

靶向肿瘤相关中性粒细胞治疗肿瘤的研究进展

Research progress of targeting tumor-associated neutrophils for cancer therapy

赵果, 简爱文 综述; 王书航, 李宁 审阅(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 药物临床试验研究中心, 北京 100021)

[摘要] 肿瘤相关中性粒细胞(TAN)是肿瘤微环境(TME)的重要组成部分,在调节肿瘤的生长和转移方面发挥重要作用。TAN具有促肿瘤和抑制肿瘤两种类型,分为抗肿瘤的N1型和促肿瘤的N2型。一方面,TAN通过释放多种促炎、免疫调节和血管生成因子等,直接或间接地作用于肿瘤细胞来促进或抑制肿瘤的发生、进展和转移。此外,TME内的多种细胞因子和趋化因子以及其他细胞的旁分泌信号又会负调控TAN的极化。这种双向调控的产生与其本身的异质性和可塑性有关。因此,通过调控TAN的促瘤作用,放大抑瘤作用杀伤肿瘤,是一种极具希望的肿瘤治疗策略。本综述讨论了TAN在TME中的复杂双向调控作用,并重点介绍了中性粒细胞靶向治疗在癌症治疗中的策略。

[关键词] 肿瘤相关中性粒细胞;肿瘤微环境;中性粒细胞靶向;肿瘤治疗

[中图分类号] R734.2;R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025)03-0316-07

肿瘤的发展与肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)密切相关。TME由肿瘤细胞招募的免疫细胞、炎症因子和细胞外基质构成。浸润肿瘤组织的中性粒细胞被称为肿瘤相关中性粒细胞(tumor-associated neutrophil, TAN)^[1]。在肿瘤发生早期,TAN通过调控自身迁移能力、T细胞功能及提高细胞毒性发挥抗肿瘤作用;在晚期,TAN通过与其他免疫细胞相互作用、调控蛋白酶分泌及中性粒细胞外诱捕网(neutrophil extracellular trap, NET)促进肿瘤转移。这与TAN的极化状态及其招募其他免疫细胞的能力相关,因此TAN在TME中表现出高度的可塑性^[2]。在临床实践中,实体瘤中高水平中性粒细胞浸润与不良预后相关,尤其是外周血中中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)升高与晚期癌症患者的低生存率相关^[3-4]。因此,深入了解TAN的双向表型转换有助于开发针对TAN的治疗策略。本综述回顾中性粒细胞在TME中双向表型转换对肿瘤进展的影响,探讨新型靶向TAN的治疗策略。

1 TAN在肿瘤进展中的双向调控作用

TAN是TME中重要的免疫细胞,可发挥促癌或抑癌作用,其具体功能在不同的研究中得出的结果并不相同^[5]。在不同的肿瘤细胞信号分子刺激下,TAN可极化为抑癌的N1型或促癌的N2型^[6]。在同一类型肿瘤的不同阶段,TAN的表型也会变化。通常,在肿瘤早期以N1型为主,晚期则转变为N2型,能在一定程度上反映肿瘤的进展^[7]。

1.1 TAN的抗肿瘤作用

在胃癌、结直肠癌和高级别卵巢癌的研究^[2]中发现,TAN的较高浸润程度与较好的预后相关,表明TAN可能具有抗肿瘤潜能,且这种作用通过多种途径实现。

TAN直接杀伤肿瘤细胞的机制尚不明确^[8]。有研究^[9]显示,其杀伤作用与TME内的低氧环境有关。在低氧情况下,TAN的募集减少,但在此条件下的TAN能更有效地杀伤肿瘤细胞。趋化因子、脂多糖等多种刺激因素通过与TAN细胞膜上的相应受体结合,以及转化生长因子- β 受体信号转导的阻断,可以促进过氧化氢 H_2O_2 的产生和释放,导致瞬时受体电位阳离子通道M亚家族成员2的激活和开放,促使 Ca^{2+} 内流,诱导肿瘤细胞死亡^[10]。此外,TAN可以通过ADCC作用,通过其表面的Fc受体识别肿瘤抗原,从而释放细胞毒递质杀伤肿瘤细胞^[11]。

除了直接杀伤肿瘤细胞外,TAN可以分泌趋化因子,如C-C基序趋化因子配体2/3(C-C motif ligand 2/3, CCL2/3)、C-X-C基序配体1/2/10(C-X-C motif ligand 1/2/10, CXCL1/2/10),能够募集T细胞和其他免疫细胞增强抗肿瘤免疫。TAN还可以促进巨噬细胞分泌IL-12,驱动非常规T细胞向I型免疫表型极化,并促进干扰素- γ (interferon-gamma, IFN- γ)的分泌^[12]。此外,TAN还能通过抑制IL-17 $^+$ $\gamma\delta$ T细胞的

[基金项目] 国家重点研发计划资助项目(No. 2023YFC2508500);国家自然科学基金面上项目(No. 82272951, 82272953)

