中性粒细胞胞外诱捕网在儿童风湿免疫性疾病中的作用及中药干预研究进展

吴宏基[1,2]，丁　樱[1,2*]，李雪军[1,2]，王秋艳[1,2]，罗会芳[1,2]

1. 河南中医药大学第一附属医院 儿科医院，河南 郑州　450000
2. 河南中医药大学儿科医学院，河南 郑州　450000

摘　要：儿童风湿免疫性疾病是一组由免疫功能紊乱介导的炎症性疾病，具有临床表现及病程异质、多系统受累和远期损害风险，可影响患儿生长发育及生活质量。中性粒细胞胞外诱捕网（neutrophil extracellular traps，NETs）是中性粒细胞释放至胞外的网状复合物，主要由 DNA 骨架及与其结合的组蛋白、髓过氧化物酶、中性粒细胞弹性蛋白酶等颗粒蛋白构成。NETs 过度形成或清除障碍可通过促进自身抗原暴露、放大炎症级联、损伤血管内皮、激活补体、促进免疫复合物沉积及血栓形成等途径参与儿童风湿免疫性疾病的免疫炎症损伤，因而调控 NETs 及其相关炎症网络可能成为该类疾病防治的潜在切入点。从中医病机演变看，正虚伏邪、热毒入血、痰瘀阻络等认识可用于解释反复免疫炎症和络脉损伤，但与 NETs 机制的联系仍应限定于可能重叠的病理环节。现有研究表明，具有清热解毒、凉血化瘀、祛湿通络、扶正祛邪等功效的中药活性成分及复方可调控 NETs 形成或相关炎症通路。系统梳理 NETs 的形成机制及生物学作用、其在儿童风湿免疫性疾病中的病理意义及其与中医病机的可能联系，并归纳中药活性成分及复方调控 NETs 的研究现状，为儿童风湿免疫性疾病的机制研究和中药防治策略开发提供参考。

关键词：儿童风湿免疫性疾病；中性粒细胞胞外诱捕网；免疫炎症；中药活性成分；中药复方

中图分类号：R285　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**0253 - 2670(2026)22 - 9163 - 14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.22.028

Research progress on roles of neutrophil extracellular traps in pediatric rheumatic immune diseases and intervention with traditional Chinese medicine

WU Hongji[1,2], DING Ying[1,2], LI Xuejun[1,2], WANG Qiuyan[1,2], LUO Huifang[1,2]

1. Pediatric Hospital, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China
2. College of Pediatrics, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Pediatric rheumatic immune diseases are a group of inflammatory disorders mediated by immune dysregulation, characterized by heterogeneous clinical manifestations and courses, multisystem involvement, and a risk of long-term damage that may affect the growth, development, and quality of life of children. Neutrophil extracellular traps (NETs) are web-like complexes released by neutrophils into the extracellular space and are composed mainly of a DNA scaffold associated with histones, myeloperoxidase, neutrophil elastase, and other granule proteins. Excessive formation or impaired clearance of NETs may participate in immune-inflammatory injury in pediatric rheumatic immune diseases by promoting self-antigen exposure, amplifying inflammatory cascades, damaging vascular endothelial cells, activating complement, and promoting immune-complex deposition and thrombosis. Therefore, regulation of NETs and related inflammatory networks may provide a potential entry point for the prevention and treatment of these diseases. From the perspective of traditional Chinese medicine (TCM), deficiency of healthy *qi* with latent pathogens, heat toxin entering the blood, and phlegm-stasis obstructing the collaterals may help interpret recurrent immune inflammation and collateral injury; however, their relationship with NETs should be confined to potentially overlapping pathological processes rather than direct equivalence. Available studies suggest that TCM active components and compound formulas with the actions of clearing heat and

收稿日期：2026-07-26

基金项目：国家自然科学基金资助项目（82675871）；国家中医药管理局国医大师工作室建设项目（国中医药人教函 [2022] 245 号）；中国博士后科学基金第 19 批特别资助（424691）；中国博士后科学基金第 77 批面上资助（2025M773953）；河南省医学科技攻关计划联合共建项目（LHGJ20260500）；河南中医药大学第一附属医院博士科研启动基金项目（2024BSJJ009）

作者简介：吴宏基，硕士研究生，研究方向为中医药防治儿童肾脏及风湿免疫性疾病。E-mail: wuhj017@163.com

***通信作者：**丁　樱，主任医师，教授，国医大师，从事中医药防治儿童肾脏及风湿免疫性疾病研究。E-mail: dingying3236@sina.com

removing toxins, cooling blood and resolving stasis, dispelling dampness and unblocking collaterals, or reinforcing healthy *qi* and eliminating pathogens may regulate NETs formation or related inflammatory pathways. This review systematically summarizes the formation and biological effects of NETs, their pathological significance in pediatric rheumatic immune diseases, and their potential links with TCM pathogenesis, and current research on the regulation of NETs by TCM active components and compound formulas, aiming to provide a reference for mechanistic research and the development of TCM prevention and treatment strategies for pediatric rheumatic immune diseases.

Key words: pediatric rheumatic immune diseases; neutrophil extracellular traps; immune inflammation; active components of traditional Chinese medicine; traditional Chinese medicine formulas

儿童风湿免疫性疾病是一组以免疫功能紊乱和炎症反应为主要特征的疾病，包括儿童系统性红斑狼疮、幼年特发性关节炎、免疫球蛋白 A（immunoglobulin A，IgA）血管炎、川崎病及幼年皮肌炎等，可累及关节、肾脏、血管、肌肉等组织器官[1-7]。此类疾病起病年龄早，临床表现及病程具有异质性，反复活动或靶器官损害可影响患儿生长发育和远期生活质量，是当前儿童风湿免疫性疾病诊疗面临的临床难点。糖皮质激素、免疫抑制剂、生物制剂及靶向小分子药物虽能在一定程度上控制病情，但部分患儿仍存在疗效不佳、病情反复及感染等问题，现有治疗方案仍存在一定局限性[8-10]；长期用药还可能导致累积药物毒性、胃肠道不良反应及肝肾功能损害，长期系统应用糖皮质激素还可引起肾上腺抑制，并可能对患儿生长发育产生不利影响[11]。中性粒细胞胞外诱捕网（neutrophil extracellular traps，NETs）是中性粒细胞参与先天免疫防御的重要效应结构，其过度形成或清除障碍可使核酸、组蛋白及颗粒蛋白持续外露，进而促进自身抗原暴露、炎症放大、内皮损伤和组织免疫损害[12]。现有 NETs 相关研究多集中于成人自身免疫性疾病或单一病种，不同儿童病种中 NETs 介导炎症、免疫耐受破坏、血管损伤及血栓形成的共性与差异尚未充分比较[13-18]；中药干预研究又多来源于成人疾病或非儿童模型，缺乏面向儿童的证据分层与系统评价。中医辨治此类疾病重视正邪盛衰、热毒痰瘀与络脉损伤，具有清热解毒、凉血化瘀、祛湿通络、扶正祛邪等功效的中药可干预相关病理过程。本文以“儿童风湿免疫性疾病”“中性粒细胞胞外诱捕网”“中药”“中医药”“中药活性成分”“中药复方”及其英文对应词为关键词，系统检索中国知网（CNKI）、万方（Wanfang Data）、维普（VIP）、PubMed 和 Web of Science 等数据库自建库至 2026 年 7 月的相关文献，同时追溯纳入文献的参考文献，以补充获取相关研究。基于此，本文围绕 NETs 的形成及生物学作用，系统总结 NETs 在儿童风湿免疫性疾病中的相关作用机制，并归纳中药活性成分及复方调控 NETs 的研究进展，为儿童风湿免疫性疾病的机制研究及中药防治提供参考。

1 NETs 的形成及生物学作用

1.1 NETs 的形成机制

NETs 是中性粒细胞在病原体、炎症因子、免疫复合物、自身抗体及活性氧等刺激下，释放以 DNA 为骨架并结合组蛋白、髓过氧化物酶（myeloperoxidase，MPO）、中性粒细胞弹性蛋白酶（neutrophil elastase，NE）及抗菌肽等颗粒蛋白形成的网状复合物[19]。NETs 的形成过程称为 NETosis，主要包括还原型辅酶 II 氧化酶（NADPH oxidase，NOX）依赖性 NETosis、NOX 非依赖性 NETosis 及线粒体 NETosis[20-21]。NOX 依赖性 NETosis 可由佛波酯、脂多糖、细菌、真菌及炎症因子等诱导。刺激信号经蛋白激酶 C（protein kinase C，PKC）、丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinases，MAPK）等通路促进 NOX 活化和活性氧生成；活性氧进一步激活肽酰基精氨酸脱亚胺酶 4（peptidylarginine deiminase 4，PAD4），使组蛋白发生瓜氨酸化，同时促使 NE 和 MPO 由嗜天青颗粒转位至细胞核，参与组蛋白降解和染色质去凝聚，最终引起核膜破裂、细胞膜通透性增加及 NETs 释放[22-23]。NOX 非依赖性 NETosis 可由钙离子载体等刺激引起的胞外 Ca^{2+}内流驱动。胞质 Ca^{2+}升高可激活小电导钙激活钾通道 3（small-conductance calcium-activated potassium channel 3，SK3），促进线粒体活性氧生成[24]；同时，Ca^{2+}可激活 PAD4，促进组蛋白瓜氨酸化和染色质去凝聚[21]。此外，Ca^{2+}内流诱导的 NOX 非依赖性 NETosis 还与蛋白激酶 B（protein kinase B，Akt）及 p38 MAPK 等相关信号通路的激活有关，其中 Akt 参与 NETs 形成，而抑制 p38 MAPK 对 NETs 释放无明显影响[24]。线粒体 NETosis 则表现为中性粒细胞在粒细胞-巨噬细

