

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2024.05.011

· 综述 ·

中性粒细胞在肿瘤发生发展及免疫治疗中的作用

The role of neutrophils in tumor development and immunotherapy

王浩泽 综述; 顾炎 审阅 (海军军医大学 基础医学院 免疫学教研室暨免疫与炎症全国重点实验室, 上海 200433)

[摘要] 中性粒细胞作为机体的重要免疫细胞,在感染、自身免疫性疾病等多种炎症反应中发挥重要作用。然而,中性粒细胞在肿瘤的发生发展过程中也扮演重要角色。一方面,中性粒细胞能够通过杀伤肿瘤细胞发挥抗肿瘤作用;另一方面,中性粒细胞也可以通过分泌多种细胞因子或与其他类型细胞相互作用来促进肿瘤细胞发生免疫逃逸。由于中性粒细胞能够通过多种机制来促进肿瘤的发生发展,因此靶向中性粒细胞的免疫治疗也成为了肿瘤免疫治疗的一个新的思路。本文通过介绍中性粒细胞在肿瘤演进过程中发挥的抗肿瘤效应,促进肿瘤免疫逃逸以及中性粒细胞相关的免疫治疗等方面来阐述中性粒细胞在肿瘤发生发展以及免疫治疗中的重要性。

[关键词] 中性粒细胞;肿瘤细胞;免疫逃逸;免疫治疗;肿瘤免疫

[中图分类号] R730.3; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)05-0507-07

恶性肿瘤已成为危害人类健康的重大疾病,其发生发展与肿瘤细胞本身的恶性演变及其对微环境的不断重塑密切相关。其中,免疫系统功能的转化以及在肿瘤微环境(TME)中的双重功能受到极大关注。随着对肿瘤免疫学机制理论研究的深入,尤其是以PD-1、CTLA-4抗体为代表的免疫检查点抑制剂(ICI)疗法以及以CAR-T细胞为代表免疫细胞疗法在临床研究以及治疗中取得重大进步,使肿瘤的免疫治疗成为一种前景广阔的生物治疗方法。中性粒细胞作为机体中的经典的固有免疫细胞,能够通过吞噬、脱颗粒及中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular trap, NET)等方式杀伤病原体,从而在抗感染的免疫应答中发挥重要作用^[1]。但是由于中性粒细胞的“短寿命”的特性,过去对中性粒细胞在肿瘤等疾病中研究较少。近年来,随着技术进步,研究^[2-4]发现中性粒细胞在肿瘤发生发展以及转移中发挥着多重作用:一方面,中性粒细胞可以通过多种机制杀伤肿瘤细胞;另一方面,肿瘤细胞也可以通过分泌细胞因子或与TME中的其他细胞相互作用,促进肿瘤发生免疫逃逸。而通过重塑TME中的中性粒细胞功能或者降低中性粒细胞数量则能改善TME,从而抑制肿瘤的发生发展。

1 中性粒细胞的抗肿瘤作用及其机制

中性粒细胞的抗肿瘤免疫应答效应主要分为直接作用和间接作用两个方面。首先,中性粒细胞可以通过与肿瘤细胞直接相互作用杀伤肿瘤细胞。例如,中性粒细胞可以产生细胞毒性作用直接杀伤肿瘤细胞,从而发挥抗肿瘤免疫效应。其主要方式是

分泌活性氧(ROS)来发挥抗肿瘤作用,而ROS杀伤肿瘤细胞主要是依赖于瞬时受体电位M2型(transient receptor potential melastatin subfamily member 2, TRPM2)离子通道(一种钙离子通道蛋白)实现的,因此这种机制仅对TRPM2高表达的肿瘤细胞具有明显的杀伤效应^[5]。在小鼠动物模型中也发现,联合注射肿瘤坏死因子TNF- α 、CD40激动剂以及肿瘤结合抗体,会促进小鼠的中性粒细胞迁移并浸润,最终在肿瘤组织中产生ROS,导致肿瘤组织氧化损伤,抑制肿瘤细胞的增殖^[6]。除此之外,最近有研究者^[7]设计了一种微粒体药物,将其进行胸导管灌注,结果发现,患者体内的中性粒细胞能够在巨噬细胞的趋化因子下大量募集;通过荷瘤小鼠实验进一步发现,募集的中性粒细胞能够通过释放ROS消灭肿瘤细胞、修复内皮,从而改善荷瘤小鼠的恶性肿瘤性胸腔积液。除此之外,中性粒细胞也可以通过ADCC作用来杀伤肿瘤细胞,最近研究^[8]发现,其可能机制为通过“胞啃”的方式杀伤抗体偶联的肿瘤细胞,中性粒细胞主要通过干扰信号调节蛋白- α (signal regulatory protein- α , SIRP- α)与CD47相互作用的吞噬抑制信号通路来增强胞啃作用,最终发挥ADCC效应。

其次,中性粒细胞也可以通过与其他免疫细胞的相互作用间接杀伤肿瘤细胞。例如,在化学致癌剂3-甲基胆蒽诱导的皮肤肉瘤癌变的动物模型中,中

[基金项目] 国家自然科学基金(No. 32170918)

