

中性粒细胞胞外诱捕网在眼部疾病中的作用研究进展

何梦梅, 周 健

引用: 何梦梅, 周健. 中性粒细胞胞外诱捕网在眼部疾病中的作用研究进展. 国际眼科杂志, 2025, 25(4): 611-614.

基金项目: 陕西省重点研发计划 (No.2022SF-067); 陕西省自然科学基金项目 (No.2019JM-065)

作者单位: (710032) 中国陕西省西安市, 空军军医大学西京医院眼科 全军眼科研究所

作者简介: 何梦梅, 女, 博士, 主治医师, 研究方向: 炎症相关眼病发病机制和防治研究。

通讯作者: 周健, 女, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 炎症相关眼病发病机制和防治研究. zhoujian@fmmu.edu.cn.

收稿日期: 2024-11-18 修回日期: 2025-02-21

摘要

中性粒细胞胞外诱捕网 (NETs) 是一种由中性粒细胞排出的网状复合物, 在抗菌防御中起着至关重要的作用。此外, NETs 还会加剧与各种疾病相关的炎症反应, 包括糖尿病、心血管疾病和自身免疫性疾病。目前, NETs 在眼部疾病中的作用受到广泛关注。文章系统性总结了 NETs 的形成机制、在生理状态下维持眼内稳态平衡中的作用; 同时, 重点阐述了 NETs 在眼科疾病领域, 包括干眼、角膜炎、葡萄膜炎、糖尿病视网膜病变、视网膜静脉阻塞、年龄相关性黄斑变性中的致病作用, 强调了其作为眼部疾病治疗靶点的重要性及作为眼部疾病新的标志物的潜在应用价值。未来对 NETs 在眼部疾病中作用机制的深入研究, 将为相关眼病的治疗提供更强的理论依据。

关键词: 中性粒细胞胞外诱捕网; 中性粒细胞; 眼部疾病; 炎症

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2025.4.16

Research progress on the role of neutrophil extracellular traps in ocular diseases

He Mengmei, Zhou Jian

Foundation items: Key Research and Development Program of Shaanxi Province (No.2022SF-067); Natural Science Foundation of Shaanxi Province (No.2019JM-065)

Department of Ophthalmology, Xijing Hospital, Air Force Medical University; Eye Institute of PLA, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Zhou Jian. Department of Ophthalmology, Xijing Hospital, Air Force Medical University; Eye Institute of PLA, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China. zhoujian@fmmu.edu.cn

Received: 2024-11-18 Accepted: 2025-02-21

Abstract

• Neutrophil extracellular traps (NETs) are net-like complexes released by neutrophils and play a crucial role

in antimicrobial defense. In addition, NETs can exacerbate inflammatory responses associated with various diseases, including diabetes, cardiovascular diseases, and autoimmune diseases. Currently, the role of NETs in ocular diseases has received extensive attention. This article systematically summarizes the formation mechanism of NETs and their role in maintaining intraocular homeostasis under physiological conditions. At the same time, it focuses on elaborating the pathogenic role of NETs in the field of ophthalmic diseases, such as dry eye, keratitis, uveitis, diabetic retinopathy, retinal vein occlusion, and age-related macular degeneration, emphasizing the importance of NETs as therapeutic targets for ocular diseases and the potential application value as new markers for ocular diseases. Future in-depth research on the mechanism of NETs in ocular diseases will provide a stronger theoretical basis for the treatment of related eye diseases.

• KEYWORDS: neutrophil extracellular traps; neutrophils; ocular diseases; inflammation

Citation: He MM, Zhou J. Research progress on the role of neutrophil extracellular traps in ocular diseases. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025, 25(4): 611-614.

0 引言

中性粒细胞在人体免疫反应中发挥着重要作用^[1], 其主要通过吞噬功能保护机体免受细菌和真菌等的侵害^[2], 也可通过释放抗菌分子, 如活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和抗菌肽, 增强其杀灭能力, 此外, 它还可通过释放细胞因子和趋化因子来调节炎症反应, 从而募集其他免疫细胞至感染部位^[3]。除了传统的抗菌机制外, 一种中性粒细胞新的防御机制——中性粒细胞胞外诱捕网 (neutrophil extracellular traps, NETs) 受到广泛关注, 它是一种独特的网状结构, 由活化的中性粒细胞形成和释放, 可有效清除微生物及细胞碎片^[4]。NETs 由组蛋白和中性粒细胞颗粒蛋白包裹的细胞外脱氧核糖核酸细丝组成, 髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO)、中性粒细胞弹性蛋白酶 (neutrophil elastase, NE)、乳铁蛋白、组织蛋白酶、钙卫蛋白等是组成 NETs 的几种重要蛋白质^[4]。

