

DOI:10.13350/j.cjpb.240625

• 综述 •

## 固有免疫受体在曲霉菌诱导的 NETs 形成中的作用\*

李彤<sup>1</sup>, 卢芳国<sup>1,2\*</sup>

(1. 湖南中医药大学, 湖南长沙 410208; 2. 湖南中医药大学第一附属医院)

**【摘要】** 曲霉病是一种致命的疾病,对医疗提供者构成重大挑战。现有的抗真菌治疗在治疗严重侵袭性感染的情况下效果有限。研究人员正在探索曲霉病治疗的替代方法,例如调节宿主免疫系统的抗真菌能力。一个有前途的策略是利用中性粒细胞外陷阱(NETs),这是中性粒细胞形成的细胞外网状结构,比其他防御机制更有效地对抗真菌病原体。本综述将探讨曲霉菌与 NETs 之间的相互作用,深入研究曲霉菌诱导 NET 形成以及其防御策略的分子机制。通过阐明曲霉菌如何逃避免疫系统以及如何利用 NETs 来对抗这些策略,我们旨在为曲霉病的治疗提供新的见解,特别是对抗耐药菌株。这一知识可能会导致更有效的治疗方法和改善患者预后。

**【关键词】** 中性粒细胞;中性粒细胞胞外诱捕网;烟曲霉;先天免疫;真菌感染;综述

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1673-5234(2024)06-0736-05

[Journal of Pathogen Biology. 2024 Jun.;19(6):736-740.]

Neutrophil extracellular traps in *Aspergillus fumigatus* infection

LI Tong<sup>1</sup>, LU Fangguo<sup>1,2</sup> (1. Medical College, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, China; 2. The First Affiliated Hospital, Hunan University of Traditional Chinese Medicine)

**【Abstract】** A deadly disease, Aspergillosis presents a significant challenge to healthcare providers. The effectiveness of existing antifungal treatments is limited for severe invasive infections. Researchers are exploring innovative approaches for aspergillosis treatment, including enhancing the host's immune system's antifungal capacity. One promising strategy involves utilizing neutrophil extracellular traps (NETs), web-like structures that can effectively combat fungal pathogens by inducing NET formation. This review explores the interaction between *Aspergillus* and NETs, delving into the molecular mechanisms behind *Aspergillus*-triggered NET formation and its defensive strategies. By understanding how *Aspergillus* evades the immune system and how NETs can counteract these tactics, we aim to provide new insights into Aspergillosis treatment, especially for drug-resistant strains, with the potential for more effective therapies and improved patient outcomes.

**【Keywords】** neutrophils; neutrophil extracellular traps; *Aspergillus fumigatus*; innate immunity; fungal infection; review

\*\*\*曲霉菌是一种常见的机会性病原体,正常情况下,不致病,即便曲霉菌进入肺部,肺内的巨噬细胞和多核中性粒细胞(Polymorphonuclear neutrophils, PMNs)也有能力摧毁其孢子 and 菌丝。然而,机体免疫功能紊乱或菌群失调等因素可以促进曲霉感染,从而导致侵袭性曲霉病发病率显著增加<sup>[1]</sup>。PMNs 是免疫系统中起着至关重要吞噬作用的细胞。在肺曲霉病的实验模型中,中性粒细胞是控制和生存至关重要<sup>[2]</sup>。在接受治疗的急性髓性白血病患者中,长期中性粒细胞减少症患者侵袭性曲霉病的发病率大约是普通患者的五倍<sup>[3]</sup>。本文聚焦于中性粒细胞外陷阱在曲霉病中的作用,以期治疗真菌感染提供新见解。

## 1 中性粒细胞外陷阱形成机制

NETs 是一个复杂的细胞外网络,由直径为 15~17 nm 的 DNA 纤维和直径约 25 nm 的球形蛋白质组成。这些结构主要由中性粒细胞释放,以对抗各种病原体。NETs 的组成中还包 括多种蛋白质,如组蛋白、中性粒细胞弹性蛋白(Neutrophil elastase, NE)、髓过氧化物酶(Myeloperoxidase, MPO)、防御素、钙卫蛋白和肌动蛋白<sup>[4]</sup>。有研究证明:真菌、病毒和寄生虫能诱发 NETs 的形成。NETs 具有抗较大病原体的抗菌特性,

白念珠菌被视为 NETs 的靶标<sup>[5-11]</sup>。根据形成机制,NETs 可以分为两类:溶解性 NETosis 和生命性 NETosis。两类 NETs 的形成及其与疾病发展的关系也不相同<sup>[12]</sup>。

