

• 综 述 •

中性粒细胞与肿瘤：是敌是友？*

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:肿瘤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着重要的作用。中性粒细胞通常被认为对肿瘤细胞有防御反应,但最近的证据表明肿瘤调节中性粒细胞功能以支持肿瘤生长和发展,在肿瘤的进展和转移中起着积极的作用,是肿瘤微环境的重要组成部分。中性粒细胞可能被认为是多种肿瘤类型的新靶点之一。本文对中性粒细胞在肿瘤微环境中的抗癌活性与促癌活性的最新进展,以及以中性粒细胞为靶点的潜在治疗策略的发展前景作以下综述。

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
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.01.025 **中图法分类号:**R730.2
文章编号:1673-4130(2020)01-0104-07 **文献标识码:**A

Neutrophils and Tumor: Foes or Friends?*

SHANG Anquan, LI Dong[△]
(Department of Clinical Laboratory, Tongji Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200065, China)

Abstract: Tumor progression is not only related to tumor cells themselves, but also to other relevant participants, including immune cells recruited by tumor cells, pro-inflammatory factors released by immune cells and extracellular matrix. These molecules constitute the microenvironment of tumor and play an important role in the occurrence and development of tumor. Neutrophils are generally considered to have a defensive response to tumor cells, but recent evidence shows that tumor regulation of neutrophil function can support tumor growth and development and play an active role in tumor progression and metastasis. It is an important part of tumor microenvironment. Neutrophils may be considered as one of the new targets for many types of cancer. This article reviews the latest progress in the anticancer and tumor-promoting activity of neutrophils in tumor microenvironment, as well as the development prospect of potential therapeutic strategies targeting neutrophils.

Key words: neutrophils; neutrophil polarization; neutrophil extracellular traps; tumor

肿瘤微环境是一个动态的网络,除了包含癌细胞还包括免疫系统的细胞,如中性粒细胞、巨噬细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞(NK)、T 细胞和 B 细胞等^[1]。肿瘤微环境对患者的治疗反应和总体预后有着显著影响。中性粒细胞在多种肿瘤类型的免疫浸润中占相当大的比例,包括肺癌、乳腺癌和胃癌、黑色素瘤、肾细胞瘤和其他肿瘤。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着重要的调节作用^[2]。然而,中性粒细胞在肿瘤中的作用一直是一个有争议的问题。各种研究的结果表明肿瘤相关的中性粒细胞(TANs)具有多种抗肿瘤特性,包括对肿瘤细胞的直接细胞毒性和转移瘤的抑制。相

反,许多其他研究的发现表明,TANs 能够通过促进血管生成开关、刺激肿瘤细胞运动、迁移和侵袭,以及作为“免疫抑制开关”的一部分调节其他免疫细胞来支持肿瘤的进展。

中性粒细胞起源于髓系细胞,是构成白细胞的重要组成部分,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反应的标志,是多形核细胞^[3]。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^[4]。尽管传统上考虑中性粒细胞具有抗菌功能,但越来越明显的是肿瘤相关性中性粒细胞(TAN)在肿瘤生物学中起着重要的作用。在许多肿瘤模型中,嗜中性粒细胞构成了炎

* 基金项目:国家自然科学基金(81873975,81802084);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]。

[△] 通信作者, E-mail: lidong@tongji.edu.cn。
本文引用格式:商安全,李冬. 中性粒细胞与肿瘤:是敌是友? [J]. 国际检验医学杂志,2020,41(1):104-110.