[作者简介] 赵果(2000—),男,硕士生,主要研究方向是抗肿瘤新药研发和转化医学,E-mail: S2023003010@pumc.edu.cn

[通信作者] 王书航 E-mail: wangshuhang@cicams.ac.cn; 李宁, E-mail: lining@cicams.ac.cn

增殖发挥抗肿瘤作用, 在小鼠黑色素瘤早期阶段, IL-17⁺γδT 细胞中的谷胱甘肽水平降低, 导致其对 TAN 产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)的敏感性增强, 细胞氧化应激水平升高, 阻止它们成为 TME 中促肿瘤 IL-17 的主要来源, 进而抑制肿瘤细胞增殖^[13]。最近的研究^[14]表明, TAN 不仅可以直接杀伤肿瘤细胞, 还可以通过增强抗原提呈来激活 T 细胞, 从而在抗肿瘤免疫应答中发挥关键作用。

综上, 在肿瘤形成过程中, TAN 可从多个方面直接或间接抑制肿瘤细胞, 发挥抗肿瘤作用。

1.2 TAN 的促肿瘤作用

在多种肿瘤活检样本中, 包括非小细胞肺癌和黑色素瘤, TAN 的浸润程度与总生存率负相关, 外周血中 NLR 指数与实体瘤的不良预后相关^[3]。相较于抗肿瘤作用, 对 TAN 的促肿瘤作用研究更为充分。大量体外实验和动物实验也证实了 TAN 通过多种途径直接或间接促进肿瘤进展。

TAN 通过释放 ROS 损伤肺上皮细胞 DNA, 增加肺组织对致癌物的敏感性, 从而提高肺癌风险^[15]。另外一项研究^[16]表明, 人和小鼠肠黏膜中活化的 TAN 可通过释放促炎微小 RNA 微粒, 促进上皮细胞 DNA 的双链断裂, 造成基因组不稳定性, 组织愈合受损, 从而显著提高肿瘤发生风险。TAN 还可以通过旁分泌信号通路刺激肿瘤细胞的增殖, 其释放的弹性蛋白酶可直接作用于肿瘤组织, 破坏细胞间黏附并促进肿瘤转移^[17]。在肿瘤发生的中晚期阶段, TAN 可分泌多种基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP), 其中 MMP-9 可导致细胞外基质重塑、组织学屏障破坏以及肿瘤血管生成^[18]。除此之外, TAN 浸润到病灶中, 释放一系列的细胞因子和炎症介质, 包括 IL-6、IL-8、IL-13、IFN-γ、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)、TGF-β 等, 加剧局部炎症反应^[19]。TAN 在肿瘤源性炎症中扮演着十分重要的角色。一方面, 在 TME 中 TAN 除了通过产生 ROS 和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)等免疫抑制分子的方式实现对 T 细胞的直接抑制, 直接参与外源性肿瘤源性炎症之外, 还可以通过 CCL2/17 募集肿瘤相关巨噬细胞和调节性 T 细胞重塑 TME, 抑制 T 细胞的抗肿瘤免疫^[20-22]。另一方面, 原癌中性粒细胞和 TME 中的基质成纤维细胞、内皮细胞等, 通过旁分泌信号强化内源性肿瘤源性炎症, 维持 TME 中的慢性炎症状态, 促进肿瘤细胞的增殖、存活、转移以及血管生成^[23-26]。除此之外, 多形核中性粒细胞-髓样衍生抑制细胞(neutrophils and polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cell, PMN-MDSC), 又被称为抑制性中性

粒细胞, 可以和其他原癌中性粒细胞一起抑制 CD8⁺T 细胞的功能, 降低自然杀伤细胞的细胞毒性和浸润能力, 并通过粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)/信号转换器和转录激活子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)信号通路调控程序性细胞死亡蛋白 1/程序性细胞死亡受体配体 1(programmed cell death 1/programmed cell death-ligand 1, PD1/PD-L1)的表达, 进而抑制自然杀伤细胞的抗肿瘤免疫活性^[27]。最后, 炎症的存在还会促进对激素疗法和化疗药物的抵抗^[28-29]。因此, TAN 引起的炎症可能是肿瘤治疗干预的重要靶点。

此外, 近期研究^[30]发现, TAN 释放的 NET 被证明在多种肿瘤中促进了转移, NET 不仅通过捕捉肿瘤细胞, 还通过释放促炎因子促进肿瘤的生长。TAN 释放的 NET 是一种 TAN 胞膜破裂后释放的网状结构, 主要由松散的 DNA 骨架构成, 其他成分还包括 MMP-9、中性粒细胞弹性蛋白酶、组织蛋白酶 G 和髓系过氧化物酶等^[30]。NET 可以通过多种途径促进肿瘤进展。研究^[31]发现, 抑制乳腺肿瘤模型小鼠 NET 的形成可显著抑制原发性肿瘤的生长与肺转移; 另有研究^[32]发现, TAN 可通过 NET 促进胰腺癌模型血栓形成, 而胰腺癌与静脉血栓栓塞高发密切相关。