**1.1 溶解性 NETosis** 溶解性 NETosis 是一个过程,通过信号传导途径激活 PMNs 中的各种细胞效应物质,从而形成 NETs。溶解性 NETosis 主要依赖于通过 Rac2 和 p47phox 激活 NADPH 氧化酶 2(NADPH oxidase 2, NOX2),以及 PKC 和 Raf-MAPK/ERK 途径,这些途径磷酸化 NOX2。许多 ROS 诱导因子,包括 PMA、C5a、LPS、TLR-4、免疫复合物、IL-8、组织蛋白酶 C、钙离子载体,通过导致 ROS 生成的不同分子途径激活 NOX2<sup>[13-19]</sup>。NOX2 将氧分子还原成超氧自由基(O<sup>2•-</sup>),然

\* **【基金项目】** 国家自然科学基金项目(No. 82374266, 82074250);湖南省自然科学基金项目(No. 2020JJ4063);长沙市杰出创新青年人才培养计划项目(No. 2019-23);湖南中医药大学一流学科《基础医学》资助项目。

\*\* **【通讯作者】** 卢芳国, E-mail: lufanguo0731@163.com

**【作者简介】** 李彤(1998-),女,安徽肥东人,在读硕士,主要从事中医药防治感染性疾病的研究。  
E-mail: 904674459@qq.com

后将其转化为过氧化氢( $H_2O_2$ )并与 MPO 结合,产生杀死病原体的 ROS。ROS 的积累会触发 MPO 和 NE 从颗粒中逸出<sup>[20]</sup>。MPO 首先激活 NE 以降解细胞浆中的细胞骨架<sup>[21]</sup>,随后 NE 转化为细胞核以切割有助于染色质解凝的组蛋白<sup>[20]</sup>。NE 抑制剂或血清白蛋白蛋白酶抑制剂(SLPI)阻断 NE 会破坏 NET 形成<sup>[20]</sup>,表明 NE 是染色质挤出所必需的。ROS 触发 NE 解离与细胞膜相关的复合物进入细胞质,并以 MPO 依赖的方式激活其蛋白水解活性。ROS 在溶解性 NETosis 中起着核心中介者的作用,连接上游调控途径和推动溶解性 NETosis 的作用。ROS 可以促进下游物质的激活和肌动蛋白和微管的半胱氨酸谷胱甘肽化,激活肌动蛋白细胞骨架动态。此外,在染色质解凝的后期,MPO 与染色质结合以促进进一步解凝<sup>[20]</sup>。同时,ROS 合成还会导致 PAD4 的激活,PAD4 是一种钙依赖性酶,可催化组蛋白瓜氨酸化,从而促进染色质解凝<sup>[3]</sup>。进一步的研究表明,体外抑制 PAD4 可大大降低 NET 的发生过程,并且 PAD4 敲除小鼠在体内未能产生 NET,这表明 PAD4 对 NET 形成至关重要<sup>[22]</sup>。

在细胞质中,NE 首先结合并降解 F-actin,以防止肌动蛋白动态。然后,它迁移到细胞核,裁剪组蛋白并促进染色质解凝。这种裁剪反过来支持染色质的脱缩,MPO 进入细胞核进一步推动染色质脱缩。含有 MPO 的膜相关阳离子颗粒蛋白复合物可以从颗粒囊泡中释放 NE,而无需膜融合,最终作用于组蛋白,以协助染色体的脱缩<sup>[20]</sup>。NE 裁剪 Gasdermin D(GSDMD)并在细胞质膜中形成 GSDMD-p30 孔<sup>[23]</sup>。最后,细胞核瓦解,细胞质膜破裂,而溶解性 NET 被释放。最近的研究发现,激活经典和非经典炎症小体信号途径都导致了野生型中性粒细胞中的 GSDMD 裁剪,但这与细胞死亡无关。此外,不论通过哪种途径激活炎症小体都不需要 GSDMD 来促使 NETs 的形成,NET 释放的经典途径不依赖于 GSDMD<sup>[24]</sup>。

组蛋白由 PAD4 进行精氨酸脱羧化。由于这一步骤对于 DNA 的解凝是必要的,所以 PAD4 通过将精氨酸转化为瓜氨酸,降低了组蛋白的正电荷,并减少了它们与 DNA 的静电相互作用,在溶解性 NETosis 中发挥了关键作用。PAD4 对于回应钙离子携带体和免疫复合物的溶解性 NETosis 至关重要。然而,在人类中性粒细胞中,PAD4 对于 PMA、真菌或胆固醇晶体诱导的 NETs 形成是可有可无的<sup>[25-29]</sup>。这种形式的溶解性 NETosis 依赖于功能性的 Phox。线粒体 DNA(mtDNA)通过激活 STING 和 TLR9,以及 ERK1/2 和 p38 MAPK 信号途径来触发 NETs 的形成。此外,mtDNA 也通过储存操作的钙离子进入信号来诱导 NETs 的形成<sup>[11]</sup>。

