR, Roch B. SARS-CoV2 may evade innate immune response, causing uncontrolled neutrophil extracellular traps formation and multiorgan failure [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134: 1295–1300. DOI: 10.1042/CS20200531.
- [3] Dayana CDB, Julie H, Ramirez LA, et al. DNA-bound elastase of neutrophil extracellular traps degrades plasminogen, reduces plasmin formation, and decreases fibrinolysis: proof of concept in septic shock plasma [J]. *FASEB J*, 2019, 33: 14270–14280. DOI: 10.1096/fj.201901363RRR.
- [4] Datsi A, Piotrowski L, Markou M, et al. Correction to: Stroke derived neutrophils demonstrate higher formation potential and impaired resolution of CD66b + driven neutrophil extracellular traps [J]. *BMC Neurol*, 2023, 23 (1) : 243–243. DOI: 10.1186/S12883-023-03285-5.
- [5] McIlroy JD, Jarnicki GA, Au GG, et al. Mitochondrial DNA neutrophil extracellular traps are formed after trauma and subsequent surgery [J]. *J Crit Care*, 2014, 29 (6) : 1133. DOI: 10.1016/j.jcrc.2014.07.013.
- [6] Delgado-Rizo V, Martínez-Guzmán MA, IñiguezGutierrez 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.
- [7] Doring Y, Libby P, Soehnlein O. Neutrophil extracellular traps participate in cardiovascular diseases: recent experimental and clinical insights [J]. *Circ Res*, 2020, 126 (9) : 1228–1241. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315931.
- [8] Ravindran M, Khan AM, Palaniyar N. Neutrophil extracellular trap formation: physiology, pathology, and pharmacology [J]. *Biomolecules*, 2019, 9 (8) : 365. DOI: 10.3390/biom9080365.
- [9] McDonald B, Urrutia R, Yipp GB, et al. Intravascular neutrophil extracellular traps capture bacteria from the bloodstream during sepsis [J]. *Cell Host Microbe*, 2012, 12 (3) : 324–333. DOI: 10.1016/j.chom.2012.06.011.
- [10] 李子阳, 满振涛, 柴啟浩, 等. 巨噬细胞在髌假体周围感染与骨整合的作用 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (23) : 2155–2158. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.
- [11] Li ZY, Man ZT, Chai QH, et al. Role of macrophages in periprosthetic infection and osseointegration of the hip joint [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2022, 30 (23) : 2155–2158. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.
- [12] Zeng M, Hu YH, Leng Y, et al. Cementless total hip arthroplasty in advanced tuberculosis of the hip [J]. *Int Orthop*, 2015, 39 (11) : 2103–2107. DOI: 10.1007/s00264-015-2997-y.
- [12] Pedersen AB, Mehnert F, Sorensen HT, et al. The risk of venous thromboembolism, myocardial infarction, stroke, major bleeding and death in patients undergoing total hip and knee replacement: a