[作者简介] 王浩泽(1998—),男,硕士生,主要从事肿瘤免疫及肿瘤微环境的基础研究。E-mail:wanghaoze20212021@163.com

[通信作者] 顾炎, E-mail:guyan@immunol.org

性粒细胞能够驱动巨噬细胞产生IL-12从而活化非经典 $\alpha\beta$ T细胞的IFN- γ 信号通路,最终发挥抗肿瘤免疫效应。在HPV形成的肿瘤模型中,脂质内分泌物消退素D1能够刺激中性粒细胞分泌单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)从而促进抗肿瘤单核细胞募集至肿瘤组织中,发挥抗肿瘤效应^[9]。然而,肿瘤相关中性粒细胞(TAN)与肿瘤相关巨噬细胞(TAM)之间也可能存在相互作用,共同营造肿瘤免疫抑制微环境,促进肿瘤的发生发展。因此,不同极化状态的免疫细胞之间相互作用也可能产生不同的免疫效应^[10]。在人体中,中性粒细胞能够产生具有催化活性的中性粒细胞弹性蛋白酶(ELANE),ELANE又能够促进CD8⁺T细胞介导的远隔效应,从而间接地抑制肿瘤向远端器官转移^[11]。

2 中性粒细胞促进肿瘤免疫逃逸及TME形成

中性粒细胞除了能够发挥抗肿瘤免疫应答,也可能促进肿瘤发生免疫逃逸以及肿瘤免疫抑制微环境的形成。对此,研究人员将中性粒细胞进行了分类。有研究将中性粒细胞以及单核细胞中具有免疫抑制效应的细胞亚群统称为MDSC。MDSC首次被定义是在2007年,研究者在肿瘤患者体内发现了一群具有免疫抑制功能的髓系细胞群体,并且将其分为分多形核-髓源性抑制细胞(PMN-MDSC)以及单核-髓源性抑制细胞(M-MDSC)。这两种细胞均具有未成熟以及免疫抑制的特性^[12-13]。在TME中,大多数M-MDSC分化成其他细胞类型,而PMN-MDSC则由于发生转录组学改变而增强了它们的肿瘤免疫抑制效应。

2.1 PMN-MDSC的转录组学特征

由于PMN-MDSC与经典中性粒细胞的膜表面抗原标志物十分相似,因此很难在同一只小鼠体内进行区分,所以在PMN-MDSC以及中性粒细胞的转录组学差异研究中,主要利用中性粒细胞相关的膜表面抗原标志物对野生型小鼠以及荷瘤小鼠体内的细胞进行分离并进行转录组学测序比较来实现。也有研究通过分析荷瘤小鼠的瘤内中性粒细胞以及外周血中的中性粒细胞基因组差异性,从而鉴定PMN-MDSC的相关功能,例如,对小鼠荷瘤动物模型中肿瘤浸润的中性粒细胞以及外周循环中性粒细胞进行单细胞转录组学测序分析发现,乌头酸脱羧酶(aconitate decarboxylase 1, Acod1)在小鼠的肿瘤浸润中性粒细胞中是显著上调的,而Acod1又能够产生衣康酸,从而介导核转录因子红系2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)依赖的抗铁死亡,最终促进肿瘤转移^[14]。而在结直肠癌研

究^[15]中发现,相比单核抗原提呈细胞以及早期MDSC,PMN-MDSC转录组学分析结果显示PMN-MDSC的乙酰化相关基因表达上调,说明表观遗传修饰在PMN-MDSC发挥促癌作用的调控中可能扮演重要角色。这也为肿瘤免疫治疗相关机制的研究提供了新的思路以及方向。最近有研究^[16]发现,定植于缺氧、以有氧糖酵解为主要代谢方式的肿瘤组织中的中性粒细胞,会经历不可逆的表观遗传组学、转录组学和蛋白组学的改变,从而极化为终末分化的dcTRAIL-R1⁺中性粒细胞,最终促进肿瘤血管的增生,发挥促肿瘤的效应。总的来说,相对于健康人体内中性粒细胞,肿瘤患者体内分离的PMN-MDSC的转录组学在免疫调节,表观遗传调控以及调控血管生成方面存在差异性。但是,PMN-MDSC的基因组学以及转录组学改变与PMN-MDSC的具体功能机制或生物学行为改变之间的联系仍需要进一步的探索与研究。

2.2 中性粒细胞可以分泌多种蛋白酶以及细胞因子促进TME的形成

近年来,中性粒细胞发挥抑制效应从而促进肿瘤细胞发生免疫逃逸及促进TME形成的相关机制研究也越来越多。一方面,中性粒细胞本身可以通过释放颗粒蛋白酶、细胞因子及形成NET来发挥促癌效应;另一方面,中性粒细胞也可以与肿瘤细胞以及特定器官组织细胞相互作用促进肿瘤细胞转移并定植。

首先,在抗感染免疫中,中性粒细胞可以释放多种颗粒蛋白酶、细胞因子来促进炎症反应,抵抗病原微生物感染。然而,在肿瘤中,中性粒细胞可以释放MMP来促进肿瘤细胞胞外基质重塑从而促进肿瘤血管新生以及肿瘤细胞侵袭;也可以释放中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)介导肿瘤细胞PI3K信号通路以及血小板衍生生长因子(PDGF)受体激活促进细胞增殖^[17-18]。在荷载胰腺癌肿瘤的免疫缺陷小鼠中,小鼠体内的中性粒细胞、NE、粒细胞表达水平显著升高;进一步研究发现,中性粒细胞能够进一步促进荷瘤小鼠体内凝血酶水平升高,从而导致致密纤维蛋白产生,最终形成静脉血栓栓塞^[19]。类似地,中性粒细胞在感染时也能够通过NET发挥抗感染免疫。但是在TME中,肿瘤细胞能够诱导中性粒细胞形成NET从而刺激肿瘤细胞侵袭以及转移^[20]。然而NET在肿瘤中限制、固定肿瘤细胞的方式不同于抗感染免疫,例如,在结直肠癌以及乳腺癌的肝转移患者中,NET中的DNA能够作为一种趋化因子,作用于肿瘤细胞CDC25受体,激活肿瘤细胞整合素连接酶信号通路,使肿瘤细胞的转移性、黏附性增强,向远端器官转

