

王媛媛,郑晓文. NETosis 在 ARDS 中的作用机制及组蛋白修饰对其的调控作用 [J]. 中国比较医学杂志, 2026, 36(11): 102-109.

Wang YY, Zheng XW. Research progress on the regulation of NETosis by histone modifications in sepsis-associated acute respiratory distress syndrome [J]. Chin J Comp Med, 2026, 36(11): 102-109.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2026.11.011

NETosis 在 ARDS 中的作用机制及组蛋白修饰对其的调控作用

王媛媛¹, 郑晓文^{2*}

(1. 广西医科大学, 南宁 530000; 2. 广西医科大学第二附属医院, 南宁 530000)

【摘要】 急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 是临床常见的危重症疾病之一。中性粒细胞胞外诱捕网 (NETs) 在其发病机制中扮演双重角色, 既是重要的免疫防御机制, 也是导致肺组织损伤的关键因素。NETs 的形成过程, 即 NETosis, 受到组蛋白修饰的精密调控。本综述系统阐述了组蛋白瓜氨酸化、乙酰化、甲基化等关键修饰在 ARDS 中调控 NETosis 的具体分子机制, 进一步探讨了不同修饰间的交叉对话及其在 ARDS 炎症网络中的交互作用, 并展望了以肽基精氨酸脱亚胺酶 4 (PAD4) 抑制剂为代表的靶向组蛋白修饰-NETosis 通路治疗 ARDS 的转化前景与挑战, 旨在为该领域的研究提供新的思路与理论依据。

【关键词】 ARDS; 组蛋白修饰; NETosis

【中图分类号】 R563.8; R363.2; Q75 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2026) 11-0102-08

Research progress on the regulation of NETosis by histone modifications in sepsis-associated acute respiratory distress syndrome

WANG Yuanyuan¹, ZHENG Xiaowen^{2*}

(1. Guangxi Medical University, Nanning 530000, China.

2. the Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530000)

【Abstract】 Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a common critical disease in clinical practice. Neutrophil extracellular traps (NETs) play a dual role in its pathogenesis, acting as an important immune defense mechanism and a key factor leading to lung tissue damage. Neutrophil extracellular traps formation (NETosis) is precisely regulated by histone modification. This review systematically explores the specific molecular mechanisms by which key modifications such as histone citrullination, acetylation, and methylation regulate NETosis in ARDS. The cross-dialogue among different modifications and their interactions in the ARDS inflammatory network is explored, and the translational prospects and challenges of targeting histone modifier-NETosis pathways represented by PAD4

【基金项目】 国家自然科学基金 (82460376)。

【作者简介】 王媛媛 (1995—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 急性呼吸窘迫综合征及心脏骤停等疾病机制。

E-mail: wang-yuanyuan@sr.gxmu.edu.cn

【通信作者】 郑晓文 (1978—), 女, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 研究方向: 心脏骤停及脓毒症相关 ARDS 等疾病。

E-mail: gxzhengxiaowen@163.com

inhibitors for ARDS treatment are explored, aiming to provide new ideas and a theoretical basis for future research.

【Keywords】 ARDS; histone modification; NETosis

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是由感染、创伤、休克等多种因素诱发的急性弥漫性肺损伤,以肺实质浸润、顽固性低氧血症及血管内皮和弥漫性肺泡上皮细胞损伤为核心特征,该病起病急骤、进展迅猛,其死亡率达 30% 以上^[1-3]。其发病机制涉及免疫调节紊乱、炎症反应失控及凝血功能异常等多重病理过程。目前,临床上仍以机械通气、液体管理等对症支持治疗为主,缺乏特异性治疗手段,患者预后成效有限。中性粒细胞作为先天性免疫的核心效应细胞,在清除病原体的同时,其过度活化与滞留被认为是介导 ARDS 肺组织损伤的核心环节。

2004 年,BRINKMANN 等^[4]发现中性粒细胞在激活后能释放一种以 DNA 为骨架,镶嵌组蛋白、髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO)、中性粒细胞弹性蛋白酶 (neutrophil elastase, NE) 等颗粒蛋白的网状结构,即中性粒细胞胞外诱捕网 (neutrophil extracellular traps, NETs),此过程被称为 NETosis。生理状态下,NETs 能够通过物理捕获与生物毒性双重作用高效清除病原体,维持机体免疫稳态^[5]。然而,在 ARDS 病理环境下,患者支气管肺泡灌洗液及肺组织中可检测出大量 NETs 沉积,且其表达水平与疾病严重程度呈正相关^[6]。NETs 可通过其组分的直接细胞毒性破坏肺泡-毛细血管屏障,还可作为损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs) 放大炎症级联反应、诱导肺微血管免疫血栓形成,进而加剧肺功能障碍,推动疾病发展^[7,8]。