- 15-year retrospective cohort study of routine clinical practice [J]. *Bone Joint J*, 2014, 96-B (4) : 479-485. DOI: 10.1302/0301-620X.96B4.33209.
- [13] Li JC, Zou XM, Yang SF, et al. Neutrophil extracellular traps participate in the development of cancer-associated thrombosis in patients with gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28 (26) : 3132-3149. DOI: 10.3748/WJG.V28.I26.3132.
- [14] Yao MT, Ma JC, Wu DW, et al. Neutrophil extracellular traps mediate deep vein thrombosis: from mechanism to therapy [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1198952. DOI: 10.3389/FIMMU.2023.1198952.
- [15] Fuchs TA, Bhandari AA, Wagner DD. Histones induce rapid and profound thrombocytopenia in mice [J]. *Blood*, 2011, 118 (13) : 3708-3714. DOI: 10.1182/blood-2011-01-332676.
- [16] Zapponi KCS, Orsi FA, Cunha JLR, et al. Neutrophil activation and circulating neutrophil extracellular traps are increased in venous thromboembolism patients for at least one year after the clinical event [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2021, 53 (1) : 30-42. DOI: 10.1007/S11239-021-02526-Z.
- [17] Muradashvili N, Benton RL, Tyagi R, et al. Elevated level of fibrinogen increases caveolae formation: role of matrix metalloproteinase-9 [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 69 (2) : 283-294. DOI: 10.1007/s12013-013-9797-z.
- [18] Panagiotis S, Alexandros M, Akrivi C, et al. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130 (11) : 6151-6157. DOI: 10.1172/JCI141374.
- [19] Oklu R, Sheth RA, Wong KHK, et al. Neutrophil extracellular traps are increased in cancer patients but does not associate with venous thrombosis [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2017, 7 (S3) : 140-149. DOI: 10.21037/cdt.2017.08.01.
- [20] Noubouossie DF, Key NS. Red cell extracellular vesicles and coagulation activation pathways [J]. *Curr Opin Hematol*, 2023, 30 (6) : 194-202. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000780.
- [21] Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107 (36) : 15880-15885. DOI: 10.1073/pnas.1005743107.
- [22] MacArthur TA, Spears GM, Kozar RA, et al. Thrombin generation kinetics are predictive of rapid transfusion in trauma patients meeting critical administration threshold [J]. *Shock*, 2021, 55 (3) : 321-325. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001633.
- [23] Li B, Liu Y, Hu T, et al. Neutrophil extracellular traps enhance procoagulant activity in patients with oral squamous cell carcinoma [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145 (7) : 1695-1707. DOI: 10.1007/s00432-019-02922-2.
- [24] Megens RT, Vijayan S, Lievens D, et al. Presence of luminal neutrophil extracellular traps in atherosclerosis [J]. *Thromb Haemost*, 2012, 107: 597-598. DOI: 10.1160/TH11-09-0650.
- [25] Warnatsch A, Ioannou M, Wang Q, et al. Neutrophil extracellular traps license macrophages for cytokine production in atherosclerosis [J]. *Science*, 2015, 349 (6245) : 316-320. DOI: 10.1126/science.aaa8064.
- [26] Niyonzima N, Bakke SS, Gregersen I, et al. Cholesterol crystals use complement to increase NLRP3 signaling pathways in coronary and carotid atherosclerosis [J]. *EBioMed*, 2020, 60 : 102985-102985. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102985.
- [27] Inouye M, Ripatti S, Kettunen J, et al. Novel Loci for metabolic networks and multi-tissue expression studies reveal genes for atherosclerosis [J]. *PLoS Genet*, 2012, 8 : 1002907. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002907.
- [28] Hou TT, Chen XM. Role of neutrophil extracellular trap and immune infiltration in atherosclerotic plaque instability: Novel insight from bioinformatics analysis and machine learning [J]. *Medicine*, 2023, 102 (38) : 34918. DOI: 10.1097/MD.000000000000034918.
- [29] 方懿, 李琼灿, 刘松华. 血栓弹力图在老年全髋置换术后抗凝的价值 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (7) : 582-586. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.07.02.
- Fang Y, Li QC, Liu SH. Significance of thromboelastography used in anticoagulation after total hip arthroplasty in the elderly [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2022, 30 (7) : 582-586. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.07.02.
- [30] Lim HH, Jeong IH, An GD, et al. Evaluation of neutrophil extracellular traps as the circulating marker for patients with acute coronary syndrome and acute ischemic stroke [J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34 (5) : 23190. DOI: 10.1002/jcla.23190.
- [31] Kang LJ, Yu HL, Yang X, et al. Neutrophil extracellular traps released by neutrophils impair revascularization and vascular remodeling after stroke [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1) : 2488. DOI: 10.1038/s41467-020-16191-y.
- [32] 赵延贤, 周翠玲. 关节置换术后发生脑梗死的原因分析及预防措施 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2013, 21 (20) : 1376. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2013.20.24.
- Zhao YX, Zhou CL. Cause analysis and preventive measures of cerebral infarction after joint replacement [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2013, 21 (20) : 1376. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2013.20.24.
- [33] Novotny J, Oberdieck P, Titova A, et al. Thrombus NET content is associated with clinical outcome in stroke and myocardial infarction [J]. *Neurology*, 2020, 94 (22) : 2346-2360. DOI: 10.1212/WNL.00000000000009532.
- [34] Denorme F, Portier I, Rustad JL, et al. Neutrophil extracellular traps regulate ischemic stroke brain injury [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132 (10) : 1-17. DOI: 10.1172/JCI154225.
- [35] Osamu KSD, Alan M, Hugo C, et al. Neutrophil extracellular trap-related biomarkers are increased in the synovial fluid of patients with periprosthetic joint infections [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2023, Online ahead of print. (2023-10-26) [2024-02-01]. <http://doi.10.1097/CORR.0000000000002891>.
- [36] Mondal S, Thompson PR. Protein arginine deiminases (PADs): biochemistry and chemical biology of protein citrullination [J]. *Acc Chem Res*, 2019, 52 (3) : 818-832. DOI: 10.1021/acs.accounts.9b00024.

