

细胞外组蛋白在COPD中的作用研究进展

杨飘飘¹ 李 丽²

1. 右江民族医学院研究生学院 广西百色 533000

2. 百色市人民医院呼吸与危重症医学 广西百色 533099

摘要: 慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease COPD) 是常见的慢性气道疾病, 全球范围内具有高发病率和死亡率, 因此, 对慢阻肺进行早期诊断、疾病评估及死亡风险预测显得尤为重要。近年研究表明细胞外组蛋白 (Extracellular histone, EH) 是一种重要炎症介质或信号分子, 可通过对细胞的直接促炎性和毒性作用、乙酰化修饰介导炎症基因表达、NETs激活炎症信号通路、促进血小板聚集和血栓形成等途径参与 COPD 的发生发展过程, 可能有助于 COPD 病情评估。文章回顾近年来国内外研究, 阐述了细胞外组蛋白参与 COPD 的可能机制以及针对其治疗 COPD 的一些潜在措施。

关键词: 细胞外组蛋白; 慢性阻塞性肺疾病; 乙酰化; 炎症; NETs

引言

慢性阻塞性肺疾病 (简称慢阻肺) 是一种常见的具有异质性的慢性呼吸系统疾病^[1], 特征是持续存在的气流受限^[2]。而慢性阻塞性肺疾病急性加重 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 是指呼吸道症状急性加重进展, 需要改变治疗方案和额外呼吸支持手段的状态^[1], 随着病情恶化可累及全身脏器和系统, 引发多种并发症, 给个人家庭乃至社会带来沉重的经济负担^[3, 4]。相关发病机制尚未完全清楚^[5], 涉及炎症反应、氧化应激、蛋白酶/抗蛋白酶失衡、NETs等^[6-8]。上述机制共同作用, 导致广泛的肺部炎症、细胞凋亡和组织重构, 已知促炎分子的表达在其中起着关键作用^[9]。

一、细胞外组蛋白概述

组蛋白是真核细胞核内核小体的主要组成部分, 与 DNA 紧密包装形成染色体, 同时参与基因转录、细胞周期调节等生物学过程。组蛋白大体可分为 H1、H2A、H2B、H3、H4 和古细菌组蛋白 6 种类型^[10]。组蛋白从

作者简介: 杨飘飘 (1999-), 女, 右江民族医学院研究生学院 2022 级内科学在读研究生, 住院医师, 研究方向: 慢阻肺诊治。E-mail: 1587065489@qq.com

通讯作者: 李丽 (1981-), 女, 医学硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 呼吸系统疾病及慢阻肺诊治。E-mail: Lilichenyi2012@163.com

坏死或调亡的细胞核内破裂释放至胞外即成为细胞外组蛋白^[11], 生理情况下, 细胞外组蛋白可立即被单核巨噬细胞等清除^[12], 病理情况下, 尤其是炎症、损伤发生时, 释放出来的组蛋白超出了清除能力^[13], 作为损伤相关分子模式 (Damage-associated molecular molecules, DAMPs) 分子, 释放大量危险信号分子或活性物质, 传递细胞应激损伤信息, 启动和促进级联炎症反应^[14, 15], 造成重要器官系统损伤甚至引起死亡^[16], 体外实验发现起主要作用的是组蛋白 H3 和 H4^[17]。细胞外组蛋白主要以游离组蛋白、DNA 结合组蛋白 (即核小体) 以及中性粒细胞诱捕网 (neutrophil extracellular traps, NETs) 形式存在^[12]。

二、细胞外组蛋白的致病机制

1. 促炎性和毒性

目前认为细胞外组蛋白发挥促炎性及毒性作用如下: 一通过直接的细胞毒性: 带强正电荷的组蛋白与细胞膜上的负离子磷脂相结合, 引起阳离子如 Ca^{2+} 内流, 破坏钙信号转导, 导致细胞溶解坏死。二作为趋化因子或诱导趋化因子释放: 通过 TLR4 (Toll 样受体 4) 激活 MAPK/ERK/NF- κ B 通路诱导引起炎症因子如 IL-6、IL-10、TNF- α 等释放启动导致组织损伤的级联炎症, H3 和 H4 尤其参与该通路; H3 和 H4 激活血管内皮细胞, 刺激细胞表面 E 选择素、ICAM-1 和 VCAM-1 的表达, 诱导炎症细胞募集引起进一步的损伤, 导致器官衰竭从而发挥其毒性作用^[13]。三诱导细胞因子释放和/或邻近细胞和白