性细胞浸润的重要部分。像所有其他白细胞一样,它们在特定趋化因子、细胞因子和细胞黏附分子的影响下进入组织。肿瘤微环境已被证明负责其在肿瘤中的募集。本文发现,TAN 是嗜中性粒细胞的独特种群,其转录组谱与幼稚嗜中性粒细胞和髓样来源的抑制细胞的粒细胞级分明显不同。最近的研究证明了中性粒细胞的表型异质性和功能多样性^[3]。研究发现,中性粒细胞在包括肿瘤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^[5]。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^[6]。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,如干扰素 γ (IFN- γ),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双重活性^[7]。目前,越来越多的证据表明中性粒细胞在肿瘤微环境中起着至关重要的作用。然而,这些作用在不同肿瘤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,中性粒细胞促进肿瘤进展的详细机制仍不清楚。

研究已经证明了肿瘤介导的信号,如转化生长因子- β (TGF- β)诱导形成能够支持肿瘤生长并抑制抗肿瘤免疫应答的促肿瘤(N2)表型的形成。但是,也有研究表明 TAN 也可以具有抗肿瘤(N1)表型。本文综述了肿瘤微环境中性粒细胞的募集、功能和调节等方面的研究进展。还将讨论在肿瘤患者中使用中性粒细胞作为预后标志物、治疗靶点和潜在生物标志物的临床价值。

1 中性粒细胞与肿瘤微环境

中性粒细胞是最普遍的先天免疫细胞类型,是第一个到达炎症部位的细胞。中性粒细胞在伤口处的动态行为已在斑马鱼等生物模型中得到证实,在斑马鱼中可以看到中性粒细胞的动态行为。在这些模型中,中性粒细胞通常是最先到达伤口和癌变部位的早期细胞。例如,在斑马鱼肿瘤模型中,早期肿瘤的发生可以被成像,斑马鱼皮肤黑素细胞或表皮细胞中癌基因 RasG12V 的表达可诱导中性粒细胞的早期聚集^[8],从而推动细胞增殖和上皮向间质的转变^[9]。早期的炎症病变组织将中性粒细胞招募到伤口和转化的细胞中,它们具有共同的机制,包括损伤相关分子模式(DAMPs)和特异度趋化因子的参与^[10]。在伤口和肿瘤中产生的第一个趋化因子之一是白细胞介素-8(IL-8)。斑马鱼模型显示,IL-8 通过 CXCR1/CXCR2 受体招募中性粒细胞,对组织损伤和肿瘤都有作用^[11-12]。此外,在一些乳腺癌模型中,抑制 CXCR2 可减少肿瘤中性粒细胞的招募,并提高化疗的疗效^[13]。这些结果表明,中性粒细胞对肿瘤的招募可通过介导伤口愈合的途径靶向治疗,对患者的预后有益的影响。事实上,中性粒细胞通过花生四烯 5-脂氧合酶基

因(Alox5)^[14]和中性粒细胞生成转铁蛋白^[15]参与了转移。然而,一些中性粒细胞在肿瘤中可能具有抗肿瘤作用,在保留抗肿瘤中性粒细胞功能的同时,特异度靶向肿瘤前中性粒细胞的能力是未来的挑战。

中性粒细胞向肿瘤部位的迁移时,还需要 CXCR2 及其配体 CXCL1-3 和 CXCL5-8 之间的相互作用^[13-14]。在肿瘤中,CXCR2 轴是向肿瘤部位募集中性粒细胞的主要参与者。肿瘤内的多种细胞类型产生 CXCR2 趋化因子,包括肿瘤细胞、免疫细胞和与肿瘤组织相关的成纤维细胞^[13,15-18]。一旦需要中性粒细胞迁移,这些参与者就会释放 CXCR2 趋化因子进入循环系统。然后,中性粒细胞将通过正趋化梯度,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^[19]。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^[20]。此外,CXCR2 配体的抑制也导致中性粒细胞迁移显著减少^[16]。