**1.2 生命性 NETosis** PMNs 可能会在经历溶解性细胞死亡之前首先以活细胞的方式执行它们的功能,这被称为活性 NETosis,由宿主模式识别受体(Pattern recognition receptors, PRRs)通过识别微生物特定分子模式来触发。这种迅速的活性 NETosis 形式不涉及细胞溶解,而是由血小板 TLR4 介导,特别促进了 PMN 的活化。此外,活性 NETosis 途径的激活似乎是对许多微生物病原体的普遍响应。活性 NETosis 需要将 DNA 从细胞核运送到胞外空间,通过囊泡来实现。DNA 囊泡从细胞核膜中脱落,穿过细胞质,然后结合到细胞质膜上,从而释放 NETs 而无需膜穿孔。

## 2 模式识别免疫受体在曲霉菌识别和 NETs 形成中的作用

PRRs 构成了一组多样的分子,它们在对抗真菌病原体的固有免疫反应中发挥着关键作用。这些受体由各种固有免疫细胞表达,并通过单独或联合的识别机制来检测真菌中的病原相关分子模式<sup>[30-33]</sup>。曲霉表面的多糖可以通过激活中性粒细胞表面的 C 型凝集素受体(C-type lectin receptors, CLR)s、Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)、整合素和五聚体蛋白,刺激 NETs 的释放,从而导致 NETs 的形成。

**2.1 C 型凝集素受体** 中性粒细胞表达多种类型的 CLRs,包括 Dectin-1、Dectin-2、Mincle 和  $\alpha$ -甘露聚糖受体<sup>[31]</sup>。在曲霉的整个生命周期中,细胞壁的组成会随着细胞周期的发展和对环境变化的响应而发生变化,而菌丝细胞壁中的碳水化合物分布与分生孢子细胞壁明显不同。分生孢子表面的主要成分包括黑色素和棒状的疏水层。一旦开始发芽,曲霉会脱落外层的黑色素和小的棒状层,从而使菌丝能够持续生长。在发芽过程中发生的形态变化会暴露出碳水化合物分子,如  $\beta$ -1,3-葡聚糖,它们作为 PAMPs 被中性粒细胞识别,随后诱导噬菌作用和 NETs 的形成。中性粒细胞表达多种类型的 CLRs,包括 Dectin-1、Dectin-2、Mincle 和  $\alpha$ -甘露聚糖受体<sup>[31]</sup>。除了具有与补体结合的 I 结构域外,CLR 还包含一种识别  $\beta$ -葡聚糖的凝集素结合域。Dectin-1 与曲霉菌丝表面的  $\beta$ -葡聚糖的识别相关联<sup>[34-36]</sup>。Mac-1 独立于 PAD4 组蛋白瓜氨酸化会触发 NET 对曲霉的形成<sup>[29]</sup>,并且调节曲霉和  $\beta$ -葡聚糖诱导的 NETs 形成,但对于菌丝的杀菌作用仅取决于 TLRs<sup>[28]</sup>。中性粒细胞可以感知微生物的大小,并对大型病原体进行选择性地释放 NETs<sup>[37]</sup>。

**2.2 Toll 样受体** 中性粒细胞表达多个 TLRs,其中 TLR2 和 TLR4 与甘露聚糖结合,而 TLR9 与真菌 DNA 结合<sup>[38]</sup>。缺乏 TLR2 和 TLR4 的中性粒细胞对白色念珠菌表现出正常的噬菌作用和杀菌作用,但它们对曲霉的摄取和杀菌作用不太显著<sup>[34,39]</sup>。在分生孢子休眠发芽阶段,曲霉的芽管表面会暴露  $\beta$ -1,3-葡聚糖和未知分子,这些可以被 Dectin-1 和 TLR2/TLR4 识别<sup>[35,40-42]</sup>。在识别  $\beta$ -1,3-葡聚糖过程中,Dectin-1 的 hemiTAM 模体会发生磷酸化,促进脾酪氨酸激酶(Spleen tyrosine kinase, Syk)的激活以及引发细胞因子释放、噬菌作用和中性粒细胞产生 ROS 的信号级联<sup>[43]</sup>。