细胞的凋亡：通过TLR2/4/9、MyD88、NF- κ B等信号通路激活目的细胞释放细胞因子，刺激白细胞凋亡加重炎症反应^[10, 14, 18]。H3和H4在细胞毒性中起主要作用^[12]。

细胞外组蛋白可用于评估疾病炎症程度及预后，作为疾病靶点亦是潜在治疗措施，为推动临床分子生物治疗提供了极大实用价值^[14]。其后陆续探讨了在脓毒症、肺损伤、凝血功能异常等疾病发展中，细胞外组蛋白均表现出了强有力的促炎和细胞毒性作用^[15, 19]。

2. 组蛋白修饰

组蛋白修饰是表观遗传修饰的重要的方式，常见的有组蛋白甲基化、乙酰化、磷酸化等^[20]。

(1) 组蛋白甲基化

将甲基增添在组蛋白氨基端残基上称为组蛋白甲基化，正常的生物学功能依靠组蛋白甲基化适当平衡^[21]。衰老性心血管病变、子宫内膜癌、糖尿病心肌病、多发性骨髓瘤等疾病发生进展与组蛋白甲基化修饰密切相关^[22]。

(2) 组蛋白乙酰化

组蛋白乙酰化过程具有可逆性，乙酰化可使DNA序列的转录增强^[23]，在组蛋白氨基端尾部的赖氨酸加上乙酰基即完成乙酰化。在细胞核内，组蛋白乙酰化与去乙酰化过程，分别由组蛋白乙酰化酶（histone acetyltransferase, HAT）和组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylase, HDAC）调控，平衡调节关乎到炎症基因的转录和炎症反应程度^[24]。HAT使组蛋白发生乙酰化改变，启动炎症基因转录，导致蛋白表达^[25]。而HDAC可使氨基酸去乙酰化，阻断转录复合物与基因序列相结合，下调炎症基因表达^[20]。因此，HAT和HDAC通过调节炎症基因的转录，影响炎症反应，HDAC降低促进疾病炎症进展^[26-28]。

(3) 组蛋白磷酸化

ATP的磷酸基转移到组蛋白特定氨基酸上即为组蛋白磷酸化^[29]。磷酸化影响转录的激活、染色体的浓缩/分离、细胞凋亡乃至DNA损伤的修复过程^[30]。磷酸化组蛋白H3研究更普遍应用于人体，多存在于肝脏、乳腺、消化道等恶性肿瘤进展过程。

3. 中性粒细胞胞外诱捕网

受病原体刺激的中性粒细胞活化，并释放出非浓缩染色质形成网状架捕获和杀伤病原体的过程，称为中性粒细胞胞外诱捕网的形成^[31]。NETs主要由组蛋白、双链DNA（double-stranded DNA, dsDNA）、中性粒细胞弹性蛋白酶（neutrophil, NE）、髓过氧化物酶

（myeloperoxidase, MPO）等构成^[32, 33]。NETs有3种产生模式：自杀式NETs、细胞核DNA释放式NETs以及线粒体DNA释放式NETs^[31]。NETs在细菌、病毒或寄生虫等刺激活化后产生^[34]，其特有的三维网状结构可防止病原体扩散、促进抗菌因子聚集并依赖自身的抗菌蛋白质发挥病原体杀灭作用^[32, 34]。然而形成过多或不被机体及时降解，NETs中的活性蛋白质会损伤破坏组织细胞^[35]，而造成许多疾病的不良预后，特别是新型冠状病毒肺炎/感染（coronavirus disease 2019, COVID-19）、细菌性肺炎、慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘和肺部转移性肿瘤等肺部疾病^[36]。