移,促进肿瘤转移微环境的形成^[21]。在动物模型中,NET促进卵巢癌肿瘤细胞向大网膜定植,也促进循环的结直肠癌细胞向肝肺转移^[22-24]。再如,肿瘤细胞能够通过分泌组织蛋白酶C,与中性粒细胞膜受体相互作用,激活中性粒细胞的IL-1 β 信号通路,促进NET产生,从而降解血小板反应蛋白-1,最终促进乳腺癌细胞的肺转移^[25]。科研人员^[26]利用自发性胰腺导管腺癌小鼠模型以及移植肿瘤的小鼠模型发现,NET除了具有促进肿瘤细胞发生转移效应之外,也具有辅助肿瘤细胞避免被胞毒性免疫细胞杀伤的效应。

在肿瘤组织中,促炎中性粒细胞也可以分泌多种细胞因子募集更多免疫抑制效应细胞浸润,促进肿瘤免疫抑制微环境的形成。例如促炎中性粒细胞通过分泌CCL2以及CCL17,促进Foxp3⁺Treg细胞以及单核细胞趋化。其中Treg细胞能够促进免疫抑制

微环境的形成,而单核细胞的极化状态则取决于TME^[27]。最近研究^[28]发现,KDM6A KO的胰腺癌细胞系能够通过分泌CXCL1来促进中性粒细胞向肿瘤组织募集以及NET地产生,而NET又能促进胰腺癌细胞发生转移。这也说明了,在KDM6A缺失突变下,肿瘤细胞产生CXCL1与中性粒细胞的CXCR2相互作用,从而促进肿瘤细胞转移。相反地,在促炎性肿瘤中,敲除中性粒细胞的CXCR2基因可以降低整体炎症反应,从而发挥肿瘤抑制效应。也有研究^[29-30]发现,抑制TAN的CXCR2会促进T淋巴细胞的功能活化,发挥抗肿瘤效应;而TAN高表达CXCR2则会促进肿瘤炎症产生,为营造肿瘤免疫抑制微环境提供条件。因此,靶向中性粒细胞分泌的细胞因子及其受体的相关治疗也为肿瘤免疫治机制研究提供了新的思路与视角。

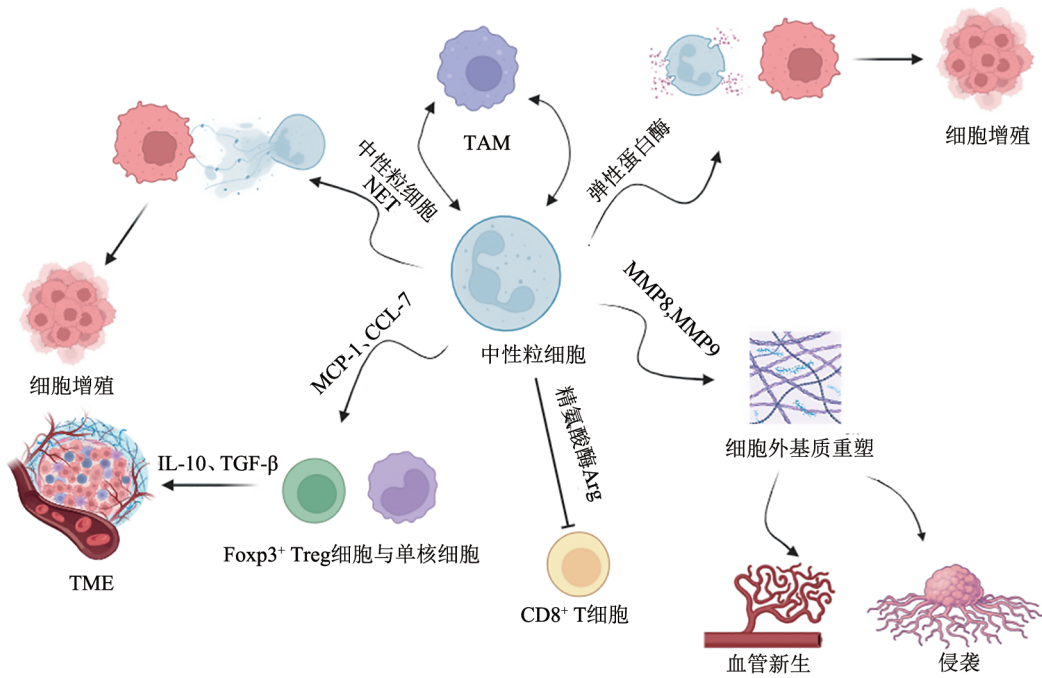


图1 中性粒细胞分泌多种蛋白酶以及细胞因子促进肿瘤发生发展

2.3 中性粒细胞与肿瘤细胞及特定器官组织细胞发生相互作用促进TME形成

中性粒细胞除了本身能够通过多种免疫学机制发挥免疫抑制效应之外,也可以与肿瘤细胞以及特定器官组织细胞发生相互作用来促进肿瘤转移、重塑肿瘤免疫抑制微环境。研究^[31]发现,循环肿瘤细胞(CTC)相对于其他免疫细胞,更易于与中性粒细胞相互作用形成肿瘤转移细胞团,并且中性粒细胞-CTC细胞团在预后较差的肿瘤患者中更加常见。除此之外,中性粒细胞与肿瘤组织细胞相互作用也能够促进肿瘤的病理学表型的改变。例如,SOX2转录因子