近年来,表观遗传调控在免疫细胞功能重塑中的作用逐渐成为研究热点^[9]。其中,组蛋白修饰作为核心机制,可通过改变染色质结构或招募特异性效应蛋白,调控基因转录与细胞命运,进而参与 NETosis 的启动与进程^[10]。在 NETosis 过程中,组蛋白不仅是 NETs 的关键结构成分,其修饰状态 (如瓜氨酸化、乙酰化等) 更是驱动染色质解聚及释放 NETs 的核心分子环节^[11,12]。因此,

深入阐明 ARDS 中组蛋白修饰对 NETosis 的调控机制,可为解析 ARDS 发病规律提供新视角,也为精准治疗 ARDS 靶点开辟新途径。

1 ARDS 中 NETosis 的激活途径与致病机制

1.1 NETosis 的多元诱导因素

ARDS 中 NETosis 的激活源于肺局部微环境的剧烈变化,其诱导信号具有多源性及复杂性,主要分为 5 类: (1) 病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs): 在感染相关 ARDS 中,脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS)、脂磷壁酸、SARS-CoV-2 等成分,可通过 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 通路激活 NETosis^[13,14]; (2) DAMPs: 在创伤、胰腺炎等非感染性 ARDS 中,线粒体 DNA (mtDNA)、高迁移率族蛋白 B1、细胞外 ATP 等内源性危险信号,可通过 TLR9 等通路激活中性粒细胞^[8,15]; (3) 炎症因子: 在 ARDS 病理状态下,肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 等促炎因子大量释放,既介导炎症细胞在肺内募集、活化,又可直接激活 NETosis^[16,17]; (4) 凝血因子: 在 ARDS 病理状态下,肺毛细血管内皮细胞损伤启动外源性凝血途径,生成的凝血酶通过蛋白酶激活受体 (protease activated receptors, PARs) 激活中性粒细胞^[18]; (5) 物理与化学应激: 机械通气相关肺损伤、缺氧等医源性或病理性因素可直接触发此过程^[16,18]。

1.2 NETosis 的核心信号转导通路

目前学界公认 NETosis 存在两条核心信号转导通路,即 NADPH 氧化酶 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX) 依赖性通路与 NOX 非依赖性通路^[19]。

NOX 依赖性通路 (自杀性 NETosis): 中性粒细胞受到佛波酯 (phorbol 12-myristate 13-acetate, PMA)、LPS 或白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8)

等刺激后,通过蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)/纤维肉瘤蛋白 (rapidly accelerated fibrosarcoma, Raf)/丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)/细胞外信号调节激酶通路,激活 NOX 复合体产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS),引起细胞骨架重排和胞浆膜通透性增加。随后胞浆膜破裂,染色质去凝聚并与胞浆蛋白混合形成 NETs 前体。最终释放到胞外形成成熟的 NETs^[19]。该过程耗时较长,通常需要 1~4 h,细胞最终发生溶解性死亡。

NOX 非依赖性通路 (存活型 NETosis): 受细菌或补体等刺激后,中性粒细胞通过 TLR4 或补体受体被激活,细胞内发生囊泡运输,核 DNA 经囊泡运输释放至胞外,颗粒抗菌蛋白通过经典的胞吐作用释放,在胞外与 DNA 骨架结合形成 NETs。该过程仅需数分钟,细胞释放 NETs 后仍保留一段时间的趋化和吞噬能力^[19]。

1.3 NETs 在 ARDS 中的多重损伤作用

1.3.1 直接损伤肺泡毛细血管屏障

肺泡毛细血管屏障由微血管内皮和肺泡上皮构成,其完整性是肺维持正常功能的基础^[20]。NETs 主要通过两类组分介导肺损伤:(1) 组蛋白的直接膜毒性作用:胞外瓜氨酸化组蛋白可破坏脂质双分子层,在靶细胞表面形成孔洞,引起细胞钙内流、膜电位去极化,导致细胞发生溶解性死亡^[21];(2) 颗粒蛋白的破坏作用:镶嵌于 NETs 上的 NE 和 MPO,能够直接降解关键的细胞连接蛋白和基底膜成分^[22];NE 可降解 E-钙黏蛋白、IV 型胶原等细胞连接及基底膜成分,破坏屏障结构;MPO 利用过氧化氢生成次氯酸,与 ROS 协同氧化损伤细胞膜脂质、蛋白质及 DNA,导致细胞功能障碍^[23]。

1.3.2 促进肺内血栓形成

ARDS 常伴随凝血系统异常活化,肺是血栓形成的主要靶器官^[24]。NETs 通过三重机制发挥作用:(1) 激活凝血通路:组蛋白直接与组织因子途径抑制物结合并使其失活,同时激活因子 XII 启动内源性凝血途径。此外,NE 通过降解血栓调节蛋白等关键抗凝蛋白,打破凝血-抗凝平衡,起到促凝作用^[25,26];(2) 抑制纤溶系统:组蛋白抑制组织型纤溶酶原激活物 (tissue-type plasminogen activator, tPA) 活性,降低机体降解纤维蛋白的能