胞集落刺激因子、补体 C5a 或脂多糖等刺激下释放线粒体 DNA，形成胞外网状结构，细胞可保持一定活性[25]。上述 3 类 NETosis 在活性氧依赖性、DNA 来源、细胞膜完整性及形成时间等方面存在差异，共同构成 NETs 形成的主要途径。

1.2 NETs 的生物学作用

NETs 的生理性防御作用主要体现在捕获和清除病原微生物及调节局部炎症[19,25]。其 DNA 网状骨架可捕获细菌、真菌和病毒，并借助组蛋白、MPO、NE 及抗菌肽等成分限制病原体扩散、降解毒力因子，增强局部杀菌效应；聚集性 NETs 还可通过降解细胞因子和趋化因子限制炎症扩散[26]。儿童早期尤其是新生儿期 NETs 形成具有一定特点，足月新生儿中性粒细胞经多种刺激后的 NETs 形成低于成人，晚期早产儿进一步降低[27]；脐带血中的新生儿 NETs 抑制因子可抑制 PAD4 活性、组蛋白瓜氨酸化及染色质去凝聚，减少 NETs 形成[28]。NETs 的病理性损伤作用主要体现在炎症放大、免疫耐受破坏及组织损伤[29]。当 NETs 生成过多或清除不足时，其释放的 DNA、组蛋白、MPO、NE 等成分可促进 I 型干扰素、炎症因子及补体系统活化，并损伤血管内皮和靶器官组织；同时，NETs 还可暴露或修饰自身抗原，促进自身抗体形成和免疫复合物沉积，进一步加重免疫炎症反应[29-30]。儿童相关研究显示，儿童系统性红斑狼疮患儿 NETs 可激活浆细胞样树突状细胞产生 α 干扰素[31]；少关节型、多关节型幼年特发性关节炎及附着点炎相关关节炎患儿中性粒细胞自发及刺激后 NETs 形成增加，循环 NETs 相关产物与疾病活动呈正相关[15]。

2 NETs 在儿童风湿免疫性疾病中的作用机制

2.1 加剧炎症级联反应

NETs 释放的 DNA、组蛋白、人源抗菌肽 LL-37（human cathelicidin antimicrobial peptide，LL-37）、NE 和 MPO 等成分可作为损伤相关分子模式，被巨噬细胞、树突状细胞及单核细胞识别，继而激活 Toll 样受体（Toll-like receptor，TLR）、核因子-κB（nuclear factor-κB，NF-κB）和 NOD 样受体热蛋白结构域 3（NOD like receptor family pyrin domain containing 3，NLRP3），促进白细胞介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）、IL-6、IL-18 及肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）等炎症因子释放[13,32]。上述炎症介质又可募集并激活中性粒细胞，促进 NETosis，从而形成 NETosis 与炎症反应相互促进的正反馈环路，使局部防御反应演变为持续性炎症和组织损伤。儿童系统性红斑狼疮患儿血清 α 干扰素、瓜氨酸化组蛋白 H3（citrullinated histone H3，CitH3）及低密度粒细胞来源胞外诱捕网升高，并与补体异常相关[14]；幼年特发性关节炎患儿 NETs 形成增加，且与 TNF-α 介导的炎症反应有关[15]。IgA 血管炎和川崎病中，NETs 水平亦与疾病活动或外周血单个核细胞炎症反应增强相关[16,33]。Jin 等[17]纳入 23 例急性期川崎病患儿及 23 例健康儿童，检测循环 NETs 相关指标并开展外周血单个核细胞体外实验，结果显示患儿 NETs 水平升高；NETs 可通过活性氧依赖途径激活 NLRP3 炎症小体，促进 IL-1β 释放及细胞焦亡，从而持续放大炎症反应。这些结果表明，NETs 可在儿童风湿免疫性疾病中维持中性粒细胞募集和炎症信号放大的正反馈。在儿童风湿免疫性疾病中，NETs 均可参与炎症反应的持续，但不同疾病中主要涉及的炎症环节有所不同[14-17,33]。儿童系统性红斑狼疮中，Saisorn 等[14]发现患儿血清 α 干扰素、CitH3 及 dsDNA 水平升高，低补体患儿 CitH3 水平进一步升高，提示 NETs 与I型干扰素反应及补体异常相关；幼年特发性关节炎中，Tang 等[15]发现患儿中性粒细胞更易自发或经 TNF-α 刺激形成 NETs，TNF-α 抑制剂可减少 NETs 形成并降低疾病活动度；IgA 血管炎中，Chen 等[16]发现起病期及活动期患儿 cfDNA、MPO-DNA 和 NE 水平升高，同时 NETs 清除能力下降，并可在肾脏及胃肠道病变组织中检出 NETs；川崎病中，Jing 等[33]发现患儿来源 NETs 可促进外周血单个核细胞炎症因子释放及 NF-κB 活化，Jin 等[17]进一步发现 NETs 可诱导活性氧生成，激活 NLRP3 炎症小体，促进 IL-1β 释放及外周血单个核细胞焦亡。

2.2 诱导自身抗原暴露与免疫激活

NETs 释放的核酸、组蛋白、抗菌肽及颗粒蛋白可形成或修饰自身抗原，为免疫耐受破坏提供物质基础[13]。DNA、LL-37 和高迁移率族蛋白 B1（high mobility group box 1，HMGB1）形成的免疫刺激性复合物可促进浆细胞样树突状细胞识别自身核酸并产生 I 型干扰素，继而诱导树突状细胞成熟、T 细胞活化及 B 细胞分化[31,34]。NETosis 伴随组蛋白瓜氨酸化、颗粒蛋白外翻及核酸-蛋白复合物形成，可增强自身抗原免疫原性，促进抗核抗体、抗中性粒细胞胞质抗体及其他自身抗体产生，并加重免疫复合物介导的组织损伤[35]。儿童期免疫系统仍处于发

育成熟过程中，T、B 细胞功能及免疫耐受的建立受年龄、微生物定植和环境抗原暴露等因素影响[36]。儿童系统性红斑狼疮中，NETs 介导的自身核酸暴露及 I 型干扰素通路异常可促进自身反应性淋巴细胞活化和自身抗体产生，参与免疫耐受破坏[37]。Garcia-Romo 等[31]分离儿童系统性红斑狼疮患儿及健康儿童中性粒细胞，发现抗核糖核蛋白 IgG 可诱导患儿中性粒细胞释放富含 DNA、LL-37 和 HMGB1 的 NETs，并进一步激活浆细胞样树突状细胞产生 α 干扰素，提示 NETs 是 I 型干扰素反应的重要诱导因素；Duvvuri 等[18]纳入 66 例幼年皮肌炎患儿、29 例疾病对照及 20 名健康儿童，采用荧光成像和 MPO-DNA 酶联免疫吸附法检测发现，患儿肌肉组织和外周血中均可见 NETs 相关改变，外周 NETs 水平与钙质沉着、免疫复合物及 IL-8 相关。此外，幼年特发性关节炎病程中中性粒细胞异常活化及 NETs 形成可能参与滑膜炎症和疾病进展；异常活化的中性粒细胞还可能通过 NETs 相关自身抗原外化持续放大免疫炎症[38]。因此，NETs 可使固有免疫中的核酸识别进一步延伸至自身抗体形成和适应性免疫持续活化。

2.3 损伤血管内皮

IgA 血管炎和川崎病均以血管炎症及内皮损伤为突出病理表现，NETs 可从直接细胞毒性和炎症放大 2 方面破坏血管内皮稳态。NETs 所含组蛋白、NE、MPO 及其他颗粒蛋白可损伤内皮细胞膜，增加血管通透性，并诱导黏附分子表达和炎症细胞黏附[35]；其中基质金属蛋白酶 9（matrix metalloproteinase 9，MMP9）还可激活内皮细胞 MMP2，进一步破坏内皮屏障和血管舒缩功能[39]。IgA 血管炎患儿循环 NETs 升高并与疾病活动相关；在免疫复合物性小血管炎中，NETs 分布于炎性血管周围，且与活性氧生成和血管损伤程度相关[16,40]。川崎病急性期患儿中性粒细胞自发形成 NETs 的能力增强[41]，其来源 NETs 可促进外周血单个核细胞炎症反应和 NF-κB 活化[33]。Mayer-Hain 等[42]结合 IgA 血管炎患者样本、体外流动黏附体系及免疫复合物性血管炎小鼠模型，检测中性粒细胞黏附、NETs 释放和内皮细胞毒性。结果显示，IgA 免疫复合物可经 Fcα 受体 I（Fcα receptor I，FcαRI）预激中性粒细胞，降低 NETosis 阈值，增强其与活化内皮细胞黏附并诱导 NETs 释放；患者皮损及小鼠血管中均可见相应改变，抑制 NETs 形成或敲除 MPO 可减轻内皮细胞损伤和血管炎症。除 IgA 血管炎和川崎病外，儿童系统性红斑狼疮和幼年皮肌炎亦存在 NETs 异常及血管损伤相关表现：儿童系统性红斑狼疮患儿可见 NETs 形成增加、血清 CitH3 及 α 干扰素水平升高，患儿来源 NETs 还可诱导浆细胞样树突状细胞产生 α 干扰素，但目前尚缺乏 NETs 直接损伤患儿血管内皮的研究证据[14,31]；幼年皮肌炎患儿组织及外周血中 NETs 增多，同时存在循环内皮细胞升高、血小板和内皮来源微粒增加及凝血酶生成增强，表明该病中 NETs 异常和血管损伤均较为明显，提示 NETs 可能参与其血管病变[18,43]。因此，除血管炎性疾病外，NETs 在伴有微血管损伤的其他儿童风湿免疫性疾病中的作用亦值得进一步关注。

