

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.031

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.031>

## 中性粒细胞与肿瘤的相关性

商安全 综述 李冬 审校

(同济大学附属同济医院检验科, 上海 200065)

**[摘要]** 癌症的进展不仅与肿瘤细胞本身有关, 还与其他相关的参与者有关, 包括癌细胞募集的免疫细胞、免疫细胞释放的促炎因子和细胞外基质。这些分子构成了肿瘤的微环境, 在肿瘤的发生发展中起重要的作用。中性粒细胞是循环系统中数量最多的白细胞, 是肿瘤微环境的重要组成部分。中性粒细胞在炎症和癌症之间起着重要的联系作用, 在肿瘤的进展和转移中起积极的作用。中性粒细胞可能被认为是多种癌症类型的新靶点之一。

**[关键词]** 中性粒细胞; 中性粒细胞极化; 中性粒细胞胞外陷阱; 肿瘤

## Relationship between neutrophils and tumors

SHANG Anquan, LI Dong

*(Department of Laboratory Medicine, Tongji Hospital of Tongji University, Shanghai 200065, China)*

**Abstract** The progression of cancer is related not only to the tumor cells themselves, but also to other relevant participants, including immune cells recruited by cancer cells, pro-inflammatory factors released by immune cells and extracellular matrix. These molecules constitute the microenvironment of the tumor and play an important role in the occurrence and development of the tumor. Neutrophils are the largest number of leukocytes in the circulatory system and are an important part of the tumor microenvironment. Neutrophils play an important role in the relationship between inflammation and cancer, and play an active role in tumor progression and metastasis. Neutrophils may be considered as one of the new targets for many types of cancer. This paper reviews the latest progress of tumor inhibitory and pro-tumor activity of neutrophils in tumor microenvironment, as well as the development prospect of potential therapeutic strategies targeting neutrophils.

**Keywords** neutrophils; polarizations of neutrophils; neutrophils extracellular traps; tumor

收稿日期 (Date of reception): 2019-09-04

通信作者 (Corresponding author): 李冬, Email: lidong@tongji.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81873975, 81802084, 81974314, 81902984); 上海市医疗卫生系统优秀学科带头人培养计划 (2018BR31); 上海市自然科学基金 (19ZR1448800); 上海市医学引导类科技支撑计划 (19411964800); 上海市同济医院临床培育项目 [ITJ(ZD)1803, ITJ(ZD)1905, ITJ(QN)1905]。This work was supported by the National Natural Science Foundation (81873975, 81802084, 81974314, 81902984), the Excellent Academic Leader Training Program of Shanghai Health System (2018BR31), the Medical Guidance Science and Technology Support Project of Shanghai (19411964800), the Natural Science Foundation of Shanghai (19ZR1448800), the Clinical Research and Cultivation Project of Shanghai Tongji Hospital [ITJ(ZD)1803, ITJ(ZD)1905, ITJ(QN)1905], China.

肿瘤微环境是一个动态的网络, 除包含癌细胞外, 还包括免疫系统的细胞, 如中性粒细胞、巨噬细胞等<sup>[1]</sup>。肿瘤微环境对患者的治疗反应和总体预后具有显著影响。此外, 中性粒细胞作为肿瘤微环境中的一个关键因子, 在肿瘤的进展过程中起重要的调节作用<sup>[2]</sup>。

中性粒细胞起源于髓系细胞, 是构成白细胞的重要细胞部分, 是先天性免疫应答的主要应答细胞类型, 中性粒细胞是急性炎症的标志, 是多形核细胞<sup>[3]</sup>。在传统免疫学的基础上, 中性粒细胞主要负责宿主的防御、免疫调节和组织损伤<sup>[4]</sup>。由于这些传统观念及它们的存活时间也很短(3~24 h), 它们在肿瘤进展中的作用常被忽视。最近的研究<sup>[5]</sup>证明中性粒细胞的表型异质性和功能多样性。研究<sup>[5]</sup>发现: 中性粒细胞在包括癌症在内的慢性炎症性疾病中起着关键作用, 与传统观念的中性粒细胞相比, 它们的功能更为复杂。且中性粒细胞可以更长的时间存活, 特别是在肿瘤微环境中<sup>[6]</sup>。肿瘤微环境中有一些促炎因子可延长中性粒细胞的存活时间, 如IFN- $\gamma$ , 并在不同条件下激活肿瘤相关的中性粒细胞, 从而导致中性粒细胞具有抗肿瘤和促肿瘤的活性<sup>[7]</sup>。目前, 越来越多的证据表明中性粒细胞在肿瘤微环境中起至关重要的作用。然而, 这些作用在不同癌症类型中的性质仍有争议。同时, 中性粒细胞的群体呈现表型异质性和功能多样性。然而, 关于肿瘤相关中性粒细胞的极化状态的研究未见报道, 中性粒细胞促进癌症进展的详细机制仍不清楚。

在癌症和严重损伤的情况下, 中性粒细胞通常与髓细胞来源的抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, GMDSCs)有关。GMDSCs与成熟的中性粒细胞具有相似的形态和细胞表面标志的表达, 但不同之处在于对T淋巴细胞的抑制能力<sup>[8]</sup>。

## 1 癌症中的中性粒细胞募集

中性粒细胞从骨髓迁移到肿瘤部位分为3个阶段, 包括1)骨髓中早熟中性粒细胞的扩张和成熟; 2)通过附着内皮细胞在血管内循环; 3)中性粒细胞向肿瘤部位的趋化运动<sup>[9]</sup>。成熟的中性粒细胞来源于造血干细胞。中性粒细胞的增殖和成熟需要粒细胞集落刺激因子(granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF)和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)的调节<sup>[3]</sup>。中性粒细胞的成熟还包括细胞核形态的改变、原始的圆形核最终形成分叶核

以及细胞表面抗原表达的改变, 包括CD14<sup>low/int</sup>, CD15<sup>+</sup>, CD16/Fc gamma RIII<sup>+</sup>, CD32/Fc gamma RII<sup>+</sup>, CD33/Siglec-3<sup>+</sup>, CD44<sup>+</sup>, CD45<sup>+</sup>, CD65, CEACAM-8/CD66b<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>-/low</sup>, Integrin alpha 4, CD49d<sup>-</sup>, Integrin beta 2/CD18<sup>+</sup>和L-Selectin/CD62L<sup>+ [10]</sup>。