**2.3 整合素** 人类中性粒细胞高度表达  $\beta$ 2 整合素 CR3(Mac-1, CD11b/CD18),这似乎是激活人类和小鼠中性粒细胞 PAD4 的  $\beta$ -葡聚糖受体,诱导 NETosis<sup>[28]</sup>。CR3 存在两种  $\beta$ 2 整合素活性的遗传缺陷,包括 CR3(LAD-I)和激活蛋白 Kindlin3(LAD-III)。CR3(LAD-I)或激活蛋白 Kindlin3(LAD-III)的缺乏导致免疫缺陷,损害白细胞的招募,使中性粒细胞更容易受到细菌和侵袭性真菌感染的影响<sup>[44-45]</sup>。CR3 还能与 iC3b 包被的颗粒结合,促进中性粒细胞的结合和杀菌<sup>[46]</sup>。此外,CR3 介导中性粒细胞对  $\beta$ -葡聚糖颗粒的识别和吞噬。对  $\beta$ -葡聚糖的识别依赖于位于距离跨膜区域不远处的细胞外凝集素样结构域,通过 I 结构域触发中性粒细胞和嗜酸粒细胞形成细胞外 DNA 陷阱。阻止 CR3 会抑制人类中性粒细胞对曲霉分生孢子发芽的抗菌活性<sup>[47]</sup>。在曲霉角膜炎感染的实验模型中, $\beta$ 2 整合素对中性粒细胞的细菌杀灭活性至关重要。最近的研究表明,在肺曲霉病模型中 CR3 的缺陷导致中性粒细胞在 CD11b

缺陷下对曲霉分生孢子的摄取能力受损<sup>[48]</sup>。这导致真菌负担增加、前炎症细胞因子 TNF 和 IL-1 $\beta$  水平降低,以及 CD11b 缺陷的个体更容易罹患曲霉病。一些研究人员认为, $\beta$ -葡聚糖诱导的 NETs 形成依赖于 ROS,并需要 Dectin-1<sup>[49]</sup>。 $\beta$ -葡聚糖受体 Dectin-1 通过 Vav 蛋白信号激活中性粒细胞中的整合素 Mac-1,以促进对卡氏真菌(*Candida albicans*)的清除<sup>[50]</sup>。Syk 是一种酪氨酸激酶,在 Dectin-1 和 CR3 信号通路的早期步骤中至关重要<sup>[51-52]</sup>,此外,抑制 Syk 会导致  $\beta$ -葡聚糖诱导的 NET 释放受损<sup>[49]</sup>,Syk 也在对免疫复合物产生 NET 释放的过程中起着必要的作用。

**2.4 五聚蛋白 3** 五聚蛋白 3(Pentraxin 3,PTX3)是一种由各种细胞类型在对 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 TLR 激动剂等初级炎症刺激的反应中分泌的模式识别分子<sup>[53-57]</sup>。它在对抗烟曲霉方面发挥了不冗余的作用,并位于中性粒细胞颗粒中,在那里释放到 NETs 中。NET 组分蛋白,如 MPO 和组蛋白,充当 PTX3 配体,可以捕获与病原体相关的 PTX3 并有助于宿主的防御<sup>[58]</sup>。NETs 中存在的 PTX3 与其他 NET 组分蛋白形成复合物,可能通过协同作用增强微生物的清除<sup>[59]</sup>,PTX3 在呼吸道黏膜上与上皮细胞高度表达,它能够识别分生孢子而不是菌丝体<sup>[60-61]</sup>,并且  $\beta$ -葡聚糖(被认为是 PTX3 识别的一种潜在 PAMP)也与之有关。PTX3 可能通过在分生孢子表面激活经典的补体途径,来对抗烟曲霉的免疫逃避<sup>[62]</sup>,或者通过增强孢子的吞噬识别<sup>[63]</sup>,当与分生孢子结合时,PTX3 可能会在分生孢子表面独立或与其他 PRR 相结合的情况下激活补体级联反应,与 Fc $\gamma$ RIIa 相互作用,随后介导 CR3 激活。

曲霉的细胞壁由多层  $\beta$ -葡聚糖、甘露聚糖和壳聚糖组成<sup>[32]</sup>。在曲霉的整个生命周期中,细胞壁的组成会随着细胞周期的发展和对环境变化的响应而发生变化,分布在菌丝细胞壁中的碳水化合物与分生孢子细胞壁明显不同。分生孢子表面的主要成分包括黑色素和棒状的疏水层。一旦开始发芽,曲霉会脱落外层的黑色素和小的棒状层,从而使菌丝能够持续生长。在发芽过程中发生的形态变化会暴露出碳水化合物分子,如  $\beta$ -1,3-葡聚糖,它们作为 PAMPs 被中性粒细胞识别,随后诱导噬菌作用和 NETs 的形成。

### 3 小结与展望

中性粒细胞在对抗烟曲霉感染中发挥关键作用,因为它们免疫系统的重要组成部分。这些细胞释放 NETs 来对抗感染;然而,它们的失调可能导致免疫相关疾病。最近的研究表明,烟曲霉的细胞壁可以通过表面识别受体(如  $\beta$ -葡聚糖、甘露聚糖、壳聚糖等)诱导 NETs 的释放。NETs 的诱导可以通过不同的途径实现。CR3 是检测烟曲霉的主要受体,CD11b 的 I 结构具有识别功能,激活下游的 Syk-PI3K 信号通路和其他 CLRs,诱导中性粒细胞释放细胞外陷阱。然而,烟曲霉诱导 NET 形成的确切机制仍需要进一步研究。烟曲霉诱导 NETs 的形成在很大程度上依赖于 PAD4 介导的组蛋白脱甲基化。