2.4 激活补体及促进免疫复合物沉积

NETs 清除不足可使外露 DNA、组蛋白及 MPO、NE 等颗粒蛋白持续存在，并与自身抗体结合形成免疫复合物，促进 C1q、C3b 等补体成分沉积和经典补体途径活化[13,44-45]。C1q 与 NETs 结合后还可影响脱氧核糖核酸酶 I（deoxyribonuclease I，DNaseI）对 NETs 的降解，使核酸和颗粒蛋白进一步蓄积[44-45]。Saisorn 等[14]纳入 46 例儿童起病系统性红斑狼疮患儿，按补体正常与降低分组比较，发现低补体组疾病活动及蛋白尿更明显，且外周血单个核细胞组分中的胞外诱捕网、CitH3 及 α 干扰素水平与补体异常相关。Chen 等[16]纳入 193 例不同病程阶段 IgA 血管炎患儿及 192 名健康儿童，检测 cfDNA、MPO-DNA、NE 和 DNaseI 后发现，IgA 血管炎起病期和活动期循环 NETs 升高，肾脏及胃肠组织亦可见 NETs，其水平与 MPO-DNA、NE、DNaseI 及疾病活动相关。此外，Aleyd 等[46]采用人外周血多形核中性粒细胞及 IgA 包被微珠进行体外实验，发现 IgA 可经 FcαRI 诱导中性粒细胞 NETosis，阻断 FcαRI 后 NETs 形成明显减少，而 Marro 等[47]比较 15 例 IgA 血管炎肾炎患儿、20 例无肾炎 IgA 血管炎患儿和 15 名健康儿童，发现肾炎组尿液中因子 D、因子 B 及甘露糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶 1 等替代途径和凝集素途径相关补体标志物升高。上述研究提示，IgA 介导的 NETosis、NETs 异常及补体活化等病理环节可能共同参与 IgA 血管炎的血管和肾脏炎症。

2.5 介导滑膜炎症及软骨、骨破坏

幼年特发性关节炎以持续性滑膜炎症为主要病理特征，病程迁延可导致软骨破坏、骨侵蚀及关

节功能受限[48]。Khandpur 等[49]比较类风湿关节炎患者与健康人中性粒细胞，并开展滑膜成纤维细胞实验，结果显示，NETs 外化的瓜氨酸化自身抗原可刺激滑膜成纤维细胞产生 IL-6、IL-8、趋化因子及黏附分子，维持关节局部炎症和自身免疫反应。Carmona-Rivera 等[50]结合类风湿关节炎患者滑液、滑膜成纤维细胞及小鼠关节组织研究发现，NETs 及其外化 NE 可直接降解聚集蛋白聚糖等软骨基质，促进软骨成分瓜氨酸化，增强软骨相关抗原的免疫原性。O′Neil 等[51]采用人 $CD14^+$单核细胞发现，NETs 相关组蛋白、氨甲酰化蛋白及胞外 DNA 可促进其向破骨细胞分化；Schneider 等[52]结合类风湿关节炎滑液与关节炎小鼠模型进一步证实，NETs 可增强 NF-κB 受体活化因子配体诱导的破骨细胞生成和骨吸收。Tang 等[15]纳入 58 例幼年特发性关节炎患儿，包括少关节型、多关节型及附着点炎相关关节炎，发现各亚型患儿中性粒细胞自发及刺激后形成 NETs 的能力均增强，循环 cfDNA 和 MPO-DNA 水平升高，并与疾病活动评分相关。但 NETs 直接介导儿童软骨降解和骨侵蚀的证据仍有限，现有机制主要来自成人炎症性关节病研究。

2.6 参与血栓形成及 NETs 清除障碍

儿童风湿免疫性疾病血栓形成受多种因素影响。Sloan 等[53]对持续抗磷脂抗体阳性的儿童结缔组织病患儿进行研究发现，雷诺现象与动脉血栓相关，高血压或应用降压药与静脉血栓相关；中心静脉导管亦是儿童血栓形成的重要获得性危险因素，合并易栓因素时导管相关血栓风险进一步升高[54]。NETs 的 DNA 网状骨架可黏附血小板并促进其活化和聚集，同时募集红细胞、促进纤维蛋白沉积；抗磷脂抗体还可诱导中性粒细胞释放 NETs 并促进凝血酶生成[55-56]。因此，在持续抗磷脂抗体阳性及合并其他血栓高危因素的患儿中，NETs 可能进一步促进血栓形成[53-56]，但目前尚缺乏儿童风湿免疫性疾病中 NETs 直接导致血栓的前瞻性研究。NETs 清除障碍可使 DNA、组蛋白和颗粒蛋白持续暴露，促进自身抗体形成、补体活化和免疫复合物沉积[44-45]。其原因主要包括 DNaseI 活性降低或受到抑制、抗 NETs 抗体及 C1q 结合后阻碍 DNaseI 对 NETs 的降解，及吞噬细胞清除不足等[44-45,57]。巨噬细胞可吞噬 NETs 并依赖 3′-核酸修复外切酶 1 进行胞内降解，树突状细胞则可通过 DNase1L3 介导胞外降解[57]。NETs 降解不足与狼疮性肾炎及补体活化相关[44-45]；NETs 还可激活成纤维细胞并促进胶原沉积，在肌炎相关间质性肺病等组织重塑过程中发挥作用[58-59]。儿童直接研究中，Duvvuri 等[18]发现幼年皮肌炎患儿存在 NETs 清除受损，并与抗 MDA5 抗体等自身抗体谱及补体 C4 降低相关；同时，外周 NETs 水平与钙质沉着、免疫复合物和 IL-8 升高相关，提示 NETs 持续异常可能与钙质沉着及远期并发症有关。目前儿童 NETs 清除障碍的持续时间及其远期影响仍缺乏纵向研究。

NETs 的形成及其参与儿童风湿免疫性疾病的主要致病机制见图 1。

3 儿童风湿免疫性疾病中医病机认识及其与 NETs 相关病理环节的可能联系

中医对儿童风湿免疫性疾病尚无完全对应的统一病名，可根据发热、皮疹、紫癜、关节肿痛、肌肉疼痛或无力、血尿和蛋白尿等表现，分别归入“痹病”“阴阳毒”“紫癜”“血证”“水肿”“尿浊”“肌痹”等范畴。此类疾病病种虽异，但多具有外邪诱发、反复发作、迁延难愈和多脏器受累等特点，可从“伏邪”“痹病”及“脏腑风湿”等角度认识[60]。小儿脏腑娇嫩，肺脾肾常不足，正气未充，外邪易袭而伏留；邪伏日久，郁而化热，热毒入营入血，煎灼津液，血行不畅，痰浊与瘀血遂生，痰瘀互结而阻滞络脉，进而损及肌肤、关节、肾络及脏腑[61-64]。

儿童风湿免疫性疾病的病机可概括为正虚为本，热毒、血热、痰瘀和络损为标，并随病种及病程阶段有所侧重。儿童系统性红斑狼疮多以脾肾亏虚为本、热毒炽盛为标，病久可见瘀热胶结、火毒燔灼，损及血络脏腑[61-62]；IgA 血管炎及其肾脏受累常涉及风毒损络、热毒迫血、痰瘀阻肾和络脉瘀阻[63-64]；关节受累类疾病则属“痹病”范畴，以正虚邪实、风寒湿热与痰瘀痹阻筋骨关节为主要病机[65]。上述病机虽各有偏重，但热毒与痰瘀交结、络脉受损及正虚邪恋，是疾病反复和靶器官损害的共同演变特点[61-65]。NETs 异常形成与上述病机在炎症持续、血管及络脉损伤、凝血异常等病理表现和演变环节上可能存在联系[35,44-45,55]。感染、炎症因子、免疫复合物及自身抗体可诱导 NETosis，释放的 DNA、组蛋白、NE 和 MPO 既可作为自身抗原，又可作为损伤相关分子模式持续激活炎症[13,31]。现有血热证研究涉及免疫应答异常、氧化应激和凝血功能障碍[66]。NETs 相关活性氧生成、炎症放大和细胞毒性损伤，及其引起的内皮损伤、补体和凝血活化、免疫复合