中性粒细胞在骨髓中的释放主要取决于趋化因子受体(chemokine receptor, CXCR)中的CXCR4和CXCR2及其配体之间的相互作用<sup>[11]</sup>。这两种受体作为G蛋白偶联受体属于CXC趋化因子受体家族。CXCR4和CXCR2表达于中性粒细胞表面, CXCR4的作用是用于骨髓中的中性粒细胞归巢, 高表达的CXCR4及其配体(例如CXCL12)将抑制中性粒细胞的迁移<sup>[11]</sup>。中性粒细胞运动的第一步是包括G-CSF在内的多种因素对CXCR4及其配体表达的干扰。相反, CXCR2受体主要负责释放中性粒细胞进入循环, CXCR2, CXCR2配体和G-CSF协同促进中性粒细胞的活化<sup>[9]</sup>。CXCR2和CXCR4之间的拮抗作用维持了中性粒细胞的稳态<sup>[11]</sup>。CXCR2的高表达提示成熟的中性粒细胞向循环系统移动。同时, 成熟中性粒细胞CXCR4的上调将导致其回到骨髓并被巨噬细胞消化<sup>[12]</sup>。

中性粒细胞向肿瘤部位的迁移还需要CXCR2及其配体CXCL1-3和CXCL5-8之间的相互作用<sup>[13-14]</sup>。在癌症中, CXCR2轴是向肿瘤部位募集中性粒细胞的主要参与者<sup>[15]</sup>。肿瘤内的多种细胞类型产生CXCR2趋化因子, 包括肿瘤细胞、免疫细胞和与癌症相关的成纤维细胞<sup>[13]</sup>。一旦需要中性粒细胞迁移, 这些参与者就会释放CXCR2配体进入循环系统。然后, 中性粒细胞将向更高浓度的CXCR2配体迁移。中性粒细胞表面CXCR2的表达和CXCR2配体的产生对于这种趋化运动都是至关重要的<sup>[11,15]</sup>。抑制中性粒细胞CXCR2的表达将导致中性粒细胞在骨髓中滞留<sup>[15]</sup>。此外, CXCR2配体的抑制也导致中性粒细胞迁移显著减少<sup>[16]</sup>。

研究<sup>[17]</sup>发现: 有几个主要调节因子导致中性粒细胞募集增加, 如G-CSF和IL-17。G-CSF是一种由多种细胞产生的细胞因子, 包括巨噬细胞、内皮细胞和癌细胞。除中性粒细胞迁移外, G-CSF还参与中性粒细胞的增殖、成熟和功能<sup>[18]</sup>。G-CSF通过下调CXCR4及其配体CXCL12的表达正向调节中性粒细胞的迁移<sup>[8]</sup>。而研究<sup>[8]</sup>发现: 阻断小鼠G-CSF受体最终导致中性粒细胞迁移受损, 表明G-CSF对小鼠中性粒细胞无趋化作用, 提示G-CSF诱导的中性粒细胞迁移主要依赖于G-CSF的间接活性。中性粒细胞的募集似乎更依赖于CXCR4,

CXCR2及其配体<sup>[18]</sup>。

IL-17是中粒细胞募集的另一个关键因素<sup>[19]</sup>。IL-17家族由6个成员组成, IL-17A~F。由于IL-17A是家族中最主要的成员, 它也被称为IL-17。IL-17可上调多种细胞因子和趋化因子的表达, 包括G-CSF, IL-6, CCL2(MCP-1)和CXCR2配体<sup>[19]</sup>。IL-17与肿瘤微环境中的中性粒细胞数量呈正相关<sup>[19]</sup>。在乳腺癌模型中, IL-17能增加乳腺癌细胞分泌CXCL1和CXCL5, 从而进一步促进癌症的进展<sup>[20]</sup>。因此, 乳腺癌患者高水平的IL-17表达与患者较低的生存率相关。

## 2 肿瘤相关的中性粒细胞: N1~N2 极化

中性粒细胞是对进入感染部位或炎症的趋化刺激信号作出反应的寿命短暂的细胞, 且对不同刺激有不同的反应<sup>[21]</sup>。肿瘤微环境中的各种刺激导致中性粒细胞活化为不同的表型, 如抗肿瘤和促肿瘤。根据肿瘤微环境中肿瘤相关巨噬细胞的分类(M1代表抗肿瘤巨噬细胞, M2代表促肿瘤巨噬细胞), 中性粒细胞被分为两种极化状态, 即N1(抗肿瘤中性粒细胞)和N2(促肿瘤中性粒细胞)<sup>[3,7]</sup>。N1和N2的概念最早是由Fridlander等<sup>[7]</sup>提出的。研究<sup>[3,7]</sup>发现: 在G-CSF或TGF- $\beta$ 等调节因子作用下, 中性粒细胞转化为N2表型。N2中性粒细胞的特征是诱导免疫抑制的促肿瘤因子高表达, 包括CCL2, CCL5, VEGF, MMP-9, NE和CG等<sup>[3,7]</sup>。阻断TGF- $\beta$ 信号或I型干扰素治疗导致中性粒细胞的核高度分裂, 对肿瘤细胞具有更强的细胞毒性(N1)<sup>[7]</sup>。N1型中性粒细胞具有免疫激活趋化因子和细胞因子(包括TNF- $\alpha$ , IL-12, CCL-3, CCL-9, ICAM-1和FAS等)的高表达<sup>[7]</sup>。中性粒细胞在肿瘤微环境中的功能似乎是不同的。然而, 与M1和M2不同的是, 目前还没有合适的标志物来指示肿瘤中的N1和N2型中性粒细胞。

## 3 中性粒细胞在肿瘤微环境中的作用

### 3.1 中性粒细胞的促癌作用

肿瘤相关的中性粒细胞通常被认为是多种肿瘤类型中的促肿瘤因子<sup>[3]</sup>。研究<sup>[22]</sup>发现: 外周血中中性粒细胞的数量增加与癌症患者的总体生存率下降具有相关性。此外, 中性粒细胞/淋巴细胞比率(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)越高, 提示这些患者的预后越差<sup>[23-26]</sup>。也有关于中性粒细胞建立恶性肿瘤细胞转移前定位的研究<sup>[27]</sup>。这些研究