2 中性粒细胞的极化状态:N1-N2 极化

中性粒细胞是对进入炎症部位或炎症的趋化刺激信号作出反应的寿命短暂的细胞,且对不同刺激有着不同的反应^[21]。根据肿瘤微环境中肿瘤相关巨噬细胞的分类(M1 抗肿瘤巨噬细胞,M2 促肿瘤巨噬细胞),中性粒细胞被分为两种极化状态,即抗肿瘤中性粒细胞和促肿瘤中性粒细胞^[3,7]。2009 年,FRIDLENDER 等^[7]首次提出了抗肿瘤中性粒细胞和促肿瘤中性粒细胞的界限,分别称为 N1 和 N2。研究发现,在 G-CSF 或 TGF- β 等调节因子作用下,中性粒细胞转化为 N2 表型^[3,7]。TGF- β 是肿瘤细胞过度表达的免疫抑制性细胞因子,它使中性粒细胞极化成一种促肿瘤发生表型,中性粒细胞的耗竭导致小鼠模型中肿瘤生长的少量减少^[7,20]。然而,使用 TGF- β 受体抑制剂 SM16 阻断 TGF- β ,导致具有抗肿瘤表型的中性粒细胞聚集。在这种情况下,中性粒细胞耗竭导致肿瘤生长增加。除了 TGF- β 阻断后的增加,N1 中性粒细胞极化被认为是由 1 型干扰素(IFN)诱导的^[20]。因此,从 N1 到 N2 的表型转换可能提示 TGF- β 和 1 型 IFN 细胞因子之间的拮抗信号通路。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记物来指示肿瘤中的 N1 型、N2 型中性粒细胞和肿瘤相关中性粒细胞,表明这些亚群可能代表具有不同激活状态的中性粒细胞^[7,20]。总之,这些结果表明中性粒细胞极化可能是由肿瘤微环境驱动的。最近研究表明,与晚期肿瘤的中性粒细胞相比,早期肿瘤小鼠的中性粒细胞具有更高的自发迁移水平,这表明肿瘤微环境介导了表型转换。此外,中性粒细胞本身可以通过其他细胞类型直接或间接地影响肿瘤微环境。

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^[3]。研究发现,外周血中中性粒细胞的数量增加与肿瘤患者的总体生存率下降相关^[22]。此外,中性粒细胞/淋巴细胞比率(NLR)越高,提示这些患者的预后越差^[23-26]。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^[27]。这些研究表明,在多种肿瘤类型中,中性粒细胞通过以下多种机制,具有促肿瘤功能。

3.2 ROS 的产生 中性粒细胞在不同环境下既能杀死肿瘤细胞又能促进肿瘤生长^[28-30]。最有名的嗜中性粒细胞定向杀伤肿瘤细胞的例子是活性氧 ROS 的产生,但 ROS 在肿瘤微环境中的作用和作用尚不清楚。最近,ROS 介导的细胞杀伤作用被证明依赖于肿瘤细胞 TRPM2 的表达,TRPM2 是一种依赖于过氧

化氢的 Ca²⁺ 通道,激活后会导致钙离子致命地流入细胞,TANS 还可以通过过氧化氢生成抑制肺转移种子^[31-33]。中性粒细胞释放 ROS 可被认为是肿瘤患者潜在的治疗靶点。

3.3 肿瘤相关中性粒细胞分泌的细胞因子和趋化因子 除了 ROS 外,肿瘤微环境中的促炎性中性粒细胞分泌趋化因子,如 CCL2(单核细胞趋化蛋白-1, MCP1)和 CCL17,它们分别招募单核细胞和 T 调节细胞^[34-37]。已知 T 调节细胞抑制其他炎性 T 细胞群,导致肿瘤生长增加^[38-40]。单核细胞募集在肿瘤进展中的作用尚不清楚,因为单核细胞募集可诱导或抑制肿瘤生长,这取决于它们在肿瘤微环境中的极化状态^[41-42]。

表 1 中性粒细胞在人类肿瘤中产生细胞因子和趋化因子

肿瘤类型	细胞因子/趋化因子	影响
头颈癌	CCL4、CXCL8	促肿瘤趋化因子
口腔癌	VEGF、IL-18	促进新生血管形成和转移性肿瘤
胃癌	IL-17	募集中性粒细胞至肿瘤边缘
胰腺癌	TGF-β	促纤维增生反应
肝细胞癌	CCL2、CCL3	免疫抑制
肺腺癌	BV8(Prok2)	促进中性粒细胞趋化性
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
甲状腺癌	CXCL8、VEGF-A 和 TNF-α	促炎和血管生成介质
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