力^[27,28];(3) 构筑血栓支架:血小板通过与 NETs 上的组蛋白和血管性血友病因子 (von Willebrand factor, vWF) 结合而被招募并激活,NETs 的 DNA 纤维网状结构为血栓提供物理支撑,促进微血栓形成^[29-31]。上述机制协同导致微血管栓塞,加剧组织缺血、缺氧及内皮损伤,甚至诱发肺动脉高压。

1.3.3 维持与放大炎症反应

NETs 不仅是炎症的下游产物,更能作为炎症信号放大器,推动炎症反应的持续恶化:其 DNA 纤维以及组蛋白等组分作为 DAMPs 被肺泡巨噬细胞识别后激活核因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 和 NOD 样受体热蛋白结构域蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎症小体等信号通路,促进 IL-1 β 、IL-18 等强效促炎因子的释放^[32];同时,NETs 及其介导产生的炎症介质形成强大的化学趋化梯度,持续招募更多中性粒细胞至肺部并激活 NETosis,形成“炎症反应 $\rightarrow$ NETs 增加 $\rightarrow$ 炎症反应加重”的正反馈循环,加重炎症反应^[33]。

综上,NETs 可通过直接细胞毒性、促免疫血栓形成及放大炎症反应三重核心机制,破坏肺屏障完整性、引发肺微循环障碍、加剧炎症级联反应,形成 ARDS 发展的恶性循环,最终导致顽固性低氧血症与呼吸衰竭。

2 组蛋白修饰在 ARDS 中对 NETosis 的调控作用

组蛋白是核小体的核心成分,每个核小体由 H2A、H2B、H3、H4 各两个拷贝构成八聚体核心,缠绕 DNA 链形成染色质基本构成单位^[34,35]。组蛋白修饰通过调控组蛋白与 DNA 的相互作用,在分子层面上影响 DNA 模板化过程,进而实现对基因表达的精准调控^[36]。

2.1 组蛋白瓜氨酸化的核心调控作用

组蛋白瓜氨酸化是调控 NETosis 关键的表现遗传枢纽^[37],由肽基精氨酸脱亚胺酶 (peptidyl arginine deiminase, PAD) 家族催化,其中 PAD4 是中性粒细胞主要表达亚型^[38]。PAD4 可将核心组蛋白 H3 (R2、R8、R17 位点) 与 H4 (R3 位点) 的精氨酸残基转化为瓜氨酸化组蛋白 H3、H4 (H3Cit、H4Cit),减少组蛋白正电荷,破坏其与带负电荷的

DNA 之间的静电相互作用,引发染色质解聚并与颗粒蛋白混合,形成并释放 NETs^[39,40]。

Ca²⁺ 内流是激活 PAD4 的核心上游信号^[41]。ARDS 的病理状态下,PAMPs 和 DAMPs 激活中性粒细胞表面的多种受体,触发细胞外 Ca²⁺ 内流;主要存在于胞质的 PAD4 接收到胞内 Ca²⁺ 浓度升高和/或 ROS 信号后,发生核转位并激活催化活性,启动组蛋白瓜氨酸化进程^[42,43]。此外,NOX 产生的 ROS 可氧化修饰 PAD4 的半胱氨酸残基,促进其从寡聚体转化为活性单体,加速 NETs 的生成及释放^[44,45]。

H3Cit 是目前 NETosis 公认的金标准生物标志物^[46]。ARDS 患者血浆及支气管灌洗液中 H3Cit 和 MPO-DNA 复合物 (NETosis 另一标志物) 水平显著升高,且与疾病严重程度和死亡率呈正相关^[47,48]。动物实验证实,PAD4 基因敲除 (Pad4^{-/-}) 小鼠或经 PAD4 抑制剂 (如 GSK484、Cl-酰胺) 干预后的 ARDS 小鼠肺内 NETs 沉积减少,肺病理损伤减轻,氧合功能及生存率显著改善^[49,50]。

2.2 组蛋白乙酰化的双重调控作用

组蛋白乙酰化通过组蛋白乙酰转移酶 (histone acetyltransferase, HAT, 如 p300 和 CBP) 和组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 的活性平衡,对 NETosis 发挥双重调控作用^[51-53]。

2.2.1 HAT 的兴奋性修饰作用

HAT 催化赖氨酸残基乙酰化,中和正电荷,促进促炎因子 (如 TNF- α 、IL-6、IL-1 β) 及 NETosis 相关基因的转录^[53,54]。p300 和 CBP 作为具有内在 HAT 活性的转录共激活因子,其 mRNA 在 ARDS 患者外周血单个核细胞中高表达,且在非存活者中表达更高,与疾病预后密切相关^[55]。