表明: 在多种癌症类型中, 中性粒细胞通过以下多种机制, 具有促肿瘤功能。

#### 3.1.1 ROS 的产生

中性粒细胞是最丰富的白细胞, 在免疫应答过程中被募集到感染部位<sup>[4]</sup>。激活的中性粒细胞产生并释放多种强有力的活性氧, 一旦病原体侵入宿主组织并开始复制, 驻留的巨噬细胞将以吞噬和分泌因子对病原体作出反应, 这些因子促进激活的中性粒细胞从骨髓迁移到感染组织<sup>[28]</sup>。中性粒细胞表面的多个受体, 使中性粒细胞能够识别和清除病原体。中性粒细胞对病原体的杀伤机制之一是吞噬作用。中性粒细胞是吞噬细胞系统的重要组成部分。吞噬细胞可以通过形成吞噬小体并随后与溶酶体融合来感知和吞噬病原体。中性粒细胞中的酶, 如NADPH氧化酶, 使吞噬小体中的pH发生变化, 并释放ROS<sup>[29]</sup>。吞噬小体中ROS的产生是为了杀死病原体。然而, 中性粒细胞释放的ROS可能导致DNA碱基损伤, 以及突变, 这对于多种癌症的癌症起始、细胞增殖、癌症有利的炎症、免疫抑制和EMT是必不可少的<sup>[30-32]</sup>。

肿瘤细胞在肿瘤微环境中通常受ROS高水平的影响<sup>[32]</sup>。ROS通常在肿瘤进展过程中起着促进肿瘤生长的作用。如在乳腺癌中, 多核细胞产生ROS以稳定HIF-1 $\alpha$ , 从而促进VEGF和MIF的产生, 从而促进癌症的进展和化疗耐药<sup>[33]</sup>。中性粒细胞释放的ROS也可导致上皮损伤和癌症所致的炎症<sup>[3]</sup>。ROS如过氧化氢也可作为细胞信号转导的信使, 在癌症中也可调节细胞信号通路, 如MAPK/ERK1/2通路、PI3K/Akt通路和IKK/NF- $\kappa$ B通路<sup>[33]</sup>。CD8<sup>+</sup>T细胞暴露于MDSCs后产生ROS, 导致抗原特异性耐受<sup>[34]</sup>。然而, 中性粒细胞产生过氧化氢也被认为是中性粒细胞对肿瘤细胞的杀伤机制之一, 因此癌症的进展需要在肿瘤微环境中保持ROS水平的动态平衡<sup>[35]</sup>。中性粒细胞释放ROS可被认为是肿瘤患者潜在的治疗靶点。

#### 3.1.2 肿瘤相关中性粒细胞分泌的细胞因子和趋化因子

除ROS外, 中性粒细胞还向肿瘤微环境释放各种细胞因子和趋化因子<sup>[36]</sup>。这些细胞因子和趋化因子的产生因所受刺激的不同而不同<sup>[37]</sup>。在肿瘤微环境中, 中性粒细胞倾向于分泌促肿瘤因子, 如TGF- $\beta$ , 将自身和其他细胞培养为促肿瘤表型<sup>[20]</sup>。然而, 在宿主防御等其他情况下, 中性粒细胞可能区别于在肿瘤微环境中。它们在急性炎症中反应迅速, 其在急性炎症中的重要作用之一是吞噬功能<sup>[38]</sup>。

表1和表2总结了中性粒细胞产生的细胞因子和趋化因子及其在肿瘤微环境中的作用。在这些研究的基础上, 中性粒细胞分泌因子的主要作用是促肿瘤。如在乳腺癌中, 当与人乳腺癌细

胞株共同培养时, 中性粒细胞释放肿瘤调节蛋白M(OSM, IL-6等), 通过诱导VEGF表达促进肿瘤血管生成和转移, 并增加癌细胞的浸润, 从而促进肿瘤的发展<sup>[17,24]</sup>。

表1 中性粒细胞在人类癌症中产生细胞因子和趋化因子

Table 1 Neutrophils produce cytokines and chemokines in human cancer

癌症类型	细胞因子 / 趋化因子	影响
乳腺癌	OSM	增加侵袭潜力
BAC 亚型腺癌	HGF	促进肿瘤细胞的迁移
胰腺癌	TGF- $\beta$	促纤维增生反应
头颈癌	CCL4, CXCL8	促肿瘤趋化因子
胃癌	IL-17	募集中性粒细胞至肿瘤边缘
肺腺癌	BV8(Prok2)	促进中性粒细胞趋化性
甲状腺癌	CXCL8, VEGF-A 和 TNF- $\alpha$	促炎和血管生成介质
肝细胞癌	CCL2, CCL3	免疫抑制
口腔癌	VEGF, IL-18	促进新生血管形成和转移性癌症
膀胱癌	CCL2, CCL3, CCL4, G-CSF 和 IL-6	促炎细胞因子和趋化因子

表2 中性粒细胞在小鼠模型中产生细胞因子和趋化因子

Table 2 Neutrophils produce cytokines and chemokines in mouse models

癌症类型	细胞因子 / 趋化因子	影响
黑色素瘤	VEGF	促进血管生成, 肿瘤转移
结肠炎相关癌症	IL-1 $\beta$	诱导肿瘤形成
结肠癌	IL-10	促进结肠癌的发生
间皮瘤和肺癌	CCL17	促进调节性 T 细胞的募集
乳腺癌	CCL9	促进转移前器官中的肿瘤细胞存活
乳腺癌	Prok2	促进肿瘤细胞增殖

研究<sup>[39]</sup>发现: 乳腺癌转移需要分泌TGF- $\beta$ 。肿瘤相关髓系细胞表达TGF- $\beta$ , 肿瘤相关髓系细胞中Tgfr2的特异性缺失抑制肿瘤转移, 提示髓系特异性TGF- $\beta$ 信号通路是肿瘤转移的重要组成部分<sup>[39]</sup>。肿瘤相关的中性粒细胞也可以向肿瘤释放其他促炎细胞因子, 如IL-17。在胃癌中, IL-17可以上调CXCR2配体的表达, 以促进中性粒细胞的迁移<sup>[40]</sup>。IL-17本身可以通过诱导胰腺上皮内瘤变细胞的肿瘤干细胞特性等机制发挥促肿瘤作用<sup>[41]</sup>。中性粒细胞向肿瘤微环境释放多种趋化因子, 包括CXC和CC趋化因子。中性粒细胞迁移到

肿瘤部位需要循环中的CXC趋化因子和中性粒细胞膜上的CXC受体之间的相互作用。更高水平的CXCR2配体, 包括CXCL8, 可促进中性粒细胞被招募到肿瘤部位<sup>[42]</sup>。因此, 中性粒细胞在头颈癌中释放CXCL8可能提示了中性粒细胞募集的一个前馈回路。在多种癌症病例中, 中性粒细胞分泌大量的CC配体, 而较高水平的CC配体与癌症患者较低的生存率相关。CC配体是已知的免疫细胞如单核细胞和调节性T细胞的趋化因子<sup>[43]</sup>。