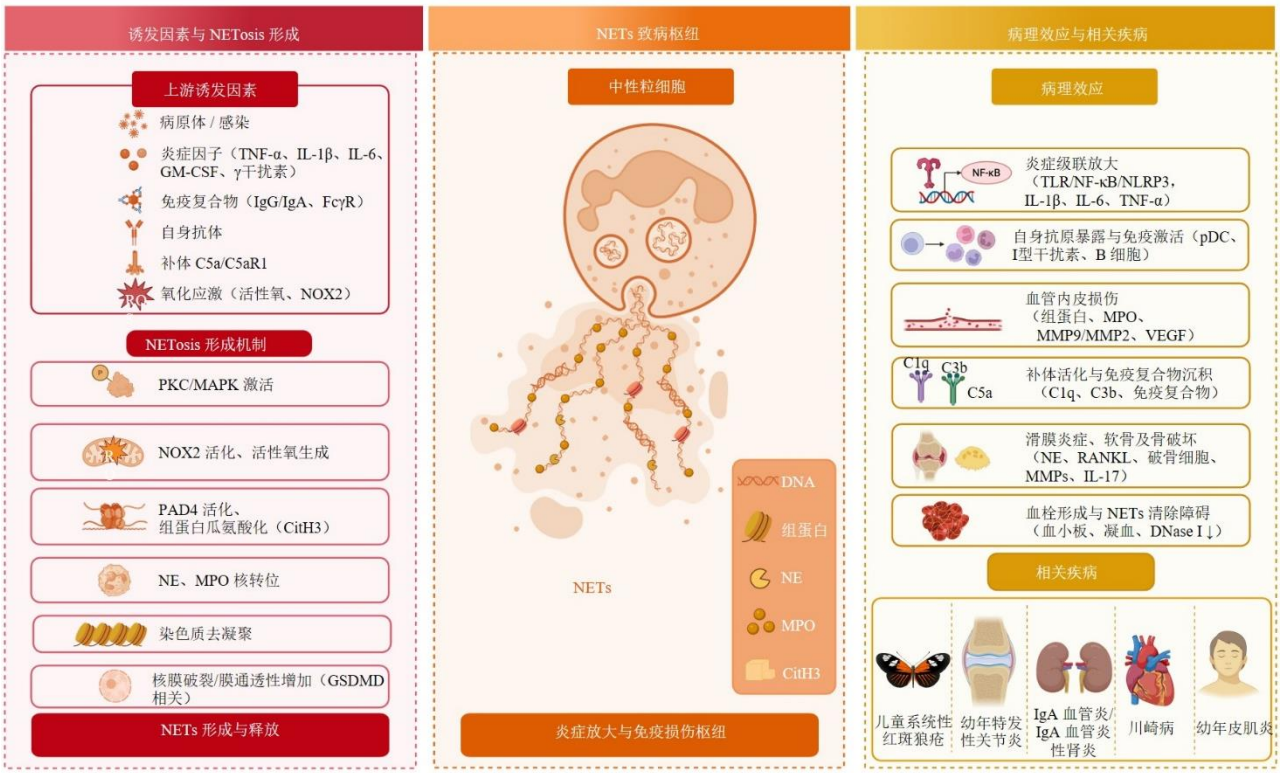


图 1　NETs 在儿童风湿免疫性疾病中的致病机制

Fig. 1　Pathogenic mechanisms of NETs in pediatric rheumatic immune diseases

物沉积及微血栓形成，与热毒灼络、痰瘀互结和损络入脏所描述的部分病理表现存在重叠[35,44-45,55]。邵士珺等[67]研究发现囊性中性粒细胞性肉芽肿性乳腺炎热毒证患者乳腺组织中 NETs 标志物 CitH3 和 MPO 表达明显升高，仙方活命饮治疗后二者表达下降，提示热毒证相关炎症与 NETs 异常形成可能存在一定联系。这种联系仅为中医病机提供了现代免疫学的观察角度，但不能将 NETs 与热毒、血热、痰瘀等概念或某一分子通路等同。上述可能联系尚需在病种、病程及证候分层基础上，同步检测 NETs 形成、清除能力及炎症-凝血指标，并通过中药干预实验验证其因果关系。

4　中药调控 NETs 防治儿童风湿免疫性疾病的研究

NETs 的形成、释放和清除涉及活性氧生成、PAD4 活化、组蛋白瓜氨酸化、NE 和 MPO 转位及 NF-κB/NLRP3 炎症信号等环节[13,68]。现有中药研究主要从抑制中性粒细胞异常活化、减少 NETs 形成及减轻相关炎症和组织损伤等方面展开，证据来源包括体外中性粒细胞实验、动物疾病模型和少量成人临床样本。以下分别从中药活性成分和中药复方 2 方面进行归纳，并对直接 NETs 证据与相关上、下游机制证据加以区分。中药干预 NETs 异常形成及相关炎症损伤的潜在作用机制见图 2。

4.1　中药活性成分

现有调控 NETs 的中药活性成分主要包括黄酮类、多酚类、生物碱类、萜类、皂苷类及蒽醌类等，其作用集中于降低氧化应激、抑制中性粒细胞募集和活化、减少胞外 DNA 及颗粒蛋白释放，并减轻 NETs 相关细胞毒性损伤[68]。相关研究多为细胞和动物实验，部分证据来自成人风湿病或其他炎症模型。从证据层级看，部分研究直接观察胞外 DNA 网状结构或检测 CitH3、MPO-DNA、NE-DNA 等指标，另有研究主要评价中性粒细胞募集、氧化应激及炎症通路等 NETosis 相关环节。

4.1.1　黄酮类成分　黄酮类成分广泛存在于黄芩、槐花、金银花、桑寄生、淫羊藿和葛根等中药，相关研究主要关注活性氧生成、NOX2/p38 MAPK、PAD4 活化及 NE、MPO 释放等 NETosis 环节。Kirchner 等[69]采用原代人中性粒细胞发现，表儿茶素、儿茶素和芦丁可抑制佛波醇 12-十四酸酯 13-乙酸酯（phorbol 12-myristate 13-acetate，PMA）诱导的 NETs 形成。槲皮素可减少活化中性粒细胞 NETs 释放，降低 NETs 对人肺癌 A549 细胞的毒性，并抑制 NE 和 MPO 释放及酶活性[70]；在溶血磷脂酰胆



C5aR1-补体 C5a 受体 1；Nrf2-核因子 E2 相关因子 2；P2X7R-嘌呤能离子通道型受体 7。

C5aR1-complement C5a receptor 1; Nrf2-nuclear factor E2 related factor 2; P2X7R-purinergic receptor P2X 7.

图 2　中药调控 NETs 及相关炎症网络的潜在作用机制

Fig. 2　Potential mechanisms of traditional Chinese medicine interventions targeting NETs and related inflammatory networks

碱诱导模型中，其还可抑制 P2X7R/p38 MAPK/NOX2 信号及氧化应激，从而减少 NETs 形成[71]。类风湿关节炎小鼠模型研究显示，槲皮素可抑制中性粒细胞炎症活化和 NETs 形成，降低促炎因子并改善关节损伤[72]。杨梅素在类风湿关节炎大鼠模型中可减轻踝关节病理损伤和炎症反应，减少 NETs 释放，其作用与抑制 PAD4、MPO 核转位及染色质去凝聚有关[73]。山柰酚可抑制活性氧-PAD4 通路和 CitH3 形成，阻断 NETs 相关促转移效应[74]，但该证据来源于肿瘤模型。黄芩苷则可通过 PKC/Raf/丝裂原活化蛋白激酶激酶（mitogen-activated protein kinase kinase，MEK）/细胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase，ERK）和 PI3K/Akt 通路调节糖酵解，减轻 I 型干扰素诱导的 NETosis 及炎症因子释放[75]。总体而言，黄酮类成分可从氧化应激、组蛋白瓜氨酸化和颗粒蛋白释放等环节抑制 NETs 形成；其在儿童风湿免疫性疾病中的直接作用仍需验证。其中，表儿茶素、儿茶素和芦丁主要抑制胞外网状结构形成，槲皮素、杨梅素和山柰酚进一步涉及 NOX2、PAD4 及颗粒蛋白转位，黄芩苷则兼及中性粒细胞糖酵解相关信号调节。

4.1.2　多酚类成分　多酚类成分多来源于虎杖、姜黄、丹参、茶叶、五倍子和没食子等中药或药食两用植物，其抗氧化作用与 NETosis 中的活性氧、H_2O_2、MPO 及 NE 环节密切相关。白藜芦醇可减少 PMA、脂多糖、IL-8 及利什曼原虫等刺激诱导的人中性粒细胞 NETs 释放，作用与降低 H_2O_2、抑制 MPO 活性及 NE 核转位有关[76]；在类风湿关节炎小鼠模型中，白藜芦醇还可下调 PAD4 蛋白表达，减少 NETs 生成并减轻关节炎症[77]。姜黄素可通过 Nrf2 相关抗氧化作用及 ERK、p38 MAPK 调节，阻断多溴联苯醚-47 诱导的 NETs 形成[78]。表没食子儿茶素没食子酸酯可抑制 NE 活性和 PMA 诱导的 NETs 形成，并在重症急性胰腺炎模型中减轻组织损伤和全身炎症[79]。没食子酸可降低自由基生成，阻断脂多糖诱导的中性粒细胞 NETosis[80]。丹酚酸

A 在脂多糖诱导急性肺损伤模型中可降低肺组织 NETs 水平，减轻炎症和氧化应激；其对急性呼吸窘迫综合征患者中性粒细胞体外 NETs 形成的抑制作用与 Src 家族酪氨酸激酶/Raf/MEK/ERK 通路有关[81]。现有证据显示，多酚类成分主要通过降低活性氧/H_2O_2、抑制 MPO 和 NE 活性及调节 MAPK 相关信号减少 NETs 形成，但疾病模型以成人或非风湿性炎症为主。上述研究表明，多酚类成分可通过降低活性氧/H_2O_2 水平，抑制 MPO、NE 活性及核转位，并调节 MAPK 相关信号，减少染色质去凝聚和 NETs 释放。

