

• 专题研究:肿瘤 •

中性粒细胞胞外诱捕网在肿瘤进展中的多重作用机制研究进展

杨 艳¹, 金晨晨², 张 栩^{3*}¹成都市第三人民医院(西南交通大学附属医院)药学部, 四川 成都 610031; ²山东大学药学院免疫药物学研究所, 山东 济南 250012; ³成都市中西医结合医院(成都市第一人民医院)西药剂科, 四川 成都 610031

[摘要] 中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular trap, NET)是一种由中性粒细胞释放的DNA纤维、组蛋白和多种抗菌蛋白组成的网状结构,可捕获和清除外来病原体,在肿瘤发生发展中起重要作用。NET的形成和释放受到肿瘤微环境中多种因素的调控,包括肿瘤细胞释放的信号分子、炎症因子、氧化应激和血管生成等。此外,NET与肿瘤微环境中的免疫细胞发生相互作用,共同塑造肿瘤微环境的免疫特征,参与肿瘤细胞的代谢调控、肿瘤转移、肿瘤相关血栓形成以及肿瘤血管新生等生物学过程,对肿瘤的进展和患者的预后产生影响。文章聚焦于NET在肿瘤进展中的多重作用机制,深入探讨NET调节肿瘤细胞增殖和转移、改变肿瘤微环境、影响肿瘤血管生成和免疫逃逸等方面的机制,以及NET作为诊断和预后生物标志的潜在应用前景,揭示NET在肿瘤生物学中的重要作用,为未来研究和临床应用提供理论依据。

[关键词] 中性粒细胞胞外诱捕网;肿瘤微环境;肿瘤进展

[中图分类号] R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2025)11-1586-12

doi: 10.7655/NYDXBNSN241134

Research progress on the multifaceted mechanisms of neutrophil extracellular traps in tumor progression

YANG Yan¹, JIN Chenchen², ZHANG Xu^{3*}

¹Department of Pharmacy, the Third People's Hospital of Chengdu (Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University), Chengdu 610031; ²Institute of Immunopharmacology, School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Jinan 250012; ³Chengdu Integrated TCM & Western Medicine Hospital (Chengdu First People's Hospital), Chengdu 610031, China

[Abstract] Neutrophil extracellular trap (NET), a reticular structure composed of DNA fibers, histones, and antibacterial proteins released by neutrophils, can trap and eliminate foreign pathogens and play a significant role in the initiation and development of tumors. The formation and release of NET are regulated by various factors from the tumor microenvironment, including signaling molecules released by tumor cells, inflammatory cytokines, oxidative stress, and angiogenesis. In addition, NET interacts with immune cells in the tumor microenvironment, collectively shaping the immune characteristics of the tumor microenvironment and participating in critical biological processes, such as metabolic regulation of tumor cells, tumor metastasis, tumor-related thrombosis, and tumor angiogenesis, all of which impact tumor progression and patient prognosis. This review focuses on the multiple mechanisms of NET in tumor progression, explores the mechanisms of NET in regulating tumor cell proliferation and metastasis, altering tumor microenvironment, and affecting tumor angiogenesis and immune escape, as well as the potential application prospect of NET as biomarkers for clinical diagnosis and prognosis, to reveal the significant role of NET in tumor biology and provide a theoretical foundation for future research and clinical application.

[Key words] neutrophil extracellular traps; tumor microenvironment; tumor progression

[J Nanjing Med Univ, 2025, 45(11): 1586-1597]

[基金项目] 国家自然科学基金(82274163, 81803763); 四川省自然科学基金(24NSFSC2566); 成都市医学科研课题(202313052876); 成都市第三人民医院内科研项目(CSY-YN-01-2023-027); 成都市第三人民医院PI项目(2023PI14)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: xuzhang1989@cdutcm.edu.cn(0009-0008-6285-872X)

肿瘤作为一种严重危害人类健康的疾病,一直是医学界关注的焦点。肿瘤不仅是一种遗传性疾病,而且是一个复杂的生态系统,涉及广泛的非癌细胞及其在肿瘤内的多种相互作用^[1-2]。通过对实体肿瘤组织的病理学观察,发现肿瘤微环境是一个高度结构化的生态系统,其中肿瘤细胞被多种非恶性细胞紧密环绕,共同嵌入在一个异常的、血管化的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)中。肿瘤微环境包括丰富的免疫细胞、肿瘤相关成纤维细胞、内皮细胞、周细胞和其他组织细胞,这些细胞通过释放细胞因子、细胞外囊泡等方式相互通讯,共同塑造和维持肿瘤微环境的特性,这种复杂的细胞间相互作用决定了肿瘤的发展和进展^[3-5]。