4. 细胞外组蛋白与凝血功能异常

细胞外组蛋白诱发血管内皮细胞产生炎症应答，并通过TLR-2、TLR-4，促进血小板活化、凝血酶形成及血液凝固，同时激活中性粒细胞形成NETs，驱动血栓产生^[15]。细胞外组蛋白与血小板表面联结，钙离子内流进入细胞内，并激活纤维蛋白原促进血小板聚集，造成血栓形成^[37]。细胞外组蛋白H3、H4触发NLRP3炎症小体信号转导和血小板 cas-pase-1 裂解，亦可能是致血栓形成的原因^[33]。

三、细胞外组蛋白与慢性阻塞性肺疾病

Carlos A. Barrero^[9]发现COPD疾病进展中存在着正反馈的、自我维持的凋亡级联过程，哺乳动物组蛋白H3家族中的一种变体H3.3^[38]被证明是导致肺损伤的中介因子。一方面通过激活TLR2、TLR4通路、驱动未折叠蛋白反应（UPR）诱导人肺内皮细胞凋亡，干扰Ca²⁺稳态，增强线粒体毒性^[39]；另一方面UPR相关的内质网应激产生活性氧，增加促炎转录因子（如Nf κ B）、抗氧化转录因子（如Nrf2）表达受损，影响组蛋白表观遗传改变所诱导的基因表达变化，进而改变细胞功能。核心组蛋白对内皮细胞具有细胞毒性，与未经修饰的H3.3相比，高乙酰化组蛋白H3.3会导致更大的结构性肺损伤^[40]。组蛋白H3.3增加与降解受损相关，COPD患者体内蛋白酶体活性降低与蛋白酶体降解抗性的结合进一步支持该假设。在致死性脂多糖诱导休克的小鼠模型中，给予抗组蛋白H4中和抗体（anti-histone 4 antibody, anti-H4）能下调M1极化炎症标志物TNF- α 和IL-1 β 的表达，有效降低炎症因子水平，改善炎症感染程度并提高存活率，因此降低细胞外组蛋白水平可能是治疗COPD的潜在策略^[14, 41]。

此外，组蛋白乙酰化修饰与COPD炎症基因的表达相关^[42]。HDAC表达在慢阻肺患者中选择性降低，其

中HDAC2降低最明显,组蛋白H3和H4被乙酰化^[43],NF- κ B的表达增加,TNF- α 和白细胞介素8(IL-8)的释放增多,从而导致COPD炎症反应发生^[42],加重患者气流受限^[26]。糖皮质激素对COPD治疗疗效有限即糖皮质激素抵抗,与HDAC2表达降低、活性减弱相关,其导致炎症基因表达持续增加,进而炎症反应放大,最终AECOPD无法缓解^[27]。HDAC2活性及表达与慢阻肺患者肺部氧化应激和硝化应激呈现负相关性,并发现吸烟生物燃料、大气污染等氧化应激直接作用于抑制HDAC2,加重COPD进展^[44]。激活HDAC或抑制组蛋白乙酰转移酶(HATS)的策略可能会减少乙酰化组蛋白的积累^[40]。提高HDAC2活性和表达的治疗药物如抗氧化剂、iNOS抑制剂、茶碱、大环内酯类抗生素等利于提升机体对糖皮质激素抗炎敏感性,与糖皮质激素合用能够提高糖皮质激素抗炎效应,并使COPD患者使用同等剂量达到更好治疗效果^[24, 28, 45]。

空气污染物通过激活ERK、MEK信号通路和Nox2诱导NETs形成,NETs本身可通过组蛋白,驱动正反馈导致在COPD患者肺部过度累积并降低巨噬细胞损伤效应进一步抑制巨噬细胞对其的清除作用,参与COPD发病^[35]。在COPD患者的炎症反应过程中,IL-8等炎症因子促进NETs产生,而NETs的网状结构可进一步增加炎症细胞的聚集和炎症介质的生成,从而造成NETs的恶性循环^[46],还可通过TLR4、NF- κ B信号通路在炎症和粘液高分泌中发挥关键的调节作用导致气道高分泌,进一步增加粘液粘稠度,气道阻塞^[47],持续性气流受限。此外,NETs的形成还与气流限制的严重程度、COPD急性加重频率和气道微生物群多样性有关^[48]。因此以NETs的形成及相关组成成分作为靶点的研究,促进研发更多潜在药物,如选择性NETs形成抑制剂或NETs相关蛋白抑制剂:Nox2/PAD4抑制剂、脱氧核糖核酸酶、蛋白酶抑制剂、蛋白酶抑制剂等^[35],可能成为治疗慢阻肺的新方向,但NETs影响COPD进展的分子机理较为复杂,有待进一步研究阐明^[46]。