过表达会促进以CXCL-5依赖的TAN招募为特征的鳞癌的产生,而敲除TAN则会抑制鳞癌的生长,会促进肿瘤组织产生由鳞癌转化为腺癌的表型特征;TAN与T细胞耗竭与缺氧也存在关系,T细胞的功能改变又能促进肺癌细胞发生EMT,从而促进肿瘤的侵袭性以及进一步促进中性粒细胞的招募^[32-33]。

在肿瘤转移前微环境中,中性粒细胞也可以与特定靶器官的组织细胞相互作用,从而促进远端器官的肿瘤转移前微环境的重塑。例如,肿瘤能够分泌分泌体激活II型肺上皮细胞的TLR3表达,从而使肺上皮细胞分泌细胞因子招募中性粒细胞并极化为

具有免疫抑制表型的中性粒细胞,参与肿瘤免疫抑制微环境的形成^[34-35]。此外,肺间质细胞能够抑制中性粒细胞的甘油三酯酯酶的活性,使脂质积累,随后中性粒细胞与肿瘤细胞之间又能够通过巨胞饮-溶酶体的方式将脂质转移给肿瘤细胞,最终促进肿瘤细胞的增殖以及转移^[36]。在肠道中,肠上皮细胞通过分泌 CXCL5,作用于中性粒细胞 CXCR2 受体,从而促进中性粒细胞向炎症相关的结直肠癌组织募集,最终促进结直肠癌发生发展^[37]。最近也有研究^[38]发现,在肿瘤组织中的肿瘤内皮细胞高表达凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体-1 (lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, LOX-1),这种受体能够与肿瘤组织中积累的氧化性低密度脂蛋白(ox-LDL)相互作用,从而分泌趋化因子 CCL2,最终促进中性粒细胞向肿瘤组织募集,从而促进肿瘤转移。

综上所述,中性粒细胞作为机体中重要的固有免疫细胞,在感染免疫以及肿瘤免疫中都发挥着重要作用。因此推测,在一些炎症以及感染中的中性粒细胞也可能对于肿瘤的病理生理过程产生重要的影响。例如,实验动物模型的盲肠结扎穿刺术以及临床肿瘤外科手术引发的手术切口感染都有可能引发中性粒细胞以及单核细胞的活化,而活化的中性粒细胞则又可能通过 NET 促进肿瘤发生发展以及转移^[24]。也有临床报道,乳腺癌患者原发灶肿瘤切除时引发手术切口感染与乳腺癌复发和转移存在一定关系^[39]。基础研究^[40]也发现,外科手术术后导致的组织损伤,一方面能够激活局部以及系统性的固有免疫应答信号,另一方面活化的固有免疫应答也能够激活中性粒细胞以及血小板从而促进肿瘤的发生发展以及转移。类似的,LPS 引起系统性或者局部性感染都能引起中性粒细胞在肺部聚集活化从而促进肿瘤细胞肺转移^[41]。除了外科手术之外,放疗也是目前治疗肿瘤的一种重要手段,然而研究^[42]发现,放疗导致的肺组织损伤会促进肺组织中的中性粒细胞脱颗粒,从而诱导肺上皮细胞的 Notch 信号通路活化,最终促进肿瘤转移前微环境的形成。类似的,未充分的射频消融产生的热量能够反而能够促进肝癌细胞的 METTL1 表达上调,从而促进 TGF- β 2 的转位,从而诱导更多的 PMN-MDSC 的生成,导致肿瘤免疫抑制微环境的生成,最终使患者的肝癌复发^[43]。因此,在肿瘤的治疗中,也应注意感染、炎症等医源性因素对中性粒细胞的影响。

3 中性粒细胞与肿瘤免疫治疗

随着近几年关于中性粒细胞在肿瘤发生发展以及转移的病理机制研究的深入,靶向中性粒细胞的

相关肿瘤免疫治疗的基础研究以及临床试验也逐渐展开。由于中性粒细胞体外生存时间较短,为相关研究增加了难度。目前,靶向中性粒细胞的肿瘤免疫治疗研究策略主要有三种:(1)抑制骨髓以及外周血中的中性粒细胞向肿瘤组织趋化;(2)降低中性粒细胞的数量;(3)重塑中性粒细胞的功能,逆转其免疫抑制功能。

3.1 抑制骨髓以及外周血中的中性粒细胞向肿瘤组织趋化从而抑制 TME 形成

关于中性粒细胞促进肿瘤免疫逃逸以及 TME 形成机制的研究^[44]发现,中性粒细胞或者 PMN-MDSC 能够在 CXCR2 介导下,应答 CXCL1、CXCL2 及 IL-8 等趋化因子,从而向肿瘤组织趋化。因此,使用低剂量的甲基转移酶以及组蛋白去乙酰化酶抑制剂也能够影响中性粒细胞的积累并且促进巨噬细胞的分化。临床数据也显示,在原发灶肿瘤切除后,使用表观遗传酶抑制剂,也能够降低中性粒细胞在转移前微环境中积累并且提高患者整体生存期^[45]。另外,在肺癌小鼠模型中,PD-1 免疫检查点抑制剂与 CXCR1 以及 CXCR2 抑制剂联合应用能够促进免疫治疗效果。这说明靶向中性粒细胞治疗能够通过联合治疗的方式来提高 ICI 的疗效^[46]。