长期以来,PAD4 被认为是烟曲霉诱导 NET 形成的主要因素,但最近的研究表明其参与可能并非必要条件。烟曲霉诱导的 NET 形成的具体机制仍在研究中。包括炎症介质、细胞因子和血清因子在内的各种因素与烟曲霉诱导 NETs 的形成密切相关。中性粒细胞表达多个受体,识别烟曲霉并引发相应的免疫反应。烟曲霉细胞表面的  $\beta$ -葡聚糖被 Dectin-1 识别,

CR3 是  $\beta$ -葡聚糖识别的主要受体。缺乏 CR3 或其激活蛋白 Kindlin3 会使人易受细菌和侵袭性真菌感染。烟曲霉通过释放各种炎症介质和细胞因子来促使 NETs 的形成。NETs 包含抗真菌蛋白,其中钙卫蛋白发挥主要作用。

关于 NETs 对烟曲霉的有效性存在争议<sup>[64]</sup>。从人中性粒细胞中分离出的 NETs 不能杀死曲霉菌丝<sup>[65]</sup>因为它们更容易被活跃的中性粒细胞杀死<sup>[64]</sup>。中性粒细胞对曲霉菌丝和分生孢子的杀伤涉及不同的途径,包括 CR3 整合素依赖、PI3K 信号依赖、非氧化杀伤以及钙离子载体诱导的 NETosis<sup>[16]</sup>。对曲霉菌的杀伤完全依赖于 Fc $\gamma$ Rs(免疫球蛋白 Fc 受体)识别包被抗体,从而通过 Syk-PI3K-PKC- $\alpha$ /b 信号传导激活 NADPH 氧化酶复合物产生 ROS,并同时释放嗜天青颗粒颗粒中的 MPO。然而,一旦分生孢子发芽并形成菌丝,人中性粒细胞不会与曲霉菌丝结合或杀伤它们。中性粒细胞可以通过乳铁蛋白和钙卫蛋白的作用来杀伤菌丝,同时抑制分生孢子的发芽。休眠的分生孢子不会暴露  $\beta$ -葡聚糖和其他 PAMPs,但菌丝、膨胀的分生孢子和芽管能够被先天免疫细胞迅速识别。这表明,对于发芽的分生孢子的细胞内杀伤抑制可能完全独立于 NADPH 氧化酶,其杀伤机制可能涉及乳铁蛋白介导的铁结合。NETs 在杀伤曲霉方面的主要任务可能是捕获 NETs 中的真菌,减少其生长,从而限制感染。然而,NETs 的正面杀伤效应可能远不如中性粒细胞的吞噬活动。

综上,尽管烟曲霉与 NETs 之间的相互作用机制尚未完全理解,但研究结果为我们提供了重要的见解。未来,这些烟曲霉的免疫逃避途径可能有助于识别有效的治疗靶标。

### 【参考文献】

- [1] Stewart AG, Paterson DL. How urgent is the need for new antifungals[J]. Expert Opin Pharmacother, 2021, 22(14): 1857-1870.
- [2] Mircescu MM, Lipuma L, van Rooijen N, et al. Essential role for neutrophils but not alveolar macrophages at early time points following *Aspergillus fumigatus* infection[J]. J Infect Dis, 2009, 200(4): 647-656.
- [3] Wang Y, Li M, Stadler S, et al. Histone hypercitrullination mediates chromatin decondensation and neutrophil extracellular trap formation[J]. J Cell Biol, 2009; 1540-8140.
- [4] Urban CF, Ermert D, Schmid M, et al. Neutrophil extracellular traps contain calprotectin, a cytosolic protein complex involved in host defense against *Candida albicans*[J]. PLoS Pathog, 2009, 5(10): e1000639.
- [5] Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria[J]. Science, 2004, 303(5663): 1532-1535.
- [6] Guimaraes-Costa AB, Nascimento MT, Froment GS, et al. Leishmania amazonensis promastigotes induce and are killed by neutrophil extracellular traps[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(16): 6748-6753.
- [7] Gabriel C, McMaster WR, Girard D, et al. Leishmania donovani promastigotes evade the antimicrobial activity of neutrophil extracellular traps[J]. J Immunol, 2010, 185(7): 4319-4327.
- [8] Saitoh T, Komano J, Saitoh Y, et al. Neutrophil extracellular traps mediate a host defense response to human immunodeficiency

