

NETs 在促进肺泡 II 型上皮细胞分泌炎性介质中的作用

徐苏晴¹, 田佳梅², 卢红艳¹

(1. 江苏大学附属医院儿科, 江苏 镇江 212000; 2. 宁夏回族自治区人民医院儿科, 宁夏 银川 750004)

【摘要】目的：探讨中性粒细胞胞外诱捕网 (NETs) 在促进肺泡 II 型上皮细胞 (AECII) 分泌炎性介质中的作用。**方法：**选取出生 7 d 的 30 只 SD 大鼠为研究对象, 抽取心脏血液, 提取中性粒细胞, 按处理方法的不同分成对照组 (Control 组)、LPS 组及 LPS + DNase 组, 使用免疫荧光法检测各组中性粒细胞体外生成 NETs 情况。对 NETs 与 AECII 进行共培养, 按细胞悬液孵育方法的不同分为对照组 (Control 组)、NETs 组及 NETs + DNase 组, 使用流式细胞术检测 AECII 凋亡情况; 使用荧光酶标仪检测各组共培养上清液中 NETs 游离脱氧核糖核酸 (cf-DNA) 水平; 使用 ELISA 试剂盒测定各组共培养上清液中白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 8 (IL-8)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 浓度, 并使用 Pearson 相关性分析评价 cf-DNA 与 IL-6、IL-8、TNF- α 间的相关性。**结果：**经免疫荧光检测, LPS 组与 LPS + DNase 组 NE 中均发现小鼠瓜氨酸组蛋白 H3 (CitH3) 与髓过氧化物酶 (MPO), LPS 组与 LPS + DNase 组 CitH3、MPO 水平均高于 Control 组 ($P < 0.05$), LPS + DNase 组 CitH3、MPO 较 LPS 组更低 ($P < 0.05$)。与 NE、NETs 共培养后 AECII 凋亡情况, 三组早期凋亡与晚期凋亡比例无统计学差异 ($P > 0.05$)。NETs 组与 NETs + DNase 组的细胞共培养上清液中 cf-DNA、IL-6、IL-8、TNF- α 水平均高于 Control 组 ($P < 0.05$); 且 NETs + DNase 组低于 NETs 组 ($P < 0.05$)。细胞培养上清液中 cf-DNA 水平与 IL-6、IL-8、TNF- α 水平正相关 ($r = 0.432, 0.387, 0.326, P < 0.05$)。**结论：**AECII 与中性粒细胞共培养上清液中存在 NETs, NETs 可促进 AECII 分泌 IL-6、IL-8、TNF- α 等炎性介质, 且 NETs 生成越多, IL-6、IL-8、TNF- α 等炎性介质分泌越多。

【关键词】 中性粒细胞胞外诱捕网; 肺泡 II 型上皮细胞; 细胞凋亡; 炎性介质

【中图分类号】 R725.6 **【文献标志码】** A

Relevant studies that NETs promote the secretion of inflammatory mediators by alveolar-type epithelial cells

XU Su-qing¹, TIAN Jia-mei², LU Hong-yan¹

(1. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212000, Jiangsu; 2. Department of Pediatrics, People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region, Yinchuan 750004, Ningxia, China)

【Abstract】Objective: To explore the role of neutrophil extracellular traps (NETs) in promoting the secretion of inflammatory mediators by alveolar type epithelial cells (AECII). **Methods:** In 30 7 d born SD rats, blood was drawn from neutrophils (NE) and divided into control (control group), LPS and LPS + DNase groups according to different treatment methods. NETs formation was detected by immunofluorescence in vitro. NETs and AECII were co-cultured, and divided into control group (control group), NETs group and NETs + DNase group according to cell suspension incubation method. AECII apoptosis was detected by flow method, the content of free deoxyribonucleic acid (cf-DNA) in coculture supernatants in each group was detected by fluorescence microarray, and the coculture supernatants of interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8) and tumor necrosis factor (TNF- α) in each group were determined using ELISA kit. And, the correlation between cf-DNA and IL-6, IL-8, and TNF- α was evaluated using Pearson correlation analysis. **Results:** According to immunofluorescence, mouse citrullinated histone H3 (CitH3) and myeloperoxidase (MPO) were found in neutrophil in LPS and LPS + DNase group, CitH3 and MPO levels in LPS and LPS + DNase groups were higher than in the control group ($P < 0.05$), and CitH3 and MPO in LPS + DNase group were lower than those in LPS group ($P < 0.05$). After AECII apoptosis with NE and NETs, there was no significant difference between early and late apoptosis in the three groups ($P > 0.05$). The levels of cf-DNA, IL-6, IL-8, and TNF- α in NETs group and NETs + DNase group were higher than those of the control group ($P < 0.05$), NETs + DNase group was lower than NETs group ($P < 0.05$). The content of cf-DNA in cell culture supernatant was positively correlated with