除中性粒细胞外, 肿瘤微环境中的肿瘤细胞、Th17细胞、 $\gamma\beta$ T细胞、B细胞、淋巴细胞和巨噬细

胞等均可分泌调节因子以促进肿瘤的进展<sup>[44-45]</sup>。中性粒细胞在骨髓中的增殖和成熟需要细胞因子和趋化因子, 如G-CSF, CXCR2趋化因子和IL-17<sup>[46]</sup>。肿瘤微环境中的多种细胞类型有助于G-CSF, CXCR2配体和IL-17的聚集。在肿瘤微环境中, G-CSF的主要来源包括癌细胞、成纤维细胞、巨噬细胞和淋巴细胞, 而IL-17的主要来源包括Th17细胞和 $\gamma\beta$ T细胞<sup>[47-50]</sup>。

中性粒细胞分泌的因子可以将其他免疫细胞培养成促肿瘤细胞。如OSM在肿瘤微环境中通过MTORC2调节巨噬细胞向促肿瘤表型(M2型)的极化<sup>[51]</sup>。中性粒细胞也向肿瘤微环境中释放TGF- $\beta$ , 促进巨噬细胞分化为M2型巨噬细胞。在肿瘤微环境中, 除了与巨噬细胞相互作用外, 中性粒细胞还可以与T细胞相互作用, 从而促进肿瘤转移<sup>[44]</sup>。例如, 在乳腺癌小鼠模型中, 产生IL-17的T细胞上调G-CSF的水平, 从而导致中性粒细胞的膨胀并改变中性粒细胞的表型。改变的中性粒细胞然后产生INOS, 抑制CD8 T细胞在肿瘤微环境中的抗肿瘤功能, 从而促进肿瘤细胞的转移<sup>[44]</sup>。

### 3.1.3 中性粒细胞释放酶

中性粒细胞中有4种类型的颗粒, 初级天青颗粒、二级和三级颗粒以及四级分泌囊泡。这些颗粒由多种蛋白酶组成。截止目前, 来自中性粒细胞研究最多的癌症蛋白酶包括CG, NE和MMP-9。研究<sup>[52]</sup>表明: 它们通过EMT和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)重塑等机制发挥促进肿瘤转移的作用, 如嗜中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)和组织蛋白酶G(cathepsin G, CG)在肿瘤微环境中降解血小板反应蛋白(thrombospondin-1, TSP-1)以促进癌症的进展。

CG是一种丝氨酸蛋白酶, 存在于中性粒细胞初级颗粒中。CG在骨髓的早幼粒细胞中预先合成, 然后以活性蛋白酶的形式储存在中性粒细胞初级颗粒中。CG的高等电点使它们很容易被带负电荷的陷阱捕获, 如中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)。在乳腺癌中, CG促进乳腺癌细胞MCF-7依赖E-cadherin的聚集, 并通过IGF-1信号转导<sup>[53-54]</sup>。抑制CG可减少乳腺癌的骨转移, 提示CG可作为潜在的治疗靶点<sup>[55]</sup>。

NE也称为丝氨酸蛋白酶。中性粒细胞主要为NE。与CG相似, NE在早幼粒细胞中预合成, 并以一种活跃的形式储存在中性粒细胞中。NE(>9)的高等电点也使它们很容易陷在带负电荷的NETs中。NE可启动和上调与肿瘤相关的信号通路, 如

EGFR/MEK/ERK信号通路和PI3K信号通路<sup>[56]</sup>。NE和信号转导之间的相互作用导致更高水平的促肿瘤因子, 如TGF- $\beta$ <sup>[57]</sup>。NE能促进肿瘤细胞增殖、转移和耐药, 如果肿瘤细胞缺乏内源性NE的表达, 它们可以通过Nrp-1摄取NE<sup>[58]</sup>。抑制NE可抑制包括乳腺癌和前列腺癌在内的多种癌症的进展<sup>[59-60]</sup>。NE水平较高的乳腺癌患者的生存率较低, 提示NE是一个独立的预后指标。此外, NE表达水平的升高可能是结直肠癌的治疗靶点。NE和CG均通过降解TSP1促进肺转移。CG和NE也参与了肿瘤微环境中细胞外基质的重塑。细胞外基质重塑在肿瘤转移中起着非常重要的作用。除NE和CG外, 中性粒细胞释放的MMP, 如MMP-8和MMP-9也参与ECM重塑以促进肿瘤进展。

肿瘤侵袭、转移和血管生成需要控制性降解ECM, MMPs的表达增加与肿瘤细胞的转移活性密切相关。MMP-9是一种明胶酶, 储存在中性粒细胞的三级颗粒内部, 并在IL-8刺激后释放, 主要负责水解基底膜组分(如明胶和胶原IV)<sup>[61]</sup>。MMP-9也称为明胶酶B, 的释放受到多种细胞因子和生长因子的调节, 包括TNF, TGF- $\beta$ 和VEGF, 参与了肿瘤生长、血管生成和转移<sup>[61]</sup>。在中性粒细胞释放后, MMP-9通过降解ECM, 或激活包括TGF- $\beta$ 在内的促肿瘤因子而发挥促肿瘤作用。研究<sup>[62]</sup>发现: 乳腺癌组织中MMP-9的表达高于正常组织, 提示MMP-9与乳腺癌的发生、发展密切相关。在基底样三阴性乳腺癌中, MMP-9显著促进乳腺癌转移和血管生成, 沉默MMP-9的表达可抑制恶性肿瘤生长, MMP-9表达水平越高, 恶性程度越重, 生存时间越短。高水平的MMP-9与乳腺癌患者的高转移相关, 提示MMP-9可作为乳腺癌患者的一种潜在的生物标志物<sup>[63]</sup>。

### 3.1.4 中性粒细胞胞外陷阱 NETs

传统上认为中性粒细胞的杀伤机制包括吞噬能力和分泌MMPs, CG, NE等杀伤因子。然而, 2004年, Brinkmann等<sup>[64]</sup>发现NETs作为另一种杀伤机制, 这种机制被称为NETs。NETs是一种独特的细胞死亡形式, 其特征是向细胞外释放解聚的染色质和颗粒成分。NETs通常需要刺激中性粒细胞, 并通过NADPH氧化酶和产生ROS<sup>[65]</sup>。最初的研究报道, 中性粒细胞被CXCL8或LPS等刺激激活后, 通过释放附着有蛋白酶(如NE, CG, MMP-9及MPO)的核染色质来产生纤维网, 并清除病原体, 这一过程需要细胞质膜破裂<sup>[66]</sup>。然而, 也有关于中性粒细胞通过释放线粒体DNA而形成NETs