NETs 在多种疾病中发挥双刃剑作用, 一方面, NETs 具有多种抗菌活性和消炎作用^[5], 同时, NETs 在多种炎症相关疾病中发挥病理作用, 包括糖尿病、心血管疾病和自身免疫性疾病^[6-8]。近年来, NETs 在眼病中的作用受到广泛关注。本文旨在总结 NETs 在眼生理及病理状态下的作用。

1 NETs 的形成机制

中性粒细胞 NETs 释放可由多种刺激引起, 如侵袭性病原体、细菌脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS)、机体异常情况 (高碳酸氢盐或高血糖等) 以及体外化学结构 [波

醇 12-肉豆蔻酸酯 13-乙酸酯 (phorbol 12-myristate 13-acetate, PMA) 和氢氧化钠等] 刺激^[9]。目前,公认的 NETs 生成机制主要有两种: NADPH 氧化酶 (NADPH oxidase, Nox) 依赖性途径和 Nox 非依赖性途径^[10]。

1.1 Nox 依赖性途径 中性粒细胞通过自杀式降解形成 NETs 称为 NETosis, 传统的自杀性 NETosis 最初是在 PMA 诱导 NETs 形成后被发现^[11]。PMA 激活蛋白激酶 C, 导致高水平的胞浆 Ca^{2+} 通过内质网释放。由于 Ca^{2+} 内流, Raf-MEK-ERK 通路通过激活 Nox 和上调抗凋亡蛋白被激活^[10]。在下游, Nox 多聚体复合物在吞噬体膜上组装并产生 ROS^[12], ROS 爆发诱导 NE 和 MPO 向细胞核迁移, 共同降解组蛋白, 促进染色质去浓缩。蛋白精氨酸脱亚胺酶 4 型 (peptidylarginase deaminase-4, PAD4) 是 NETs 形成的关键核酶, 驱动组蛋白 3 瓜氨酸化, 并被 Ca^{2+} 内流激活。核膜破裂使颗粒蛋白和 DNA 结合形成网, 当细胞膜解体时, 网被挤压到细胞外室。这个过程以 NETs 释放和细胞死亡结束, 也被称为溶解性 NETosis。除了 PMA 外, 刀豆球蛋白 A、活细菌、离子霉素、真菌和一些炎性细胞因子如 IL-6 和 IL-8 也可诱导 Nox 依赖性 NETs 生成。

1.2 Nox 非依赖性途径 通过 Nox 非依赖性途径生成的 NETs 称为非溶性 NETosis, 此过程无 ROS 的产生和细胞死亡。非溶性 NETosis 可由细菌、细菌产物、激活的血小板、补体蛋白等诱导。与溶解性 NETosis 相比, 无核中性粒细胞质膜保持完整, 活性吞噬溶酶体得以保留, 并具有吞噬和趋化能力。

2 NETs 在眼稳态中的作用

在没有眼部疾病或感染的情况下, 少量募集并激活的中性粒细胞穿透泪膜以维持眼部稳态平衡。在泪液中, 活化的补体有助于中性粒细胞的募集^[13]。瞬目动作可促进持续的泪液更新, 并增加中性粒细胞浸润和脱颗粒。这些协调而复杂的过程伴随着闭眼过程中自发的 NETs 形成。眼泪液暴露于复杂的环境中, 其中可能包括灰尘、颗粒物、细菌、LPS 和抗菌物质, 如 IgA、补体和乳铁蛋白等。与闭合眼睑时相比, 睁开眼睑时眼表环境中 CO_2 变少而 O_2 变多, 这种轻度碱化诱导了 NETosis, 同时 LPS 和细菌也会加剧这一过程。异物和碎屑被结膜区域的 NETs 包裹, 渗出物在闭眼时通过眼角流出。因此, 泪液中 NETs 的发现进一步强化了中性粒细胞在生理环境下的功能。