the levels of IL-6, IL-8, and TNF- α ($r = 0.432, 0.387, 0.326, P < 0.05$). **Conclusion:** AECII with NETs in the supernatants with NE, NETs could promote the secretion of inflammatory mediators such as IL-6, IL-8, and TNF- α . Moreover, the more NETs are generated, the more inflammatory mediators such as IL-6, IL-8, and TNF- α are secreted.

[Key words] Neutrophil extracellular trap net; Alveolar epithelial cells; Cell apoptosis; Inflammatory mediators

中性粒细胞胞外诱捕网 (Neutrophil extracellular traps, NETs) 是中性粒细胞经生物体或病原体分泌的相关生物分子刺激后形成的一种丝网状胞外结构, NETs 是以 DNA 为骨架, 其间镶嵌多种蛋白成分的 DNA-蛋白主复合物, 蛋白成分主要是瓜氨酸组蛋白 3 (citrulline histone, CitH3), 其次是髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO)、粒状酶和多肽, 这种结构能够将病原体包裹在含有多种具有细胞毒性物质的网络中, 进而达到消灭病原体的目的^[1-3]。肺泡 II 型上皮细胞 (alveolar epithelial cells type II, AE-CII) 是肺泡上皮细胞的主要成分之一, 在维持肺组织再生功能、屏障功能及分泌功能中发挥了重要作用^[4-6]。临床研究^[7-8]发现, 多种肺部疾病患者体内存在 NETs, 且其水平的高低与机体炎症反应的严重程度存在密切关联。当病原体侵袭肺组织时, 会刺激活化的中性粒细胞发挥抗感染作用, 释放大量的 NETs, 而 NETs 又可介导多种炎症介质的生成, 进一步加重炎症反应, 促使疾病进展^[9-10]。但目前临床关于 NETs 对 AECII 的作用研究相对较少, 基于此, 本研究利用新生大鼠体外提取中性粒细胞并诱导其产生 NETs, 与 AECII 共培养, 检测 AECII 凋亡情况及上清液中炎症介质释放情况, 分析 NETs 促进 AECII 分泌炎症介质中的作用。

1 材料与方法

1.1 实验动物

30 只 7 日龄 SD 新生大鼠, 体质量 15 ~ 20 g, 雌雄各半, 发育状态相似, 购自江苏大学实验动物中心 [许可证号 SYXK (苏) 2018-0053]。本实验符合相关动物伦理法规, 经动物伦理委员会批准 (UJS-IACUC-2022101302)。

1.2 主要仪器与试剂

脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS)、小牛胸腺 DNA 购自 sigma; Sytox Green 购自 Invitrogen; 大鼠外周血中性粒细胞提取试剂盒购自天津灏洋生物制品科技公司; 抗组蛋白 (Histone H3) 抗体购自 Abcam; 抗髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 抗体购自 R&D; Alexa Fluor 488 抗兔荧光抗体购自 Abcam; Alexa Fluor 594 抗山羊荧光抗体、DAPI 染料购自上海翊圣生物科技有限公司; HRP 标记的山羊抗兔 IgG、山羊抗鼠 IgG、兔抗羊 IgG 购自 Immunoway; Annexin V-FITC/PI 试剂盒购自中国联科生物公司; 大鼠白

细胞介素 6 (IL-6)、IL-8、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 酶联免疫吸附实验 (ELISA) 试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司。