D-二聚体升高是慢阻肺患者频繁急性加重的高危因素^[49],并与COPD患者一年内再入院率和病死率成正相关^[50]。同时,COPD患者长期反复的病菌感染,导致慢性缺氧^[51],低氧血症导致继发性红细胞增多,使血液黏稠度增加、血小板功能异常^[52],进一步加重血栓形成风险,致使肺栓塞、肺动脉等并发症形成。NETs不仅可以作为红细胞黏附和缩短血小板距离的中介,还能增强血管

内皮生长因子(VEGF)和MMP-9的分泌并刺激内皮细胞增殖,驱动血浆凝血酶的产生,进而参与血栓的形成及肺部血管重塑^[35],肺毛细血管大量减少,生理性无效腔增大,从而产生通气与血流比例失调,引起低氧血症和高碳酸血症,最终出现呼吸衰竭^[53]。因此,早期干预COPD患者的凝血功能异常,可抑制肺血栓栓塞以及肺动脉高压的发生进程^[54]。普通及低分子肝素具有强烈负电荷特性,与带正电荷的组蛋白结合,拮抗组蛋白刺激导致的细胞外钙离子内流,减少组蛋白相关的血小板聚集^[13, 37]。此外,抗凝肝素还可以从NETs的染色质纤维中去除组蛋白,减弱细胞外组蛋白的凝血级联作用^[35]。

总结

COPD是一种常见呼吸系统疾病,发生机制尚未完全明确,病理生理过程复杂,发病率和死亡率依然很高。细胞外组蛋白与COPD发生发展密切相关。在COPD中,细胞外组蛋白主要来源于凋亡坏死的细胞和NETs。尽管在疾病的早期阶段细胞外组蛋白具有一定杀灭病原微生物作用,但过量或持续存在会对肺以及呼吸道造成不同程度的损伤,导致肺功能受损、气流限制、急性加重频率,以延长COPD的病程、加重疾病进展。细胞外组蛋白参与COPD的机制主要包括对细胞的直接促炎性及毒性作用、乙酰化修饰介导炎症基因表达、NETs激活炎症信号通路、促进血小板聚集和血栓形成等。因此,细胞外组蛋白可能成为监测疾病进展的临床标志物以及治疗COPD的有效靶点,但其参与COPD发生发展的确切机制以及一些潜在治疗策略仍需进一步的研究和完善。

参考文献

- [1] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary[J]. DOI:10.1183/13993003.00239-2023.
- [2] 《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)》诊断要点[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(06): 134.
- [3] 黄荣, 张盼旺, 阿地力·托乎提, 等. 外周血维生素D水平与慢性阻塞性肺疾病急性加重的相关性研究[J]. 2022.
- [4] 蒋瑜芳. 外周血嗜酸粒细胞与慢阻肺急性加重期临床相关性研究[D]. 苏州大学, 2020.
- [5] 李锋, 周新. 慢性阻塞性肺疾病的发病机制研究进