3.2 通过降低中性粒细胞的数量改善 TME

除了通过抑制中性粒细胞的趋化作用之外,有文献报道通过降低中性粒细胞数量的方式来改善 TME 也可以达到肿瘤免疫治疗的效果。例如,在临床中发现,化疗诱导非小细胞肺癌或者乳腺癌患者产生嗜中性白血球减少症与临床患者生存期升高存在关系。其产生的机制可能是化疗诱导的嗜中性白血球减少症可能引起中性粒细胞减少,改善肿瘤免疫抑制微环境,抑制肿瘤发展,从而提高患者生存期^[47-48]。然而,嗜中性白血球减少症同样也是临床上威胁患者生命的一种重要疾病,通过靶向抗凋亡蛋白 Bcl-xl 分子则能够在降低 TAN 的生存周期及丰度的同时抑制肿瘤生长,且不会因为中性粒细胞丰度过度降低而造成嗜中性白血球减少症的发生^[49]。然而由于化疗药物具有非特异性,还会杀伤快速增殖活化的抗肿瘤 T 细胞。因此,目前通过研究开发靶向中性粒细胞的单抗药物也是肿瘤免疫治疗的一个新的方向。例如,通过使用抗 CD33 单克隆抗体偶联免疫调节药物奥佐米星能够特异性靶向杀伤表达 CD33 的中性粒细胞,从而发挥抗肿瘤免疫效应,该药物已经在 II 期临床取得较好的成果^[50-51]。通过靶向中性粒细胞相关信号通路来开发与研究相关的肿瘤免疫治疗药物,内质网应激信号通路的活化能够诱导中性粒细胞的死亡受体 5 (death receptor 5, DR5)

分子上调,而通过靶向DR5可以诱导中性粒细胞的凋亡从而减少中性粒细胞的数量。目前,拮抗DR5抗体抑制剂,DS-8723a已经进入I期临床试验。该药物能够选择性抑制具有免疫抑制效应的中性粒细胞,从而提高患者无进展生存期^[52]。TOLLIP是一种表达在髓系细胞中的信号通路接头蛋白,最近发现敲除荷瘤小鼠的TOPLIP基因或者回输TOLLIP缺陷的中性粒细胞至荷瘤小鼠体内,能够显著抑制肿瘤生长并且促进T细胞免疫应答^[53]。

3.3 通过重塑TME内中性粒细胞的功能从而逆转肿瘤免疫抑制微环境

重塑中性粒细胞的功能,改变中性粒细胞的免疫抑制效应也是肿瘤免疫治疗研究的重要方向。在早期研究^[54-55]已经发现,全反式维甲酸能够促进荷瘤小鼠的M-MDSC分化为巨噬细胞以及DC,并且能够杀伤PMN-MDSC。在耐药型乳腺癌模型中,高剂量的抗血管生成药物治疗,能够激活 $\gamma\delta$ T细胞分泌IL-17,从而将中性粒细胞极化为N2型中性粒细胞,最终导致TME中效应性T细胞耗竭,形成免疫抑制微环境^[56]。通过将全反式维甲酸与VEGFR2抑制剂伊匹单抗以及经典化疗药物联用,能够增强VEGFR2抑制剂伊匹单抗的抗血管生成疗效并且促进中性粒细胞凋亡从而抑制肿瘤生长^[57]。由于肿瘤中的中性粒细胞存在高度可重塑性,不同极化状态的中性粒细胞与肿瘤的免疫治疗的应答以及临床患者的预后存在密切关系。研究^[58]发现,当肿瘤组织中的中性粒细胞高表达IFN刺激基因时,往往与肿瘤的免疫治疗的响应性较好存在关系。而当肿瘤组织中的中性粒细胞低表达干扰素应答转录因子1则可能导致免疫治疗失效。除此之外,相对于单独的T细胞治疗,在接受T细胞治疗+ICI联合治疗的小鼠模型及临床患者的病理活检中发现,机体内的中性粒细胞发生大量活化,能够更有效杀伤发生免疫逃逸的肿瘤细胞,这说明联合治疗后的中性粒细胞的活化能够更有效的参与T细胞治疗,杀伤肿瘤免疫逃逸突变体^[59]。也有研究^[60]通过改变中性粒细胞的生化代谢来重塑MDSC的免疫表型从而达到免疫治疗效果,例如,脂肪酸转运体FATP2抑制剂lipofermata能够与CTLA-4抑制剂发挥协同作用,共同抑制肿瘤生长。除了通过改变代谢来重塑中性粒细胞的功能状态外,改变肿瘤炎症微环境来诱导中性粒细胞的状态改变也是一种肿瘤免疫治疗的策略。研究^[61]发现,通过向瘤内注射细菌等微生物,可以使肿瘤细胞的炎症由慢性炎症表型向急性细菌感染的炎症表型转变,从而使中性粒细胞由促癌表型向活化,抗菌等抑癌表型转变,从而抑制肿瘤发生发展以及转移。