中性粒细胞在免疫系统中扮演着重要角色。它们是最常见的白细胞类型,负责在感染或组织损伤时迅速移动到受影响区域,并执行多种免疫功能。中性粒细胞通过多种机制对抗病原体及其他内源性或外源性威胁,包括吞噬作用、氧化应激、抗菌介质释放和中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular trap, NET)产生^[6-8]。NET是一种由DNA、组蛋白和抗菌蛋白等组成的网状结构,由活化的中性粒细胞释放,它们通过释放细胞内的核DNA和蛋白质,形成具有黏附性和杀菌活性的结构,用于捕获和清除外来病原体。NET最早于2004年被发现在中性粒细胞对抗病原微生物的过程中,它们能够捕获细菌、真菌和病毒,并且可以作为一个物理屏障来阻碍微生物的传播^[9-10]。然而,最新研究表明,NET可以影响一些炎症或免疫相关疾病的发展,如动脉粥样硬化、系统性红斑狼疮、糖尿病、血管炎、伤口愈合和新型冠状病毒感染等^[11-14]。近年来,随着对NET研究的深入,人们发现NET不仅参与对抗微生物的免疫反应,还在多种炎症性和免疫相关疾病的发生和发展中起重要作用,尤其是在肿瘤领域中,NET作为一种新兴的免疫调节因子引起了人们广泛的关注和兴趣^[15]。

随着对肿瘤微环境研究的不断深入,人们发现中性粒细胞释放的NET存在于多种实体瘤中。NET与肿瘤进展密切相关,其作用涉及多个方面。研究发现,NET促进肿瘤细胞的增殖和转移,参与调节肿瘤微环境中的血管生成,影响肿瘤的营养供应和生长环境,NET还可能通过促进肿瘤细胞的免疫逃逸,降低机体对肿瘤的免疫监视和清除能力^[16]。NET与肿瘤预后和治疗效果密切相关,可能成为肿瘤预后评估和治疗监测的重要标志物,对NET在肿

瘤发生、发展和治疗中的作用进行深入研究有重要的临床意义和应用前景^[17]。

因此,文章旨在系统地总结和分析近年来NET在肿瘤领域中的研究进展,探讨其在肿瘤生物学中的作用机制、临床意义以及潜在的应用前景,以期为进一步深入研究NET在肿瘤领域中的作用提供参考和启示,为开发新的肿瘤治疗策略提供理论基础和实践指导。

1 NET的形成

最初研究者将NET视为一种新型的防御性中性粒细胞死亡方式,后来研究发现,在不影响中性粒细胞活力情况下,很多刺激也可以迅速诱导中性粒细胞产生NET,包括病毒、胆固醇和尿酸结晶、细胞因子、钙离子载体、细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和12-肉豆蔻酸-13-月桂酸酯(phorbol 12-myristate 13-acetate, PMA)等^[18]。NET的形成引发一种新的细胞死亡方式,被称为NETosis。NET的形成有两种机制:裂解性NET,即依赖还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶诱导NET形成。中性粒细胞受到刺激后,活化NADPH氧化酶和蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)以及Raf-MEK-ERK信号通路,产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)。随后,ROS激活精氨酸脱亚胺酶4(peptidyl arginine deiminase 4, PAD4),促进组蛋白瓜氨酸化介导染色质去致密化和解聚。与此同时,中性粒细胞颗粒蛋白、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)促进中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)易位至细胞核。最终,染色质和颗粒状物质释放到细胞质中,形成网状结构,NET破坏细胞膜释放,中性粒细胞死亡^[19]。非裂解性NET,即不依赖NADPH-氧化酶诱导NET形成^[20]。该过程不涉及ROS产生和细胞膜的破坏,中性粒细胞通过囊泡运输机制将核染色质排出细胞膜,并释放脱颗粒蛋白,这些组分在细胞外组装,并留下活性无核中性粒细胞,继续发挥吞噬生理特性(图1)。

许多研究致力于发现诱导NET形成的因素,PMA被广泛用作中性粒细胞有效的人工激活剂,用于诱导中性粒细胞的NETosis,PMA通过介导PKC和Raf-MEK-ERK信号通路激活NADPH氧化酶,并产生ROS^[21]。Aspera-Werz等^[22]报道了烟草的主要成瘾成分尼古丁能够以剂量依赖的方式诱导NETosis。此外,Tokuhiro等^[23]证实,脂质过氧化是NETosis形

成的必要条件,氧化的磷脂和NE协同执行核膨胀和染色质去浓缩。Yasuda等^[24]建立了NETosis与表观遗传学之间的关系,并证明DNA去甲基化通过增强PAD4表达和组蛋白柠檬酸化来增强自发NETosis。