4.1.3 生物碱类成分 生物碱类成分主要来源于青风藤、粉防己、黄连、黄柏和苦参等中药，相关研究除关注氧化应激外，还涉及中性粒细胞迁移、自噬、脂质代谢及补体刺激等 NETosis 上游环节。粉防己碱在类风湿关节炎小鼠模型中可减轻关节炎症和骨破坏，抑制中性粒细胞迁移、浸润及炎症活化，并减少 NETs 形成[82]。青藤碱在佐剂性关节炎模型中可抑制中性粒细胞向关节局部募集，并通过调节自噬/NETosis/炎症轴减少 NETs 形成和炎症因子释放[83]。小檗碱在肿瘤诱导 NETs 模型中可通过抑制胆固醇生物合成，降低 CitH3 和 MPO-DNA 等指标，阻断 p53 凋亡刺激蛋白 2 缺失相关 NETs 形成[84]。13-甲基巴马汀在心肌缺血再灌注损伤模型中可靶向 C5a-C5aR1 轴，降低 MPO、CitH3 及 NETs 形成，减轻心肌炎症和缺血再灌注损伤[85]。由此，生物碱类成分可从中性粒细胞募集、自噬/NETosis 轴、脂质代谢和补体 C5a 信号等环节调节 NETs 相关炎症，但小檗碱和 13-甲基巴马汀的证据分别来自肿瘤和心肌损伤模型，尚不能直接外推至儿童风湿免疫性疾病。现有研究提示，生物碱类成分除调节氧化应激外，还可通过中性粒细胞募集、自噬、胆固醇代谢及 C5a-C5aR1 信号等环节干预 NETs 相关炎症。

4.1.4 萜类成分 萜类成分包括二萜内酯、三萜类和单萜苷等，穿心莲、雷公藤和白芍中的相关成分已被用于 NETosis 研究。穿心莲内酯在佐剂性关节炎模型中可减少关节中性粒细胞浸润和 NETosis，并调节中性粒细胞凋亡/NETosis 平衡，从而减轻关节肿胀和炎症[86]。雷公藤甲素可直接抑制 PMA 诱导的人中性粒细胞 NETs 形成，且作用不完全依赖活性氧变化[87]；在类风湿关节炎相关研究中，其还可经 Hippo 信号调节中性粒细胞功能，促进凋亡并抑制 NETs 形成和迁移[88]。雷公藤红素可降低活性氧水平，抑制健康志愿者外周血中性粒细胞在 PMA 刺激下形成 NETs[89]。芍药苷在对乙酰氨基酚诱导急性肝损伤模型中可降低 NE-DNA 复合物以及 MPO、PADI4、NE 和 CitH3 表达，并调节肝细胞焦亡与 NETs 之间的相互作用[90]。萜类成分对 NETs 的调节涉及凋亡/NETosis 平衡、活性氧生成、Hippo 信号及 PAD4 相关组蛋白瓜氨酸化；其中穿心莲内酯和雷公藤甲素的关节炎证据与风湿病较为接近，其他模型结果仍需疾病特异性验证。其中，雷公藤甲素在人中性粒细胞和类风湿关节炎相关模型中均有直接 NETs 证据，芍药苷等研究则提示 NETs 与器官损伤及程序性细胞死亡之间存在相互作用。

4.1.5 皂苷、蒽醌类及其他成分 皂苷类成分广泛存在于黄芪、甘草和续断等中药。黄芪甲苷 IV 负载仿生纳米颗粒可靶向 NF-κB 抑制蛋白 α，抑制 NF-κB 活化并减少脓毒症模型中 NETs 释放[91]；该结果属于特定纳米递送体系，不能等同于普通黄芪甲苷 IV 制剂。甘草酸在脂多糖诱导的中性粒细胞样脓毒症模型中可降低 HMGB1、游离 DNA 及 CitH3 水平，抑制 NETs 释放[92]。木通皂苷 D 在脑出血模型中可上调 NTSR1 并激活环磷酸腺苷/PKAc 通路，抑制 PAD4 相关组蛋白瓜氨酸化，减轻 NETs 介导的神经炎症[93]。上述研究表明，皂苷类成分可影响 NF-κB、HMGB1 和 PAD4 等环节，但现有证据均来自非风湿性炎症模型。

蒽醌类成分中，大黄素在佐剂性关节炎模型中可促进中性粒细胞凋亡，抑制自噬和 NETosis，减少中性粒细胞浸润及 IL-6、γ 干扰素、TNF-α 释放，从而减轻关节炎症[94]。芦荟大黄素在术后腹膜粘连模型中可靶向叉头框蛋白 C2，干预 NETs 形成及转化生长因子-β1/Smad2/3 介导的上皮-间质转化，减少胶原沉积[95]。此外，连翘苷在单钠尿酸盐诱导的痛风性关节炎模型中可调节 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1/Nrf2 通路，降低氧化应激、MPO 活性、CitH3 和胞外 DNA，抑制 NETs 形成[96]。硬尖神香草挥发油在卵清蛋白/脂多糖诱导的糖皮质激素抵抗性哮喘小鼠模型中可降低肺组织 NETs 水平；体外实验进一步显示，其可靶向 NE 并抑制中性粒细胞 NETs 形成，同时改善气道高反应性、黏液高分泌及气道重塑[97]。上述研究表明，皂苷、蒽醌类及其他成分可分别作用于 NF-κB/HMGB1、PAD4、凋亡-自噬平衡、Nrf2 及 NE 等环节；其中，大黄素和连翘苷的

关节炎研究与风湿病关系较为接近，其他证据仍主要来自非风湿性炎症模型。

4.2 中药复方

中药复方相关研究主要来自关节炎、急性肺损伤、感染、血栓及血管损伤模型。部分研究直接观察 NETs 结构或检测 CitH3、MPO-DNA 等相关指标，部分仅涉及中性粒细胞活化、氧化应激、炎症或凝血等上、下游环节。本文按祛风除湿通络、清热解毒凉血、活血化瘀通络及扶正祛邪等治法类别归纳。与活性成分研究相比，复方研究多同时观察中性粒细胞募集、NETosis、炎症小体、凝血及组织损伤等环节，但其物质基础及直接作用靶点的因果验证仍相对不足。

4.2.1 祛风除湿通络类　祛风除湿通络类复方多用于风湿痹阻、关节肿痛和筋脉拘急等证。桂枝芍药知母汤出自《金匮要略》，具有祛风除湿、温经通络、清热止痛之功。在胶原诱导性关节炎小鼠模型中，该方可调节肠道菌群，增加戈氏副拟杆菌 *Parabacteroides goldsteinii* 丰度；其外膜囊泡转移至关节局部后激活小窝蛋白-1（caveolin-1，Cav-1）/Nrf2 轴，降低氧化应激和 NETs 形成。临床样本中 *P. goldsteinii* 丰度与 NETs 相关指标及类风湿关节炎活动度呈负相关[98]。新风胶囊具有益气健脾、祛风除湿、活血通络之效，可改善类风湿关节炎患者红细胞沉降率、超敏 C 反应蛋白、类风湿因子、抗环瓜氨酸肽抗体、中性粒细胞/淋巴细胞的值及系统免疫炎症指数等指标。其通过抑制 ALKBH5-m6A-LINC00968 轴异常活化，减少中性粒细胞过度活化、氧化应激及 NETosis[99]。上述研究直接涉及关节炎和 NETs，为祛风除湿通络类复方干预风湿性关节炎症提供了实验依据，但研究对象主要为成人类风湿关节炎。上述研究均以中性粒细胞异常活化为切入点，桂枝芍药知母汤侧重肠道菌群及 Cav-1/Nrf2 信号，新风胶囊则涉及 m6A 修饰与氧化应激调节。

4.2.2 清热解毒凉血类　清热解毒凉血类复方适用于热毒炽盛、毒入营血和血热动络等证。宣肺败毒方在脂多糖诱导急性肺损伤小鼠模型中可调节 CXC 趋化因子配体 2/CXC 趋化因子受体 2 信号，减少中性粒细胞趋化、血小板-中性粒细胞聚集及 NETs 形成，减轻急性炎症损伤[100]。连花清咳可降低脂多糖诱导肺组织炎症和损伤，抑制 NETs 形成及细胞焦亡；转录组和网络药理学分析提示，其活性成分可能同时作用于 NETs 和焦亡相关环节[101]。犀角地黄汤合银翘散可促进自噬依赖性活性氧下降，抑制活性氧/NLRP3/焦亡轴，减轻流感病毒感染相关炎症损伤[102]；该研究未直接检测 NETs，仅能作为相关上游机制证据。四妙勇安汤由金银花、玄参、当归和甘草组成，具有清热解毒、活血通脉之功。Jie 等[103]在胶原诱导性关节炎小鼠及中性粒细胞体外实验中发现，该方可减轻关节炎性浸润、软骨损伤、破骨细胞形成和骨破坏，并抑制中性粒细胞迁移、降低活性氧及 NETs 形成，同时促进中性粒细胞凋亡。上述研究表明，清热解毒凉血类复方可通过抑制中性粒细胞趋化和 NETosis、调节活性氧/NLRP3 炎症小体及细胞焦亡等环节减轻炎症和组织损伤；除四妙勇安汤外，现有研究多来自肺部感染或急性肺损伤模型。