3 NETs 在眼病中的作用

3.1 干眼 干眼 (dry eye disease, DED) 是一种由多因素导致的泪液和眼表功能障碍性疾病, 可导致视力障碍、泪膜不稳定和泪膜渗透压增加, 还伴有眼表的亚急性炎症、神经感觉异常以及眼表损伤。目前, 炎症被广泛认为是 DED 的常见致病原因^[14]。研究发现, DED 患者泪液中存在大量的中性粒细胞和各种炎症介质^[15]。CD66b 是表达于中性粒细胞细胞膜上、与中性粒细胞次级颗粒脱颗粒相关的标志物, 当 DED 患者闭眼时, 可观察到 CD66b 显著升高^[16]。越来越多的证据表明, NETs 和其相关分子参与了严重的 DED、睑板腺功能障碍 (meibomian gland dysfunction, MGD) 和眼部移植抗宿主病 (ocular graft-versus-host-disease, oGVHD) 相关干眼的发病过程。DED 患者泪液渗透压增高会促进 NETs 在泪膜中的积聚, 从而进一步加剧病情进展^[17]; 在睑板腺功能障碍等情况下, 睑板腺内 NETs 的积聚可导致导管阻塞和腺泡萎缩, 加重 DED 的症状^[18]; oGVHD 也可能是 DED 的潜在病因^[19]。

在过敏性眼病小鼠模型中, NETs 通过促进角膜上皮细胞发生上皮间充质转化、增强角膜上皮炎反应等引起角膜上皮病变, 并增加 T 细胞增殖、抑制睑板腺上皮细胞增殖和分化, 介导疾病的发生, NETs 相关蛋白如肿瘤抑制素 M、LIGHT/TNFSF14 具有作为疾病生物标志物的潜力^[19]。

针对 NETs 的干眼治疗逐渐受到关注。Tibrewal 等^[20] 报告 2 例 DED 患者使用 DNase I 滴眼液, 结果显示, DNase I 滴眼液可分解和清除多余 NETs, 降低眼表炎症反应, 使患者临床症状得到改善。但由于 NETs 对病原微生物的防御起主要作用, 在临床应用 DNase I 前应考虑安全性和有效性。一项 I/II 期临床试验表明, 0.1% DNase I 可改善泪液缺乏型 DED 的眼表疾病指数 (ocular surface disease index, OSDI) 评分和角膜荧光素染色阳性的体征, 具有药物耐受性和安全性^[21]。因此, 基于有效性和安全性的靶向 NETs 治疗将为 DED 的临床治疗提供新的策略和方向, 未来, 需要更多临床研究证据支持。

3.2 角膜炎 铜绿假单胞菌引起的角膜炎具有威胁视力和快速进展的特征, 该细菌形成的生物膜是导致角膜炎的重要原因。生物膜是由 3 型分泌系统形成, 该系统可将各种毒力效应物以及细菌胞外多糖 Ps1 注入宿主细胞。铜绿假单胞菌感染角膜后, 中性粒细胞向角膜细菌层底部迁移, 而生物膜 3 型分泌系统蛋白的高表达能够抑制中性粒细胞的穿透, 因此, 中性粒细胞通过释放 NETs 形成 DNA 和降解胶原蛋白的死亡区, 从而将铜绿假单胞菌生物膜包裹到角膜外表面, 并抑制细菌进一步向大脑播散。胸腺素 b4 是一种天然短肽, 具有加速血管内皮细胞增殖、抑制细胞凋亡和改善炎症等功能。研究^[22] 表明, 胸腺素 b4 辅助性治疗可直接减少铜绿假单胞菌感染性角膜炎的中性粒细胞浸润, 并通过抑制体内和体外 ROS 的生成下调 NETs, 调节中性粒细胞凋亡, 并将表型从促炎转变为抗炎。

NETs 在真菌性角膜炎中却发挥了正向保护作用。一项基于 14 例真菌性角膜炎的临床研究发现, 真菌性角膜炎患者的角膜刮片中存在 NETs 的表达, 且 NETs 表达量越高的患者真菌菌丝越少, 治疗反应更好, 感染病程越短。真菌感染的角膜中的 NETs 数量可能为评估真菌性角膜炎的预后提供参考^[23]。虽然, 糖皮质激素具有强效抗炎和免疫抑制作用, 在调节宿主的免疫和炎症方面起着至关重要的作用, 但长期使用类固醇是导致真菌性角膜炎的危险因素。研究^[24] 发现, 地塞米松可通过抑制 NETs 的形成增加真菌对角膜的侵袭性, 这对揭示真菌性角膜炎的病理机制和糖皮质激素对真菌性角膜炎的反向调控作用提供新的见解。