总的来说, 早期肿瘤来源的 TAN 对肿瘤细胞具有更强的杀伤作用, 且随着肿瘤的发展 TAN 的表型逐渐向促进肿瘤形成和转移的方向变化。这也是 TAN 异质性的体现, 也是应用 TAN 作为靶点治疗肿瘤的基础。

2 靶向 TAN 治疗肿瘤

靶向 TAN 的肿瘤治疗策略可分为减少 TAN 数量和调节其表型。全身性耗竭 TAN 会带来感染风险, 因此当前研究主要集中于抑制其在 TME 中的募集、扩增, 以及调整 N1/N2 表型以增强抗肿瘤作用。

2.1 靶向 TAN 相关治疗靶点

2.1.1 潜力靶点

CXCR2、CXCR4 和 PD-L1 趋化因子受体 C-X-C2(C-X-C motif chemokine receptor 2, CXCR2)信号在多种炎症性疾病和癌症的病理机制中具有重要作用^[33-34]。CXCR2 在中性粒细胞、内皮细胞以及肿瘤细胞中均广泛表达。它通过与其配体 CXCL3、CXCL5、CXCL6(IL-6)、CXCL7 和 CXCL8(IL-8)结合, 调控中性粒细胞的趋化作用^[35]。在前列腺癌、结直肠癌、非小细胞肺癌等多种肿瘤中, CXCR2 呈现过度表达, 与肿瘤细胞增殖、上皮-间质转化、髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)浸润等过程

密切相关^[33-34, 36]。通过调控 CXCR2, 肿瘤能够逃避宿主免疫反应, 并可能产生对免疫检查点抑制剂的耐药性^[33, 37]。靶向 CXCR2 信号有助于抑制肿瘤增殖、诱导细胞凋亡并减少 TAN 的浸润, 从而减轻其对肿瘤的促进作用^[33-34]。Navarixin, 一种口服 CXCR2 拮抗剂, 在前列腺癌、结直肠癌等肿瘤治疗中展现了潜力, 虽然它联合免疫检查点抑制剂治疗的疗效尚不显著, 但仍具有进一步研究的价值^[33, 37]。

CXCR4 在 TAN 的迁移和肿瘤转移过程中起关键作用。在肿瘤转移的早期, CXCR4 信号通过 TAN 与肿瘤细胞的相互作用促进转移。研究^[38-39]表明, CXCR4 激动剂能够有效预防乳腺癌肺转移, 并展现出抑制早期肿瘤转移的潜力。

靶向 PD-1/PD-L1 是当前有效的免疫治疗策略, 尤其是在抑制 TAN 的免疫逃逸方面。TME 中的因子如 IFN- γ 、G-CSF 可通过 JAK-STAT3、IL-6/STAT3 等通路诱导 TAN 中 PD-L1 的表达, 抑制免疫细胞的抗肿瘤活性。靶向 PD-L1 可恢复 TAN 的抗肿瘤活性, 并增强 CD8⁺T 细胞的免疫应答。此外, PD-L1 抑制剂在小鼠结肠癌模型中能够有效逆转 TAN 对 NK 细胞的免疫抑制作用, 从而增强抗肿瘤免疫^[40-42]。然而, v-crk 肉瘤病毒 CT10 癌基因同源物(鸟类)样[v-crk sarcoma virus CT10 oncogene homolog (avian)-like, CRKL]蛋白通过介导 TAN 的浸润, 影响抗 PD-1 治疗效果, 为进一步提高抗 PD-1 免疫疗效提供了新靶点^[43]。

2.1.2 潜力靶点的横向对比

CXCR2 和 CXCR4 均是关键的趋化因子受体, 在 TME 中, 两者都与 TAN 的招募密切相关, 在肿瘤的进展和转移中发挥关键作用。CXCR2 主要调控 TAN 的迁移及其在肿瘤中的免疫抑制作用, 促进肿瘤增殖和转移^[33]。通过靶向 CXCR2, 能够显著减少肿瘤细胞的增殖并解除免疫抑制。与 CXCR2 不同, CXCR4 在肿瘤转移的早期阶段起着至关重要的作用, 特别是在 TAN 对转移前龛位的招募过程中, CXCR4 信号的激活可促进肿瘤细胞的转移^[38, 44]。研究^[39]表明, CXCR4 激动剂在预防肿瘤转移方面具有潜力, 尤其是抑制乳腺癌肺转移。相比之下, CXCR2 拮抗剂(如 SCH 527123)在临床上虽具有抗肿瘤潜力, 但尚未充分探讨其中 TAN 的具体作用机制。