的报道, 这一过程不需要中性粒细胞的裂解性死亡。此外, NETs通过激活树突状细胞和T细胞在多种疾病中起调节作用<sup>[67]</sup>。

在肿瘤微环境中, 肿瘤细胞增强了中性粒细胞的炎症特性, 而中性粒细胞也被激活并形成NETs。NETs在肿瘤进展过程中也起着促进肿瘤生长的作用。有证据<sup>[68]</sup>表明: NETs直接作用于肿瘤细胞, 通过NETs上的NE等蛋白酶或通过激活NF- $\kappa$ B等信号通路来促进肿瘤细胞的增殖。在肺癌模型中, NETs捕获循环中的肺癌细胞并促进肿瘤细胞转移。进一步的研究<sup>[69]</sup>表明: 中性粒细胞对癌细胞的捕获是通过 $\beta$ 1-整合素在癌细胞和NETs上的表达实现的。

与健康对照组相比, 肺癌、胰腺癌和膀胱癌等癌症患者中的NETs水平增高<sup>[70]</sup>。此外, 在尤文肉瘤中, NETs水平较高的患者在化学药物治疗后有转移和早期复发病状<sup>[67]</sup>。同样, 结直肠癌患者的NETs水平也明显高于健康对照组, 不良患者预后与术前NETs产生增加有关, 提示NETs可作为一种潜在的预后指标和治疗靶点<sup>[71]</sup>。在乳腺癌中, LPS激活的中性粒细胞通过产生NETs唤醒休眠状态的乳腺癌细胞, 产生的NETs通过NETs结构上的MMP-9和NE蛋白酶来重塑层粘连蛋白, 改造后的层粘连蛋白进一步激活整合素 $\alpha$ 3 $\beta$ 1信号通路, 唤醒乳腺癌细胞, 通过DNase I消化或抑制PAD4抑制NETs的形成, 从而阻止休眠癌细胞的激活, 转移性乳腺癌细胞也能够没有感染的情况下激活中性粒细胞并促进NETs的形成<sup>[72]</sup>。肿瘤细胞对中性粒细胞的活化是通过G-CSF的分泌来实现的。通过DNase I阻断NETs的形成, 发现可以对肺转移起预防作用<sup>[73]</sup>。

### 3.1.5 中性粒细胞与肿瘤治疗

化疗作为第一道防线最常用于癌症患者。然而, 癌症治疗方面的主要挑战之一是治疗耐药性。目前, 研究人员发现肿瘤微环境与治疗耐药性密切相关<sup>[74-75]</sup>。肿瘤微环境的变化包括免疫细胞极化为促肿瘤类型, 以及促进血管生成和转移的细胞因子和蛋白酶分泌<sup>[76]</sup>。中性粒细胞是肿瘤微环境中的重要组成部分, 在肿瘤化疗耐药中起着关键作用。潜在的预后指标NLR是一种有用的化疗耐药指标。当患者接受化疗药物时, NLR越高表示耐药性越高, 这表明癌症患者的生存率较低<sup>[22-23]</sup>。中性粒细胞也可释放促血管生成因子, 如MMP-9, MMP-8和CXCL8, 以促进肾细胞癌患者对舒尼替尼的耐药<sup>[77]</sup>。远处转移性乳腺癌患者体内较高的NE水平与他莫昔芬的不良反应有关。中

性粒细胞释放的TGF- $\beta$ 也可参与EMT过程, 促进肿瘤细胞对吉西他滨的耐药。除促进肿瘤细胞对化疗药物的耐药性外, 中性粒细胞还会促进肿瘤细胞对抗血管生成治疗的耐药性。如IL-17通过招募中性粒细胞至肿瘤微环境中来促进对VEGF抑制治疗的抵抗<sup>[78]</sup>。

### 3.2 中性粒细胞的抗癌作用

大多数癌症研究<sup>[3,70]</sup>发现: 中性粒细胞发挥着促进肿瘤进展的作用。尽管如此, 一些已发表的数据也表明中性粒细胞在某些情况下起着抗肿瘤的作用。如与癌细胞接触后的中性粒细胞可以分泌H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 通过TRPM2 Ca<sup>2+</sup>通道内的Ca<sup>2+</sup>流入导致肿瘤细胞死亡<sup>[79]</sup>。通过物理接触, 从健康供者分离的中性粒细胞特异性地具有通过Fas/FasI相互作用介导的肿瘤抑制能力<sup>[80]</sup>。Met及其配体HGF也引起NO的释放, 从而消除N1型中性粒细胞周围的肿瘤细胞<sup>[81]</sup>。大多数中性粒细胞释放的蛋白酶具有促进肿瘤的作用, 如NE和CG。在癌症病例中, 中性粒细胞也释放MMP-8(IV-2), MMP-8通过产生趋化性PGP三肽来调节中性粒细胞的活化, MMP-8在肿瘤进展中的作用是有争议的, 有研究指出MMP-8的抗肿瘤作用, 如同基因黑色素瘤和肺癌小鼠模型中, MMP-8通过调节肿瘤细胞的黏附和侵袭来阻止转移的形成, MMP-8过表达的细胞增强了IV型胶原和层粘连蛋白1的黏附, MMP-8基因敲除导致小鼠肿瘤转移增加, 在乳腺癌患者中, MMP-8的表达与低淋巴结转移有关, 提示MMP-8是乳腺癌患者潜在的预后指标<sup>[82]</sup>。尽管MMP-8的表达对乳腺癌细胞有害, 但MMP-8以自我强化的循环方式上调促肿瘤细胞因子IL-6和IL-8, 在结直肠癌患者的血清中, 高水平的MMP-8提示患者的不良预后<sup>[83]</sup>。

## 4 中性粒细胞的临床意义

近期研究<sup>[22]</sup>发现: 中性粒细胞在肿瘤微环境中通常通过NETs形成、ROS的释放、促肿瘤细胞因子和趋化因子的分泌以及促进免疫抑制来发挥促肿瘤作用。肿瘤相关中性粒细胞对于癌症患者的生存最不利的细胞群, 对患者预后具有重要的意义。

### 4.1 中性粒细胞作为癌症诊断和预后的生物标志物

肿瘤患者中的中性粒细胞或NLR高浸润性与多种癌症的不良预后相关<sup>[22-24]</sup>。研究<sup>[84]</sup>证明: 中性

粒细胞可被认为是一个潜在的癌症患者预后的标志物。与正常组织相比,当肿瘤组织中浸润的中性粒细胞数量显著增加时,中性粒细胞可作为一种诊断指标,除中性粒细胞本身外,中性粒细胞释放的NE和OSM也作为多种癌症的预后和诊断标志物。检测患者血清中的NLR或中性粒细胞释放因子是一种简便、廉价、适用的方法。然而,为使预后或诊断结果更准确,该结果可能仍需要结合其他癌症相关因素的组合进行优化。