- virus-1[J]. *Cell Host Microbe*,2012,12(1):109-116.
- [9] Wardini AB, Pinto-da-Silva LH, Nadaes NR, et al. Neutrophil properties in healthy and *Leishmania infantum*-naturally infected dogs[J]. *Sci Rep*,2019,9(1):6247.
- [10] Liang C, Lian N, Li M. The emerging role of neutrophil extracellular traps in fungal infection[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022,12:900895.
- [11] 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 Proliferation*,2019;1365-2184.
- [12] Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*,2013;1474-1741.
- [13] Yousefi S, Mihalache C, Kozlowski E, et al. Viable neutrophils release mitochondrial DNA to form neutrophil extracellular traps [J]. *Cell Death Differ*,2009,16(11):1438-1444.
- [14] Hakkim A, Fuchs TA, Martinez NE, et al. Activation of the Raf-MEK-ERK pathway is required for neutrophil extracellular trap formation[J]. *Nat Chem Biol*,2011,7(2):75-77.
- [15] Behnen M, Leszczek C, Moller S, et al. Immobilized immune complexes induce neutrophil extracellular trap release by human neutrophil granulocytes via FcγRIIIB and Mac-1[J]. *J Immunol*, 2014,193(4):1954-1965.
- [16] Doua DN, Khan MA, Grasemann H, et al. SK3 channel and mitochondrial ROS mediate NADPH oxidase-independent NETosis induced by calcium influx[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2015, 112(9):2817-2822.
- [17] Khan MA, Farahvash A, Doua DN, et al. JNK activation turns on LPS- and gram-negative bacteria-induced NADPH oxidase-dependent suicidal NETosis[J]. *Sci Rep*,2017,7(1):3409.
- [18] Zha C, Meng X, Li L, et al. Neutrophil extracellular traps mediate the crosstalk between glioma progression and the tumor microenvironment via the HMGB1/RAGE/IL-8 axis[J]. *Cancer Biol Med*,2020,17(1):154-168.
- [19] Xiao Y, Cong M, Li J, et al. Cathepsin C promotes breast cancer lung metastasis by modulating neutrophil infiltration and neutrophil extracellular trap formation[J]. *Cancer Cell*,2021,39(3):423-437. e7.
- [20] Papayannopoulos V, Metzler KD, Hakkim A, et al. Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps[J]. *J Cell Biol*,2010,191(3):677-691.
- [21] Metzler KD, Goosmann C, Lubojemska A, et al. A myeloperoxidase-containing complex regulates neutrophil elastase release and actin dynamics during NETosis[J]. *Cell Rep*,2014,8(3):883-896.
- [22] Li P, Li M, Lindberg MR, et al PAD4 is essential for antibacterial innate immunity mediated by neutrophil extracellular traps[J]. *J Exp Med*,2010,207(9):1853-1862.
- [23] Sollberger G, Choidas A, Burn GL, et al. Gasdermin D plays a vital role in the generation of neutrophil extracellular traps[J]. *Sci Immunol*,2018;2470-9468.
- [24] Chauhan D, Demon D, Vande WL, et al. GSDMD drives canonical inflammasome-induced neutrophil pyroptosis and is dispensable for NETosis[J]. *EMBO Rep*,2022,23(10):e54277.
- [25] Neeli I, Radic M. Opposition between PKC isoforms regulates histone deimination and neutrophil extracellular chromatin release[J]. *Front Immunol*,2013,4:38.
- [26] Warnatsch A, Ioannou M, Wang Q, et al. Inflammation. Neutrophil extracellular traps license macrophages for cytokine production in atherosclerosis[J]. *Science*,2015,349(6245):316-320.
- [27] Kenny EF, Herzig A, Kruger R, et al. Diverse stimuli engage different neutrophil extracellular trap pathways[J]. *Elife*, 2017; 2050-084X.
- [28] Clark HL, Abbondante S, Minns MS, et al. Protein deiminase 4 and CR3 regulate *Aspergillus fumigatus* and β-Glucan-induced neutrophil extracellular trap formation, but hyphal killing is dependent only on CR3[J]. *Front Immunol*,2018,9:1182.
- [29] Silva JC, Rodrigues NC, Thompson-Souza GA, et al. Mac-1 triggers neutrophil DNA extracellular trap formation to *Aspergillus fumigatus* independently of PAD4 histone citrullination[J]. *J Leukoc Biol*,2020,107(1):69-83.
- [30] Underhill DM, Pearlman E. Immune interactions with pathogenic and commensal fungi: A Two-Way Street [J]. *Immunity*, 2015,43(5):845-858.
- [31] Erwig LP, Gow NA. Interactions of fungal pathogens with phagocytes[J]. *Nat Rev Microbiol*,2016;1740-1534.
- [32] Gow N, Latge JP, Munro CA. The Fungal cell wall; Structure, biosynthesis, and function[J]. *Microbiol Spectr*,2017,5(3):10.
- [33] Drummond RA, Franco LM, Lionakis MS. Human CARD9: A critical molecule of fungal immune surveillance[J]. *Front Immunol*,2018,9:1836.
- [34] Bellocchio S, Moretti S, Perruccio K, et al. TLRs govern neutrophil activity in aspergillosis [J]. *J Immunol*, 2004, 173 (12): 7406-7415.
- [35] Steele C, Rapaka RR, Metz A, et al. The beta-glucan receptor dectin-1 recognizes specific morphologies of *Aspergillus fumigatus*[J]. *PLoS Pathog*,2005,1(4):e42.
- [36] Moalli F, Doni A, Deban L, et al. Role of complement and Fc (γ) receptors in the protective activity of the long pentraxin PTX3 against *Aspergillus fumigatus*[J]. *Blood*,2010;1528-0020.
- [37] Branzk N, Lubojemska A, Hardison SE, et al. Neutrophils sense microbe size and selectively release neutrophil extracellular traps in response to large pathogens[J]. *Nat Immunol*,2014,15(11):1017-1025.
- [38] Brown GD. Innate antifungal immunity: the key role of phagocytes[J]. *Annu Rev Immunol*,2011,29:1-21.
- [39] Netea MG, Van Der Graaf CA, Vonk AG, et al. The role of toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 in the host defense against disseminated candidiasis [J]. *J Infect Dis*, 2002, 185 (10): 1483-1489.
- [40] Hohl TM, Van Epps HL, Rivera A, et al. *Aspergillus fumigatus* triggers inflammatory responses by stage-specific beta-glucan display[J]. *PLoS Pathog*,2005,1(3):e30.
- [41] Gersuk GM, Underhill DM, Zhu L, et al. Dectin-1 and TLRs permit macrophages to distinguish between different *Aspergillus fumigatus* cellular states[J]. *J Immunol*, 2006, 176 (6): 3717-3724.
- [42] Aimaniananda V, Bayry J, Bozza S, et al. Surface hydrophobin prevents immune recognition of airborne fungal spores[J]. *Nature*,