肿瘤类型	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
结肠炎相关肿瘤	IL-1β、IL-10	诱导肿瘤形成、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、Prok2	促进转移前器官中的肿瘤细胞存活、细胞增殖

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。例如,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^[17,24]。肿瘤相关中性粒细胞分泌细胞因子和生长因子也可促进肿瘤细胞外渗和转移^[43-44]。IL-8 的分泌导致更多的中性粒细胞进入肿瘤部位,导致 PMN 在肿瘤内被限制和固定。局限性中性粒细胞分泌 IL-8 可促进肿瘤细胞外渗,这是由于与中性粒细胞的细胞内黏附分子 ICAM-1 相互作用增强所致,由中性粒细胞分泌,并具有多种促炎和血管生成作用,包括诱导中性粒细胞黏附和趋化,增加内皮细胞趋化因子的产生^[45],和刺激 VEGF 的产生^[46]。由肝星状细胞 HSCs 在肝细胞癌中产生,已被证明能促进原发性中性粒细胞的募集。然而,这些中性粒细胞的耗竭导致表达 TGF-β 的

HSCs 的减少,表明 TGF-β 可能存在于一个反馈环^[47]。促炎性中性粒细胞也可以通过在肿瘤微环境中协调其他免疫细胞的募集和功能来抑制肿瘤生长。尤其是,中性粒细胞能够向 T 细胞呈递抗原,以刺激适应性免疫反应和 IFN-γ 的产生^[48-50]。

最后,中性粒细胞分泌炎性分子也可以减轻肿瘤负担^[51-52]。2009 年,FRIDLENDER 等^[7]发现在小鼠 N1 细胞中肿瘤坏死因子 α(TNF-α)的表达增加。这种表达通过促进中性粒细胞释放超氧化物释放而促进肿瘤细胞死亡^[53-54]。此外,TNF-α,虽然不是单独的,但能够上调多种肿瘤类型中中性粒细胞的 Met 表达和促进抗肿瘤活性^[32]。然而,这种细胞因子在肿瘤微环境中的作用尚不清楚,因为 TNF-α 也被发现能刺激黑色素瘤的外渗和转移^[55]。对小鼠 N1-RNA 表达谱的随访分析表明,TAN-s 在肿瘤发展过程中不改变 TNF-α 的表达。因此,这种细胞因子在不同中性粒细胞极化状态中的作用需要进一步研究^[56]。

3.4 中性粒细胞释放酶 中性粒细胞可以在促进肿

瘤生长的肿瘤中发挥免疫抑制作用,主要是通过抑制其他免疫细胞向肿瘤微环境的募集。尤其是,中性粒细胞可以释放氧自由基(ROS)^[33],以及精氨酸酶 1 等抑制 T 细胞对肿瘤微环境反应的酶。截止目前,来自中性粒细胞研究最多的肿瘤蛋白酶包括甘氨酸(CG)、NE 和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)。CG 是一种丝氨酸蛋白酶,存在于中性粒细胞初级颗粒中,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^[55,57-58]。NE 也称为丝氨酸蛋白酶。中性粒细胞主要为 NE。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^[56,59]。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^[60]。NE 和 CG 均通过降解 TSP1 促进肺转移^[61]。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^[62]。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,基质金属蛋白酶(MMPs)的表达增加与肿瘤细胞的转移活性密切相关,提示 MMPs 可作为乳腺癌患者的一种潜在的生物标记物^[63]。

3.5 中性粒细胞胞外陷阱 NETs 中性粒细胞的正常功能是通过 3 种方式杀死有害微生物(1)吞噬作用,即吞噬和消化细菌或真菌的过程;(2)细胞毒性酶的脱颗粒进入细胞外空间;(3)中性粒细胞的细胞外陷阱(NETs),是带有相关细胞毒性酶的 DNA 网格,这些酶被释放到细胞外空间中,从而捕获微生物。2004 年,BRINKMANN 等^[64]发现了一种新的、出乎意料的中性粒细胞抗微生物活性:当遇到细菌时,中性粒细胞释放出一种网状结构,能够诱捕和清除微生物。这些网状陷阱包含一个由 DNA/组蛋白组成的骨架,并夹杂着通常位于中性粒细胞颗粒内的抗菌肽。这些结构被称为中性粒细胞胞外陷阱 NETs。