#### 4.2 中性粒细胞作为癌症治疗的靶向标志物

中性粒细胞作为人类循环系统中数量最多的白细胞,在肿瘤的发生发展中起着至关重要的作用。中性粒细胞在肿瘤微环境中也起着促进/抑制肿瘤生长的作用。靶向中性粒细胞或中性粒细胞释放因子可被视为有希望的肿瘤治疗方案。目前针对中性粒细胞的研究主要有4种途径:预防中性粒细胞在骨髓中扩张,抑制中性粒细胞向肿瘤或循环系统的聚集,将促肿瘤的中性粒细胞培养为抗肿瘤表型,以及针对中性粒细胞释放的促肿瘤因子(如中性粒细胞释放的细胞因子和蛋白酶)<sup>[85]</sup>。

临床上,针对中性粒细胞的最适用的方法之一是通过抑制CXCR2,它是中性粒细胞活化的正调控因子。如CXCR2拮抗剂AZD5069有效降低了支气管扩张患者的中性粒细胞<sup>[85]</sup>。而AZD5069的抗癌作用以及是否可以作为癌症患者的治疗计划仍在研究中。还有针对癌症患者中性粒细胞释放NE的研究。NE抑制剂在癌症患者中的应用主要集中在减轻治疗癌症的不良反应上。如,在接受NE抑制剂治疗后,食管癌患者的全身炎症反应有所改善<sup>[86]</sup>。用DNase I消化去除NETs也是一种简便可行的方法<sup>[73]</sup>。然而,虽然有几项临床试验正在进行,但在癌症患者的靶向NETs方面还没有结果。还需要更多的临床研究,以更好地了解靶向中性粒细胞对癌症患者的治疗效果。

## 5 结语

目前,大量的研究证明中性粒细胞作用于肿瘤时,其功能具有双重性。通过与肿瘤细胞的相互作用,中性粒细胞似乎发挥着积极与消极两种作用。同时,肿瘤相关的中性粒细胞及其在肿瘤微环境中的作用越来越受到人们的关注。近年来,研究人员已经拥有了关于中性粒细胞提高生存率、NETs以及N1和N2极化状态的数据。然而,仍需要更多的数据来证明中性粒细胞促进肿瘤的

进展,并且可能需要更多的时间将这些研究成果转化为对癌症患者的临床应用。尽管如此,对中性粒细胞的研究仍然有助于更深层次了解肿瘤微环境,以便为癌症患者找到一种新的治疗方法。

## 参考文献

- Weber CE, Kuo PC. The tumor microenvironment[J]. *Surg Oncol*, 2012, 21(3): 172-177.
- 王青青. 肿瘤相关中性粒细胞与肿瘤的发生和发展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2010, 17(5): 487-491.  
WANG Qingqing. Tumor-associated neutrophils and tumorigenesis and development[J]. *Chinese Journal of Cancer Biotherapy*, 2010, 17(5): 487-491.
- Coffelt SB, Wellenstein MD, de Visser KE. Neutrophils in cancer: neutral no more[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(7): 431-446.
- Kruger P, Saffarzadeh M, Weber AN, et al. Neutrophils: Between host defence, immune modulation, and tissue injury[J]. *PLoS Pathog*, 2015, 11(3): e1004651.
- Shaul ME, Fridlender ZG. Neutrophils as active regulators of the immune system in the tumor microenvironment[J]. *J Leukoc Biol*, 2017, 102(2): 343-349.
- Pillay J, den Braber I, Vriskoop N, et al. In vivo labeling with 2H2O reveals a human neutrophil lifespan of 5.4 days[J]. *Blood*, 2010, 116(4): 625-627.
- Fridlender ZG, Sun J, Kim S, et al. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF-beta: "N1" versus "N2" TAN[J]. *Cancer Cell*, 2009, 16(3): 183-194.
- Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system[J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(3): 162-174.
- Furze RC, Rankin SM. Neutrophil mobilization and clearance in the bone marrow[J]. *Immunology*, 2008, 125(3): 281-288.
- Elghetany MT. Surface antigen changes during normal neutrophilic development: a critical review[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2002, 28(2): 260-274.
- Martin C, Burdon PC, Bridger G, et al. Chemokines acting via CXCR2 and CXCR4 control the release of neutrophils from the bone marrow and their return following senescence[J]. *Immunity*, 2003, 19(4): 583-593.
- Hong CW. Current understanding in neutrophil differentiation and heterogeneity[J]. *Immune Netw*, 2017, 17(5): 298-306.
- Sharma B, Nawandar DM, Nannuru KC, et al. Targeting CXCR2 enhances chemotherapeutic response, inhibits mammary tumor growth, angiogenesis, and lung metastasis[J]. *Mol Cancer Ther*, 2013,