2009,460(7259):1117-1121.

[43] Goodridge HS, Reyes CN, Becker CA, et al. Activation of the innate immune receptor Dectin-1 upon formation of a phagocytic synapse[J]. *Nature*, 2011, 472(7344): 471-475.

[44] Kuijpers TW, van de Vijver E, Weterman MA, et al. LAD-1/variant syndrome is caused by mutations in FERMT3[J]. *Blood*, 2009, 113(19): 4740-4746.

[45] Roos D, van Leeuwen K, Madkaikar M, et al. Hematologically important mutations: Leukocyte adhesion deficiency (second update)[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2023, 99: 102726.

[46] Woehl JL, Stapels D, Garcia BL, et al. The extracellular adherence protein from *Staphylococcus aureus* inhibits the classical and lectin pathways of complement by blocking formation of the C3 proconvertase[J]. *J Immunol*, 2014, 193(12): 6161-6171.

[47] Gazendam RP, van Hamme JL, Tool AT, et al. Human neutrophils use different mechanisms to kill *Aspergillus fumigatus* conidia and hyphae: Evidence from phagocyte defects[J]. *J Immunol*, 2016, 196(3): 1272-1283.

[48] Teschner D, Cholaszczyńska A, Ries F, et al. CD11b regulates fungal outgrowth but not neutrophil recruitment in a mouse model of invasive pulmonary aspergillosis[J]. *Front Immunol*, 2019: 1664-3224.

[49] Nani S, Fumagalli L, Sinha U, et al. Src family kinases and Syk are required for neutrophil extracellular trap formation in response to  $\beta$ -glucan particles[J]. *J Innate Immun*, 2015, 7(1): 59-73.

[50] Reedy JL, Crossen AJ, Negoro PE, et al. The C-type lectin receptor dectin-2 is a receptor for *Aspergillus fumigatus* galactomannan[J]. *mBio*, 2023, 14(1): e0318422.

[51] Mocsai A, Zhou M, Meng F, et al. Syk is required for integrin signaling in neutrophils[J]. *Immunity*, 2002, 16(4): 547-558.

[52] Rogers NC, Slack EC, Edwards AD, et al. Syk-dependent cytokine induction by Dectin-1 reveals a novel pattern recognition pathway for C type lectins[J]. *Immunity*, 2005, 22(4): 507-517.

[53] Breviario F, d'Aniello EM, Golay J, et al. Interleukin-1-inducible genes in endothelial cells. Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component[J]. *J Biol Chem*, 1992, 267(31): 22190-22197.

[54] Han B, Mura M, Andrade CF, et al. TNF $\alpha$ -induced long pentraxin PTX3 expression in human lung epithelial cells via JNK[J]. *J Immunol*, 2005, 175(12): 8303-8311.

[55] Doni A, Mantovani G, Porta C, et al. Cell-specific regulation of PTX3 by glucocorticoid hormones in hematopoietic and nonhematopoietic cells[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(44): 29983-29992.