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^[65]。NETs 在肿瘤进展过程中也起着促进肿瘤生长的作用^[66-67]。有证据表明,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- κ 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^[68]。进一步的研究表明,中性粒细胞对癌细胞的捕获是通过 β 1-整合素在癌细胞和 NETs 上的表达实现的^[69]。

4 中性粒细胞的临床意义

NETs 的发现是中性粒细胞生物学的方向,其在肿瘤进展中的作用具有重大意义^[70]。目前 NETs 对肿瘤影响的研究结果仍存在争议,NETs 可能直接杀伤或刺激免疫系统反应抑制肿瘤细胞,相反亦可能

促进肿瘤细胞的转移和免疫逃逸^[71-74]。近期研究发现,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^[75-78]。肿瘤相关中性粒细胞对于肿瘤患者的生存最不利的细胞群,对患者预后具有重要的意义^[22,79-81]。肿瘤患者中的中性粒细胞或 NLR 高浸润性与多种肿瘤的不良预后相关^[22-24,82]。研究证明,中性粒细胞可被认为是一个潜在的肿瘤患者预后的标志物^[83]。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 也作为多种肿瘤的预后和诊断标志物^[84-86]。

5 结 论

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。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肿瘤患者的临床应用。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,以便为肿瘤患者找到一种新的治疗方法。

参考文献

- [1] WEBER C E, KUO P C. The tumor microenvironment [J]. Surg Oncol, 2012, 21(3): 172-177.
- [2] 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.
- [3] COFFELT S B, WELLENSTEIN M D, DE VISSER K E. Neutrophils in cancer: neutral no more[J]. Nat Rev Cancer, 2016, 16(7): 431-446.
- [4] KRUGER P, SAFFARZADEH M, WEBER A N, et al. Neutrophils: between host defence, immune modulation, and tissue injury[J]. PLoS Pathog, 2015, 11(3): e1004651.
- [5] SHAUL M E, FRIDLENDER Z G. Neutrophils as active regulators of the immune system in the tumor microenvironment[J]. J Leukoc Biol, 2017, 102(2): 343-349.
- [6] PILLAY J, DEN BRABER I, VRISEKOP N, et al. In vivo labeling with ²H₂O reveals a human neutrophil lifespan of 5.4 days[J]. Blood, 2010, 116(4): 625-627.
- [7] FRIDLENDER Z G, SUN J, KIM S, et al. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF- β : "N1" versus "N2" TAN[J]. Cancer Cell, 2009, 16(3): 183-194.
- [8] FENG Y, RENSHAW S, MARTIN P. Live imaging of tumor initiation in zebrafish larvae reveals a trophic role for leukocyte-derived PGE(2) [J]. Curr Biol, 2012, 22(13): 1253-1259.
- [9] FREISINGER C M, HUTTENLOCHER A. Live imaging