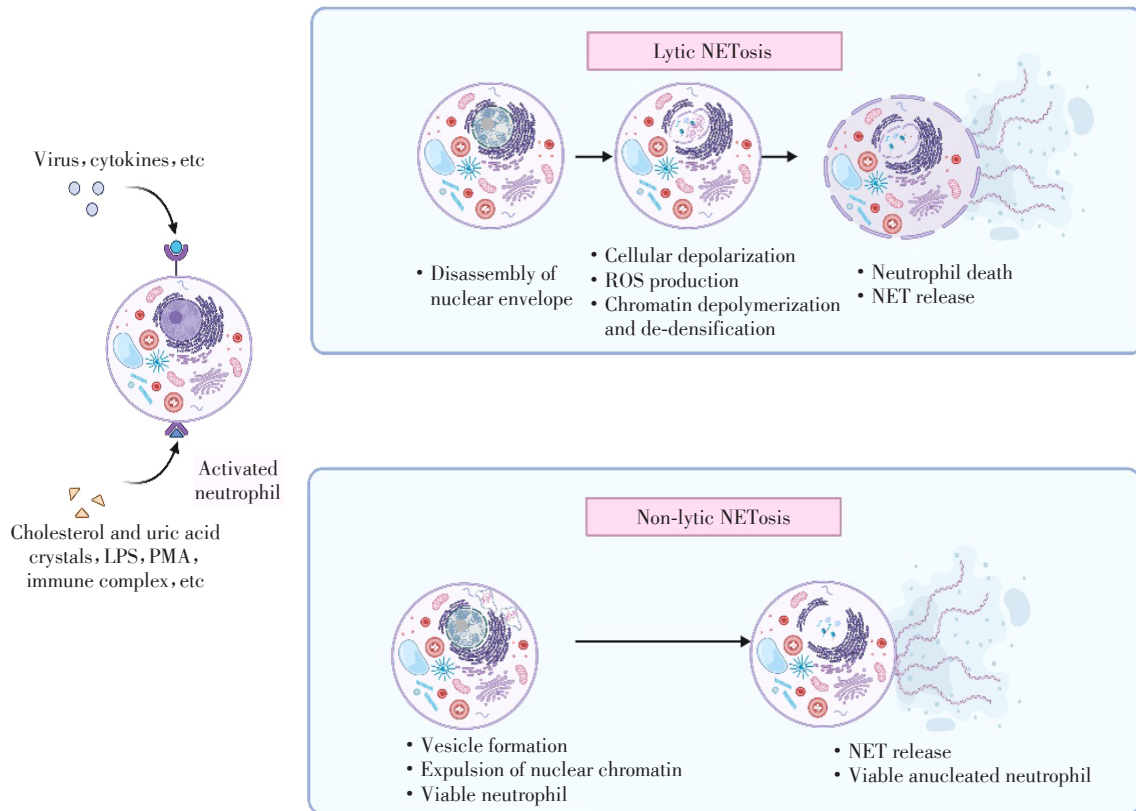
2 NET与肿瘤微环境的串扰

2.1 肿瘤微环境中NET的形成与调控机制

NET的形成是一个复杂而精细的调控过程。Grayson和Kaplan指出,ROS的生成、NE和MPO向细胞核的迁移、组蛋白修饰和去浓缩是NETosis的关键步骤^[25]。刺激物导致Raf-MEK-ERK通路和ROS依赖的p38 MAPK的激活,MPO和NE从颗粒中释放并易位到核中。细胞内钙水平增加激活了细胞质中的钙依赖性酶PAD4,PAD4催化组蛋白H2A、H3和H4脱氨,将精氨酸残基转化为瓜氨酸。最终组蛋白失去正电荷,染色质去致密化,核膜和线粒体膜失去完整性,胞质和核质内容物混合在一起,细胞膜解体,胞内物质释放到胞外^[26]。NET形成涉及

一系列细胞内信号转导通路的激活和调控,包括肾上腺素能受体通路、PKC、磷脂酰肌醇-3-激酶通路(phosphatidylinositol-3-kinase,PI3K)等^[27-28]。

NET的形成也存在于肿瘤微环境中,据报道,肺癌、结肠癌、卵巢癌和甲状腺癌细胞能够诱导活性中性粒细胞释放NET。肿瘤源性因素对NET的形成和释放具有重要影响,揭示了肿瘤微环境与免疫调节之间复杂的相互作用^[29]。肿瘤细胞释放的信号分子、炎症因子以及在肿瘤微环境中产生的氧化应激和血管生成对NET形成具有重要影响。粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor,G-CSF)和白细胞介素(interleukin,IL)-8被认为是肿瘤中NETosis的主要触发因素^[30]。肿瘤细胞中G-CSF水平显著升高,促使血液中中性粒细胞数量急剧增加,促进中性粒细胞募集到转移性病变中,增强中性粒细胞的迁移和侵袭;与此同时产生大量ROS,随后引发NETosis。IL-8是带有CXC谷氨酸-亮氨酸-精氨酸基序家族的趋化因子,并且最初



Various factors, including viruses, cytokines, LPS, and PMA, can induce the formation of NET. Lytic NETosis involves the nuclear membrane's disintegration, ROS production, chromatin depolymerization, and densification reversal. Ultimately, neutrophils undergo cell death and release NET. Non-lytic NETosis occurs through vesicular transport, which expels nuclear chromatin and granule proteins, allowing for the assembly of NET extracellularly while preserving neutrophil viability (this picture is constructed by BioRender).