- [37] Huang YX, Zhang XJ, Zhang C, et al. Edaravone dextran sulfate down-regulates neutrophil extracellular trap expression and ameliorates blood-brain barrier permeability in acute ischemic stroke [J]. *Mediators Inflamm*, 2022, 2022 : 3855698. DOI: 10.1155/2022/3855698.
- [38] Ikegame Y, Yamashita K, Hayashi S, et al. Neutrophil elastase inhibitor prevents ischemic brain damage via reduction of vasogenic edema [J]. *Hypertens Res*, 2010, 33 (7) : 703-707. DOI: 10.1038/hr.2010.58
- [39] Yin B, Li DD, Xu SY, et al. Simvastatin pretreatment ameliorates t-PA induced hemorrhage transformation and MMP-9/TIMP-1 imbalance in thromboembolic cerebral ischemic rats [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019, 15 : 1993-2002. DOI: 10.2147/NDT.S199371.
- [40] Liu PF, Gao QS, Guan L, et al. Atorvastatin attenuates surgery-induced BBB disruption and cognitive impairment partly by suppressing NF- κ B pathway and NLRP3 inflammasome activation in aged mice [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2021, 53 (5) : 528-537. DOI: 10.1093/ABBS/GMAB022.
- [41] Chu TS, Huang MI, Zhao ZW, et al. Atorvastatin reduces accumulation of vascular smooth muscle cells to inhibit intimal hyperplasia via p38 MAPK pathway inhibition in a rat model of vein graft [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2020, 115 (4) : 630-636. DOI: 10.36660/ABC.20190231.
- [42] Carolina P, Violeta D, Alicia G, et al. Pharmacological modulation of neutrophil extracellular traps reverses thrombotic stroke tPA (tissue-type plasminogen activator) resistance [J]. *Stroke*, 2019, 50 (11) : 3228-3237. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.026848.
- [43] Oliveira I, Costa V, Veras F, et al. A promising biomolecule able to degrade neutrophil extracellular traps: CdcPDE, a rattlesnake phosphodiesterase [J]. *Toxins*, 2023, 15 (1) : 44. DOI: 10.3390/TOXINS15010044.
- [44] Laridan E, Martinod K, De MSF. Neutrophil extracellular traps in arterial and venous thrombosis [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2019, 45 (1) : 86-93. DOI: 10.1055/s-0038-1677040.
- (收稿:2024-01-02 修回:2024-02-27)
(同行评议专家:周翠玲,高健伟,蔡荣荣)
(本文编辑:宁桦)

读者·作者·编者

本刊网站新增骨关节健康教育版块

本刊网站作为杂志的重要传播平台,一直致力于促进专业学术进步。同时,我们还承担着社会责任。为更好地将本刊资源服务于新时代社会主义建设事业,服务于全民健康,近期,本刊网站将新增骨关节健康教育版块,以促进全民自我健康管理,养成科学生活习惯,科学健身运动,预防和减少骨关节损伤和疾病,理性就医。

新版块主要由骨关节健康视频和小贴士组成,我们将采用生动、直观的视频和短文形式,通过形象化展示和简洁明快的语言,使得复杂的医学概念和知识易于被公众理解和接受,从而了解如何正确地进行骨关节保健,享受更健康、更舒适的生活。

我们诚挚邀请各位骨科同仁积极参与此版块的建设,贡献您的体验与经历,只有广大同行专家的热心参与,新版块才能持续发展。我们也诚挚期待公众提出宝贵的意见和建议,只有大家的参与和支持,才能引起更多的关注和共鸣,使这个新的版块真正发挥其价值和意义,起到更好的传播效果。

感谢您的关注和支持,让我们一起为健康中国贡献力量。

敬请关注《中国矫形外科杂志》网站, <http://jxwk.ijournal.cn>

《中国矫形外科杂志》编辑部

2024 年 2 月 4 日