- and gene expression analysis in zebrafish identifies a link between neutrophils and epithelial to mesenchymal transition[J]. *PLoS one*, 2014, 9(11): e112183.
- [10] YANG R, CAI Z, ZHANG Y, et al. CD80 in immune suppression by mouse ovarian carcinoma-associated Gr-1 + CD11b + myeloid cells[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(13): 6807-6815.
 - [11] POWELL D, LOU M, BARROS BECKER F, et al. Cxcr1 mediates recruitment of neutrophils and supports proliferation of tumor-initiating astrocytes in vivo[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 13285.
 - [12] POWELL D, TAUZIN S, HIND LE, et al. Chemokine signaling and the regulation of bidirectional leukocyte migration in interstitial tissues[J]. *Cell Rep*, 2017, 19(8): 1572-1585.
 - [13] SHARMA B, NAWANDAR D M, NANNURU K C, 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 J A, KEANE M P, BURDICK M D, 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 S M, 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 A J, 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): e566-575.
 - [18] CHOW M T, LUSTER A D. Chemokines in cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(12): 1125-1131.
 - [19] AKBAY E A, 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 S V, PICKUP M W, GORSKA A E, et al. TGF- β receptor II loss promotes mammary carcinoma progression by Th17 dependent mechanisms[J]. *Cancer Discov*, 2011, 1(5): 430-441.
 - [21] SCAPINI P, LAPINET-VERA J A, GASPERINI S, et al. The neutrophil as a cellular source of chemokines[J]. *Immunol Rev*, 2000, 177: 195-203.
 - [22] GENTLES A J, NEWMAN A M, LIU C L, 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 A J, 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 J L, DESAUTELS D, TEMPLETON A, et al. 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 gemcitabine therapy outcome in unresectable pancreatic cancer [J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(5): 3441-3445.
 - [27] WCULEK S K, MALANCHI I. Neutrophils support lung colonization of metastasis-initiating breast cancer cells [J]. *Nature*, 2015, 528(7582): 413-417.
 - [28] PRAME KUMAR K, NICHOLLS A J, WONG C. Partners in crime: neutrophils and monocytes/macrophages in inflammation and disease[J]. *Cell Tissue Res*, 2018, 371(3): 551-565.
 - [29] WINTERBOURN C C, KETTLE A J, HAMPTON M B. Reactive oxygen species and neutrophil function[J]. *Annu Rev Biochem*, 2016, 85: 765-792.
 - [30] CADET J, WAGNER J R. DNA base damage by reactive oxygen species, oxidizing agents, and UV radiation[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, 5(2): a012559.
 - [31] GRANOT Z, HENKE E, COMEN EA, et al. Tumor entrained neutrophils inhibit seeding in the premetastatic lung[J]. *Cancer cell*, 2011, 20(3): 300-314.
 - [32] 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.
 - [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 D R, 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 cy-

- tokines produced by human neutrophils in tumors[J]. *Semin Cancer Biol*, 2013, 23(3):159-170.
- [38] SILVA M T, CORREIA-NEVES M. Neutrophils and macrophages: the main partners of phagocyte cell systems[J]. *Front Immunol*, 2012, 3:174.
- [39] PANG Y, GARA S K, ACHYUT B R, et al. TGF- β signaling in myeloid cells is required for tumor metastasis [J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(8):936-951.
- [40] LI T J, JIANG Y M, HU Y F, 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] FRIDLENDER Z G, KAPOOR V, BUCHLIS G, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 blockade inhibits lung cancer tumor growth by altering macrophage phenotype and activating CD8 + cells [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011, 44(2):230-237.
- [42] LAWRENCE T, NATOLI G. Transcriptional regulation of macrophage polarization: enabling diversity with identity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(11):750-761.
- [43] SOKOL C L, LUSTER A D. The chemokine system in innate immunity [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7(5):a016303
- [44] COFFELT S B, KERSTEN K, DOORNEBAL C W, 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] KERFOOT S M, RAHARJO E, HO M, et al. Exclusive neutrophil recruitment with oncostatin M in a human system [J]. *Am J Pathol*, 2001, 159(4):1531-1539.
- [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] YANG Q, YAN C, GONG Z. Interaction of hepatic stellate cells with neutrophils and macrophages in the liver following oncogenic kras activation in transgenic zebrafish [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):8495.
- [48] BEAUVILLAIN C, DELNESTE Y, SCOTET M, et al. Neutrophils efficiently cross-prime naive T cells in vivo [J]. *Blood*, 2007, 110(8):2965-2973.
- [49] ALVES J, DE MEDEIROS FERNANDES T, DE ARAUJO J, et al. Th17 response in patients with cervical cancer [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(5):6215-6227.
- [50] PATIL R S, SHAH S U, SHRIKHANDE S V, 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 M M. 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] COMEN E, WOJNAROWICZ P, SESHAN V E, et al. TNF is a key cytokine mediating neutrophil cytotoxic activity in breast cancer patients [J]. *NPJ Breast Cancer*, 2016, 2:16009.
- [54] BERKOW R L, WANG D, LARRICK J W, et al. Enhancement of neutrophil superoxide production by preincubation with recombinant human tumor necrosis factor [J]. *J Immunol*, 1987, 139(11):3783-3791.
- [55] BALD T, QUAST T, LANDSBERG J, et al. Ultraviolet-radiation-induced inflammation promotes angiogenesis and metastasis in melanoma [J]. *Nature*, 2014, 507(7490):109-113.
- [56] MISHALIAN I, BAYUH R, LEVY L, et al. Tumor-associated neutrophils (TAN) develop pro-tumorigenic properties during tumor progression [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2013, 62(11):1745-1756.
- [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- α [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 M L, RANGEL-MORENO J, et al. Infiltrating Myeloid Cells Exert Pro-tumorigenic Actions via Neutrophil Elastase [J]. *Mol Cancer Res*, 2017, 15(9):1138-1152.
- [60] CARUSO J A, HUNT K K, 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 J M, PATEL K D. 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 T A, 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 M P. Neutrophil extracellular traps: protagonists of cancer progression? [J]. *Oncol*