4.2.3 活血化瘀通络类　活血化瘀通络类复方主要针对络脉瘀阻、内皮损伤和血栓炎症等病理环节。血必净注射液在脓毒症肺损伤模型中可减少中性粒细胞募集，降低 CitH3、MPO 和 NE 表达，并通过调节消皮素 D（gasdermin D，GSDMD）相关通路抑制 NETs 形成[104]。补阳还五汤可调节 HMGB1/TLR4/p38 信号，减少 NETs 相关过程并减轻血管老化损伤[105]。血府逐瘀汤在深静脉血栓模型中可经沉默信息调节蛋白 1/NF-κB 通路抑制损伤内皮处血小板和中性粒细胞活化，降低血栓负荷；原研究检测了 CitH3，但未直接评价 NETs 结构或组合标志物[106]。化瘀强肾通痹方联合甲氨蝶呤可改善活动期类风湿关节炎患者症状和躯体功能[107]；另有研究显示，该方可上调 miR-125b、靶向酪蛋白激酶 2，抑制 NF-κB 及 TNF-α、IL-1β、IL-6 表达，但现有研究亦未直接评价 NETs[108]。因此，血必净注射液和补阳还五汤具有相对直接的 NETs 证据，血府逐瘀汤及化瘀强肾通痹方主要提供抗血栓和抗炎的间接依据。上述研究提示，活血化瘀通络类复方可作用于 GSDMD 相关 NETs 形成、HMGB1/TLR4/p38 信号及血小板-中性粒细胞互作，但直接 NETs 证据与抗炎、抗血栓的间接证据仍需区分。

4.2.4 扶正祛邪类　扶正祛邪类复方适用于正虚邪恋、炎症迁延及反复发作等病机状态。扶正解毒方在铜绿假单胞菌急性肺炎小鼠模型中可减少巨噬细胞和中性粒细胞浸润，降低 TNF-α、IL-1β 和 IL-6；同时下调 p-NF-κB/NF-κB、NLRP3、剪切型半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1、CitH3/MPO 及 MPO-

cfDNA，协同抑制巨噬细胞 NLRP3 炎症小体和中性粒细胞 NETosis[109]。SH003 为由黄芪、当归和瓜蒌根组成的复合草药制剂，在脂多糖诱导急性肺损伤模型中可减轻肺组织炎症，降低中性粒细胞炎症小体活化和 NETs 形成，其作用与 NF-κB、MAPK 信号调节有关[110]。2 项研究均显示复方可同时影响炎症小体和 NETosis，但证据来自急性感染或肺损伤模型，其在儿童风湿免疫性疾病中的适用性尚需研究。现有研究表明，扶正解毒方和 SH003 均可同时调节中性粒细胞 NETosis 与炎症小体，提示扶正祛邪类复方可能通过多免疫细胞协同作用减轻持续性炎症。

5 结语与展望

NETs 异常形成或清除障碍可从炎症放大、自身抗原暴露、血管内皮损伤、补体与免疫复合物、关节损害及血栓形成等方面参与儿童风湿免疫性疾病。现有儿童直接证据以系统性红斑狼疮、幼年特发性关节炎、IgA 血管炎、川崎病和幼年皮肌炎为主，提示 NETs 与疾病活动和特定器官损伤相关；软骨及骨破坏、血栓及纤维化等机制仍较多依据成人疾病或其他模型。中药活性成分和复方可作用于活性氧/NOX、PAD4、NE、MPO、NF-κB、NLRP3 及补体等环节，部分研究已直接观察 NETs 减少，但尚不足以证明其对儿童风湿免疫性疾病的临床疗效。

当前研究的局限主要体现以下几个方面：首先，儿童风湿免疫性疾病中 NETs 相关研究仍较少，现有研究主要集中于儿童系统性红斑狼疮、幼年特发性关节炎、IgA 血管炎、川崎病和幼年皮肌炎等少数病种，其他儿童风湿免疫性疾病中的作用尚需进一步研究；现有中药调控 NETs 的研究则多来自成人风湿病及其他炎症性疾病的细胞和动物模型。其次，NETs 检测尚缺乏统一标准，现有研究采用 CitH3、MPO-DNA、NE-DNA、游离 DNA、PAD4、MPO 和 NE 等不同指标，样本类型、处理方法及检测技术亦存在差异，影响不同研究结果之间的比较[111]。再次，中药既可直接影响 NETosis，也可通过氧化应激、炎症因子、补体、凝血及免疫细胞等环节间接调控 NETs，但针对儿童风湿免疫性疾病的临床验证仍有待进一步开展，其物质基础、有效成分及作用机制尚需深入研究。此外，儿童处于生长发育阶段，相关方药的适宜剂量、长期安全性及与现有药物联合应用的安全性仍需进一步评价。

后续研究应结合儿童不同病种、年龄、病程阶段和证候特点，建立病证相结合的细胞与动物模型，并结合患儿临床样本验证 NETs 与疾病活动及器官损伤的关系。在评价方法上，应进一步规范样本采集、处理及保存方法，统一 NETs 结构观察和 CitH3、MPO-DNA、NE-DNA 等指标的检测方法，提高不同研究结果的可比性[111]。在中药研究方面，应进一步明确复方的物质基础、有效剂量及作用机制，并结合儿童生长发育特点评价其疗效和安全性。在此基础上，应积极开展中药干预儿童风湿免疫性疾病 NETs 相关损伤的临床研究，为中药在儿童风湿免疫性疾病中的应用提供依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Jansen M H A, Rondaan C, Legger G E, *et al*. EULAR/PRES recommendations for vaccination of paediatric patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: Update 2021 [J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(1): 35-47.

[2] Sura A, Failing C, Co D O, *et al*. Childhood-onset systemic lupus erythematosus [J]. *Pediatr Rev*, 2024, 45(6): 316-328.

[3] Hersh A O, Prahalad S. Genetics of juvenile idiopathic arthritis [J]. *Rheum Dis Clin N Am*, 2017, 43(3): 435-448.

[4] Marchi-Silva R, De Aquino B M, Londe A C, *et al*. New insights on childhood lupus nephritis [J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2025, 18: 1-12.

[5] Bansal N, Pasricha C, Kumari P, *et al*. A comprehensive overview of juvenile idiopathic arthritis: From pathophysiology to management [J]. *Autoimmun Rev*, 2023, 22(7): 103337.

[6] Pillebout E. IgA vasculitis and IgA nephropathy: Same disease? [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(11): 2310.

[7] Jone P N, Tremoulet A, Choueiter N, *et al*. Update on diagnosis and management of Kawasaki disease: A scientific statement from the American heart association [J]. *Circulation*, 2024, 150(23): e481-e500.

[8] Onel K B, Horton D B, Lovell D J, *et al*. 2021 American college of rheumatology guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Therapeutic approaches for oligoarthritis, temporomandibular joint arthritis, and systemic juvenile idiopathic arthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2022, 74(4): 553-569.

[9] Zimmer A, Horneff G. An update on the safety of biologic therapies for the treatment of polyarticular juvenile idiopathic arthritis [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2025, 24(6): 627-642.

[10] 刘佳佳, 丁樱, 邢亚萍, 等. 基于文献研究与专家论证

探讨儿科风湿免疫疾病临床未被满足的需求 [J]. 中医药导报, 2024, 30(9): 51-55.

[11] Higgins G C. Complications of treatments for pediatric rheumatic diseases [J]. *Pediatr Clin North Am*, 2018, 65(4): 827-854.

[12] Hanata N, Kaplan M J. The role of neutrophil extracellular traps in inflammatory rheumatic diseases [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2025, 37(1): 64-71.

[13] Wigerblad G, Kaplan M J. Neutrophil extracellular traps in systemic autoimmune and autoinflammatory diseases [J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(5): 274-288.

[14] Saisorn W, Santiworakul C, Phuengmaung P, *et al*. Extracellular traps in peripheral blood mononuclear cell fraction in childhood-onset systemic lupus erythematosus [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 23177.

[15] Tang H X, Zhong Y C, Wu Y L, *et al*. Increased neutrophil extracellular trap formation in oligoarticular, polyarticular juvenile idiopathic arthritis and enthesitis-related arthritis: Biomarkers for diagnosis and disease activity [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1436193.

[16] Chen X Q, Tu L, Zou J S, *et al*. The involvement of neutrophil extracellular traps in disease activity associated with IgA vasculitis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 668974.

[17] Jin J, Zhao Y, Fang Y Y, *et al*. Neutrophil extracellular traps promote the activation of the NLRP3 inflammasome and PBMCs pyroptosis via the ROS-dependent signaling pathway in Kawasaki disease [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 145: 113783.

[18] Duvvuri B, Pachman L M, Morgan G, *et al*. Neutrophil extracellular traps in tissue and periphery in juvenile dermatomyositis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(2): 348-358.

[19] Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, *et al*. Neutrophil extracellular traps kill bacteria [J]. *Science*, 2004, 303(5663): 1532-1535.

[20] Gao F, Peng H W, Gou R X, *et al*. Exploring neutrophil extracellular traps: Mechanisms of immune regulation and future therapeutic potential [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2025, 14(1): 80.

[21] Ravindran M, Khan M A, Palaniyar N. Neutrophil extracellular trap formation: Physiology, pathology, and pharmacology [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(8): 365.

[22] Azzouz D, Palaniyar N. How do ROS induce NETosis? oxidative DNA damage, DNA repair, and chromatin decondensation [J]. *Biomolecules*, 2024, 14(10): 1307.

[23] Korba-Mikołajczyk A, Służalska K D, Kasperkiewicz P. Exploring the involvement of serine proteases in neutrophil extracellular traps: A review of mechanisms and implications [J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1): 535.

[24] Douda D N, Khan M A, Grasemann H, *et al*. SK3 channel and mitochondrial ROS mediate NADPH oxidase-independent NETosis induced by calcium influx [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(9): 2817-2822.

[25] Wang H, Kim S J, Lei Y, *et al*. Neutrophil extracellular traps in homeostasis and disease [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 235.