2.2.2 HDAC 的双重调控作用

HDAC 通过去除乙酰基团逆转 HAT 的作用,其调控效应具有显著亚型特异性^[56,57]。HDAC 分为 4 类,其中 I 类与 II b 类对 NETosis 调控作用明确^[58]。I 类中,HDAC2 在 ARDS 患者及小鼠中高表达,通过下调 H3K18 乙酰化、抑制 CARM1 介导的 H3R17 甲基化,间接促进 H3R17 瓜氨酸化及 NETs 形成^[10,51];而 HDAC8 通过去乙酰化 H3K27 增强子区域,抑制 p38 MAPK、NF- κ B 通路活化,减少 NETs 生成^[59]。HDAC6 (II b 类) 通过

双催化结构域调控组蛋白及非核蛋白功能^[60],其抑制剂可通过减轻炎症、保护内皮屏障改善脓毒症诱导的 ARDS^[61],机制可能与调控 STAT3 介导的 IL-10 表达及免疫耐受有关。

2.3 组蛋白甲基化的双向调控作用

组蛋白甲基化由组蛋白甲基转移酶 (histone methyltransferases, HMTs) 与组蛋白去甲基化酶 (histone demethylases, HDMs) 动态调控,主要发生于 H3、H4 的赖氨酸与精氨酸残基,其调控效应取决于修饰位点、甲基化程度及细胞微环境,对 NETosis 呈位点特异性双向调控^[62,63]。

2.3.1 兴奋性修饰作用

组蛋白 H3 第 36 位赖氨酸三甲基化 (trimethylation of lysine 36 on histone H3, H3K36me3) 作为转录激活型标记,在 ARDS 中可富集于 NETosis 相关基因 (如 NE、MPO 基因) 的启动子区和编码区,促进基因转录并加速 NETosis 进程^[62]。ARDS 患者肺组织中 H3K36me3 水平显著升高,且与 NETs 含量呈正相关,抑制 H3K36 甲基转移酶可减少 NETs 生成,减轻肺损伤^[64]。

2.3.2 抑制性修饰作用

组蛋白甲基化酶 SETDB2 在 ARDS 小鼠肺组织中高表达,通过介导 H3K9me3 (转录抑制性标记) 诱导异染色质形成,阻碍转录因子与 IL-8、TNF- α 等中性粒细胞活化相关基因的启动子结合,抑制靶基因转录及 NETosis 介导的肺损伤^[65]。

2.4 组蛋白磷酸化的调控作用

与组蛋白甲基化的双向调控特性不同,组蛋白磷酸化主要由蛋白激酶催化,通过改变组蛋白电荷特性破坏核小体稳定性,促进染色质解凝,在 NETosis 的启动阶段以兴奋性修饰作用为主,仅在部分交叉调控场景中呈现抑制效应,其调控效应依赖于具体磷酸化位点及激酶类型^[66,67]。

2.4.1 兴奋性修饰作用

NOX 依赖性 NETosis 通路中,H3S10ph 是染色质解聚的关键启动环节。PMA、LPS 等激活 PKC-Raf-MEK-ERK 信号通路,ERK 直接催化 H3S10 位点磷酸化,破坏组蛋白与带负电 DNA 之间的静电相互作用,启动染色质解聚。同时,H3S10ph 促进 NE 核转位,与 MPO 协同加速 NET 形成^[68]。

2.4.2 抑制性修饰作用

组蛋白磷酸化的抑制性效应多通过与其他修饰的交叉调控实现。HDAC6 抑制剂 ACY1215 可降低 IDH1/MDH1 去乙酰化介导的 OPA1 表达上调,抑制自噬通路激活,同时通过升高 H3K9 乙酰化水平,阻碍 ERK 激酶对 H3S10 位点的磷酸化,减少 NETs 的生成^[69]。

2.5 不同组蛋白修饰之间的交互网络

不同组蛋白修饰之间并非独立运作,而是形成复杂的交互调控网络。例如,组蛋白磷酸化可招募 HAT 至靶基因区域,促进邻近位点乙酰化,协同增强基因转录活性^[70]。在 ARDS 病理网络中,上游致病因素通过调控 PAD4、HAT/HDAC、HMTs/HDMs 等表观修饰酶活性,诱导组蛋白修饰重编程,直接驱动 NETs 释放并放大炎症信号;而释放的 NETs 作为 DAMPs 反馈激活固有免疫受体,形成正反馈循环,持续加剧肺损伤^[52,71]。

3 靶向组蛋白-NETs 轴治疗 ARDS 的新策略

3.1 上游抑制 NETs 的形成

针对 NETosis 上游调控环节的治疗策略,主要聚焦于抑制组蛋白修饰关键酶的活性。其中, PAD4 抑制剂研究最为深入。第一代 PAD4 抑制剂如 Cl-amidine 及其衍生物 BB-Cl-amidine 可显著减少 ARDS 动物模型中 NETs 生成,减轻肺损伤并改善生存率^[72]。新一代 PAD4 抑制剂 GSK484、JBI-589 具有更高的选择性与效力,在临床前研究中展现出良好应用前景。