gene, 2017, 36(18):2483-2490.

[67] BERGER-ACHITUV S, BRINKMANN V, ABED U A, et al. A proposed role for neutrophil extracellular traps in cancer immunoediting[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, 1:67484.

[69] NAJMEH S, COOLS-LARTIGUE J, RAYES R F, et al. Neutrophil extracellular traps sequester circulating tumor cells via β 1-integrin mediated interactions[J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(10):2321-2330.

[70] OKLU R, SHETH R A, 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):S140-149.

[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] ALBRENGUES J, SHIELDS M A, NG D, et al. Neutrophil extracellular traps produced during inflammation awaken dormant cancer cells in mice[J]. *Science*, 2018, 361(6409):4227.

[73] PARK J, WYSOCKI R W, AMOOZGAR Z, et al. Cancer cells induce metastasis-supporting neutrophil extracellular DNA traps[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(361):36.

[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(06):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]. 山东: 山东大学, 2016.

[76] SON B, LEE S, YOUN H, et al. The role of tumor micro-environment in therapeutic resistance[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 A R, 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 A S, CHEN C H, CHENG C C, 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 J S, 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):564.

(收稿日期:2019-06-08 修回日期:2019-09-15)

(上接第 94 页)

查妇女中高危型 HPV 感染状况及在宫颈癌前病变中的分布[J]. *中华预防医学杂志*, 2018, 52(5):493-497.

[10] 何川, 蔡昱, 翟建军, 等. 叶酸受体介导宫颈特殊染色法在诊断宫颈病变中的应用价值[J]. *广西医学*, 2016, 38(8):1115-1118.

[11] LI R, WANG C, HU Y, et al. Electrochemiluminescence biosensor for folate receptor based on terminal protection of small-molecule-linked DNA[J]. *Biosens Bioelectron*, 2014, 58:226-231.

[12] 曾正莲, 韩利蓉, 曹伟伟, 等. 叶酸受体蛋白 1 对卵巢癌患者的临床应用价值[J]. *微循环学杂志*, 2016, 26(4):33-37.

[13] 臧艳姿, 万保罗, 李靖, 等. 叶酸受体 1 在鼻咽癌紫杉醇耐药细胞系中表达及意义[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2018, 32(4):319-322.

[14] 王皓洁, 王君, 宋菁华, 等. 宫颈特殊染色法在宫颈病变筛查中价值的研究[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(4):835-837.

[15] 苏敏君, 袁爱萍, 余春英, 等. FRD 特殊染色技术在宫颈病变检查中的意义[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(7):1538-1540.

(收稿日期:2019-05-18 修回日期:2019-08-29)