PD-L1 是目前研究最为广泛的免疫治疗靶点之一, 不同于 CXCR2 和 CXCR4 通过调节 TAN 浸润来影响肿瘤的免疫逃逸, PD-L1 主要通过抑制免疫细胞的抗肿瘤活性来促进肿瘤生长^[40-42, 45]。PD-L1 高表达的 TAN 通过激活 PD-1/PD-L1 免疫检查点通路, 抑制 T 细胞的抗肿瘤活性, 进而促进肿瘤免疫逃逸及恶性

进展, 而靶向 PD-L1 的策略不仅能够解除 TAN 对免疫细胞的抑制作用, 还能通过激活 CD8⁺T 细胞提高免疫应答, 从而显著增强抗肿瘤免疫^[45]。虽然 CXCR2 和 CXCR4 也可以通过减弱 TAN 在肿瘤中的作用来增强免疫治疗, 但其主要作用机制集中于抑制肿瘤细胞增殖和 TAN 浸润, 而不直接调节免疫细胞的功能。

目前, 靶向 CXCR2、CXCR4 和 PD-L1 的治疗策略在临床和临床前阶段都取得了一定进展, 但仍面临一些挑战。CXCR2 拮抗剂如 navarixin 在呼吸道疾病和部分实体瘤中展现出潜力, 但其在免疫治疗中的结合疗效尚不显著^[33, 37]。同样, CXCR4 的靶向治疗在肿瘤转移预防中具有较好前景, 但其联合免疫治疗的疗效尚不显著^[38-39]。相较之下, PD-L1 靶向免疫治疗在肿瘤免疫逃逸中的应用较为成熟, 尤其是在晚期癌症的免疫治疗中取得了显著的临床效果。虽然 PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂的疗效已得到验证, 但不同肿瘤类型和患者群体的反应差异使得其治疗效果有限, 联合其他靶向疗法, 如 CXCR2 和 CXCR4 抑制剂, 可能是提高疗效的一种潜在策略^[42, 46]。

CXCR2、CXCR4 和 PD-L1 靶点在不同的肿瘤类型中均展现出独特的作用机制和潜力, 特别是在调节免疫微环境和促进抗肿瘤免疫反应方面的互补作用。未来的研究可能会集中在这些靶点联合应用, 以克服当前治疗中的局限, 提升肿瘤免疫治疗的疗效。

2.2 设计新型递送系统干预 TAN

新型递送系统在肿瘤免疫治疗中展现出巨大潜力, 特别是通过纳米技术实现药物的高效递送和 TME 的调控。现有研究开发了多种纳米递送系统, 通过靶向特定的肿瘤细胞及免疫微环境, 有效提升抗肿瘤药物的疗效, 减少副作用。

2.2.1 双重靶向纳米疫苗

LIU 等^[14]开发了一种双重靶向自佐剂异环类脂质@聚酯(Lipidoid@Polyester)混合纳米疫苗系统, 用于增强癌症免疫治疗效果。该纳米疫苗通过靶向引流淋巴结和肿瘤组织, 显著提高了树突状细胞的抗原提呈效率, 并促进其成熟。同时, 该纳米系统有效激活了 STING 信号通路, 进一步促进肿瘤细胞的凋亡, 激发抗肿瘤免疫反应。该系统不仅增强了免疫效应细胞的功能, 还能够克服肿瘤免疫抑制微环境, 减少免疫抑制细胞, 并促进 TAN 从促肿瘤的 N2 表型转变为抗肿瘤的 N1 表型。研究表明, 将该纳米疫苗与 PD-L1 抗体联合使用, 显著增强了抗癌作用。

2.2.2 中性粒细胞模拟纳米载体

WU 等^[47]设计了一种多功能的中性粒细胞模拟

纳米载体(neutrosome),该纳米载体利用活化中性粒细胞膜进行包裹,并通过靶向递送抗癌药物来调节肿瘤免疫微环境。该系统能够通过靶向肿瘤组织,大幅度提高药物在肿瘤组织中的积累,显著减少全身毒性。Neutrosome 不仅能够增强肿瘤穿透能力,还可以通过中和肿瘤内的炎症细胞因子限制 TAN 过度浸润,从而改善化疗效果。实验结果表明,负载顺铂的 neutrosome 系统能有效抑制肿瘤生长,减少药物毒性,并延长肿瘤小鼠的生存期。这一中性粒细胞模拟纳米载体系统为增强抗肿瘤化疗提供了有效的策略,同时也为改善免疫微环境提供了新的思路。

2.3 重塑 TAN 促癌表型

2.3.1 抑制 TAN 的招募、扩增和极化

单细胞水平分析结果揭示的微环境重塑特征中,TAN 在成神经细胞瘤的转移和非小细胞肺癌的发展中的作用占有重要位置,值得在治疗中考虑并可能为治疗提供新的靶点^[48-49]。期待在未来开展临床研究以开发 TAN 在免疫治疗中的潜力。通过使用 CXCR2 拮抗剂或抑制剂,可以显著减少 TAN 的招募,进而减弱其对肿瘤进展的促进作用。在肺癌和其他实体瘤中,阻断 CXCR2 信号通路的策略显示出较好的抗肿瘤潜力。CXCL8 通过与 CXCR2 结合,促进 TAN 迁移至肿瘤部位,同时在 TME 中促进 TAN 的扩增和极化。阻断 CXCL8 通路可以减少 TAN 的促肿瘤作用,并降低其分泌的促血管生成因子水平。