3.2 下游中和与清除 NETs

针对已形成的 NETs,需联合降解与毒性中和策略。脱氧核糖核酸酶 I (deoxyribonuclease I, DNase I) 可降解 NETs DNA 骨架,但单独使用 DNase I 易释放有毒组蛋白片段。针对这一问题,研究人员开发出联合治疗策略:抗组蛋白中和抗体特异性阻断胞外组蛋白的膜毒性作用^[73];肝素通过负电特性结合带正电的组蛋白,中和其毒性^[74],二者均在动物实验中证实有效。

3.3 增强内源性清除能力

增强机体对 NETs 的内源性清除是重要治疗方向。M2 型巨噬细胞可吞噬和清除 NETs,通过调控巨噬细胞极化或 CD47 抗体阻断,提高其清

除能力^[75]。此外,外源性途径给予调理素或开发仿生纳米材料,也能够增强 NETs 清除效率。

4 展望

组蛋白修饰与 NETosis 的交互作用是 ARDS 发病的关键病理生理环节。本综述系统阐述了不同组蛋白修饰形式在 ARDS 中对 NETosis 的调控机制,为解析该病分子机制提供了新视角。基于组蛋白-NETs 轴的靶向治疗策略,有望为开发精准高效的 ARDS 治疗手段奠定理论基础。

治疗时机与窗口期的精准把握是提升靶向治疗成效的关键。ARDS 进程中可能存在组蛋白修饰介导的 NETosis“促-抑时间窗”,且存在个体差异,直接影响 NETs 介导肺损伤程度。未来研究需向精准化与智能化发展, PAD4 抑制是当前最具转化潜力的方案,可切断 NETosis 的核心通路;针对 HDAC 靶点,需明确其亚型特异性、组织特异性及干预时间窗,避免破坏机体自身负反馈调节,为 ARDS 个体化靶向治疗及精准医疗提供理论支撑。

参考文献:

- [1] MEYER N J, GATTINONI L, CALFEE C S. Acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet*, 2021, 398 (10300): 622-637.
 - [2] JOFFRE J, HELLMAN J, INCE C, et al. Endothelial responses in sepsis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202(3): 361-370.
 - [3] LI J, QI Z, LI D, et al. Alveolar epithelial glycocalyx shedding aggravates the epithelial barrier and disrupts epithelial tight junctions in acute respiratory distress syndrome [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133: 111026.
 - [4] BRINKMANN V, REICHARD U, GOOSMANN C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria [J]. *Science*, 2004, 303(5663): 1532-1535.
 - [5] POLI V, ZANONI I. Neutrophil intrinsic and extrinsic regulation of NETosis in health and disease [J]. *Trends Microbiol*, 2023, 31(3): 280-293.
 - [6] 尚苗苗, 常志江, 李锦霞, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网、ANGPTL4 及 MIP-1 α 与急性呼吸窘迫综合征严重程度相关性及对临床转归的预测价值 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2024, 23(9): 918-922.
- SHANG M M, CHANG Z J, LI J X, et al. Correlation between neutrophil extracellular traps, ANGPTL4 and MIP-1 α and severity of acute respiratory distress syndrome and