- 展[J].中国呼吸与危重监护杂志,2019,18(01):88-92.
- [6]李晓亮,何珊珊,季之璇,等.慢性阻塞性肺疾病危险因素的研究进展[J].公共卫生与预防医学,2021,32(05):120-125.
- [7]李婧辰,张梅,李镒冲,等.慢性阻塞性肺疾病危险因素的研究进展[J].中国医学前沿杂志(电子版),2016,8(12):22-26.
- [8]孔令雯,董竞成.氧化应激致组蛋白修饰在慢性阻塞性肺病发生发展中的作用[J].医学研究生学报,2014,27(09):968-972.
- [9]Barrero C A, Perez-Leal O, Aksoy M, et al. Histone 3.3 participates in a self-sustaining cascade of apoptosis that contributes to the progression of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013,188(6):673-683.DOI:10.1164/rccm.201302-0342OC.
- [10]王智.细胞外组蛋白与肝纤维化发生发展关系的实验研究[D].东南大学,2021.
- [11]朱承睿,马晓春.细胞外组蛋白的毒性作用及在脓毒症中的作用机制[J].中华重症医学电子杂志(网络版),2017,3(03):182-186.
- [12]石春霞,王瑶,陈倩,等.细胞外组蛋白在肝损伤炎症过程中的作用进展[J].中华肝脏病杂志,2021,29(11):1124-1127.
- [13]朱承睿.普通肝素对细胞外组蛋白介导的脓毒症肠道微循环障碍的保护性作用研究[D].中国医科大学,2019.
- [14]顾涛.细胞外组蛋白在放射性肺损伤中的作用研究[D].天津医科大学,2018.
- [15]孙磊,杨晶.细胞外组蛋白在多种疾病发生发展中的作用研究进展[J].山东医药,2019,59(05):108-110.
- [16]孙梦,江雪梅,金杨,等.肺移植术后患者细胞外组蛋白水平变化及意义[J].同济大学学报(医学版),2019,40(03):361-364.
- [17]Tayal A, Sankar J. Extracellular Histones—Friend or Foe?[J]. Indian J Pediatr, 2022,89(10):966-967.DOI:10.1007/s12098-022-04335-5.
- [18]蒋训.胞外组蛋白对肝组织的损伤效应与肝衰竭发病机制相关性的研究[D].安徽医科大学,2014.
- [19]Karki P, Birukov K G, Birukova A A. Extracellular histones in lung dysfunction: a new biomarker and therapeutic target?[J]. Pulm Circ, 2020,10(4):765582355. DOI:10.1177/2045894020965357.
- [20]张红侠,陈彦舟,祁健.组蛋白修饰的研究进展[J].中国组织化学与细胞化学杂志,2022,31(01):85-89.
- [21]孟迪,张静,曾萍,等.组蛋白甲基化修饰在衰老性心血管病变中的研究进展[J].实用临床医药杂志,2023,27(23):129-134.
- [22]温馨,王博,马晓欣.组蛋白甲基化修饰在子宫内膜癌中的研究进展[J].国际妇产科学杂志,2023,50(01):1-5.
- [23]陈绍鹏,曾敏娟,赖天文.组蛋白乙酰化修饰在哮喘发病机制中的研究进展[J].中国全科医学,2022,25(05):631-635.
- [24]黄文锋,吴嘉冬,李明晶,等.HDAC-2在COPD治疗中的研究进展[J].贵州医药,2019,43(01):38-42.
- [25]陈黛诗,柯朝阳,陈雷.组蛋白去乙酰化酶在呼吸道相关疾病中的作用及展望[J].解放军医学杂志,2017,42(11):962-967.
- [26]马原,田玉恒.慢阻肺患者HDAC2、IL-8、TNF- α 水平及其临床意义分析[J].实验与检验医学,2018,36(02):182-184.
- [27]甘丽杏,郑永超.阿奇霉素对COPD急性发作期患者组蛋白去乙酰化酶2表达影响[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2021,14(03):321-324.
- [28]谭春婷,王浩彦.组蛋白去乙酰化酶2与慢性阻塞性肺疾病[J].中国呼吸与危重监护杂志,2015,14(04):410-413.
- [29]赵树靛,房静远.组蛋白磷酸化的机制及其作用研究进展[J].细胞生物学杂志,2009,31(02):178-182.
- [30]张朝晖,康现江,穆淑梅.组蛋白磷酸化修饰与精子发生[J].遗传,2014,36(03):220-227.
- [31]徐俊杰,茅晓楠,程锐,等.中性粒细胞胞外诱捕网与非感染性肺部疾病的研究进展[J].中国呼吸与危重监护杂志,2020,19(05):515-519.
- [32]陈熙,肖铜,李园园,等.中性粒细胞胞外诱捕网与肺部炎症性疾病的关系[J].生物化学与生物物理进展,2019,46(05):465-473.
- [33]耿凡毅,刘虹.细胞外游离组蛋白在脓毒症发生发展及治疗中的作用研究进展[J].山东医药,2023,63(33):88-91.