[56] Inforzato A, Baldock C, Jowitt TA, et al. The angiogenic inhibitor long pentraxin PTX3 forms an asymmetric octamer with two binding sites for FGF2[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(23): 17681-17692.

[57] La Russa D, Di Santo C, Lizasoain I, et al. Tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ -stimulated gene 6 (TSG-6): A promising immunomodulatory target in acute neurodegenerative diseases[J]. *Internat J Mol Sci*, 2023: 1422-0067.

[58] Inforzato A, Riviello V, Morreale AP, et al. Structural characterization of PTX3 disulfide bond network and its multimeric status in cumulus matrix organization[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(15): 10147-10161.

[59] Daigo K, Takamatsu Y, Hamakubo T. The protective effect against extracellular histones afforded by long-pentraxin PTX3 as a regulator of NETs[J]. *Front Immunol*, 2016: 1664-3224.

[60] Gaziano R, Bozza S, Bellocchio S, et al. Anti-*Aspergillus fumigatus* efficacy of pentraxin 3 alone and in combination with antifungals[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48(11): 4414-4421.

[61] Lo Giudice P, Campo S, Verdoliva A, et al. Efficacy of PTX3 in a rat model of invasive aspergillosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(10): 4513-4515.

[62] Nauta AJ, Bottazzi B, Mantovani A, et al. Biochemical and functional characterization of the interaction between pentraxin 3 and C1q[J]. *Eur J Immunol*, 2003: 0014-2980.

[63] Garlanda C, Hirsch E, Bozza S, et al. Non-redundant role of the long pentraxin PTX3 in anti-fungal innate immune response[J]. *Nature*, 2002: 0028-0836.

[64] Bruns S, Kniemeyer O, Hasenberg M, et al. Production of extracellular traps against *Aspergillus fumigatus in vitro* and in infected lung tissue is dependent on invading neutrophils and influenced by hydrophobin RodA[J]. *PLoS Pathogens*. 2010: 1553-7374.

[65] McCormick A, Heeseemann L, Wagener J, et al. NETs formed by human neutrophils inhibit growth of the pathogenic mold *Aspergillus fumigatus* [J]. *Microbes Infect*, 2010, 12 (12-13): 928-936.

【收稿日期】 2024-01-01 【修回日期】 2024-03-25

(上接 735 页)

[20] 杨君, 孙静, 吴紫阳, 等. 银翘散合生脉散加减治疗热毒侵心型病毒性心肌炎临床疗效观察[J]. *中医药学报*, 2021, 49(2): 52-57.

[21] Amioka N, Nakamura K, Kimura T, et al. Pathological and clinical effects of interleukin-6 on human myocarditis[J]. *J Cardiol*, 2021, 78(2): 157-165.

[22] 蔡振荡, 何丽丹, 倪田楷, 等. 病毒性心肌炎患儿动态心电图结果与心功能改变的关系[J]. *心电与循环*, 2023, 42(1): 22-25.

[23] 龙浪, 罗锋, 王力, 等. 程序性细胞死亡蛋白 1 配体抑制剂 Atezolizumab 引起免疫相关性心肌炎一例报道[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(14): 1837-1840.

[24] 钟夕艳, 邓国兰, 薛雨洲, 等. 成人重症病毒性心肌炎的相关影响因素分析[J]. *重庆医科大学学报*, 2021, 46(2): 162-165.

[10] 史慧珍, 黄晓琴. 危机管理模式对急性重症病毒性心肌炎合并急性肾衰竭患者急诊救治情况及心肾功能的影响[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2022, 17(2): 230-233, 242.

[25] 周飞, 滕林, 邹文博, 等. RIP3/CaMK II 信号通路对重症病毒性心肌炎小鼠心脏功能及生存曲线的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(1): 146-150.

[26] 郭丹羽, 李堰松. 病毒性心肌炎患儿体内氧化应激和窦房结内游走性节律研究[J]. *现代科学仪器*, 2022, 39(4): 113-117.

[27] 刘晓栋, 郭晓涛, 张学志. 高压氧综合疗法对小儿病毒性心肌炎的疗效及其影响因素分析[J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2021, 28(6): 772-775.

[28] 唐智江, 者春阳, 何明, 等. 微 RNA 在病毒性心肌炎中的研究进展[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2022, 22(6): 5092-5097.

[29] 黄君, 邱慧明. 不同年龄段心肌炎患儿 24 h 动态心电图心率变异性特点和诊断价值分析[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(17): 3283-3286.

[30] 邹晓昭, 王非, 李广欣, 等. 重症程序性细胞死亡蛋白-1 抑制剂致心肌炎的临床特点分析[J]. *心肺血管病杂志*, 2022, 41(6): 630-634.

【收稿日期】 2024-01-19 【修回日期】 2024-03-23