- their predictive value of clinical outcomes [J]. *J Clin Exp Med*, 2024, 23(9): 918–922.
- [7] 张卉, 吴瑶, 姚咏明. 提高对脓毒症免疫血栓发生机制和干预策略的认识 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2023, 32(2): 137–141.
- ZHANG H, WU Y, YAO Y M. To improve the understanding of the mechanism and intervention strategy of immune thrombosis in sepsis [J]. *Chin J Emerg Med*, 2023, 32(2): 137–141.
- [8] 李汝焘, 武敏. 中性粒细胞胞外陷阱介导的细胞死亡方式在急性肺损伤中的机制研究及其靶向治疗进展 [J]. *中国医药导报*, 2025, 22(24): 169–174.
- LI R T, WU M. Mechanism research and targeted therapy progress on neutrophil extracellular trap mediated cell death model in acute lung injury [J]. *China Med Her*, 2025, 22(24): 169–174.
- [9] STANSKI N L, WONG H R. Prognostic and predictive enrichment in sepsis [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(1): 20–31.
- [10] LI Z, HU W, LV K, et al. HDAC2 enhances the antimicrobial activity of neutrophils by promoting the formation of neutrophil extracellular traps (NETs) in sepsis [J]. *J Adv Res*, 2026, 83: 509–520.
- [11] WANG Y, LI M, STADLER S, et al. Histone hypercitrullination mediates chromatin decondensation and neutrophil extracellular trap formation [J]. *J Cell Biol*, 2009, 184(2): 205–213.
- [12] HAMAM H J, KHAN M A, PALANIYAR N. Histone acetylation promotes neutrophil extracellular trap formation [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(1): 32.
- [13] XIE J, ZHU C L, WAN X J, et al. GSDMD-mediated NETosis promotes the development of acute respiratory distress syndrome [J]. *Eur J Immunol*, 2023, 53(1): e2250011.
- [14] BHATIA N, GEORGE B, MASI H D, et al. Mechanistic insights into PAMP and DAMP driven activation of NETosis in autoimmune disorders [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 162: 115149.
- [15] PRYZDIAL E L G, LEATHERDALE A, CONWAY E M. Coagulation and complement: Key innate defense participants in a seamless web [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 918775.
- [16] NOSAKA N, BORGES V, MARTINON D, et al. Hypothermia protects against ventilator-induced lung injury by limiting IL-1 β release and NETs formation [J]. *eLife*, 2025, 14: RP101990.
- [17] BURKARD P, SCHONHART C, VÖGTLE T, et al. A key role for platelet GPVI in neutrophil recruitment, migration, and NETosis in the early stages of acute lung injury [J]. *Blood*, 2023, 142(17): 1463–1477.
- [18] 袁莉, 宋振举, 王璐. 急性呼吸窘迫综合征中肺血管内皮细胞损伤与修复的研究新进展 [J]. *武汉大学学报 (医学版)*, 2025, 46(2): 212–219.
- YUAN L, SONG Z J, WANG L. Investigating pulmonary endothelial cell injury and repair: Exploring new intervention targets for acute respiratory distress syndrome [J]. *Med J Wuhan Univ*, 2025, 46(2): 212–219.
- [19] ISLAM M M, TAKEYAMA N. Role of neutrophil extracellular traps in health and disease pathophysiology: recent insights and advances [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(21): 15805.
- [20] WANG Y, TANG Z, HUANG H, et al. Pulmonary alveolar type I cell population consists of two distinct subtypes that differ in cell fate [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(10): 2407–2412.
- [21] SAFFARZADEH M, JUENEMANN C, QUEISSER M A, et al. Neutrophil extracellular traps directly induce epithelial and endothelial cell death: a predominant role of histones [J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e32366.
- [22] MOUSSET A, LECORGNE E, BOURGET I, et al. Neutrophil extracellular traps formed during chemotherapy confer treatment resistance via TGF- β activation [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(4): 757–775. e10.
- [23] GUO C, SILEIKAITE I, DAVIES M J, et al. Myeloperoxidase modulates hydrogen peroxide mediated cellular damage in murine macrophages [J]. *Antioxidants*, 2020, 9(12): 1255.
- [24] 喻思涵, 马宇腾, 李旭. 非肺源性脓毒症和肺部感染致急性呼吸窘迫综合征患者凝血指标差异及与预后的相关性 [J]. *中华内科杂志*, 2021, 60(7): 650–655.
- YU S H, MA Y T, LI X. The correlation between coagulation function and prognosis in patients with acute respiratory distress syndrome caused by extrapulmonary sepsis or pulmonary infection [J]. *Chin J Intern Med*, 2021, 60(7): 650–655.
- [25] 张芮, 刘玲. 中性粒细胞胞外诱捕网介导急性呼吸窘迫综合征患者肺损伤机制及对策 [J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(21): 1623–1626.
- ZHANG R, LIU L. Mechanism and countermeasures of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome mediated by neutrophil extracellular trap net [J]. *Natl Med J China*, 2021, 101(21): 1623–1626.
- [26] SCHULZ C, MASSBERG S. Demystifying the prothrombotic role of NETs [J]. *Blood*, 2017, 129(8): 925–926.
- [27] KOMOROWICZ E, BALÁZS N, TANKA-SALAMON A, et al. Size- and charge-dependent modulation of the lytic susceptibility and mechanical stability of fibrin-histone clots by heparin and polyphosphate variants [J]. *J Thromb*