图1 NET的形成

Figure 1 The formation of NET

被鉴定为中性粒细胞的趋化因子,作为CXC趋化因子受体1(C-X-C chemokine receptor type 1, CXCR1)和CXC趋化因子受体2(C-X-C chemokine receptor type 2, CXCR2)的主要激动剂,主要涉及中性粒细胞和髓源性抑制细胞的募集^[31-32]。在膀胱癌、非小细胞肺癌和转移性黑色素瘤中,肿瘤组织和血清中的IL-8水平与NET形成呈正相关^[33]。在弥漫性大B细胞淋巴瘤(advanced diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)患者中性粒细胞中,IL-8与CXCR2相互作用,通过影响Src、p38和ERK信号通路促使NET形成;阻断IL-8/CXCR2轴可抑制NET的形成^[34]。此外,Gupta等^[35]证明,与中性粒细胞共培养的活化内皮细胞能够通过调节IL-8信号通路促进NET形成。处于高凝状态的肿瘤患者肿瘤源性外泌体亦可以诱导NET释放。释放的NET作为凝血因子、血小板和携带促血栓介质的外泌体的支架,共同促进血栓栓塞和肿瘤进展^[36]。肿瘤微环境中的氧化应激状态也与NET的释放密切相关。肿瘤组织由于缺血、再灌注或代谢异常等因素通常处于高度氧化应激状态,而氧化应激能够直接刺激中性粒细胞释放NET,形成炎症的恶性循环,进一步促进肿瘤发展^[37]。肿瘤相关血管生成也可能是NET释放的触发因素之一,肿瘤组织中的异常血管生成可能导致血管内皮细胞和中性粒细胞之间的相互作用,从而促进NET释放。

2.2 免疫细胞介导的NET释放与肿瘤免疫调节

肿瘤微环境中免疫细胞介导的NET释放是免疫系统中一种重要的防御机制,对病原体和炎症刺激起到关键作用。免疫细胞介导的NET释放过程常涉及多个信号通路和细胞因子,当中性粒细胞受到外源刺激时,比如细菌感染或炎症因子刺激,免疫细胞会释放一系列信号分子,如IL-1 β 和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 等,这些分子能够直接或间接地激活中性粒细胞,并促使其释放NET。此外,免疫细胞之间的相互作用构成了一个复杂的免疫调节网络,共同调控NET的释放。例如,巨噬细胞和树突状细胞等免疫细胞通过产生足量的细胞因子和化学信号,间接影响中性粒细胞活性和NET形成^[38-40]。总之,肿瘤源性因素通过激活中性粒细胞并诱导NET形成,与肿瘤微环境中的炎症反应、氧化应激及血管生成等相互交织,共同影响肿瘤的生物学行为和免疫调节,这为进一步深入理解肿瘤免疫学机制和开发相关治疗策略提供了重要线索(图2)。