1.3 方法

1.3.1 中性粒细胞提取 麻醉后, 切开大鼠胸部皮肤、肌肉, 暴露肺与心脏, 提取心脏血液; 抽取血液样本, 滴加至离心管分离液液面, 将离心管置于离心机中, 400 ~ 550 $\times$ g, 离心 20 ~ 30 min 后抽取中性粒细胞细胞层, 倒入 3 ~ 5 倍体积清洗液, 400 $\times$ g, 离心 10 min; 弃上清, 添加红细胞裂解液进行反复裂解, 直至裂解彻底。使用 PBS 清洗细胞, 重复 1 ~ 2 次, 300 $\times$ g 离心 5 min, 弃上清; 将细胞层倒入新的离心管中, 清洗细胞, 250 $\times$ g 离心 10 min, 弃上清。抽取 5 mL 无血清培养液, 重悬细胞, 250 $\times$ g 离心 10 min, 弃上清; 加入 1 mL 培养液重悬细胞, 经细胞计数板对中性粒细胞进行计数, 根据后续实验调节细胞密度。

1.3.2 体外刺激 NETs 形成 调整中性粒细胞密度为 1×10^5 /mL, 接种至 24 孔板, 分成对照组 (Control 组)、LPS 组及 LPS + DNase 组, 每组设 3 个复孔; LPS 组、LPS + DNase 组中加入 100 μ mol/L 的 LPS, Control 组加入等量 PBS; 孵育 4 h 后于 LPS + DNase 组中加入 5 μ g/mL 的 DNase, Control 组、LPS 组加入等量 PBS。

1.3.3 免疫荧光法检测中性粒细胞体外生成 NETs 情况 将细胞爬片置于各组细胞培养板底部, 孵育 12 h; 弃上清, 以 250 μ L /孔的标准添加 4% 多聚甲醛溶液, 固定 20 min; PBS 重复清洗 5 次, 单次 5 min; 吸除 PBS, 破膜穿孔 10 min; PBS 重复清洗 3 次; 将爬片置于封闭液中, 封闭 30 min, 吸去封闭液后加入 1:200 稀释的 Anti-Histone H3 抗体与 Anti-Myeloperoxidase 抗体混合液, 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜; 次日 PBS 重复清洗 3 次; 吸除 PBS, 添加 1:500 稀释的荧光二抗 Alexa Fluor 488 与 Alexa Fluor 594 混合液, 室温下避光孵育 1 h; PBS 重复清洗 3 次; 滴加 DAPI 核染剂, 无光条件下孵育 10 min; PBS 重复清洗 3 次, 吸除 PBS, 封片; 经免疫荧光显微镜观察, 拍照保存; 使用 Image J 软件测定图片中荧光强度数值, 进行定量分析。

1.3.4 流式细胞术检测 NETs 与 AECII 共培养中 AECII 凋亡的影响 常规消化培养 AECII, 加入含 10% FBS 的 1640 培养基重悬底部细胞; 在 24 孔培养板中吸取各组中性粒细胞, 800 $\times$ g, 离心 5 min

后,重悬细胞;取出 Transwell 小室,置于 24 孔板中,在上室中加入 200 μL 刺激后的中性粒细胞细胞悬液($5 \times 10^5/\text{mL}$),分为对照组(Control 组)、NETs 组及 NETs + DNase 组,NETs 组为加入 LPS 孵育 4 h 时的细胞悬液,NETs + DNase 组为加入 LPS 孵育后又加入 DNase 孵育的细胞悬液,对照组为不加任何刺激的细胞悬液,每组设 3 个复孔。下室以 500 $\mu\text{L}/\text{孔}$ 的标准添加 AECII($4 \times 10^5/\text{mL}$),培养 12 h,取出小室,留取上清备用,收集 AECII,并转移至离心管中,细胞密度 $1 \times 10^5/\text{mL}$;用预冷 PBS 离心洗涤细胞,细胞重悬后,在室温避光环境下孵育 5 min;而后在流式细胞仪上,利用 FITC 检测通道检测 Annexin V-FITC,利用 PI 检测通道检测 PI。

1.3.5 检测细胞培养上清液中 cf-DNA、IL-6、IL-8 及 TNF- α 水平 取细胞共培养上清液,使用 PBS 稀释小牛胸腺 DNA,配制标准品;按 1:5 000 比例,使用 PBS 稀释 Sytox Green 染料;以 100 $\mu\text{L}/\text{孔}$ 的标准,将各组标本与标准品加入孔中。一部分加入稀释后 Sytox Green,轻轻震荡 10 s 使其混匀,立即用荧光酶标仪在 485 nm 波长下测定各样本与标准品的荧光强度,按标准曲线测算 NETs 游离脱氧核糖核酸(cf-DNA)值。使用 ELISA 试剂盒测定 IL-6、IL-8、TNF- α 浓度。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件分析数据,通过 GraphPad Prism7.0 软件绘图。实验数据均符合正态分布且方差齐,以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较行单因素方差分析。采用 Pearson 相关性分析评价 cf-DNA 与 IL-6、IL-8、TNF- α 间的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 免疫荧光检测体外 LPS 刺激中性粒细胞后 NETs 形成情况