2.3.2 干预体内 TAN 的功能表型

通常认为中性粒细胞的半衰期较短,而近期研究表明,TME 中的 TAN 相较于循环中性粒细胞具有更长的存活周期^[50]。这类衰老型 TAN 具有更强的存活能力,可逃逸现有治疗手段的干预,并可能在 TME 中发挥重要作用。这提示靶向治疗仅仅抑制 TAN 募集是不够的,也需要尽量清除长寿命的衰老 TAN,以提高标准治疗的疗效^[50]。2024 年的一项研究^[51]发现,肿瘤细胞分泌的 GM-CSF 可通过激活 TAN 内的 JAK/STAT 信号通路,诱导其抗凋亡蛋白 Bcl-xL 的高表达,从而显著延长 TAN 的存活时间。通过 BH3 模拟物 A-1331852 靶向抑制 Bcl-xL 蛋白活性,可有效降低衰老 TAN 的存活率,而不会影响其正常寿命。靶向 Bcl-xL 为肿瘤免疫治疗,特别是在消除促肿瘤 TAN 方面,提供了新的策略^[51]。除此之外,NET 通过结合跨膜和卷曲螺旋结构域 6(transmembrane and coiled-coil domains 6, TMCO6)抑制 CD8⁺ T 细胞的免疫活性。TMCO6 与 NET 的结合揭示了其在肝细胞癌免疫抑制中的潜在作用,可能成为新的治疗靶点^[52]。INF- γ 可诱导 TME 中浸润的 TAN 形成 NET,从而增强肿瘤杀伤活性。TNF- γ 的诱导作用为提升肿瘤杀

伤活性提供了新的策略,未来研究需探讨其他细胞因子的交互作用,探索其在免疫治疗中的应用^[53]。

3 讨论与展望

TAN 通过间接或直接的细胞毒性作用可有效消灭肿瘤细胞。此外,其他免疫细胞(如 CD8⁺ T 细胞)的杀伤能力也可在 TAN 激活的适应性免疫反应的基础上得到增强。然而,TAN 通常具有表型和功能上的可塑性。新近的研究^[54]不仅揭示了中性粒细胞的抗肿瘤能力,还表明 TAN 在肿瘤的发生、发展、转移及免疫抑制等方面发挥着重要的促进作用^[54]。因此,本综述强调了 TAN 在肿瘤发生发展及转移中的重要意义,并分析了靶向 TAN 治疗肿瘤的潜在途径和研究进展,期望为未来调控 TAN 治疗肿瘤提供参考。

随着对 TAN 研究的深入,一些挑战也随之而来。首先,目前大多数 TAN 研究均基于小鼠模型,因此其在人体应用的可行性尚不明确^[55]。此外,考虑到 MDSC 的免疫抑制作用与 TAN 在 TME 中的功能存在争议,加之中性粒细胞的分化与激活状态的复杂性,尚未形成一致的命名标准^[56]。未来的研究应致力于确定 TAN 在人类癌症患者中的表型和功能及亚群特异性分子标志物,从而解析 TAN 表型与肿瘤发生、发展、转移及预后之间的关联,并建立标准化分类体系^[49]。最后,处于不同分化和激活阶段的髓细胞代表了全身及局部 TME 中的免疫抑制水平。分析不同肿瘤背景下单核细胞与 TAN 的分化路径的重要性与多样性,并结合一般的免疫学特征,可能为个性化治疗方案提供有力的补充^[57]。因此,未来需充分利用 TAN 的抗肿瘤作用,将目前有效的抗癌疗法(如抗体靶向治疗)与 TAN 靶向疗法相结合,或许会成为更为有效的治疗策略。

鉴于上述挑战,要成功且安全地针对癌症患者的 TAN 进行治疗,需要采取更加精细、谨慎且可能更复杂的方法。一些潜在的策略,包括使用小分子药物直接调节中性粒细胞功能、靶向特定的中性粒细胞亚群(如未成熟细胞或低密度中性粒细胞)、以及调节中性粒细胞向肿瘤部位的招募。此外,靶向调控中性粒细胞募集的特定信号通路(如阻断 CXCR1/2 通路),或抑制其分泌的促瘤效应分子(如弹性蛋白酶),可能成为减轻 TAN 有害作用的新策略。此外,有学者提出从外周血提取抗瘤的 N1 型中性粒细胞后再进行外源性输注的技术,但这类全身性操作可能引发严重的不良反应。由于 TAN 自身寿命较短,难以维持其功能状态,这就需要频繁且大量地输注粒细胞,这样会增加严重不良反应的风险,因此该技术的临床应用尚存在争议^[58]。