3.3 葡萄膜炎 葡萄膜炎是一种常见的、危及视力的眼部炎症性疾病, 主要影响由虹膜、睫状体和脉络膜组成的葡萄膜, 以及视网膜、玻璃体和视神经。遗传、年龄、性别、生活习惯和地理分布等因素与葡萄膜炎的发展相关。葡萄膜炎可分为感染性和非感染性两类, 其发病机制可能因病情和病因而异, 但 NETs 在疾病的进展和严重程度中起着重要作用。

白塞病 (Behcet's disease, BD) 是一种累及全身的免疫系统异常, 眼部表现为慢性葡萄膜炎, 其病理改变为血管炎和血栓形成。与健康组相比, 来自 BD 患者血液中的 NETs 水平明显升高, NETs 形成的关键核酶 PAD4 高表达^[25], 且纯化中性粒细胞表现出自发性 NETosis, 此外, 血

清 MPO-DNA 复合物的水平与 BD 患者的凝血酶生成呈正相关^[26],提示活化的中性粒细胞、NETs 生成与 BD 进展相关。NETs 与炎症的串扰在葡萄膜炎的发生中发挥重要作用。可溶性 CD40 配体^[27]、环境温度^[28]、IL-8^[29]等炎症相关因素的影响可通过 Nox 依赖性或非依赖性途径触发 NETs 生成,促进实验性自身免疫性葡萄膜炎小鼠的炎症反应。细胞实验表明,当过量的 NETs 被释放时,巨噬细胞被过度激活,产生更高水平的 IL-8 和 TNF- α ,并促进 IFN- γ CD4(+) T 细胞的分化^[30]。以上研究表明,炎症与 NETs 的互作是促进 BD 发生及进展的重要机制。

幼年特发性关节炎 (juvenile idiopathic arthritis, JIA) 是一种发生在儿童的病因不明的慢性风湿性疾病,葡萄膜炎是 JIA 最严重的关节外表现之一,可导致严重的并发症。其眼部受累的原因尚不完全清楚^[31]。中性粒细胞活化是 JIA 发病机制中的一个重要因素。研究^[32]表明,NETs 在增强 JIA 相关炎症方面发挥着重要作用。与健康对照者相比,JIA 患者血清中 NETs 相关标志物的水平显著升高,且与 JIA 严重程度呈正相关;与缓解型 JIA 患者相比,活动性 JIA 患者中性粒细胞释放更多 NETs^[33]。NETs 的致病作用可能源于巨噬细胞上 TLR4 的激活,TLR4 通过 NF- κ B 通路发挥作用,增加促炎细胞因子的表达,进一步促进中性粒细胞活化和募集^[32]。因此,了解 JIA 的发病机制,抑制中性粒细胞过度激活及 NETs 生成可能对控制疾病进展具有重要意义。

3.4 糖尿病视网膜病变 糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是一种影响糖尿病患者微血管的常见眼部并发症,炎症在 DR 的发病机制中起着至关重要的作用。长期高血糖导致血管内皮细胞炎症和氧化损伤,破坏内层视网膜屏障的完整性。血浆渗漏到视网膜细胞中,导致视网膜细胞损伤和细胞因子释放^[34]。血管黏附分子、细胞因子、趋化因子、转录因子和生长因子等刺激白细胞的活化和迁移以及白细胞淤滞。研究^[35]表明,DR 患者体内葡萄糖升高可诱导 NETs 生成增加。血液中 NETs 生物标志物如 DNA-组蛋白复合物和多形核 NE 可用于评估 DR 的患病风险^[36]。DNA 和组蛋白是 NETs 的主要成分,可激活因子 XII 进而激活内源性凝血途径和激肽释放酶-激肽系统^[37-38]。据报道,ROS 是血管内皮生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2) 介导的信号传导中导致 DR 新生血管形成的关键化学物质。抗 VEGF 治疗可有效减少该途径中 NETs 生成^[9]。然而,NETs 在 DR 中不仅仅发挥促进疾病进展的作用,还发挥着正向保护作用。Binet 等^[39]的研究发现,中性粒细胞被衰老的血管内皮细胞吸引,通过释放 NETs 清除病理性视网膜血管,并通过凋亡消除衰老的血管内皮细胞来重塑视网膜血管,这为 DR 中 NETs 的作用提供了新的见解。NETs 在 DR 中发挥的双刃剑作用可能与其参与不同的新生血管形成阶段有关,这需要进一步深入的基础研究证实。