在荧光显微镜下,LPS 组与 LPS + DNase 组 NE 中均可见绿色荧光免疫反应阳性产物瓜氨酸组蛋白 H3(CitH3)、红色荧光免疫反应阳性产物髓过氧化物酶(MPO)。见图 1。LPS 组与 LPS + DNase 组 CitH3、MPO 水平均高于 Control 组($P < 0.05$),LPS + DNase 组 CitH3、MPO 较 LPS 组更低($P < 0.05$)。见图 2。

2.2 Annexin V-FITC/PI 流式细胞术检测 AECII 凋亡与 NE 或 NETs 共培养后 AECII 凋亡情况

见图 3。三组早期凋亡与晚期凋亡比例无统计学差异($P > 0.05$)。见图 4。

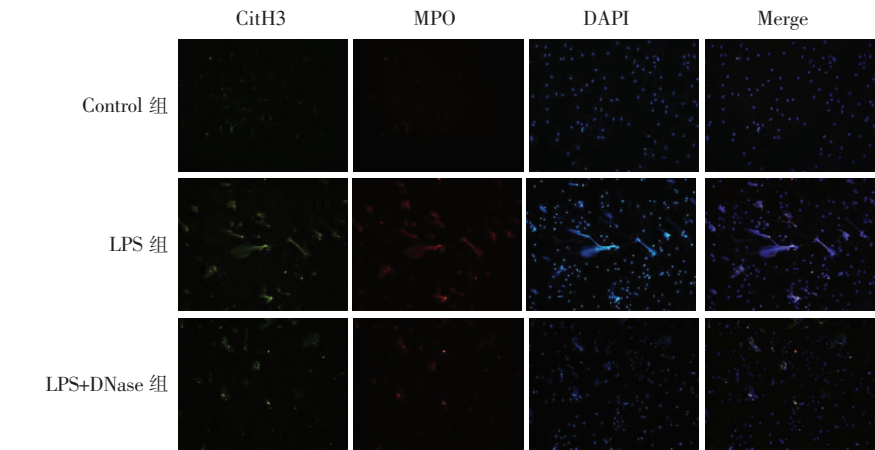


图 1 中性粒细胞经 LPS 刺激后 CitH3 及 MPO 生成情况(免疫荧光 $\times 200$)
绿色部分为 CitH3;红色部分为 MPO;细胞核为蓝色;重叠部分橘黄色为 NETs。

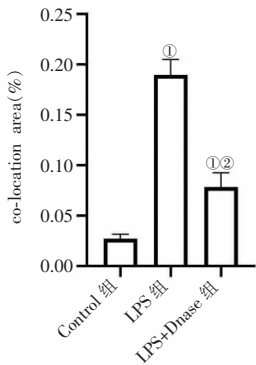


图 2 免疫荧光双染法检测 CitH3 与 MPO 共定位 NETs 情况($n=3$)。
① $P < 0.05$,与对照组比较;② $P < 0.05$,与 LPS 组比较。

