

论中性粒细胞参与影响肿瘤的研究进展

胡洋洋 尹 萍

安徽医科大学临床医学院 安徽省合肥市 230000

摘 要: 本文综述了肿瘤相关中性粒细胞 (TANs) 在肿瘤发展中的作用, 揭示了它们在促进和抑制肿瘤中的双重角色。TANs 对实体肿瘤的生长和进展具有显著影响, 通过多种机制参与肿瘤的免疫调节与形成中性粒细胞外诱捕网 (NETs) 等过程; 并强调 TANs 作为新型肿瘤治疗靶点的潜力, 探讨了抑制 TANs 活性和募集的药物等靶向 TANs 的治疗策略, 旨在提高肿瘤治疗的效果并克服现有治疗的限制。

关键词: 中性粒细胞; 肿瘤; 免疫调节

引言

天然免疫应答在机体的免疫防御中扮演着至关重要的角色; 其中, 中性粒细胞是主要的免疫细胞之一, 能保护机体免受微生物感染, 并消除病原体。在肿瘤发展的过程中, 中性粒细胞展现出了促进肿瘤和抑制肿瘤的双重作用, 特别是 TANs 对实体肿瘤的生长和进展具有显著影响。TANs 是由肿瘤微环境中的各种细胞因子转化的中性粒细胞, 它们能够根据趋化梯度主动进入肿瘤微环境^[1]。本文将重点探讨 TANs 在肿瘤发病机制和进展中的作用, 以及其作为新型肿瘤治疗靶点的潜在作用。

1. 中性粒细胞与肿瘤

1.1 中性粒细胞表型与肿瘤

中性粒细胞构成了对抗包括细菌、病毒在内的多种外来病原体的初级防御机制, 它们在启动及调整天生免疫与适应性免疫反应中扮演着至关重要的角色^[2]。研究表明, 肿瘤微环境 (TME) 中的炎症细胞, 特别是 TANs, 通过其多样性和可塑性参与肿瘤的促进和抑制过

程^[3]。有研究证明中性粒细胞与淋巴细胞的比率有望作为肿瘤预后的潜在生物学标志物^[4]。TANs 能够呈现出具有对抗肿瘤作用的 N1 亚型以及促进肿瘤生长的 N2 亚型。N1 型 TANs 是以 TNF- α 、ICAM-1、CCL3 的高水平表达和精氨酸酶的低水平表达为特征, 这一表型降低了它们的免疫抑制功能, 同时通过细胞毒作用阻止肿瘤进展。例如, 粒细胞集落刺激因子能通过招募和激活中性粒细胞发挥抗肿瘤作用。相反, 肿瘤和 TME 细胞产生的转化生长因子- β 可激活 N2 型中性粒细胞, 导致其表型和功能的改变, 从而促进肿瘤转移。N2 型 TANs 的典型特征包括单核细胞趋化蛋白 1、巨噬细胞炎症蛋白 α/β 以及 CXC 类趋化因子的表达水平增加^[5]。如: 通过干扰素- γ 和肿瘤坏死因子- α 的作用, 可以将 N2 型中性粒细胞转化为 N1 型, 从而抑制肿瘤转移。这些发现强调了理解 TANs 在 TME 中的多样性和可塑性对于开发针对肿瘤治疗策略的重要性。

1.2 TME 与代谢重编程

TANs 通过分泌如 TGF- β 2、IL-1 β 、TNF- α 等多种细胞因子调控肿瘤生长和进展。Zhou^[6]等人的研究揭示了 TANs 分泌的骨形成蛋白 2 和 TGF β 2 能促进肝癌进展。肿瘤细胞为适应 TME 中的缺氧和营养缺乏, 经历新陈代谢的重新编程, 从糖酵解转向依赖于线粒体的脂肪酸代谢。有研究发现, 通过干细胞因子信号通路, 肿瘤细胞可诱导中性粒细胞发生氧化表型, 增加活性氧水平, 进而促进肿瘤进展^[7]。TANs 还通过 iNOS 诱导产生过氧亚硝酸盐, 破坏抗肿瘤的 T 细胞^[8]。

2. 中性粒细胞的促肿瘤作用

2.1 免疫调节

在肿瘤微环境中, TANs 通过与多种免疫细胞的相互作用来实现其对肿瘤的免疫调节作用。直接对 T 细胞

基金项目课题:

病理学校级教改课程 (项目号: 2023XJ008)

2021 年安徽医科大学临床医学院学校

安徽省高等学校自然科学研究课题: CXCR2 在脓毒症脑病中调控脑内皮细胞激活影响中性粒细胞穿越入脑的机制研究, 项目号: 2021XJ017

作者简介:

第一作者: 胡洋洋 (1994.02.07-), 女, 汉, 安徽合肥, 硕士, 助教, 研究方向: 中性粒细胞与肿瘤。

第二作者: 尹萍 (1995.11.18-), 女, 汉, 安徽长丰, 硕士, 助教, 研究方向: 病理生理学。

的作用,促进T细胞的增殖,以及通过分泌如组织蛋白酶G等分子来招募和激活T细胞,增强整体的适应性免疫反应。ADABI Z^[9]等人的研究显示:TANs可以通过上调共刺激分子如4-1BBL和OX40L来支持T细胞的增殖。TANs能通过TNF- α 途径,可以抑制具有抗肿瘤作用的CD8⁺T细胞,从而促进肿瘤进展。