2.3 肿瘤微环境中NET与免疫细胞的相互作用

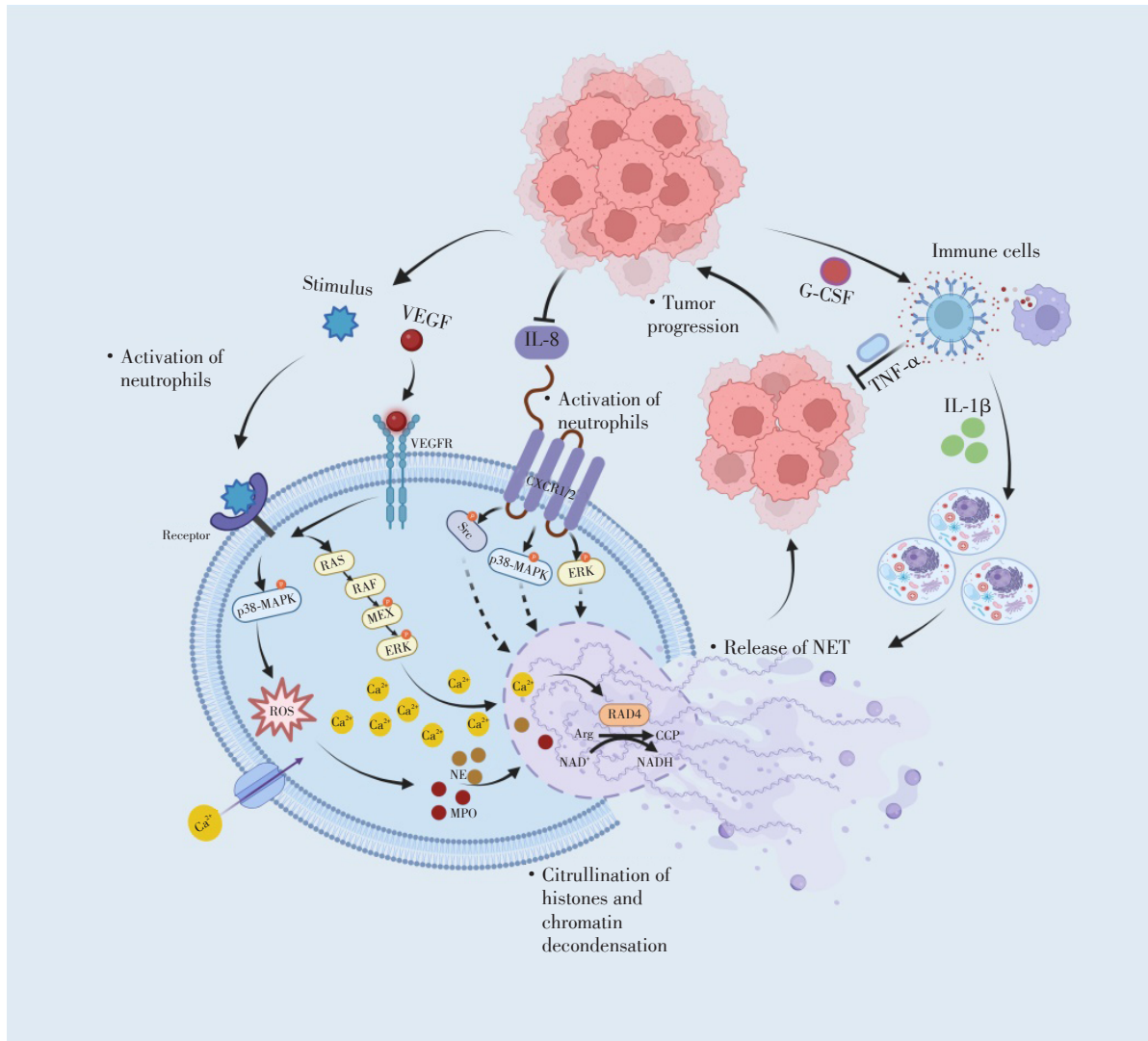
肿瘤微环境中,NET与免疫细胞的相互作用构

成了复杂的调控网络,尤其是T细胞和巨噬细胞,对肿瘤进展具有重要影响。在肿瘤组织中,NET能够通过调节程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)/程序性死亡配体-1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)轴诱导CD8⁺T细胞,致使CD8⁺T细胞功能衰竭。此外,NET还会导致CD8⁺T细胞的线粒体功能下降和代谢底物葡萄糖和脂肪酸摄取的增加,从而影响其能量代谢和效应功能^[37]。此外,NET在肿瘤/基质界面形成物理屏障进而显著减弱CD8⁺T细胞的细胞毒作用,最终起到保护肿瘤细胞的作用^[32]。在CD4⁺T细胞方面,NET同样发挥着免疫调节作用。它们既能加剧Th1型免疫反应,促进T细胞和单核-巨噬细胞的募集,进而抑制肿瘤生长^[41];也能在特定条件下诱导Th2型的肿瘤免疫微环境,促进肿瘤转移^[42]。值得注意的是,NET还能通过激活Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)和调节氧化磷酸化促进CD4⁺T细胞向调节性T细胞分化,进而通过免疫抑制作用帮助肿瘤细胞逃避宿主免疫监视^[43]。

巨噬细胞作为肿瘤微环境中占比最多的先天免疫细胞,与NET之间也存在着复杂的相互作用。一方面,巨噬细胞能够分泌脱氧核糖核酸酶来消化NET并吞噬残留的NET物理屏障,其中巨噬细胞中的M1型相比其他巨噬细胞亚型具有更强的清除能力,它能够通过增强巨噬作用更有效地降解NET^[44]。另一方面,巨噬细胞也能够通过释放外泌体miR-146a等分子刺激NET的过度释放,从而加剧炎症反应^[45]。此外,巨噬细胞和NET共存时,增加了细胞外M1巨噬细胞来源的DNA,可能会进一步影响与肿瘤细胞迁移和侵袭密切相关的巨噬细胞外诱捕网(macrophage extracellular trap, MET)的形成^[46-47]。MET和NET均与肿瘤患者较短的无复发生存期相关,这表明它们可能是肿瘤预后的重要生物学指标^[48]。总体而言,NET在肿瘤微环境中与免疫细胞的相互作用呈现出多层次和多维度的调控模式。这些复杂的作用共同塑造了肿瘤微环境的免疫特征,从而对肿瘤进展和患者预后产生深远影响。

2.4 NET与肿瘤细胞代谢

NET在肿瘤细胞代谢中亦起着重要作用。NET释放的脂质和脂肪酸能够增加肿瘤细胞对周围环境中脂质和脂肪酸的摄取,为肿瘤细胞提供额外的能量来源,从而促进其增殖^[49]。Yazdani等^[50]通过体外研究发现,NET处理过的肿瘤细胞能够上调线粒体生物发生相关基因,增加线粒体密度,增加内源ATP合成,从而促进肿瘤生长。此外,NET中的



In the tumor microenvironment, NET is activated by signal molecules, such as G-CSF and IL-8 released by tumor cells, and is induced to release through signaling pathways. Oxidative stress, abnormal angiogenesis, and immune cell regulation further promote the formation of NET, jointly influencing tumor progression and immune regulation (this picture is constructed by BioRender).