NETs 在 DR 治疗中也可能具有重要价值。Barliya 等^[40]证明, DNase 治疗可显著降低增殖性 DR 小鼠前、后房中的 NETs 水平。然而,这些发现是否能转化为临床应用还有待深入研究。

3.5 视网膜静脉阻塞 视网膜静脉阻塞 (retinal vein occlusion, RVO) 是第二常见的视网膜血管疾病,可导致不可逆的视力损伤。血栓性炎症以及氧化应激是 RVO 的主要原因。局部和全身的炎症通过促进动脉粥样硬化、诱导

血液高凝状态在视网膜静脉阻塞的发生发展中发挥重要作用^[41]。研究表明,中性粒细胞-淋巴细胞比率 (neutrophil-lymphocyte ratio, NLR) 和血小板-淋巴细胞比率 (platelet-lymphocyte ratio, PLR) 增高与 RVO 的发生相关。与对照组相比,RVO 患者外周血 NLR 和 PLR 显著升高^[42],而且 NETs 生物标志物,包括细胞游离 DNA、MPO-DNA 复合物和瓜氨酸化组蛋白 H3 等与 RVO 中的炎症水平和血栓形成相关^[43]。NETs 的促凝活性可刺激凝血因子和纤维蛋白的沉积。因此,探究 NETs 激活和血栓形成之间的因果关系及分子机制可为 RVO 的预后预测和治疗靶点提供新的可能。

3.6 年龄相关性黄斑变性 年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD) 是全球第三大致盲眼病。可分为湿性和干性 ARMD。ARMD 患者外周血 NLR 显著升高^[44]。在 ARMD 患者的视网膜中可以看到大量分泌脂质运载蛋白-2 (lipocalin-2, LCN2) 的中性粒细胞浸润,这些中性粒细胞可过表达 MMP-9。LCN2 是 NETs 的组成部分,是一种神经炎症蛋白,负责促进中性粒细胞迁移到视网膜,并与其他视网膜细胞一起合成并释放新的 LCN2,进一步加剧视网膜损伤^[45]。LCN2 和 MMP-9 可在 ARMD 患者的外层视网膜脉络膜区域形成复合物,并导致 ARMD 的脉络膜血管化^[45]。研究表明,在 ARMD 模型小鼠中,脉络膜玻璃膜疣的主要成分 A β 1-40,通过 TLR4 和 Nox 介导的途径触发 NETs 生成;抑制 NETs 可减轻视网膜炎症,进一步证明 NETs 在 ARMD 中的致病作用^[40]。目前,NETs 影响 ARMD 的具体机制还有待阐明。

4 结语与展望

NETs 在多种眼病中发挥着至关重要的作用。虽然 NETs 在正常生理条件下通过保护眼睛免受异物侵害、调节促炎细胞因子发挥关键的保护作用,但它参与 DED、角膜炎、葡萄膜炎、DR、RVO 和 ARMD 等多种眼病的发生也凸显了它复杂的致病潜力,这使得 NETs 可能作为眼病的治疗靶点具有重要意义。然而,使用 NETs 相关生物标志物作为诊断或预后的生物标志物还有很多工作要做。尽管靶向 NETs 通路进行治疗的相关研究已显示出良好的结果,但仍需要进一步进行全面深入的临床试验,以揭示靶向 NETs 治疗在不同患者群体和眼病中的安全性、有效性和适用性。未来对 NETs 在眼部疾病中作用机制的深入研究,将为相关眼病的治疗提供更强的理论依据。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 何梦梅论文选题,文献检索与修改,初稿撰写;周健选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] Lee M, Lee SY, Bae YS. Emerging roles of neutrophils in immune homeostasis. *BMB Rep*, 2022, 55(10): 473-480.
- [2] Oh C, Spears TJ, Aachoui Y. Inflammasome-mediated pyroptosis in defense against pathogenic bacteria. *Immunol Rev*, 2025, 329(1): e13408.
- [3] Selders GS, Fetz AE, Radic MZ, et al. An overview of the role of neutrophils in innate immunity, inflammation and host-biomaterial integration. *Regen Biomater*, 2017, 4(1): 55-68.
- [4] Herro R, Grimes HL. The diverse roles of neutrophils from protection to pathogenesis. *Nat Immunol*, 2024, 25(12): 2209-2219.
- [5] Estúa-Acosta GA, Zamora-Ortiz R, Buentello-Volante B, et al. Neutrophil extracellular traps: current perspectives in the eye. *Cells*,

2019,8(9):979.