2.2 NETs

NETs的形成是由中性粒细胞在特定刺激下通过释放含有酶和DNA的网状结构来实现的,这一过程与传统的细胞死亡机制不同^[10]。NETs在多种癌症中高表达,促进肿瘤的增殖、侵袭和转移。研究显示,中性粒细胞采用多种机制保护宿主免受病原体侵袭,这包括形成和释放NETs;而NETs是一种网状结构,由纤维、DNA、组蛋白以及多种中性粒细胞特有的颗粒蛋白构成^[11]。NETs能够破坏内皮细胞间的连接,有助于肿瘤细胞的外渗和转移。

3. 中性粒细胞与肿瘤免疫治疗

3.1 抑制TANs存活的药物

针对TANs存活的抑制药物,DAASSI D^[12]等人的研究显示,PD-1/PD-L1通路的阻断是对抗TANs并防止肿瘤免疫逃避的有效策略。TME中的因子如IFN- γ 、TNF- α 和G-CSF能诱导TANs表达PD-L1,进而抑制T细胞功能,加速肿瘤进展。洛拉替尼等药物通过抑制TANs,可以增强对PD-L1抑制剂的治疗效果^[13]。

3.2 抑制TANs募集药物

针对TANs募集的药物主要集中于阻断TME中的趋化因子信号,尤其是CXCR2信号通路,它在调节中性粒细胞的迁移中起关键作用。YAN M^[14]研究表明,通过靶向CXCR2,如使用SX-682,可以有效延缓肿瘤的发展。中性粒细胞通过IL-8/CXCR2途径参与炎症诱导的肺癌进展,通过选择性抑制CXCR2可以抑制肺癌的进展。这些发现强调了在中性粒细胞靶向癌症治疗中,阻断CXCLs/CXCR2信号作为一种有效的治疗策略的潜力。

参考文献

[1]Wu J ,Ma T ,Zhu M , et al.A Pluripotential Neutrophil-Mimic Nanovehicle Modulates Immune Microenvironment with Targeted Drug Delivery for Augmented Antitumor Chemotherapy.[J].ACS nano,2024,10(21):12694.
[2]Dyha M ,Ahmad A H ,Patrice D .Neutrophil extracellular traps (NET): not only antimicrobial but also modulators of innate and adaptive immunities in inflammatory autoimmune diseases.[J].RMD open,2023,9(3):31-34.

[3]Farnaz H ,Leili M A ,Markov A , et al.Tumor-associated neutrophils as new players in immunosuppressive process of the tumor microenvironment in breast cancer.[J].Life sciences,2020,264(10):118699.

[4]Yoshihisa T ,Masanori O ,Vijayashree M , et al.Can Intratumoral neutrophil lymphocyte ratio (NLR) be a prognostic biomarker in breast cancer patients?[J].Journal of Clinical Oncology,2021,39(15):12573.

[5]FRIDLENDER Z G ,ALBELDA S M.Tumor-associated neutrophils: Friend or foe?[J].Carcinogenesis,2012,33(5):949-955.

[6]ZHOU S L ,YIN D ,HU Z Q,et al. A positive feedback loop between cancer stem-like cells and tumor-associated neutrophils controls hepatocellular carcinoma progression[J]. Hepatology, 2019,70(4):1214-1230.

[7]Piccard H ,Muschel R ,Opdenakker G .On the dual roles and polarized phenotypes of neutrophils in tumor development and progression[J].Critical Reviews in Oncology / Hematology,2012,82(3):296-309.

[8]Roberto G ,Virgilius C ,Lilia T , et al.Anti-neoplastic sulfonamides alter the metabolic homeostasis and disrupt the suppressor activity of regulatory T cells[J].Scientific Reports,2022,12(1):19112.

[9]ADABI Z,MOHSEN ZIAEI S A ,IMANI M,et al. Genetic polymorphism of MMP2 gene and susceptibility to prostate cancer[J]. Arch Med Res,2015,46(7):546-550.

[10]Josefine H ,J I C ,J G C M , et al.Correction to: Characterization, Quantification, and Visualization of Neutrophil Extracellular Traps.[J].Methods in molecular biology (Clifton, N.J.),2023,13(10):2588.

[11]Tarek T ,Samer S A ,Dongmei Z , et al.The tumor-derived cytokine Chi3l1 induces neutrophil extracellular traps that promote T cell exclusion in triple-negative breast cancer. [J].Immunity,2023,56(12):2755-2772.

[12]DAASSI D,MAHONEY K M,FREEMAN G J. The importance of exosomal PDL1 in tumour immune evasion.[J]. Nat Rev Immunol,2020,20(4):209-215.

[13]刘梅,穆宁,张恒等.洛拉替尼成功治疗伴有ROS1基因G2032R突变的晚期肺鳞癌1例[J].中国肿瘤临床,2023,50(22):1184-1185.

[14]YAN M ,ZHENG M,NIU R,et al. Roles of tumor-associated neutrophils in tumor metastasis and its clinical applications[J].Front Cell Dev Biol,2022,10(93):8289.