4 结 语

随着近几年单细胞转录组学、质谱流式细胞术、动物成像技术等现代生物医学技术的发展,研究者对中性粒细胞的认知已经不仅仅局限于急性炎症的指标,而开始认识到中性粒细胞在感染、自身免疫病、肿瘤等多种疾病中都发挥重要作用。并且,中性粒细胞也不仅仅只是一种组成单一的细胞群体,而是具有高度重塑性且功能多样性的复杂细胞群,尤其在肿瘤组织中,中性粒的可重塑性特征表现得更加鲜明。但由于目前没有确切的膜表面抗原标志能够将经典中性粒细胞与PMN-MDSC分离,很多学者也怀疑这类细胞亚群可能是中性粒细胞的不同极化状态,而不是两种不同分化的亚群。因此,关于中性粒细胞的重塑性以及亚群的分类未来仍然是中性粒细胞在相关疾病研究中的重要课题。尽管目前对中性粒细胞在TME以及肿瘤免疫治疗中作用的研究取得了许多进展,甚至改变了传统的认知,例如中性粒细胞的NET作为机体抗感染免疫重要的方式,在多种肿瘤组织中却发挥促进肿瘤转移的效应,且NET中的NDA等成分可以以趋化因子的方式促进肿瘤细胞的转移。但是,关于中性粒细胞在肿瘤组织中的特征性改变以及发挥的功能的方面仍然有许多问题。例如,在TME中,中性粒细胞表观遗传组学发生改变的机制是什么?中性粒细胞对肿瘤细胞的代谢产生什么样的影响,以及其对TME的低氧,酸性环境有什么样的作用?这些问题仍然需要进一步探索与认识。

[参 考 文 献]

- [1] BURN G L, FOTI A, MARSMAN G, *et al.* The neutrophil[J]. *Immunity*, 2021, 54(7): 1377-1391. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.06.006.
- [2] MANTOVANI A, CASSATELLA M A, COSTANTINI C, *et al.* Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(8): 519-531. DOI: 10.1038/nri3024.
- [3] HEDRICK C C, MALANCHI I. Neutrophils in cancer: heterogeneous and multifaceted[J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(3): 173-187. DOI: 10.1038/s41577-021-00571-6.
- [4] GIESE M A, HIND L E, HUTTENLOCHER A. Neutrophil plasticity in the tumor microenvironment[J]. *Blood*, 2019, 133(20): 2159-2167. DOI: 10.1182/blood-2018-11-844548.
- [5] GERSHKOVITZ M, CASPI Y, FAINSOD-LEVI T, *et al.* TRPM2 mediates neutrophil killing of disseminated tumor cells[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(10): 2680-2690. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3614.
- [6] LINDE I L, PRESTWOOD T R, QIU J T, *et al.* Neutrophil-activating therapy for the treatment of cancer[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(2): 356-372.e10. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.01.002.
- [7] XU P W, TANG K, MA J W, *et al.* Chemotherapeutic tumor microparticles elicit a neutrophil response targeting malignant pleural effusions[J]. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(9): 1193-1205.

- DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-19-0789.
- [8] MATLUNG H L, BABES L, ZHAO X W, *et al.* Neutrophils kill antibody-opsonized cancer cells by trogoptosis[J]. *Cell Rep*, 2018, 23(13): 3946-3959.e6. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.05.082.
 - [9] MATTOSIO D, ISOPI E, LAMOLINARA A, *et al.* Resolvin D1 reduces cancer growth stimulating a protective neutrophil-dependent recruitment of anti-tumor monocytes[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 129[2024-01-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8040222/>. DOI: 10.1186/s13046-021-01937-3.
 - [10] PONZETTA A, CARRIERO R, CARNEVALE S, *et al.* Neutrophils driving unconventional T cells mediate resistance against murine sarcomas and selected human tumors[J]. *Cell*, 2019, 178(2): 346-360.e24. DOI: 10.1016/j.cell.2019.05.047.
 - [11] CUI C, CHAKRABORTY K, TANG X A, *et al.* Neutrophil elastase selectively kills cancer cells and attenuates tumorigenesis[J]. *Cell*, 2021, 184(12): 3163-3177.e21. DOI: 10.1016/j.cell.2021.04.016.
 - [12] GABRILOVICH D I, BRONTE V, CHEN S H, *et al.* The terminology issue for myeloid-derived suppressor cells[J/OL]. *Cancer Res*, 2007, 67(1): 425;authorreply426[2024-01-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1941787/>. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3037.
 - [13] YANG R C, 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. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3755.
 - [14] ZHAO Y, LIU Z S, LIU G Q, *et al.* Neutrophils resist ferroptosis and promote breast cancer metastasis through aconitate decarboxylase 1[J]. *Cell Metab*, 2023, 35(10): 1688-1703. e10. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.09.004.
 - [15] SASIDHARAN NAIR V, SALEH R, TOOR S M, *et al.* Transcriptomic analyses of myeloid-derived suppressor cell subsets in the circulation of colorectal cancer patients[J/OL]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1530[2024-01-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7492613/>. DOI: 10.3389/fonc.2020.01530.
 - [16] NG M S F, KWOK I, TAN L, *et al.* Deterministic reprogramming of neutrophils within tumors[J/OL]. *Science*, 2024, 383(6679): eadf6493 [2024-01-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38207030/>. DOI: 10.1126/science.adf6493.
 - [17] ARDI V C, KUPRIYANOVA T A, DERYUGINA E I, *et al.* Human neutrophils uniquely release TIMP-free MMP-9 to provide a potent catalytic stimulator of angiogenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(51): 20262-20267. DOI: 10.1073/pnas.0706438104.
 - [18] HOUGHTON A M, RZYMKIEWICZ D M, JI H B, *et al.* Neutrophil elastase-mediated degradation of IRS-1 accelerates lung tumor growth [J]. *Nat Med*, 2010, 16(2): 219-223. DOI: 10.1038/nm.2084.
 - [19] HISADA Y, GROVER S P, MAQSOOD A, *et al.* Neutrophils and neutrophil extracellular traps enhance venous thrombosis in mice bearing human pancreatic tumors[J]. *Haematologica*, 2020, 105(1): 218-225. DOI: 10.3324/haematol.2019.217083.
 - [20] PARK J, WYSOCKI R W, AMOOZGAR Z, *et al.* Cancer cells induce metastasis-supporting neutrophil extracellular DNA traps[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(361): 361ra138[2024-01-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27798263/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.aag1711.
 - [21] YANG L B, LIU Q, ZHANG X Q, *et al.* DNA of neutrophil extracellular traps promotes cancer metastasis *via* CCDC25[J]. *Nature*, 2020, 583(7814): 133-138. DOI: 10.1038/s41586-020-2394-6.
 - [22] RAYES R F, MOUHANNA J G, NICOLAU I, *et al.* Primary tumors induce neutrophil extracellular traps with targetable metastasis promoting effects[J/OL]. *JCI Insight*, 2019, 5(16): e128008[2024-01-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31343990/>. DOI: 10.1172/jci.insight.128008.
 - [23] LEE W, KO S Y, MOHAMED M S, *et al.* Neutrophils facilitate ovarian cancer premetastatic niche formation in the omentum[J]. *J Exp Med*, 2019, 216(1): 176-194. DOI: 10.1084/jem.20181170.
 - [24] 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. DOI: 10.1172/JCI67484.
 - [25] XIAO Y S, CONG M, LI J T, *et al.* Cathepsin C promotes breast cancer lung metastasis by modulating neutrophil infiltration and neutrophil extracellular trap formation[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(3): 423-437.e7. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.12.012.
 - [26] TEIJEIRA Á, GARASA S, GATO M, *et al.* CXCR1 and CXCR2 chemokine receptor agonists produced by tumors induce neutrophil extracellular traps that interfere with immune cytotoxicity[J]. *Immunity*, 2020, 52(5): 856-871.e8. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.03.001.
 - [27] ZHOU S L, ZHOU Z J, HU Z Q, *et al.* Tumor-associated neutrophils recruit macrophages and T-regulatory cells to promote progression of hepatocellular carcinoma and resistance to sorafenib [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(7): 1646-1658.e17. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.040.
 - [28] YANG J, JIN L, KIM H S, *et al.* KDM6A loss recruits tumor-associated neutrophils and promotes neutrophil extracellular trap formation in pancreatic cancer[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(22): 4247-4260. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-22-0968.
 - [29] JAMIESON T, CLARKE M, STEELE C W, *et al.* Inhibition of CXCR2 profoundly suppresses inflammation-driven and spontaneous tumorigenesis[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(9): 3127-3144. DOI: 10.1172/JCI61067.
 - [30] KATOH H, WANG D Z, DAIKOKU T, *et al.* CXCR2-expressing myeloid-derived suppressor cells are essential to promote colitis-associated tumorigenesis[J]. *Cancer Cell*, 2013, 24(5): 631-644. DOI: 10.1016/j.ccr.2013.10.009.
 - [31] SZCZERBA B M, CASTRO-GINER F, VETTER M, *et al.* Neutrophils escort circulating tumour cells to enable cell cycle progression[J]. *Nature*, 2019, 566(7745): 553-557. DOI: 10.1038/s41586-019-0915-y.
 - [32] MOLLAOGLU G, JONES A, WAIT S J, *et al.* The lineage-defining transcription factors SOX2 and NKX2-1 determine lung cancer cell fate and shape the tumor immune microenvironment[J]. *Immunity*, 2018, 49(4): 764-779.e9. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.09.020.
 - [33] FAGET J, GROENEVELD S, BOIVIN G, *et al.* Neutrophils and snail orchestrate the establishment of a pro-tumor microenvironment in lung cancer[J]. *Cell Rep*, 2017, 21(11): 3190-3204. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.11.052.
 - [34] PEINADO H, ALEČKOVIĆ M, LAVOTSHKIN S, *et al.* Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET[J]. *Nat Med*, 2012, 18(6): 883-891. DOI: 10.1038/nm.2753.