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

[7] Bonaventura A, Vecchié A, Abbate A, et al. Neutrophil extracellular traps and cardiovascular diseases: an update. *Cells*, 2020,9(1):231.

[8] Berezin A. Neutrophil extracellular traps: The core player in vascular complications of diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*, 2019,13(5):3017-3023.

[9] Wang L, Zhou X, Yin Y, et al. Hyperglycemia induces neutrophil extracellular traps formation through an NADPH oxidase - dependent pathway in diabetic retinopathy. *Front Immunol*, 2018,9:3076.

[10] Hakkim A, Fuchs TA, Martinez NE, et al. Activation of the Raf-MEK - ERK pathway is required for neutrophil extracellular trap formation. *Nat Chem Biol*, 2011,7(2):75-77.

[11] Takei H, Araki A, Watanabe H, et al. Rapid killing of human neutrophils by the potent activator phorbol 12 - myristate 13 - acetate (PMA) accompanied by changes different from typical apoptosis or necrosis. *J Leukoc Biol*, 1996,59(2):229-240.

[12] Douda DN, Khan MA, Grasmann H, et al. SK3 channel and mitochondrial ROS mediate NADPH oxidase - independent NETosis induced by calcium influx. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015,112(9):2817-2822.

[13] Mahajan A, Grtineboom A, Petru L, et al. Frontline Science: Aggregated neutrophil extracellular traps prevent inflammation on the neutrophil - rich ocular surface. *J Leukoc Biol*, 2019,105(6):1087-1098.

[14] Dietrich J, Garreis F, Paulsen F. Pathophysiology of meibomian glands - an overview. *Ocul Immunol Inflamm*, 2021,29(4):803-810.

[15] Meng YF, Pu Q, Ma Q, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio as an inflammatory predictor of dry eye disease: a case - control study. *Ther Clin Risk Manag*, 2021,17:259-266.

[16] Postnikoff CK, Held K, Viswanath V, et al. Enhanced closed eye neutrophil degranulation in dry eye disease. *Ocul Surf*, 2020,18(4):841-851.

[17] Tibrewal S, Ivanir Y, Sarkar J, et al. Hyperosmolar stress induces neutrophil extracellular trap formation: implications for dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014,55(12):7961-7969.

[18] Mahajan A, Hasíková L, Hampel U, et al. Aggregated neutrophil extracellular traps occlude Meibomian glands during ocular surface inflammation. *Ocul Surf*, 2021,20:1-12.

[19] An S, Raju I, Surenkhuu B, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) contribute to pathological changes of ocular graft - vs. - host disease (oGVHD) dry eye: Implications for novel biomarkers and therapeutic strategies. *Ocul Surf*, 2019,17(3):589-614.

[20] Tibrewal S, Sarkar J, Jassim SH, et al. Tear fluid extracellular DNA: diagnostic and therapeutic implications in dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013,54(13):8051-8061.

[21] Mun C, Gulati S, Tibrewal S, et al. A phase I/II placebo - controlled randomized pilot clinical trial of recombinant deoxyribonuclease (DNase) eye drops use in patients with dry eye disease. *Transl Vis Sci Technol*, 2019,8(3):10.

[22] Wang YX, Carion TW, Ebrahim AS, et al. Adjunctive thymosin beta - 4 treatment influences PMN effector cell function during *Pseudomonas aeruginosa* - induced corneal infection. *Cells*, 2021,10(12):3579.

[23] Jin X, Zhao Y, Zhang F, et al. Neutrophil extracellular traps involvement in corneal fungal infection. *Mol Vis*, 2016,22:944-952.

[24] Fan FL, Huang XD, Yuan KL, et al. Glucocorticoids may exacerbate fungal keratitis by increasing fungal aggressivity and inhibiting the formation of neutrophil extracellular traps. *Curr Eye Res*, 2020,45(2):124-133.