- Haemost, 2021, 19(5): 1307–1318.
- [28] LOCKE M, LONGSTAFF C. Extracellular histones inhibit fibrinolysis through noncovalent and covalent interactions with fibrin [J]. Thromb Haemost, 2021, 121(4): 464–476.
- [29] FUCHS T A, BRILL A, DUERSCHMIED D, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(36): 15880–15885.
- [30] CHEN S H, SCOTT X O, FERRER MARCELO Y, et al. Netosis and inflammasomes in large vessel occlusion thrombi [J]. Front Pharmacol, 2021, 11: 607287.
- [31] 刘蕾, 吴俊. 中性粒细胞胞外诱捕网在血栓形成中发挥重要作用 [J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(8): 763–767.
- LIU L, WU J. Neutrophils extracellular traps play an important role in thrombus [J]. Chin J Lab Med, 2020, 43(8): 763–767.
- [32] CHAMARDANI T M, AMIRITAVASSOLI S. Inhibition of NETosis for treatment purposes; friend or foe [J]. Mol Cell Biochem, 2022, 477(3): 673–688.
- [33] SU M, CHEN C, LI S, et al. Gasdermin D-dependent platelet pyroptosis exacerbates NET formation and inflammation in severe sepsis [J]. Nat Cardiovasc Res, 2022, 1(8): 732–747.
- [34] LUGER K, MÄDER A W, RICHMOND R K, et al. Crystal structure of the nucleosome core particle at 2.8 Å resolution [J]. Nature, 1997, 389(6648): 251–260.
- [35] ZHOU X, ZHANG N, GONG J, et al. *In vivo* assembly of complete eukaryotic nucleosomes and (H3-H4)-only non-canonical nucleosomal particles in the model bacterium *Escherichia coli* [J]. Commun Biol, 2024, 7: 1510.
- [36] WEI X, XIAO G, CHEN X, et al. Expanding the plant epigenetic code: histone short-chain acylation [J]. Trends Plant Sci, 2026, 31(2): 221–237.
- [37] BOS L D J, SCICLUNA B P, ONG D S Y, et al. Understanding heterogeneity in biologic phenotypes of acute respiratory distress syndrome by leukocyte expression profiles [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(1): 42–50.
- [38] FEDERICO S, POZZETTI L, PAPA A, et al. Modulation of the innate immune response by targeting toll-like receptors: a perspective on their agonists and antagonists [J]. J Med Chem, 2020, 63(22): 13466–13513.
- [39] LI P, LI M, LINDBERG M R, et al. PAD4 is essential for antibacterial innate immunity mediated by neutrophil extracellular traps [J]. J Exp Med, 2010, 207(9): 1853–1862.
- [40] ZHU Y P, SPEIR M, TAN Z, et al. NET formation is a default epigenetic program controlled by PAD4 in apoptotic neutrophils [J]. Sci Adv, 2023, 9(51): eadj1397.
- [41] ARITA K, HASHIMOTO H, SHIMIZU T, et al. Structural basis for Ca^{2+} -induced activation of human PAD4 [J]. Nat Struct Mol Biol, 2004, 11(8): 777–783.
- [42] LIU X, LI T, CHEN H, et al. Role and intervention of PAD4 in NETs in acute respiratory distress syndrome [J]. Respir Res, 2024, 25(1): 63.
- [43] SUN S, SURSAL T, ADIBNIA Y, et al. Mitochondrial DAMPs increase endothelial permeability through neutrophil dependent and independent pathways [J]. PLoS One, 2013, 8(3): e59989.
- [44] LIU Y L, CHIANG Y H, LIU G Y, et al. Functional role of dimerization of human peptidylarginine deiminase 4 (PAD4) [J]. PLoS One, 2011, 6(6): e21314.
- [45] ZHOU Y, AN L L, CHAERKADY R, et al. Evidence for a direct link between PAD4-mediated citrullination and the oxidative burst in human neutrophils [J]. Sci Rep, 2018, 8: 15228.
- [46] ZHU D, LU Y, HU B, et al. Highly-tumor-targeted PAD4 inhibitors with PBA modification inhibit tumors *in vivo* by specifically inhibiting the PAD4-H3cit-NETs pathway in neutrophils [J]. Eur J Med Chem, 2023, 258: 115619.
- [47] TIAN Y, LI P, WU Z, et al. Citrullinated histone H3 mediates sepsis-induced lung injury through activating caspase-1 dependent inflammasome pathway [J]. Front Immunol, 2021, 12: 761345.
- [48] TANG Y, WANG X, LI Z, et al. Heparin prevents caspase-11-dependent septic lethality independent of anticoagulant properties [J]. Immunity, 2021, 54(3): 454–467. e6.
- [49] CLAUSHUIS T A M, VAN DER DONK L E H, LUITSE A L, et al. Role of peptidylarginine deiminase 4 in neutrophil extracellular trap formation and host defense during *Klebsiella pneumoniae*-induced pneumonia-derived sepsis [J]. J Immunol, 2018, 201(4): 1241–1252.
- [50] DENORME F, RUSTAD J L, PORTIER I, et al. Neutrophil extracellular trap inhibition improves survival in neonatal mouse infectious peritonitis [J]. Pediatr Res, 2023, 93(4): 862–869.
- [51] 杨洞洞, 张青, 蒋镡. 小青龙汤通过调节细胞外组蛋白 HATs/HDACs 平衡减轻脓毒症所致急性呼吸窘迫综合征 [J]. 中国现代应用药学, 2025, 42(3): 333–340.
- YANG D D, ZHANG Q, JIANG L. Xiao-Qing-Long-Tang attenuates sepsis-induced acute respiratory distress syndrome via regulating extracellular histone acetyltransferases/histone deacetylases balance [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2025, 42(3): 333–340.
- [52] HAMAM H J, PALANIYAR N. Histone deacetylase inhibitors dose-dependently switch neutrophil death from NETosis to apoptosis [J]. Biomolecules, 2019, 9(5): 184.