- [35] LIU Y F, GU Y, HAN Y M, *et al.* Tumor exosomal RNAs promote lung pre-metastatic niche formation by activating alveolar epithelial TLR3 to recruit neutrophils[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(2): 243-256. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.06.021.
- [36] LI P S, LU M, SHI J Y, *et al.* Lung mesenchymal cells elicit lipid storage in neutrophils that fuel breast cancer lung metastasis[J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(11): 1444-1455. DOI: 10.1038/s41590-020-0783-5.
- [37] LIN Y, CHENG L, LIU Y, *et al.* Intestinal epithelium-derived BATF3 promotes colitis-associated colon cancer through facilitating CXCL5-mediated neutrophils recruitment[J]. *Mucosal Immunol*, 2021, 14(1): 187-198. DOI: 10.1038/s41385-020-0297-3.
- [38] TSUMITA T, MAISHI N, ANNAN D A M, *et al.* The oxidized-LDL/LOX-1 axis in tumor endothelial cells enhances metastasis by recruiting neutrophils and cancer cells[J]. *Int J Cancer*, 2022, 151(6): 944-956. DOI: 10.1002/ijc.34134.
- [39] KRALL J A, REINHARDT F, MERCURY O A, *et al.* The systemic response to surgery triggers the outgrowth of distant immune-controlled tumors in mouse models of dormancy[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(436): eaan3464[2024-01-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6364295/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.aan3464.
- [40] REN J H, HE J Y, ZHANG H J, *et al.* Platelet TLR4-ERK5 axis facilitates NET-mediated capturing of circulating tumor cells and distant metastasis after surgical stress[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(9): 2373-2385. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-3222.
- [41] DE COCK J M, SHIBUE T, DONGRE A, *et al.* Inflammation triggers Zeb1-dependent escape from tumor latency[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(23): 6778-6784. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0608.
- [42] NOLAN E, BRIDGEMAN V L, OMBRATO L, *et al.* Radiation exposure elicits a neutrophil-driven response in healthy lung tissue that enhances metastatic colonization[J]. *Nat Cancer*, 2022, 3(2): 173-187. DOI: 10.1038/s43018-022-00336-7.
- [43] ZENG X Z, LIAO G R, LI S M, *et al.* Eliminating METTL1-mediated accumulation of PMN-MDSCs prevents hepatocellular carcinoma recurrence after radiofrequency ablation[J]. *Hepatology*, 2023, 77(4): 1122-1138. DOI: 10.1002/hep.32585.
- [44] STADTMANN A, ZARBOCK A. CXCR2: from bench to bedside[J/OL]. *Front Immunol*, 2012, 3: 263[2024-01-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3426767/>. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00263.
- [45] LU Z H, ZOU J L, LI S, *et al.* Epigenetic therapy inhibits metastases by disrupting premetastatic niches[J]. *Nature*, 2020, 579(7798): 284-290. DOI: 10.1038/s41586-020-2054-x.
- [46] KARGL J, ZHU X D, ZHANG H J, *et al.* Neutrophil content predicts lymphocyte depletion and anti-PD1 treatment failure in NSCLC[J/OL]. *JCI Insight*, 2019, 4(24): e130850[2024-01-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31852845/>. DOI: 10.1172/jci.insight.130850.
- [47] DI MAIO M, GRIDELLI C, GALLO C, *et al.* Chemotherapy-induced neutropenia and treatment efficacy in advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of three randomised trials[J]. *Lancet Oncol*, 2005, 6(9): 669-677. DOI: 10.1016/S1470-2045(05)70255-2.
- [48] HAN Y W, YU Z H, WEN S Y, *et al.* Prognostic value of chemotherapy-induced neutropenia in early-stage breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 131(2): 483-490. DOI: 10.1007/s10549-011-1799-1.
- [49] BODAC A, MAYET A, RANA S, *et al.* Bcl-xL targeting eliminates ageing tumor-promoting neutrophils and inhibits lung tumor growth[J]. *EMBO Mol Med*, 2024, 16(1): 158-184. DOI: 10.1038/s44321-023-00013-x.
- [50] LANCET J E, MOSELEY A B, COUTRE S E, *et al.* A phase 2 study of ATRA, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin in patients with high-risk APL (SWOG 0535)[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(8): 1683-1689. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001278.
- [51] APPELBAUM F R, BERNSTEIN I D. Gemtuzumab ozogamicin for acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2017, 130(22): 2373-2376. DOI: 10.1182/blood-2017-09-797712.
- [52] DOMINGUEZ G A, CONDAMINE T, MONY S, *et al.* Selective targeting of myeloid-derived suppressor cells in cancer patients using DS-8273a, an agonistic TRAIL-R2 antibody[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(12): 2942-2950. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1784.
- [53] ZHANG Y, LEE C, GENG S, *et al.* Enhanced tumor immune surveillance through neutrophil reprogramming due to Tollip deficiency[J/OL]. *JCI Insight*, 2019, 4(2): e122939[2024-01-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30674719/>. DOI: 10.1172/jci.insight.122939.
- [54] NEFEDOVA Y, FISHMAN M, SHERMAN S, *et al.* Mechanism of all-trans retinoic acid effect on tumor-associated myeloid-derived suppressor cells[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(22): 11021-11028. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2593.
- [55] KUSMARTSEV S, CHENG F D, YU B, *et al.* All-trans-retinoic acid eliminates immature myeloid cells from tumor-bearing mice and improves the effect of vaccination[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(15): 4441-4449.
- [56] ZHANG Z G, YANG C H, LI L L, *et al.* “ $\gamma\delta$ T cell-IL17A-neutrophil” axis drives immunosuppression and confers breast cancer resistance to high-dose anti-VEGFR2 therapy[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 699478[2024-01-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34721375/>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.699478.
- [57] TOBIN R P, JORDAN K R, ROBINSON W A, *et al.* Targeting myeloid-derived suppressor cells using all-trans retinoic acid in melanoma patients treated with Ipilimumab[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 63: 282-291. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.08.007.
- [58] GUNGABEESON J, GORT-FREITAS N A, KISS M, *et al.* A neutrophil response linked to tumor control in immunotherapy[J]. *Cell*, 2023, 186(7): 1448-1464.e20. DOI: 10.1016/j.cell.2023.02.032.
- [59] HIRSCHHORN D, BUDHU S, KRAEHEBUEHL L, *et al.* T cell immunotherapies engage neutrophils to eliminate tumor antigen escape variants[J]. *Cell*, 2023, 186(7): 1432-1447. e17. DOI: 10.1016/j.cell.2023.03.007.
- [60] VEGLIA F, TYURIN V A, BLASI M, *et al.* Fatty acid transport protein 2 reprograms neutrophils in cancer[J]. *Nature*, 2019, 569(7754): 73-78. DOI: 10.1038/s41586-019-1118-2.
- [61] YAM A O, BAILEY J, LIN F, *et al.* Neutrophil conversion to a tumor-killing phenotype underpins effective microbial therapy[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(8): 1315-1328. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-21-4025.

[收稿日期] 2024-01-15

[修回日期] 2024-05-08

[本文编辑] 黄静怡