[25] Safi R, Kallas R, Bardawil T, et al. Neutrophils contribute to vasculitis by increased release of neutrophil extracellular traps in Behçet's disease. *J Dermatol Sci*, 2018,92(2):143-150.

[26] Le Joncour A, Martos R, Loyau S, et al. Critical role of neutrophil extracellular traps (NETs) in patients with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis*, 2019,78(9):1274-1282.

[27] PerazzoSF, Soeiro-Pereira PV, Dos Santos VC, et al. Soluble CD40L is associated with increased oxidative burst and neutrophil extracellular trap release in Behçet's disease. *Arthritis Res Ther*, 2017,19(1):235.

[28] Pan S, Tan HD, Chang R, et al. High ambient temperature aggravates experimental autoimmune uveitis symptoms. *Front Cell Dev Biol*, 2021,9:629306.

[29] Shu QX, Zhang N, Liu YY, et al. IL - 8 triggers neutrophil extracellular trap formation through an nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase - and mitogen - activated protein kinase pathway - dependent mechanism in uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023,64(13):19.

[30] Li L, Yu X, Liu JJ, et al. Neutrophil extracellular traps promote aberrant macrophages activation in behçet's disease. *Front Immunol*, 2020,11:590622.

[31] Barut K, Adrovic A, Şahin S, et al. Juvenile idiopathic arthritis. *Balkan Med J*, 2017,34(2):90-101.

[32] Kim JW, Ahn MH, Jung JY, et al. An update on the pathogenic role of neutrophils in systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset still's disease. *Int J Mol Sci*, 2021,22(23):13038.

[33] Hu X, Xie QL, Mo X, et al. The role of extracellular histones in systemic - onset juvenile idiopathic arthritis. *Ital J Pediatr*, 2019,45(1):14.

[34] Yang X, Yu XW, Zhang DD, et al. Blood - retinal barrier as a converging pivot in understanding the initiation and development of retinal diseases. *Chin Med J (Engl)*, 2020,133(21):2586-2594.

[35] Shafqat A, Abdul Rab S, Ammar O, et al. Emerging role of neutrophil extracellular traps in the complications of diabetes mellitus. *Front Med (Lausanne)*, 2022,9:995993.

[36] Park JH, Kim JE, Gu JY, et al. Evaluation of circulating markers of neutrophil extracellular trap (NET) formation as risk factors for diabetic retinopathy in a case - control association study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2016,124(9):557-561.

[37] Burmeister A, Vidal-Y-Sy S, Liu XB, et al. Impact of neutrophil extracellular traps on fluid properties, blood flow and complement activation. *Front Immunol*, 2022,13:1078891.

[38] Schmaier AH. The contact activation and kallikrein/kinin systems: pathophysiologic and physiologic activities. *J Thromb Haemost*, 2016,14(1):28-39.

[39] Binet F, Cagnone G, Crespo - Garcia S, et al. Neutrophil extracellular traps target senescent vasculature for tissue remodeling in retinopathy. *Science*, 2020,369(6506):eaay5356.

[40] Barliya T, Dardik R, Nisgav Y, et al. Possible involvement of NETosis in inflammatory processes in the eye: Evidence from a small cohort of patients. *Mol Vis*, 2017,23:922-932.

[41] Kesler A, Shalev V, Rogowski O, et al. Comparative analysis of homocysteine concentrations in patients with retinal vein occlusion versus thrombotic and atherosclerotic disorders. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2008,19(4):259-262.

[42] Liu ZY, Perry LA, Penny - Dimri JC, et al. The association of neutrophil - lymphocyte ratio and platelet - lymphocyte ratio with retinal vein occlusion: a systematic review and meta - analysis. *Acta Ophthalmol*, 2022,100(3):e635-e647.

[43] Wan WC, Liu HZ, Long Y, et al. The association between circulating neutrophil extracellular trap related biomarkers and retinal vein occlusion incidence: a case - control pilot study. *Exp Eye Res*, 2021,210:108702.

[44] Niazi S, Krogh Nielsen M, Sørensen TL, et al. Neutrophil - to - lymphocyte ratio in age - related macular degeneration: a systematic review and meta - analysis. *Acta Ophthalmol*, 2019,97(6):558-566.

[45] Ghosh S, Padmanabhan A, Vaidya T, et al. Neutrophils homing into the retina trigger pathology in early age - related macular degeneration. *Commun Biol*, 2019,2:348.