- 12(5): 799-808.
14. Belperio JA, Keane MP, Burdick MD, et al. Critical role for CXCR2 and CXCR2 ligands during the pathogenesis of ventilator-induced lung injury[J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(11): 1703-1716.
  15. Wu Y, Wang S, Farooq SM, et al. A chemokine receptor CXCR2 macromolecular complex regulates neutrophil functions in inflammatory diseases[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(8): 5744-5755.
  16. Girbl T, Lenn T, Perez L, et al. Distinct compartmentalization of the chemokines CXCL1 and CXCL2 and the atypical receptor ACKR1 determine discrete stages of neutrophil diapedesis[J]. *Immunity*, 2018, 49(6): 1062-1076.
  17. Casbon AJ, Reynaud D, Park C, et al. Invasive breast cancer reprograms early myeloid differentiation in the bone marrow to generate immunosuppressive neutrophils[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(6): E566-E575.
  18. Chow MT, Luster AD. Chemokines in cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(12): 1125-1131.
  19. Akbay EA, Koyama S, Liu Y, et al. Interleukin-17A promotes lung tumor progression through neutrophil attraction to tumor sites and mediating resistance to PD-1 blockade[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(8): 1268-1279.
  20. Novitskiy SV, Pickup MW, Gorska AE, et al. TGF- $\beta$  receptor II loss promotes mammary carcinoma progression by Th17 dependent mechanisms[J]. *Cancer Discov*, 2011, 1(5): 430-441.
  21. Scapini P, Lapinet-Vera JA, Gasperini S, et al. The neutrophil as a cellular source of chemokines[J]. *Immunol Rev*, 2000, 177: 195-203.
  22. Gentles AJ, Newman AM, Liu CL, et al. The prognostic landscape of genes and infiltrating immune cells across human cancers[J]. *Nat Med*, 2015, 21(8): 938-945.
  23. Lorente D, Mateo J, Templeton AJ, et al. Baseline neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) is associated with survival and response to treatment with second-line chemotherapy for advanced prostate cancer independent of baseline steroid use[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(4): 750-755.
  24. Ethier JL, Desautels D, Templeton A, Shah PS, Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Breast Cancer Res*, 2017, 19(1): 2.
  25. Doi H, Nakamatsu K, Anami S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival after whole-brain radiotherapy in non-small cell lung cancer[J]. *In Vivo*, 2019, 33(1): 195-201.
  26. Suzuki R, Takagi T, Hikichi T, et al. Derived neutrophil/lymphocyte ratio predicts gem-citabine therapy outcome in unresectable pancreatic cancer[J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(5): 3441-3445.
  27. Wculek SK, Malanchi I. Neutrophils support lung colonization of metastasis-initiating breast cancer cells[J]. *Nature*, 2015, 528(7582): 413-417.
  28. Prame Kumar K, Nicholls AJ, Wong C. Partners in crime: neutrophils and mono-cytes/macrophages in inflammation and disease[J]. *Cell Tissue Res*, 2018, 371(3): 551-565.
  29. Winterbourn CC, Kettle AJ, Hampton MB. Reactive oxygen species and neutrophil function[J]. *Annu Rev Biochem*, 2016, 85: 765-792.
  30. Cadet J, Wagner JR. DNA base damage by reactive oxygen species, oxidizing agents, and UV radiation[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, 5(2): a012559.
  31. Uribe-Querol E, Rosales C. Neutrophils in cancer: two sides of the same coin[J]. *J Immunol Res*, 2015, 2015: 983698.
  32. Liou GY, Storz P. Reactive oxygen species in cancer[J]. *Free Radic Res*, 2010, 44(5): 479-496.
  33. Parekh A, Das S, Parida S, et al. Multi-nucleated cells use ROS to induce breast cancer chemo-resistance in vitro and in vivo[J]. *Oncogene*, 2018, 37(33): 4546-4561.
  34. Nagaraj S, Gupta K, Pisarev V, et al. Altered recognition of antigen is a mechanism of CD8+ T cell tolerance in cancer[J]. *Nat Med*, 2007, 13(7): 828-835.
  35. Dallegri F, Ottonello L, Ballestrero A, et al. Tumor cell lysis by activated human neutrophils: analysis of neutrophil-delivered oxidative attack and role of leukocyte function-associated antigen 1[J]. *Inflammation*, 1991, 15(1): 15-30.
  36. Powell DR, Huttenlocher A. Neutrophils in the Tumor Microenvironment[J]. *Trends Immunol*, 2016, 37(1): 41-52.
  37. Tecchio C, Scapini P, Pizzolo G, et al. On the cytokines produced by human neutrophils in tumors[J]. *Semin Cancer Biol*, 2013, 23(3): 159-170.
  38. Silva MT, Correia-Neves M. Neutrophils and macrophages: the main partners of phagocyte cell systems[J]. *Front Immunol*, 2012, 3: 174.
  39. Pang Y, Gara SK, Achyut BR, et al. TGF- $\beta$  signaling in myeloid cells is required for tumor metastasis[J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(8): 936-951.
  40. Li TJ, Jiang YM, Hu YF, et al. Interleukin-17-producing neutrophils link inflammatory stimuli to disease progression by promoting angiogenesis in gastric cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(6): 1575-1585.
  41. Zhang Y, Zoltan M, Riquelme E, et al. Immune cell production of interleukin 17 induces stem cell features of pancreatic intraepithelial neoplasia cells[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(1): 210-223.
  42. de Oliveira S, Reyes-Aldasoro CC, Candel S, et al. Cxcl8 (IL-8) mediates neutrophil recruitment and behavior in the zebrafish inflammatory response[J]. *J Immunol*, 2013, 190(8): 4349-4359.
  43. Sokol CL, Luster AD. The chemokine system in innate immunity[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7(5): a016303.
  44. Coffelt SB, Kersten K, Doornebal CW, et al. IL-17-producing  $\gamma\delta$  T cells and neutrophils conspire to promote breast cancer metastasis[J]. *Nature*, 2015, 522(7556): 345-348.