图2 NET与肿瘤微环境的串扰

Figure 2 Crosstalk between NET and tumor microenvironment

MPO和NE等成分能够产生和调节ROS。ROS也可以直接影响线粒体膜的完整性和功能,进而影响ATP的产生和细胞凋亡途径^[51]。同时,NET中的代谢物可能会被肿瘤微环境中的其他细胞(如肿瘤相关巨噬细胞和内皮细胞)摄取和利用,从而影响巨噬细胞极化以及血管生成等过程。因此,NET的代谢成分不仅直接参与肿瘤细胞的代谢调节,还可以通过影响微环境中其他细胞的代谢,共同影响肿瘤微环境。

3 NET在肿瘤进展中的功能

3.1 NET与肿瘤的发生发展

中性粒细胞作为人体免疫系统中的重要组成部分,与大多数其他免疫细胞一样,既能发挥促肿

瘤作用,也能展现出抗肿瘤作用。而NET同样具有这种双重作用。NET能够直接捕获并杀死肿瘤细胞或激活免疫系统来对抗肿瘤。Schedel等^[52]通过体外实验发现NET可以对共培养的黑色素瘤细胞发挥细胞毒效应,诱发肿瘤细胞凋亡。此外,NET还可以通过整合素黏附在黑色素瘤细胞上,进而抑制黑色素瘤细胞的迁移能力。Liu等^[53]证明NET中的关键成分MPO能够杀死并抑制黑色素瘤细胞的生长。此外,NET也可能在抗肿瘤免疫反应中发挥重要作用。在临床上,用于膀胱癌治疗的卡介苗能够诱导NET形成,这有助于T细胞和单核细胞-巨噬细胞募集到早期肿瘤部位,进而抑制肿瘤形成^[41,54]。

NET直接或间接促进肿瘤生长和发展,促使肿

瘤向远端组织扩散,并保护癌细胞免受细胞毒性淋巴细胞的影响。NET还可促进肿瘤血管生成和肿瘤相关血栓形成。肺癌、胰腺癌和膀胱癌等肿瘤患者血浆中NET水平均高于健康对照组。据报道,在肺癌患者的肺组织、外周血和痰液中均检测到NET^[55];Richardson等^[56]证实了体外刺激中性粒细胞释放NET与结直肠癌患者不良预后关系密切;此外,亦有学者报道转移性乳腺癌细胞能够诱导中性粒细胞产生具有促进转移特性的NET,血清NET被用作早期乳腺癌患者发生肝转移的预测标志物^[60]。在血液肿瘤中,NET的作用日益受到关注。在慢性粒细胞白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)患者中,NET所释放的组蛋白可以通过诱导内皮细胞黏附分子的表达来促进原始CML细胞与内皮细胞黏附,从而保护细胞免于死亡^[57]。在慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)中,CXCR2的表达能够促进IL-8所诱导的中性粒细胞释放NET,抑制了异常增殖B细胞的自发凋亡并上调肿瘤标志物的表达,从而为肿瘤细胞的生存和增殖提供有利条件^[58]。此外,Francischetti等^[59]利用免疫组化法检测到霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)组织中存在大量瓜氨酸组蛋白,提示在HL中也可能存在NET形成。同样,在晚期DLBCL中,NET可以通过上调Toll样受体9(Toll-like receptor 9, TLR9)介导的通路促进DLBCL的进展^[60]。这些研究均表明NET与血液肿瘤之间存在密切联系。

中性粒细胞招募和NET形成在肿瘤生长和进展中具有重要作用。Demers等^[61]在小鼠Lewis肺癌模型中通过敲除PAD4抑制NET形成,发现PAD4敲除组小鼠肿瘤生长减缓;而小鼠B16黑色素瘤模型,利用G-CSF刺激NET产生后,也发现同样结果,说明NET对肿瘤增殖有促进作用。Guglietta等^[62]在自发性小鼠肠道肿瘤模型中,通过上调中性粒细胞C3a受体,介导补体激活及凝血反应,循环中增加的LPS可促使中性粒细胞向N2型中性粒细胞极化及NET形成,进一步促使肿瘤增殖。此外,Miller-Ocuin等^[63]研究发现,小鼠胰腺癌模型中PAD4敲除后NET的形成受到抑制,循环中的细胞游离DNA明显减少,肿瘤生长减慢。此外还有研究表明,肿瘤细胞可以释放G-CSF至血液,通过启动循环中的中性粒细胞,促进瘤内NET沉积,促进肿瘤生长^[64]。