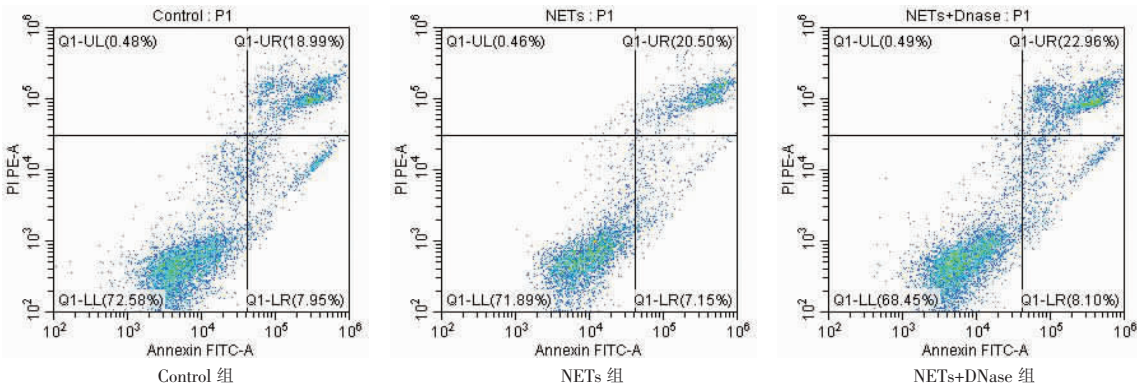


图 3 Annexin V-FITC/PI 流式细胞术检测各组 AECII 凋亡情况

2.3 细胞培养上清液中 cf-DNA、IL-6、IL-8、TNF-α 水平的变化

NETs 组与 NETs + DNase 组的细胞共培养上清

液中 cf-DNA、IL-6、IL-8、TNF-α 水平均高于对照组 ($P < 0.05$); NETs + DNase 组 cf-DNA、IL-6、IL-8、TNF-α 水平较 NETs 组更低 ($P < 0.05$)。见图 5-图 8。

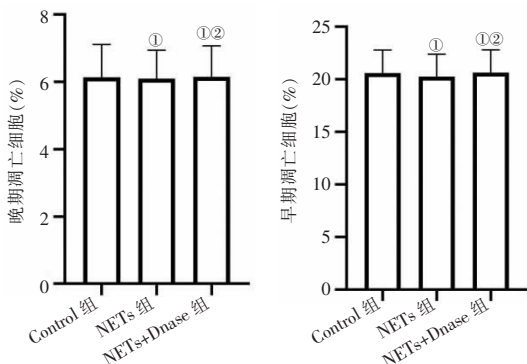


图 4 各组 AECII 早期凋亡与晚期凋亡结果比较 ($n=3$)

① $P < 0.05$, 与对照组比较; ② $P < 0.05$, 与 NETs 组比较。

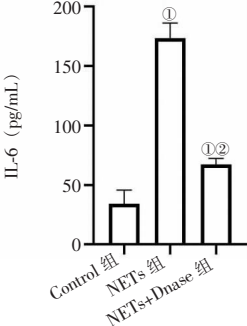


图 6 细胞培养上清液中 IL-6 含量 ($n=3$)

① $P < 0.05$, 与对照组比较; ② $P < 0.05$, 与 NETs 组比较。

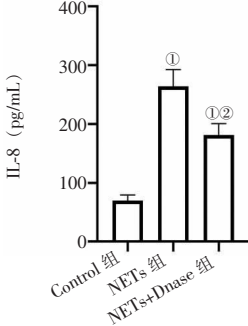


图 7 细胞培养上清液中 IL-8 含量 ($n=3$)

① $P < 0.05$, 与对照组比较; ② $P < 0.05$, 与 NETs 组比较。

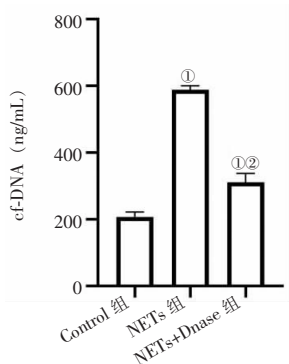


图 5 细胞培养上清液中 cf-DNA 含量 ($n=3$)

① $P < 0.05$, 与对照组比较; ② $P < 0.05$, 与 NETs 组比较。

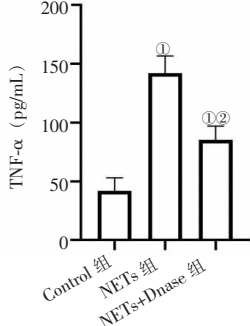


图 8 细胞培养上清液中 TNF-α 含量 ($n=3$)

① $P < 0.05$, 与对照组比较; ② $P < 0.05$, 与 NETs 组比较。

2.4 细胞培养上清液中 cf-DNA 水平与 IL-6、IL-8、TNF-α 水平间的相关性

细胞培养上清液中 cf-DNA 水平与 IL-6、IL-8、TNF-α 水平均呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 细胞培养上清液中 cf-DNA 水平与 IL-6、IL-8、TNF-α 水平间的相关性