- [34]程怡, 陈亚琳, 相新新.中性粒细胞胞外诱捕网在相关疾病中的作用[J].生命的化学, 2023, 43(05): 735-741.
- [35]崔旭东, 道日娜, 杨敬平, 等.中性粒细胞胞外诱捕网在慢性阻塞性肺疾病中的研究进展[J].临床肺科杂志, 2023, 28(10): 1559-1563.
- [36]丁雨, 吴艳, 卞涛.中性粒细胞胞外诱捕网在肺部疾病中作用的研究进展[J].基础医学与临床, 2023, 43(03): 481-485.
- [37]金杨, 江雪梅, 孙梦, 等.细胞外组蛋白对ARDS早期诊断和预后评估的临床价值[J].同济大学学报(医学版), 2019, 40(01): 73-76.
- [38]陈曦, 吴刚, 吴登龙.组蛋白H3.3导致肿瘤发生的研究进展[J].临床泌尿外科杂志, 2019, 34(09): 736-740.
- [39]Xu J, Zhang X, Monestier M, et al. Extracellular histones are mediators of death through TLR2 and TLR4 in mouse fatal liver injury[J]. J Immunol, 2011,187(5):2626-2631.DOI:10.4049/jimmunol.1003930.
- [40]Rico M C, Perez-Leal O, Barbe M F, et al. Extracellular Acetylated Histone 3.3 Induces Inflammation and Lung Tissue Damage[J]. Biomolecules, 2023,13(9). DOI:10.3390/biom13091334.
- [41]张雁林, 陈明, 赵怡然, 等.组蛋白H4对小鼠急性呼吸窘迫综合征肺泡巨噬细胞极化的影响[J].中国职业医学, 2023, 50(03): 248-254.
- [42]邹志, 李万成.组蛋白乙酰化/去乙酰化与肺部疾病[J].医学综述, 2007(23): 1763-1765.
- [43]Zong D D, Ouyang R Y, Chen P. Epigenetic mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015,19(5):844-856.
- [44]Ito K, Yamamura S, Essilfie-Quaye S, et al. Histone deacetylase 2-mediated deacetylation of the glucocorticoid receptor enables NF-kappaB suppression[J]. J Exp Med, 2006,203(1):7-13.DOI:10.1084/jem.20050466.
- [45]兰静, 周贇峰.不同炎症因子在慢性阻塞性肺疾病中表达的研究进展[J].江西医药, 2015, 50(10): 1127-1129.
- [46]范傲, 黄钟, 段宇清, 等.慢性阻塞性肺疾病患者血浆中性粒细胞胞外诱捕网和白细胞介素-8及白细胞介素-33的表达水平及其临床意义[J].中国呼吸与危重监护杂志, 2022, 21(02): 84-89.
- [47]Liu T, Wang F P, Wang G, et al. Role of Neutrophil Extracellular Traps in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. Chin Med J (Engl), 2017,130(6):730-736.DOI:10.4103/0366-6999.201608.
- [48]Wang K, Liao Y, Li X, et al. Inhibition of neutrophil elastase prevents cigarette smoke exposure-induced formation of neutrophil extracellular traps and improves lung function in a mouse model of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int Immunopharmacol, 2023,114:109537.DOI:10.1016/j.intimp.2022.109537.
- [49]李雪.慢性阻塞性肺疾病频繁急性加重的危险因素分析[D].兰州大学, 2023.
- [50]Zhang S, Li X, Ma H, et al. Relationship between Antithrombin III Activity and Mortality in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. COPD, 2022,19(1):353-364.DOI:10.1080/15412555.2022.2106200.
- [51]李洪翠.慢性阻塞性肺疾病患者凝血功能检测的意义[J].中外医学研究, 2019, 17(07): 64-66.
- [52]慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治专家组, 蔡柏蔷, 阎锡新.慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治中国专家共识(2023年修订版)[J].国际呼吸杂志, 2023, 43(2): 132-149.
- [53]Jo A, Kim D W. Neutrophil Extracellular Traps in Airway Diseases: Pathological Roles and Therapeutic Implications[J]. Int J Mol Sci, 2023,24(5).DOI:10.3390/ijms24055034.
- [54]谢俊勇.慢阻肺急性加重期患者的血栓弹力图与常规凝血指标的关系分析[J].中国处方药, 2020, 18(06): 149-151.