3.2 NET与肿瘤转移

肿瘤转移是造成肿瘤患者死亡的主要原因,血液中的循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)需

要经过播散、黏附、侵袭等一系列步骤才能形成有效的肿瘤转移灶。通过分析大规模的人类数据,Rayes等^[65]证明NET不仅可以结合肿瘤细胞,还可以促进转移。在败血症小鼠模型中,循环肺癌细胞被NET诱捕在肝脏微血管中,这导致在注射肿瘤细胞后,肿瘤的转移量大大增加,形成了更大的转移负担,而脱氧核糖核酸酶I(deoxyribonuclease I, DNase I)或NE抑制剂可以减少肿瘤转移。另有报道称NET可以诱捕CTC,从而有利于癌细胞转移扩散,如在模拟术后炎症环境的肿瘤小鼠模型中,证明了癌细胞对NET的黏附,并证明了 $\beta 1$ -整合素表达上调, $\beta 1$ -整合素在癌细胞和NET上的表达是CTC黏附NET的关键,NET形成和CTC捕获导致更多的癌细胞转移^[66]。此外,研究发现乳腺癌细胞的跨膜蛋白能够感知远处的NET,并将癌细胞引导到NET。Monti等^[67]证明,各种肿瘤细胞系(HT1080、U-87MG、H1975、DU145、PC-3和A-431)能够通过细胞表面表达的 $\alpha 5 \beta 1$ 、 $\alpha v \beta 3$ 和 $\alpha v \beta 5$ 整合素在体外黏附到中性粒细胞来源的NET上,促进癌细胞转移。NET还能“唤醒”休眠的肿瘤细胞并引起转移。来自原发灶的癌细胞可以迁移到其他组织,保持休眠状态并且在很长一段时间内没有临床表现,这些缓慢增殖的癌细胞等待被唤醒(如乳腺癌细胞栖息在肺的血管周围区域),导致这些缓慢增殖细胞被免疫系统忽视(免疫逃逸)。癌细胞被唤醒、重新启动增殖以及转移的确切机制目前大部分尚不清楚,有报道称,NET具有唤醒休眠癌细胞的能力,因此是肿瘤复发和转移扩散的原因之一^[68]。Albregues等^[69]证实,在慢性肺部炎症中释放的NET唤醒了休眠的乳腺癌细胞,并促进了转移扩散。在这项研究中,烟雾暴露或鼻腔滴注LPS均可诱导肺部炎症,并观察到NET形成。NET相关蛋白酶,如NE和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9,可以剪切层黏连蛋白,暴露该分子的新表位,在重塑的层黏连蛋白附近存在着周期细胞,而在完整的层黏连蛋白附近的细胞保持休眠状态,这种修饰后的层黏连蛋白通过激活整合素 $\alpha 3 \beta 1$ 信号转导途径促进休眠癌细胞的生长并诱导癌细胞转移,用特异抗体阻断层黏连蛋白的新表位阻碍了癌细胞的觉醒。

3.3 NET与肿瘤相关血栓形成

NET与肿瘤患者凝血功能改变的关系也强调了NET在肿瘤中的重要性,NET的过量产生与血管内凝血激活和微血管血栓形成存在相关性。根据Lima等^[70]的研究,血栓栓塞事件的发生率与恶性肿

瘤的预后密切相关,认为NET与血栓在支架上组装,并与止血系统共同在肿瘤发病机制中发挥重要作用。在血液系统恶性肿瘤中,中性粒细胞容易产生NET,如DLBCL,并通过TLR9信号通路参与疾病进展^[60]。已有研究表明,NET刺激肿瘤中的癌相关血栓形成,而这种血栓形成与患者不良预后密切相关。Jung等^[71]测量了胰胆恶性肿瘤患者NET和高凝标志物的循环水平,发现高水平NET标志物与高凝标志物之间存在相关性。众所周知,不同类型的肿瘤会明显影响血栓栓塞疾病的发生率,例如,乳腺癌患者的血栓栓塞事件发生率较低,而胰腺癌患者的发生率较高,胰腺癌患者因为NET产生而面临着静脉血栓形成的高风险,这一点已经在小鼠和患者的实验模型中得到了证实。在胰腺癌中,NET和血小板已被证明在血液高凝状态中发挥关键作用,导致静脉血栓栓塞和肿瘤相关血栓形成的风险增加^[72]。

3.4 NET与肿瘤血管新生

肿瘤血管新生是肿瘤发生发展、浸润与转移的重要条件,血管生成依赖于血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)产生,VEGF家族包括VEGF-a、VEGF-b、VEGF-c、VEGF-d和胎盘生长因子。血管生成素家族是另一组重要的促血管生成因子,其功能通过内皮细胞上的两种酪氨酸激酶受体Tie1和Tie2介导^[73]。Aldabbous等^[74]提供了NET促进血管生成的第1个证据,他们发现,在三维球体出芽实验中,人中性粒细胞与PMA长时间孵育诱导的NET诱导了血管生成;Poto等^[75]报道血管生成素-1(angiopoietin-1, ANGPT1)和血管生成素-2(angiopoietin-2, ANGPT2)都能诱导人中性粒细胞合成血小板激活因子(platelet activating factor, PAF),PAF诱导形成NET,可增加毛细血管的管长度和管面积,发挥促血管生成活性。