指标	cf-DNA	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
IL-6	0.432	< 0.05
IL-8	0.387	< 0.05
TNF-α	0.326	< 0.05

3 讨论

急性肺损伤是一种较为常见的肺部疾病,患者常伴有不同程度的肺部炎症,其发病机制较为复杂多样,可能与肺部感染、肺挫伤、脓毒症、外伤等因素有关,而这些因素均可能导致机体炎症反应失调,使得肺泡上皮细胞通透性提升,引起 AECII 损伤^[11-12]。临床认为 AECII 既是炎症损伤的靶器官,又可分泌多种炎性介质加重炎症反应^[13-14]。

NETs 是一种以 DNA 为骨架,包含多种酶的 DNA-蛋白质复合物,具有一定细胞毒性作用^[15-16]。相关研究^[17]指出,在健康成年大鼠中,提取中性粒细胞进行体外培养,能够体外生成 NETs。本研究中,通过体外提取 7 日龄健康 SD 新生大鼠中性粒细胞,经 LPS 处理 4 h 后,通过免疫荧光检测发现 NE 合成并释放 NETs,验证了新生 SD 大鼠中性粒细胞在体外环境下可产生 NETs。且经 LPS 或 LPS + DNase 处理的小组中 CitH3、MPO 水平高于 Control 组 ($P < 0.05$), LPS 组较 LPS + DNase 组更高 ($P < 0.05$), CitH3、MPO 为 NETs 的主要蛋白质成分,可见经 LPS 处理更有助于刺激 NETs 形成。由此,本研究通过将经上述方法处理的中性粒细胞悬液与 AECII 共培养,以达到 NETs 与 AECII 共培养的目的,结果显示 NETs 组与 NETs + DNase 组 cf-DNA 水平较 Control 组更高 ($P < 0.05$), NETs 组较 NETs + DNase 组更高 ($P < 0.05$),而 cf-DNA 是 NETs 的重要组成成分之一,因而本实验结果提示该培养体系中的确存在 NETs。继续测定 AECII 凋亡情况后,发现三组 AECII 凋亡情况无明显差异 ($P > 0.05$),提示 NETs 对 AECII 凋亡过程无特殊影响,

可能与新生大鼠中性粒细胞经刺激后产生的 NETs 功能低下相关,所生成的 NETs 杀菌能力较弱,同时也不会对 AECII 造成过多损伤,因而难以促进其凋亡^[18-19]。通过检测共培养体系上清液中 IL-6、IL-8、TNF- α 水平后发现,这几项炎症因子水平均升高,NETs 组与 NETs + DNase 组高于 Control 组,NETs 组高于 NETs + DNase 组($P < 0.05$),并经 Pearson 相关性分析得出,cf-DNA 水平与 IL-6、IL-8、TNF- α 呈显著正相关($P < 0.05$)。IL-6、IL-8 主要由单核细胞、内皮细胞分泌,可调节多种细胞的生长、分化,可促进中性粒细胞活化,参与机体免疫应答;TNF- α 一般在巨噬细胞遭受感染、创伤等刺激后合成与分泌,可损害内皮细胞,削弱其屏障功能,提升血管通透性^[20-21]。这三项指标升高,均提示机体存在炎症反应,属于临床常用的炎症指标。因此,NETs 确实能够促使 AECII 分泌炎症介质,进而诱导疾病进展。

综上,对新生大鼠体外提取中性粒细胞后,经刺激可产生 NETs,NETs 不能促进或抑制 AECII 凋亡,但可促进其分泌多种炎症介质。

参考文献

[1] Chen J,Wang T,Li X,*et al.* DNA of neutrophil extracellular traps promote NF- κ B-dependent autoimmunity via cGAS/TLR9 in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*,2024,9(1):163.

[2] Lou X,Chen H,Chen S,*et al.* LL37/FPR2 regulates neutrophil mPTP promoting the development of neutrophil extracellular traps in diabetic retinopathy [J]. *FASEB Journal*, 2024, 38 (11): e23697.

[3] Chen X,Zhu JJ,Yang XF,*et al.* Research progress on the impact and mechanism of neutrophil extracellular traps (NETs) components in atherosclerosis[J]. *Sheng Li Xue Bao*,2025,77(1):107-119.