最后,中性粒细胞作为TME中的重要免疫细胞,能够通过调控肿瘤细胞及其他免疫细胞的通路,在肿瘤的形成、发展和转移过程中发挥关键作用^[59]。然而,对于TAN仍缺乏系统性的临床综合研究。例如,不同肿瘤阶段分离出的TAN表型各异,从动物模型与人类外周血中分离出的TAN所具备的特异性标志物也存在差异。此外,TAN的耗竭可能导致机体免疫力降低,这些问题亟需在临床上解决。随着代谢组学和转录组学等技术的发展,研究者对TAN的理解将更加全面和深刻。要最终开发出更好、更有针对性的治疗方法,以最大限度地发挥其治疗潜力并降低不良反应,仍需对TAN的确切作用、招募途径、亚群特征及其作用机制进行进一步深入研究。

参考文献

- [1] QUE H Y, FU Q M, LAN T X, *et al.* Tumor-associated neutrophils and neutrophil-targeted cancer therapies[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2022, 1877(5): 188762. DOI:10.1016/j.bbcan.2022.188762.
- [2] JAILLON S, PONZETTA A, DI MITRI D, *et al.* Neutrophil diversity and plasticity in tumour progression and therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(9): 485-503. DOI:10.1038/s41568-020-0281-y.
- [3] SHAUL M E, FRIDLINDER Z G. Tumour-associated neutrophils in patients with cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(10): 601-620. DOI:10.1038/s41571-019-0222-4.
- [4] TREFFERS L W, HIEMSTRA I H, KUIJPERS T W, *et al.* Neutrophils in cancer[J]. *Immunol Rev*, 2016, 273(1): 312-328. DOI:10.1111/imr.12444.
- [5] LIU S Y, WU W C, DU Y S, *et al.* The evolution and heterogeneity of neutrophils in cancers: origins, subsets, functions, orchestrations and clinical applications[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 148. DOI: 10.1186/s12943-023-01843-6.
- [6] TUMBATH S, JIANG L X, LI X G, *et al.* β -Lapachone promotes the recruitment and polarization of tumor-associated neutrophils (TANs) toward an antitumor (N1) phenotype in NQO1-positive cancers[J]. *Oncoimmunology*, 2024, 13(1): 2363000. DOI:10.1080/2162402X.2024.2363000.
- [7] XIONG S M, DONG L L, CHENG L. Neutrophils in cancer carcinogenesis and metastasis[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 173. DOI:10.1186/s13045-021-01187-y.
- [8] HIRSCHHORN D, BUDHU S, KRAEHEHBUEHL 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.
- [9] MAHIDDINE K, BLAISDELL A, MA S, *et al.* Relief of tumor hypoxia unleashes the tumoricidal potential of neutrophils[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(1): 389-403. DOI:10.1172/JCI130952.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] MENSURADO S, REI M, LANÇA T, *et al.* Tumor-associated neutrophils suppress pro-tumoral IL-17+ $\gamma\delta$ T cells through induction of oxidative stress[J]. *PLoS Biol*, 2018, 16(5): e2004990. DOI:10.1371/journal.pbio.2004990.
- [14] LIU Z X, LIU B Y, FENG Y P, *et al.* Dual-targeted self-adjuvant heterocyclic Lipidoid@Polyester hybrid nanovaccines for boosting cancer immunotherapy[J]. *ACS Nano*, 2024, 18(24): 15557-15575. DOI:10.1021/acsnano.4c00392.
- [15] WCULEK S K, BRIDGEMAN V L, PEAKMAN F, *et al.* Early neutrophil responses to chemical carcinogenesis shape long-term lung cancer susceptibility[J]. *iScience*, 2020, 23(7): 101277. DOI: 10.1016/j.isci.2020.101277.
- [16] BUTIN-ISRAELI V, BUI T M, WIESOLEK H L, *et al.* Neutrophil-induced genomic instability impedes resolution of inflammation and wound healing[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(2): 712-726. DOI: 10.1172/JCI122085.
- [17] HUANG H, ZHANG H J, ONUMA A E, *et al.* Neutrophil elastase and neutrophil extracellular traps in the tumor microenvironment [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1263: 13-23. DOI: 10.1007/978-3-030-44518-8_2.
- [18] NUTI E, ROSSELLO A, CUFFARO D, *et al.* Bivalent inhibitor with selectivity for trimeric MMP-9 amplifies neutrophil chemotaxis and enables functional studies on MMP-9 proteoforms [J]. *Cells*, 2020, 9(7): 1634. DOI:10.3390/cells9071634.
- [19] 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. DOI:10.1016/j.semcancer.2013.02.004.
- [20] 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.
- [21] PIACENZA L, ZEIDA A R, TRUJILLO M, *et al.* The superoxide radical switch in the biology of nitric oxide and peroxynitrite[J]. *Physiol Rev*, 2022, 102(4): 1881-1906. DOI: 10.1152/physrev.00005.2022.
- [22] SOUNDARARAJAN L, DHARMARAJAN A, SAMJI P. Regulation of pleiotropic physiological roles of nitric oxide signaling[J]. *Cell Signal*, 2023, 101: 110496. DOI: 10.1016/j.cellsig.2022.110496.
- [23] LAZENNEC G, RICHMOND A. Chemokines and chemokine receptors: new insights into cancer-related inflammation[J]. *Trends Mol Med*, 2010, 16(3): 133-144. DOI:10.1016/j.molmed.2010.01.003.
- [24] CECCHINATO V, MARTINI V, PIRANI E, *et al.* The chemokine landscape: one system multiple shades[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1176619. DOI:10.3389/fimmu.2023.1176619.
- [25] XU H L, LIN S Y, ZHOU Z Y, *et al.* New genetic and epigenetic insights into the chemokine system: the latest discoveries aiding progression toward precision medicine[J]. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20(7): 739-776. DOI:10.1038/s41423-023-01032-x.
- [26] BRAOUDAKI M, AHMAD M S, MUSTAFOV D, *et al.* Chemokines and chemokine receptors in colorectal cancer;