[26] Schauer C, Janko C, Munoz L E, *et al*. Aggregated neutrophil extracellular traps limit inflammation by degrading cytokines and chemokines [J]. *Nat Med*, 2014, 20(5): 511-517.

[27] Lipp P, Ruhnau J, Lange A, *et al*. Less neutrophil extracellular trap formation in term newborns than in adults [J]. *Neonatology*, 2017, 111(2): 182-188.

[28] Yost C C, Schwertz H, Cody M J, *et al*. Neonatal NET-inhibitory factor and related peptides inhibit neutrophil extracellular trap formation [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(10): 3783-3798.

[29] Wang Y J, Du C J, Zhang Y, *et al*. Composition and function of neutrophil extracellular traps [J]. *Biomolecules*, 2024, 14(4): 416.

[30] Hidalgo A, Libby P, Soehnlein O, *et al*. Neutrophil extracellular traps: From physiology to pathology [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(13): 2737-2753.

[31] Garcia-Romo G S, Caielli S, Vega B, *et al*. Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus [J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(73): 73ra20.

[32] Dehdashtian E, Caricchio R. From innate immunity to autoimmunity: Neutrophils in systemic lupus erythematosus pathogenesis [J]. *Lupus*, 2025, 34(10): 989-1002.

[33] Jing Y, Ding M, Fu J Y, *et al*. Neutrophil extracellular trap from Kawasaki disease alter the biologic responses of PBMC [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(9): BSR20200928.

[34] Tsokos G C. The immunology of systemic lupus erythematosus [J]. *Nat Immunol*, 2024, 25(8): 1332-1343.

[35] Ambler W G, Kaplan M J. Vascular damage in systemic lupus erythematosus [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2024, 20(4): 251-265.

[36] Palma P, Farber D L, Konnikova L, *et al*. Immune development in early life [J]. *Nat Immunol*, 2026, 27(6): 1119-1129.

[37] Zhou Y, Song H M. Type I interferon pathway in pediatric systemic lupus erythematosus [J]. *World J Pediatr*, 2024, 20(7): 653-668.

[38] Simonds M M, Brescia A C. Pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2025, 37(5): 321-326.

[39] Carmona-Rivera C, Zhao W P, Yalavarthi S, *et al*.

Neutrophil extracellular traps induce endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus through the activation of matrix metalloproteinase-2 [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(7): 1417-1424.

[40] Bergqvist C, Safi R, El Hasbani G, *et al*. Neutrophil extracellular traps are present in immune-complex-mediated cutaneous small vessel vasculitis and correlate with the production of reactive oxygen species and the severity of vessel damage [J]. *Acta Derm Venereol*, 2020, 100(17): 5627.

[41] Yoshida Y, Takeshita S, Kawamura Y, *et al*. Enhanced formation of neutrophil extracellular traps in Kawasaki disease [J]. *Pediatr Res*, 2020, 87(6): 998-1004.

[42] Mayer-Hain S, Gebhardt K, Neufeld M, *et al*. Systemic activation of neutrophils by immune complexes is critical to IgA vasculitis [J]. *J Immunol*, 2022, 209(6): 1048-1058.

[43] Papadopoulou C, Hong Y, Krol P, *et al*. The vasculopathy of juvenile dermatomyositis: Endothelial injury, hypercoagulability, and increased arterial stiffness [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(7): 1253-1266.

[44] Hakkim A, Fürnrohr B G, Amann K, *et al*. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(21): 9813-9818.

[45] Leffler J, Martin M, Gullstrand B, *et al*. Neutrophil extracellular traps that are not degraded in systemic lupus erythematosus activate complement exacerbating the disease [J]. *J Immunol*, 2012, 188(7): 3522-3531.

[46] Aleyd E, van Hout M W M, Ganzevles S H, *et al*. IgA enhances NETosis and release of neutrophil extracellular traps by polymorphonuclear cells via Fcα receptor I [J]. *J Immunol*, 2014, 192(5): 2374-2383.

[47] Marro J, Chetwynd A J, Hawkes J, *et al*. Urinary markers of the alternative and lectin complement pathway are increased in IgA vasculitis nephritis [J]. *Clin Kidney J*, 2023, 16(12): 2703-2711.

[48] Garner A J, Saatchi R, Ward O, *et al*. Juvenile idiopathic arthritis: A review of novel diagnostic and monitoring technologies [J]. *Healthcare*, 2021, 9(12): 1683.

[49] Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, *et al*. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis [J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(178): 178ra40.

[50] Carmona-Rivera C, Carlucci P M, Goel R R, *et al*. Neutrophil extracellular traps mediate articular cartilage damage and enhance cartilage component immunogenicity in rheumatoid arthritis [J]. *JCI Insight*, 2020, 5(13): e139388.

[51] O'Neil L J, Oliveira C B, Wang X H, *et al*. Neutrophil extracellular trap-associated carbamylation and histones trigger osteoclast formation in rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(5): 630-638.

[52] Schneider A H, Taira T M, Públio G A, *et al*. Neutrophil extracellular traps mediate bone erosion in rheumatoid arthritis by enhancing RANKL-induced osteoclastogenesis [J]. *Br J Pharmacol*, 2024, 181(3): 429-446.

[53] Sloan E, Wright T, Zuo Y. Identifying additional risk factors for arterial and venous thrombosis among pediatric antiphospholipid antibodies carriers [J]. *Lupus*, 2021, 30(5): 828-832.

[54] Neshat-Vahid S, Pierce R, Hersey D, *et al*. Association of thrombophilia and catheter-associated thrombosis in children: A systematic review and Meta-analysis [J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(9): 1749-1758.

[55] Fuchs T A, Brill A, Duerschmied D, *et al*. Extracellular DNA traps promote thrombosis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(36): 15880-15885.

[56] Yalavarthi S, Gould T J, Rao A N, *et al*. Release of neutrophil extracellular traps by neutrophils stimulated with antiphospholipid antibodies: A newly identified mechanism of thrombosis in the antiphospholipid syndrome [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(11): 2990-3003.

[57] Lazzaretto B, Fadeel B. Intra- and extracellular degradation of neutrophil extracellular traps by macrophages and dendritic cells [J]. *J Immunol*, 2019, 203(8): 2276-2290.

[58] Chrysanthopoulou A, Mitroulis I, Apostolidou E, *et al*. Neutrophil extracellular traps promote differentiation and function of fibroblasts [J]. *J Pathol*, 2014, 233(3): 294-307.

[59] Zhang S G, Jia X Q, Zhang Q Y, *et al*. Neutrophil extracellular traps activate lung fibroblast to induce polymyositis-related interstitial lung diseases via TLR9-miR-7-Smad2 pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(2): 1658-1669.

[60] 黄一珊, 鲍婷婷, 赵林华, 等. 脏腑风湿理论在自身免疫性疾病中的应用 [J]. 中国科学基金, 2023, 37(1): 92-97.

[61] 梅春云, 金萌, 李正富, 等. 儿童系统性红斑狼疮中医诊治特点 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(3): 1132-1135.

[62] 吴宏基, 高敏, 徐炎, 等. 丁樱从阴火、伏火、火毒辨治系统性红斑狼疮经验 [J]. 中医杂志, 2026, 67(4): 365-369.

[63] 张淑孜, 苏杭, 袁振华, 等. 儿童 IgA 血管炎“风毒损络”病机与分期辨治探微 [J]. 北京中医药大学学报, 2025, 48(11): 1556-1561.

[64] 邢亚萍, 韩姗姗, 丁樱, 等. 基于“肾玄府开阖、络脉疏塞”理论探讨儿童过敏性紫癜性肾炎的病机治法 [J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(6): 842-847.

[65] 姜泉, 巩勋, 焦娟, 等. 类风湿关节炎病证结合诊疗指

南 (2025 年) [J]. 中医杂志, 2025, 66(17): 1842-1856.

[66] 孙费悦, 荆志伟, 葛金文, 等. 病证结合视域下的血热证生物学实质与凉血中药作用机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(4): 985-993.

[67] 邵士珺, 万华, 吴雪卿, 等. 仙方活命饮治疗囊性中性粒细胞性肉芽肿性乳腺炎热毒证的临床疗效及机制探讨 [J]. 上海中医药杂志, 2024, 58(5): 52-59.

[68] Liu Y, Qu Y, Liu C G, *et al*. Neutrophil extracellular traps: Potential targets for the treatment of rheumatoid arthritis with traditional Chinese medicine and natural products [J]. *Phytother Res*, 2024, 38(11): 5067-5087.

[69] Kirchner T, Hermann E, Möller S, *et al*. Flavonoids and 5-aminosalicylic acid inhibit the formation of neutrophil extracellular traps [J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 710239.

[70] Pereira G S, Percebom I, Mendes S, *et al*. Quercetin inhibits neutrophil extracellular traps release and their cytotoxic effects on A549 cells, as well the release and enzymatic activity of elastase and myeloperoxidase [J]. *Braz J Biol*, 2024, 84: e252936.

[71] Liu S, Wang Y, Ying L Y, *et al*. Quercetin mitigates lysophosphatidylcholine (LPC)-induced neutrophil extracellular traps (NETs) formation through inhibiting the P2X7R/p38 MAPK/NOX2 pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(17): 9411.

[72] Yuan K, Zhu Q Q, Lu Q Y, *et al*. Quercetin alleviates rheumatoid arthritis by inhibiting neutrophil inflammatory activities [J]. *J Nutr Biochem*, 2020, 84: 108454.