[4] Zheng X,Chen X,Hu X,*et al.* Downregulated BMP-Smad1/5/8 signaling causes emphysema via dysfunction of alveolar type II epithelial cells[J]. *The Journal of Pathology*,2024,262(3):320-333.

[5] Inoue S,Nagao J,Kawamoto K,*et al.* Overstretching alveolar epithelial type II cells decreases surfactant secretion via actin polymerization and intracellular trafficking alteration [J]. *Heliyon*, 2024,10(13):e33499.

[6] Ma L,He Y,Xie H,*et al.* Ferroptotic alveolar epithelial type II cells drive TH2 and TH17 mixed asthma triggered by birch pollen allergen Bet v 1[J]. *Cell Death Discovery*,2024,10(1):96.

[7] Bansal S,Sharma V,Gupta R,*et al.* A new approach for assessment of neutrophil extracellular traps through immunofluorescence staining in whole blood smears [J]. *Bio-protocol*, 2024, 14 (11): e5010.

[8] Thazhathveetil J,Kumawat AK,Demirel I,*et al.* Vascular smooth

muscle cells in response to cholesterol crystals modulates inflammatory cytokines release and promotes neutrophil extracellular trap formation[J]. *Molecular Medicine (Cambridge, Mass)*, 2024, 30 (1):42.

[9] 刘芬,彭巍,王勇,等. 大鼠肺组织胞外囊泡对脓毒症肺内炎症及中性粒细胞胞外诱捕网形成的影响[J]. *中华急诊医学杂志*,2022,31(3):338-343.

[10] Ortman W,Such A,Cichon I,*et al.* Large extracellular vesicle (EV) and neutrophil extracellular trap (NET) interaction captured in vivo during systemic inflammation[J]. *Scientific Reports*, 2024,14(1):4680.

[11] 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.

[12] Jang S, Lee H, Park J, *et al.* PTD-FGF2 attenuates elastase induced emphysema in mice and alveolar epithelial cell injury[J]. *COPD*, 2023,20(1):109-118.

[13] Xiao S,Wang Y,Liu L,*et al.* Qingjin Huatan decoction attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice by controlling platelet-associated formation of neutrophil extracellular traps[J]. *Science of Traditional Chinese Medicine*,2023,1(1):59-71.

[14] Zhou KL,He YR,Liu YJ,*et al.* IL-17A/p38 signaling pathway induces alveolar epithelial cell pyroptosis and hyperpermeability in sepsis-induced acute lung injury by activating NLRP3 inflammasome[J]. *Advanced Biology*, 2023, 7 (12): e2300220.

[15] Xie Y, Yang J, Zhu H, *et al.* The efferocytosis dilemma: how neutrophil extracellular traps and PI3K/Rac1 complicate diabetic wound healing[J]. *Cell Communication and Signaling*, 2025, 23 (1): 103.

[16] Sennett C,Pula G. Trapped in the NETs;multiple roles of platelets in the vascular complications associated with neutrophil extracellular traps[J]. *Cells*,2025,14(5):335.

[17] Zhang C,Chen X,Wei T,*et al.* Xuebijing alleviates LPS-induced acute lung injury by downregulating pro-inflammatory cytokine production and inhibiting gasdermin-E-mediated pyroptosis of alveolar epithelial cells[J]. *Chinese Journal of Natural Medicines*,2023,21(8):576-588.

[18] He F,Wang QF,Li L,*et al.* Melatonin protects against hyperoxia-induced apoptosis in alveolar epithelial type II cells by activating the MT2/PI3K/AKT/ETS1 signaling pathway [J]. *Lung*, 2023, 201(2):225-234.

[19] Shao M,Cheng H,Li X,*et al.* Abnormal mitochondrial iron metabolism damages alveolar type II epithelial cells involved in bleomycin-induced pulmonary fibrosis[J]. *Theranostics*,2024,14(7):2687-2705.

[20] Yang X,Wang J,Liu W. Molecular markers of type II alveolar epithelial cells in acute lung injury by bioinformatics analysis[J]. *Scientific Reports*,2023,13(1):17797.

[21] 杨铃清,马辰东,王雷,等. 光甘草定调控 NETs 抑制细胞焦亡缓解脓毒症肺损伤机制[J]. *中华急诊医学杂志*, 2024, 33 (2): 179-185.

(收稿日期:2024-12-27 修回日期:2025-03-13)