- [53] WILLIAMS J E, MAUYA Z, WALKUP V, et al. Epigenetic regulation of neutrophils in ARDS [J]. *Cells*, 2025, 14 (15): 1151.
- [54] AL-ROUB A, AL MADHOUN A, AKHTER N, et al. IL-1 β and TNF α cooperativity in regulating IL-6 expression in adipocytes depends on CREB binding and H3K14 acetylation [J]. *Cells*, 2021, 10(11): 3228.
- [55] DONG Z, LI R, XU L, et al. Histone hyperacetylation mediates enhanced IL-1 β production in LPS/IFN- γ -stimulated macrophages [J]. *Immunology*, 2020, 160(2): 183–197.
- [56] CHEN Z, DONG W H, QIU Z M, et al. The monocyte-derived exosomal CLMAT3 activates the CtBP2-p300-NF- κ B transcriptional complex to induce proinflammatory cytokines in ALI [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 21: 1100–1110.
- [57] POLI V, PUI-YAN MA V, DI GIOIA M, et al. Zinc-dependent histone deacetylases drive neutrophil extracellular trap formation and potentiate local and systemic inflammation [J]. *iScience*, 2021, 24(11): 103256.
- [58] PATIL R S, MALONEY M E, LUCAS R, et al. Zinc-dependent histone deacetylases in lung endothelial pathobiology [J]. *Biomolecules*, 2024, 14(2): 140.
- [59] ZHAO T, KEE H J, BAI L, et al. Selective HDAC8 inhibition attenuates isoproterenol-induced cardiac hypertrophy and fibrosis via p38 MAPK pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 677757.
- [60] YU J, MA Z, SHETTY S, et al. Selective HDAC6 inhibition prevents TNF- α -induced lung endothelial cell barrier disruption and endotoxin-induced pulmonary edema [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2016, 311(1): L39–L47.
- [61] ZHANG Q, WANG Y, QU D, et al. Role of HDAC6 inhibition in sepsis-induced acute respiratory distress syndrome (Review) [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21 (5): 422.
- [62] HAMAM H J, PALANIYAR N. Post-translational modifications in NETosis and NETs-mediated diseases [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(8): 369.
- [63] PARK S, CHO J H, KIM J H, et al. Histone lysine methylation modifiers controlled by protein stability [J]. *Exp Mol Med*, 2024, 56(10): 2127–2144.
- [64] QU M, CHEN Z, QIU Z, et al. Neutrophil extracellular traps-triggered impaired autophagic flux via METTL3 underlies sepsis-associated acute lung injury [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 375.
- [65] SONOBE S, KITABATAKE M, HARA A, et al. The critical role of the histone modification enzyme setdb2 in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome [J]. *Shock*, 2023, 60(1): 137–145.
- [66] ZHU X, CHEN J. Phosphoproteomic analyses provide insight into molecular mechanisms underlying NETosis [J]. *Proteomics*, 2019, 19(19): 1900126.
- [67] PREUSS U. Novel mitosis-specific phosphorylation of histone H3 at Thr11 mediated by Dlk/ZIP kinase [J]. *Nucleic Acids Res*, 2003, 31(3): 878–885.
- [68] AZZOUZ D, PALANIYAR N. How do ROS induce NETosis oxidative DNA damage, DNA repair, and chromatin decondensation [J]. *Biomolecules*, 2024, 14(10): 1307.
- [69] WANG Y, GUO J, ZHANG D, et al. IDH1/MDH1 deacetylation promotes NETosis by regulating OPA1 and autophagy [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 143: 113270.
- [70] MARTIRE S, GOGATE A A, WHITMILL A, et al. Phosphorylation of histone H3.3 at serine 31 promotes p300 activity and enhancer acetylation [J]. *Nat Genet*, 2019, 51 (6): 941–946.
- [71] NEELI I, RADIC M. Knotting the NETs: Analyzing histone modifications in neutrophil extracellular traps [J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(2): 115.
- [72] BIRON B M, CHUNG C S, O' BRIEN X M, et al. Cl-amidine prevents histone 3 citrullination and neutrophil extracellular trap formation, and improves survival in a murine sepsis model [J]. *J Innate Immun*, 2017, 9(1): 22–32.
- [73] 张雁林, 毛丽君, 李树强, 等. 细胞外组蛋白在酸吸入性急性肺损伤发病中的作用研究 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2015, 24(3): 247–252.
- ZHANG Y L, MAO L J, LI S Q, et al. Study in the role of extracellular histones in the pathogenesis of acute lung injury caused by acid aspiration [J]. *Chin J Emerg Med*, 2015, 24(3): 247–252.
- [74] SHARMA N, HAGGSTROM L, SOHRABIPOUR S, et al. Investigations of the effectiveness of heparin variants as inhibitors of histones [J]. *J Thromb Haemost*, 2022, 20 (6): 1485–1495.
- [75] JONES A P, WALLIS C E. Recombinant human deoxyribonuclease for cystic fibrosis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, 2003(3): CD001127.

[收稿日期]2025–11–12