- multifarious roles and clinical impact[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 2): 436-449. DOI:10.1016/j.semcancer.2022.06.002.
- [27] SUN R, XIONG Y Y, LIU H J, *et al*. Tumor-associated neutrophils suppress antitumor immunity of NK cells through the PD-L1/PD-1 axis[J]. *Transl Oncol*, 2020, 13(10): 100825. DOI: 10.1016/j.tranon.2020.100825.
- [28] AMMIRANTE M, LUO J L, GRIVENNIKOV S, *et al*. B-cell-derived lymphotoxin promotes castration-resistant prostate cancer [J]. *Nature*, 2010, 464(7286): 302-305. DOI:10.1038/nature08782.
- [29] DE VISSER K E, JONKERS J. Towards understanding the role of cancer-associated inflammation in chemoresistance[J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15(16): 1844-1853. DOI:10.2174/138161209788453239.
- [30] ADROVER J M, MCDOWELL S A C, HE X Y, *et al*. NETWORKING with cancer: The bidirectional interplay between cancer and neutrophil extracellular traps[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 505-526. DOI:10.1016/j.ccell.2023.02.001.
- [31] ZENG J, XU H, FAN P Z, *et al*. Kaempferol blocks neutrophil extracellular traps formation and reduces tumour metastasis by inhibiting ROS-PAD4 pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(13): 7590-7599. DOI:10.1111/jcmm.15394.
- [32] 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.
- [33] NING Y, LABONTE M J, ZHANG W, *et al*. The CXCR2 antagonist, SCH-527123, shows antitumor activity and sensitizes cells to oxaliplatin in preclinical colon cancer models[J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(6): 1353-1364. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0915.
- [34] SINGH S, SADANANDAM A, NANNURU K C, *et al*. Small-molecule antagonists for CXCR2 and CXCR1 inhibit human melanoma growth by decreasing tumor cell proliferation, survival, and angiogenesis[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(7): 2380-2386. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-08-2387.
- [35] FU S L, LIN J. Blocking interleukin-6 and interleukin-8 signaling inhibits cell viability, colony-forming activity, and cell migration in human triple-negative breast cancer and pancreatic cancer cells[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(11): 6271-6279. DOI: 10.21873/anticancer.12983.
- [36] FU S L, CHEN X, LIN H J, *et al*. Inhibition of interleukin 8/C-X-C chemokine receptor 1/2 signaling reduces malignant features in human pancreatic cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(1): 349-357. DOI:10.3892/ijo.2018.4389.
- [37] ZENG Y, LI B H, LIANG Y Y, *et al*. Dual blockade of CXCL12-CXCR4 and PD-1/PD-L1 pathways prolongs survival of ovarian tumor-bearing mice by prevention of immunosuppression in the tumor microenvironment[J]. *FASEB J*, 2019, 33(5): 6596-6608. DOI:10.1096/fj.201802067RR.
- [38] YANG C H, WANG Z, LI L L, *et al*. Aged neutrophils form mitochondria-dependent vital NETs to promote breast cancer lung metastasis[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(10): e002875. DOI: 10.1136/jitc-2021-002875.
- [39] HE G X, ZHANG H H, ZHOU J X, *et al*. Peritumoural neutrophils negatively regulate adaptive immunity via the PD-L1/PD-1 signalling pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2015, 34: 141. DOI:10.1186/s13046-015-0256-0.
- [40] KHOU S, POPA A, LUCI C, *et al*. Tumor-associated neutrophils dampen adaptive immunity and promote cutaneous squamous cell carcinoma development[J]. *Cancers*, 2020, 12(7): 1860. DOI: 10.3390/cancers12071860.
- [41] CHENG Y S, LI H, DENG Y N, *et al*. Cancer-associated fibroblasts induce PDL1+ neutrophils through the IL6-STAT3 pathway that foster immune suppression in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(4): 422. DOI:10.1038/s41419-018-0458-4.
- [42] NIELSEN S R, STRØBECH J E, HORTON E R, *et al*. Suppression of tumor-associated neutrophils by lorlatinib attenuates pancreatic cancer growth and improves treatment with immune checkpoint blockade[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3414. DOI: 10.1038/s41467-021-23731-7.
- [43] ZHANG S, SUN L, ZUO J F, *et al*. Tumor associated neutrophils governs tumor progression through an IL-10/STAT3/PD-L1 feedback signaling loop in lung cancer[J]. *Transl Oncol*, 2024, 40: 101866. DOI:10.1016/j.tranon.2023.101866.
- [44] TULOTTA C, STEFANESCU C, CHEN Q, *et al*. CXCR4 signaling regulates metastatic onset by controlling neutrophil motility and response to malignant cells[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 2399. DOI: 10.1038/s41598-019-38643-2.
- [45] XIE P Y, YU M C, ZHANG B, *et al*. CRKL dictates anti-PD-1 resistance by mediating tumor-associated neutrophil infiltration in hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2024, 81(1): 93-107. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.02.009.
- [46] ARMSTRONG A J, GEVA R, CHUNG H C, *et al*. CXCR2 antagonist navarixin in combination with pembrolizumab in select advanced solid tumors: a phase 2 randomized trial[J]. *Invest New Drugs*, 2024, 42(1): 145-159. DOI:10.1007/s10637-023-01410-2.
- [47] WU J H, MA T, ZHU M N, *et al*. A pluripotential neutrophil-mimic nanovehicle modulates immune microenvironment with targeted drug delivery for augmented antitumor chemotherapy[J]. *ACS Nano*, 2024. DOI:10.1021/acsnano.3c12694.
- [48] MEI S L, ALCHAHIN A M, EMBAIE B T, *et al*. Single-cell analyses of metastatic bone marrow in human neuroblastoma reveals microenvironmental remodeling and metastatic signature[J]. *JCI Insight*, 2024, 9(6): e173337. DOI:10.1172/jci.insight.173337.
- [49] HORVATH L, PUSCHMANN C, SCHEIBER A, *et al*. Beyond binary: bridging neutrophil diversity to new therapeutic approaches in NSCLC[J]. *Trends Cancer*, 2024, 10(5): 457-474. DOI:10.1016/j.trecan.2024.01.010.
- [50] RYS R N, CALCINOTTO A. Senescent neutrophils: a hidden role in cancer progression[J]. *Trends Cell Biol*, 2024: S0962-8924(24) 00187-9. DOI:10.1016/j.tcb.2024.09.001.
- [51] 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.
- [52] SONG M J, ZHANG C Q, CHENG S Y, *et al*. DNA of neutrophil extracellular traps binds TMCO6 to impair CD8⁺ T-cell immunity in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2024, 84(10): 1613-1629. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-23-2986.
- [53] TENG H W, WANG T Y, LIN C C, *et al*. Interferon gamma induces higher neutrophil extracellular traps leading to tumor-killing