45. Bodogai M, Moritoh K, Lee-Chang C, et al. Immunosuppressive and prometastatic functions of myeloid-derived suppressive cells rely upon education from tumor-associated B cells[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(17): 3456-3465.
46. Bottoni U, Trapasso F. The role of G-CSF in the treatment of advanced tumors[J]. *Cancer Biol Ther*, 2009, 8(18): 1744-1746.
47. Dörsam B, Bösl T, Reiners KS, et al. Hodgkin lymphoma-derived extracellular vesicles change the secretome of fibroblasts toward a CAF phenotype[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1358.
48. Metcalf D. The molecular control of cell division, differentiation commitment and maturation in haemopoietic cells[J]. *Nature*, 1989, 339(6219): 27-30.
49. Alves JJP, De Medeiros Fernandes T, De Araújo J, et al. Th17 response in patients with cervical cancer[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(5): 6215-6227.
50. Patil RS, Shah SU, Shrikhande SV, et al. IL17 producing  $\gamma\delta$ T cells induce angiogenesis and are associated with poor survival in gallbladder cancer patients[J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(4): 869-881.
51. Shrivastava R, Asif M, Singh V, et al. M2 polarization of macrophages by Oncostatin M in hypoxic tumor microenvironment is mediated by mTORC2 and promotes tumor growth and metastasis[J]. *Cytokine*, 2019, 118: 130-143.
52. Felix K, Gaida MM. Neutrophil-derived proteases in the microenvironment of pancreatic cancer-active players in tumor progression[J]. *Int J Biol Sci*, 2016, 12(3): 302-313.
53. Yui S, Osawa Y, Ichisugi T, et al. Neutrophil cathepsin G, but not elastase, induces aggregation of MCF-7 mammary carcinoma cells by a protease activity-dependent cell-oriented mechanism[J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 971409.
54. Morimoto-Kamata R, Yui S. Insulin-like growth factor-1 signaling is responsible for cathepsin G-induced aggregation of breast cancer MCF-7 cells[J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(8): 1574-1583.
55. Wilson TJ, Nannuru KC, Futakuchi M, et al. Cathepsin G enhances mammary tumor-induced osteolysis by generating soluble receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(14): 5803-5811.
56. Yang R, Zhong L, Yang XQ, et al. Neutrophil elastase enhances the proliferation and decreases apoptosis of leukemia cells via activation of PI3K/Akt signaling[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(5): 4175-4182.
57. Wada Y, Yoshida K, Hihara J, et al. Sivelestat, a specific neutrophil elastase inhibitor, suppresses the growth of gastric carcinoma cells by preventing the release of transforming growth factor- $\alpha$ [J]. *Cancer Sci*, 2006, 97(10): 1037-1043.
58. Kerros C, Tripathi S C, Zha D, et al. Neuropilin-1 mediates neutrophil elastase uptake and cross-presentation in breast cancer cells[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(24): 10295-10305.
59. Lerman I, Garcia-Hernandez ML, Rangel-Moreno J, et al. Infiltrating myeloid cells exert protumorigenic actions via neutrophil elastase[J]. *Mol Cancer Res*, 2017, 15(9): 1138-1152.
60. Caruso JA, Hunt KK, Keyomarsi K. The neutrophil elastase inhibitor elafin triggers *rb*-mediated growth arrest and caspase-dependent apoptosis in breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(18): 7125-7136.
61. Chakrabarti S, Zee JM, Patel KD. Regulation of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in TNF-stimulated neutrophils: novel pathways for tertiary granule release[J]. *J Leukoc Biol*, 2006, 79(1): 214-222.
62. Li H, Qiu Z, Li F, et al. The relationship between MMP-2 and MMP-9 expression levels with breast cancer incidence and prognosis[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(5): 5865-5870.
63. Yousef E M, Tahir M R, St-Pierre Y, et al. MMP-9 expression varies according to molecular subtypes of breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 609.
64. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria[J]. *Science*, 2004, 303(5663): 1532-1535.
65. Fuchs TA, Abed U, Goosmann C, et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps[J]. *J Cell Biol*, 2007, 176(2): 231-241.
66. Erpenbeck L, Schön MP. Neutrophil extracellular traps: protagonists of cancer progression?[J]. *Oncogene*, 2017, 36(18): 2483-2490.
67. Berger-Achituv S, Brinkmann V, Abed UA, et al. A proposed role for neutrophil extracellular traps in cancer immunoeediting[J]. *Front Immunol*, 2013, 4: 48.
68. Cools-Lartigue J, Spicer J, McDonald B, et al. Neutrophil extracellular traps sequester circulating tumor cells and promote metastasis[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(8): 3446-3458.
69. Najmeh S, Cools-Lartigue J, Rayes RF, et al. Neutrophil extracellular traps sequester circulating tumor cells via  $\beta$ 1-integrin mediated interactions[J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(10): 2321-2330.
70. Oklu R, Sheth RA, Wong K, et al. Neutrophil extracellular traps are increased in cancer patients but does not associate with venous thrombosis[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2017, 7(Suppl 3): S140-S149.
71. Richardson J, Hendrickse C, Gao-Smith F, et al. Neutrophil extracellular trap production in patients with colorectal cancer in vitro[J]. *Int J Inflamm*, 2017, 2017: 4915062.
72. Albregues J, Shields MA, Ng D, et al. Neutrophil extracellular traps produced during inflammation awaken dormant cancer cells in mice[J]. *Science*, 2018, 361(6409): eaao4227.
73. Park J, Wysocki RW, Amoozgar Z, et al. Cancer cells induce metastasis-supporting neutrophil extracellular DNA traps[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(361): 361ra138.
74. 刘沛, 石磊, 张海艳, 等. 纳米光敏剂介导光动力治疗皮肤肿瘤安全性与疗效研究进展[J]. *中国激光医学杂志*, 2018, 27(6):

- 404-412.
- LIU Pei, SHI Lei, ZHANG Haiyan, et al. Research progress on safety and efficacy of nano-photosensitizer-mediated photodynamic therapy for skin tumors[J]. Chinese Journal of Laser Medicine, 2018, 27(6): 404-412.
75. 贾亦斌. 肿瘤微环境对肿瘤预后及化疗耐药性的影响研究[D]. 济南: 山东大学, 2016.
- JIA Yibin. Study on the effect of tumor microenvironment on tumor prognosis and chemotherapy resistance[D]. Jinan: Shandong University, 2016.
76. Son B, Lee S, Youn H, et al. The role of tumor microenvironment in therapeutic re-sistance[J]. Oncotarget, 2017, 8(3): 3933-3945.
77. Finke J, Ko J, Rini B, et al. MDSC as a mechanism of tumor escape from sunitinib mediated anti-angiogenic therapy[J]. Int Immunopharmacol, 2011, 11(7): 856-861.
78. Schiffmann L M, Fritsch M, Gebauer F, et al. Tumour-infiltrating neutrophils counteract anti-VEGF therapy in metastatic colorectal cancer[J]. Br J Cancer, 2019, 120(1): 69-78.
79. Gershkovitz M, Fainsod-Levi T, Zelter T, et al. TRPM2 modulates neutrophil attraction to murine tumor cells by regulating CXCL2 expression[J]. Cancer Immunol Immunother, 2019, 68(1): 33-43.
80. Sun B, Qin W, Song M, et al. Neutrophil suppresses tumor cell proliferation via Fas/Fas ligand pathway mediated cell cycle arrested[J]. Int J Biol Sci, 2018, 14(14): 2103-2113.
81. Finisguerra V, Di Conza G, Di Matteo M, et al. MET is required for the recruitment of anti-tumoural neutrophils[J]. Nature, 2015, 522(7556): 349-353.
82. Gutiérrez-Fernández A, Fueyo A, Folgueras AR, et al. Matrix metalloproteinase-8 functions as a metastasis suppressor through modulation of tumor cell adhesion and invasion[J]. Cancer Res, 2008, 68(8): 2755-2763.
83. Böckelman C, Beilmann-Lehtonen I, Kaprio T, et al. Serum MMP-8 and TIMP-1 predict prognosis in colorectal cancer[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 679.
84. Ho AS, Chen CH, Cheng CC, et al. Neutrophil elastase as a diagnostic marker and therapeutic target in colorectal cancers[J]. Oncotarget, 2014, 5(2): 473-480.
85. De Soyza A, Pavord I, Elborn JS, et al. A randomised, placebo-controlled study of the CXCR2 antagonist AZD5069 in bronchiectasis[J]. Eur Respir J, 2015, 46(4): 1021-1032.
86. Wu L, Saxena S, Awaji M, et al. Tumor-associated neutrophils in cancer: going pro[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(4): E564.

本文引用：商安全, 李冬. 中性粒细胞与肿瘤的相关性[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(2): 448-457. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.031

**Cite this article as:** SHANG Anquan, LI Dong. Relationship between neutrophils and tumors[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(2): 448-457. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.031