[73] Shu Y Q, Yang R, Wen H J, *et al*. Myricetin reduces neutrophil extracellular trap release in a rat model of rheumatoid arthritis, which is associated with a decrease in disease severity [J]. *Innate Immun*, 2024, 30(2/3/4): 66-78.

[74] Zeng J, Xu H, Fan P Z, *et al*. Kaempferol blocks neutrophil extracellular traps formation and reduces tumour metastasis by inhibiting ROS-PAD4 pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(13): 7590-7599.

[75] Wei H, Xia D N, Li L, *et al*. Baicalin modulates glycolysis via the PKC/Raf/MEK/ERK and PI3K/Akt signaling pathways to attenuate IFN-I-induced neutrophil NETosis [J]. *Mediators Inflamm*, 2025, 2025: 8822728.

[76] de Mattos T R F, Formiga-Jr M A, Saraiva E M. Resveratrol prevents the release of neutrophil extracellular traps (NETs) by controlling hydrogen peroxide levels and nuclear elastase migration [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 9107.

[77] Chen Z, Xiao G, Ao J. Resveratrol attenuates rheumatoid arthritis induce neutrophil extracellular traps via TLR-4 mediated inflammation in C57BL/6 mice [J]. *Physiol Res*, 2024, 73(1): 91-104.

[78] Ye S Z, Li S W, Ma Y, *et al*. Curcumin hinders PBDE-47-induced neutrophil extracellular traps release via Nrf2-associated ROS inhibition [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 225: 112779.

[79] Li H X, Qiao C, Zhao L Y, *et al*. Epigallocatechin-3-gallate reduces neutrophil extracellular trap formation and tissue injury in severe acute pancreatitis [J]. *J Leukoc Biol*, 2022, 112(6): 1427-1443.

[80] Haute G V, Caberlon E, Squizani E, *et al*. Gallic acid reduces the effect of LPS on apoptosis and inhibits the formation of neutrophil extracellular traps [J]. *Toxicol In Vitro*, 2015, 30: 309-317.

[81] Liu Q, Zhu C L, Li H R, *et al*. Salvianolic acid a protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting neutrophil NETosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 7411824.

[82] Lu Q Y, Jiang H X, Zhu Q Q, *et al*. Tetrandrine ameliorates rheumatoid arthritis in mice by alleviating neutrophil activities [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 8589121.

[83] Jiang H, Lu Q, Xu J, *et al*. Sinomenine ameliorates adjuvant-induced arthritis by inhibiting the autophagy/NETosis/inflammation axis [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 3933.

[84] Tang Q Q, Liang B B, Zhang L S, *et al*. Enhanced CHOLESTEROL biosynthesis promotes breast cancer metastasis via modulating CCDC25 expression and neutrophil extracellular traps formation [J]. *Sci Rep*, 2022, 12: 17350.

[85] Zhang M, Gao S, Tan N N, *et al*. 13-methylpalmatine alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by potentially targeting the C5a-C5aR1 axis to inhibit neutrophil extracellular trap formation [J]. *Redox Biol*, 2025, 86: 103802.

[86] Li X H, Yuan K, Zhu Q Q, *et al*. Andrographolide ameliorates rheumatoid arthritis by regulating the apoptosis-NETosis balance of neutrophils [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(20): 5035.

[87] Guan H Y, Xie L F, Ji Z Z, *et al*. Triptolide inhibits neutrophil extracellular trap formation [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(17): 1384.

[88] Liu P Y, Liu H Y, Sang Y L, *et al*. Triptolide regulates neutrophil function through the Hippo signaling pathway to alleviate rheumatoid arthritis disease progression [J]. *J Transl Autoimmun*, 2024, 8: 100242.

[89] Song R, Han X N, Jie H Y, *et al*. Effects and mechanisms of celastrol on the formation of neutrophil extracellular traps (NETs) [J]. *Ann Transl Med*, 2023, 11(1): 16.

[90] Zhu Y R, Yang Y Q, Ruan D D, *et al*. Paeoniflorin attenuates APAP-induced liver injury via intervening the

crosstalk between hepatocyte pyroptosis and NETs [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(4): 1493.

[91] Wu S J, Zhou M Q, Zhou H M, *et al*. Astragaloside IV-loaded biomimetic nanoparticles target IκBα to regulate neutrophil extracellular trap formation for sepsis therapy [J]. *J Nanobiotechnology*, 2025, 23(1): 155.

[92] Shen Z X, Gu J R, Jiang B W, *et al*. Glycyrrhizin inhibits LPS-induced neutrophil-like release of NETs [J]. *Am J Transl Res*, 2024, 16(10): 5507-5515.

[93] Gu L G, Ye L G, Chen Y H, *et al*. Integrating network pharmacology and transcriptomic omics reveals that Akebia saponin D attenuates neutrophil extracellular traps-induced neuroinflammation via NTSR1/PKAc/PAD4 pathway after intracerebral hemorrhage [J]. *FASEB J*, 2024, 38(1): e23394.

[94] Zhu M M, Yuan K, Lu Q Y, *et al*. Emodin ameliorates rheumatoid arthritis by promoting neutrophil apoptosis and inhibiting neutrophil extracellular trap formation [J]. *Mol Immunol*, 2019, 112: 188-197.

[95] Yang L L, Fang Y D, Lian Y H, *et al*. *Aloe*-emodin targeting FoxC2 disrupts NETs formation and EMT-driven postoperative peritoneal adhesion through TGF-β1-Smad2/3 pathway [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(48): e11013.

[96] Xu X F, Lu Y, Shen R, *et al*. Phillyrin inhibits oxidative stress and neutrophil extracellular trap formation through the Keap1/Nrf2 pathway in gouty arthritis [J]. *Immunol Res*, 2024, 72(6): 1489-1501.

[97] Wang X, Peng H M, Zhang M R, *et al*. *Hyssopus cuspidatus* volatile oil: A potential treatment for steroid-resistant asthma via inhibition of neutrophil extracellular traps [J]. *Chin Med*, 2025, 20(1): 17.

[98] Ye H X, Wang H, Han B Q, *et al*. Guizhi Shaoyao Zhimu decoction inhibits neutrophil extracellular traps formation to relieve rheumatoid arthritis via gut microbial outer membrane vesicles [J]. *Phytomedicine*, 2025, 136: 156254.

[99] Sun Y, Li Y, Liu J. Unveiling novel therapeutic mechanisms of Xinfeng capsule: Modulating the ALKBH5-m6A-LINC00968 axis to alleviate oxidative stress-driven NETosis in rheumatoid arthritis [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1707663.

[100] Zhou M G, Liu Y M, Qin H L, *et al*. Xuanfei Baidu Decoction regulates NETs formation via CXCL2/CXCR2 signaling pathway that is involved in acute lung injury [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 161: 114530.

[101] Peng W J, Qi H, Zhu W S, *et al*. Lianhua Qingke ameliorates lipopolysaccharide-induced lung injury by inhibiting neutrophil extracellular traps formation and pyroptosis [J]. *Pulm Circ*, 2023, 13(4): e12295.

[102] Deng D, Zhao M F, Liu H W, *et al*. Xijiao Dihuang Decoction combined with Yinqiao powder promotes autophagy-dependent ROS decrease to inhibit ROS/NLRP3/pyroptosis regulation axis in influenza virus infection [J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155446.

[103] Jie S S, Sun H J, Liu J X, *et al*. Simiao Yong'an decoction ameliorates murine collagen-induced arthritis by modulating neutrophil activities: An *in vitro* and *in vivo* study [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 305: 116119.

[104] Shang T, Zhang Z S, Wang X T, *et al*. Xuebijing injection inhibited neutrophil extracellular traps to reverse lung injury in sepsis mice via reducing gasdermin D [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1054176.

[105] Xiao N, Gao J S, Yang Y T, *et al*. Buyang Huanwu Decoction attenuates vascular aging by suppressing the pathway of neutrophil extracellular trap formation via modulation of the HMGB1/TLR4/p38 signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2026, 362: 121315.

[106] Huang B N, Tang P, Liu Y C, *et al*. Xuefu Zhuyu Decoction alleviates deep vein thrombosis through inhibiting the activation of platelets and neutrophils via sirtuin 1/nuclear factor kappa-B pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 333: 118485.

[107] Wu J Q, Chen X H, Lv Y, *et al*. Chinese herbal formula Huayu-Qiangshen-Tongbi Decoction compared with leflunomide in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: An open-label, randomized, controlled, pilot study [J]. *Front Med*, 2020, 7: 484.

[108] Chen X M, Gao K X, Wu X D, *et al*. Chinese herbal formula Huayu-Qiangshen-Tongbi Decoction attenuates rheumatoid arthritis through upregulating miR-125b to suppress NF-κB-induced inflammation by targeting CK2 [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 2836128.

[109] Liu K X, Yan J, Chi F Y, *et al*. Fuzheng Jiedu Formula attenuates acute pneumonia by coordinated regulation of macrophage NLRP3 inflammasome and neutrophil NETs [J]. *Chin Med*, 2026, 21(1): 1.

[110] Kim H I, Han Y, Kim M H, *et al*. The multi-herbal decoction SH003 alleviates LPS-induced acute lung injury by targeting inflammasome and extracellular traps in neutrophils [J]. *Phytomedicine*, 2024, 133: 155926.

[111] Gillot C, Bouarroudj H, Decarpentrie J, *et al*. Techniques for measuring NETosis: A critical literature review and outlook for standardization [J]. *Thromb Res*, 2026, 262: 109697.

[责任编辑　赵慧亮]