- activity in microsatellite stable colorectal cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2024, 23(7): 1043-1056. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-23-0744.
- [54] WU Y C, MA J Q, YANG X P, *et al*. Neutrophil profiling illuminates anti-tumor antigen-presenting potency[J]. *Cell*, 2024, 187(6): 1422-1439.e24. DOI:10.1016/j.cell.2024.02.005.
- [55] AWASTHI D, SARODE A. Neutrophils at the crossroads: unraveling the multifaceted role in the tumor microenvironment[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(5): 2929. DOI:10.3390/ijms25052929.
- [56] YANG S X, JIA J C, WANG F Q, *et al*. Targeting neutrophils: Mechanism and advances in cancer therapy[J]. *Clin Transl Med*, 2024, 14(3): e1599. DOI:10.1002/ctm2.1599.
- [57] WU Q H, MAO H, JIANG Z T, *et al*. Tumour-associated neutrophils: Potential therapeutic targets in pancreatic cancer immunotherapy[J]. *Immunology*, 2024, 172(3): 343-361. DOI: 10.1111/imm.13765.
- [58] BARRY S T, GABRILOVICH D I, SANSOM O J, *et al*. Therapeutic targeting of tumour myeloid cells[J]. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23(4): 216-237. DOI:10.1038/s41568-022-00546-2.
- [59] ZHU H C, MA X, YE T, *et al*. Esophageal cancer in China: Practice and research in the new era[J]. *Int J Cancer*, 2023, 152(9): 1741-1751. DOI:10.1002/ijc.34301.

[收稿日期] 2024-10-15

[修回日期] 2025-03-24

[本文编辑] 黄静怡