3.5 NET与免疫逃逸

肿瘤细胞逃避免疫监视的机制取决于各种浸润的免疫细胞和肿瘤细胞之间的相互作用。肿瘤的免疫监视通常取决于癌细胞表面存在的主要组织相容性复合物I(major histocompatibility complex class I, MHC-I)抗原,使得T细胞(包括CD4⁺和CD8⁺)能够区分肿瘤细胞和正常细胞,并发挥对肿瘤细胞的免疫调控作用,进而影响肿瘤细胞的生长与存活状态。研究发现,NET具有协助癌细胞免疫逃逸的功能,例如,MMP-9负责从癌细胞中剥离MHC-I类抗原,恶性细胞的特定亚群通过失去向T

细胞提呈肿瘤抗原的能力,获得了逃避免疫系统的能力^[76]。另外,ECM是免疫调节细胞因子和生长因子的储库,金属蛋白酶和NE能够通过ECM的降解调节免疫和炎症反应,根据Albregues等^[69]的研究,基质蛋白质的降解是使宿主免疫系统沉默的肿瘤逃逸机制之一。Zhang等^[77]证实,阻断NET联合免疫检查点PD-1抑制,提高了结直肠癌转移患者对免疫检查点抑制剂单药治疗的应答率。与此同时,亦有研究报道肿瘤内NET和T细胞毒性之间的直接联系,证明了NET在受照射的肿瘤和间质之间形成了一道屏障,阻断了CD8⁺T细胞对肿瘤微环境的浸润^[32,78]。

4 NET与肿瘤患者感染风险的关系

肿瘤患者由于其免疫系统的抑制和功能紊乱,往往伴随着中性粒细胞的异常活化,进而导致NET形成增多。虽然NET具有一定的抗感染能力,但NET过度形成不仅会减弱中性粒细胞的抗菌能力,还可能会损伤正常组织结构,为病原体定植和繁殖提供有利条件,从而加剧肿瘤患者感染的风险^[79]。过量的NET可能导致慢性炎症反应,从而增加细菌、真菌和病毒等病原体的感染机会。在胃癌患者中,术后腹腔内感染并发症与NET增加有关,NET可以促进肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移和上皮-间充质转化,进而增加患者肿瘤复发的风险^[80]。此外,肿瘤微环境中NET的沉积还可能通过促进病原体的生物膜形成而增加抗菌药物的耐药性,使肿瘤患者更容易受到感染^[81]。因此,调控NET的形成和功能,对于降低肿瘤患者的感染风险、改善其生存质量具有重要意义。

5 NET是肿瘤治疗中的潜在靶点

研究表明,肿瘤患者体内的NET水平往往与肿瘤的发生、发展和治疗效果相关,与肿瘤分期及生存率相关,因此,NET可作为潜在的生物标志物及治疗靶点。Zhang等^[82]比较了NET在不同患者人群中的水平,提示NET作为一种生物标志物,在胃癌的诊断中比癌胚抗原和糖类抗原更好。此外作为NET的中心标志物,瓜氨酸化组蛋白H3(citrullinated histone H3, CitH3)在血液中升高,被认为是一种潜在的诊断和预后血清标志物,可预测晚期肿瘤患者的静脉血栓栓塞风险和死亡率,并开发了一种CitH3 DNA结合试验来定量NET的形成。

目前,许多靶向NET或抑制NET形成的治疗药

物已成功应用于临床疾病,不同研究人员提出了基于抗NET策略的新兴和有前景的肿瘤治疗概念。一些研究已经成功地利用DNase I在不同类型肿瘤中降解NET,包括结直肠癌、乳腺癌和胰腺癌。PAD4的小分子抑制剂正在积极研究中,包括Cl-amidine和F-amidine,它们是不可逆的抑制剂,可使钙结合PAD4失活,然而,这些化合物缺乏特异性,并且与其他PAD家族酶相互作用。GSK484是一种可逆性抑制剂,对PAD4表现出高度特异性,并在小鼠和人中性粒细胞中抑制自杀性NETosis, GSK484的抑制特性与DNase I一样有效^[83]。抑制NADPH氧化酶介导的ROS生成或阻断由NE和MPO介导的染色质反浓缩也可能抑制NET的形成。NE抑制剂西维来司他钠在日本和韩国被批准用于治疗急性呼吸窘迫综合征,新一代强效NE抑制剂,包括龙德司他(POL6014)、阿尔维司他、CHF6333和Elafin,已经进行了I期临床试验。Li等^[84]发现对一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)的抑制已被证明可以减少NO介导的体外NET的形成,这表明NOS抑制剂也可以作为一种潜在的肿瘤治疗方法。此外,NET抑制剂与免疫靶点疗法的联合治疗也引起了研究者的广泛关注, Gonzalez-Aparicio等^[85]建议将免疫治疗策略与干扰中性粒细胞趋化和NET形成的药物相结合。这些策略和潜在的分子机制研究还处于起步阶段,有待进一步探索其治疗潜力和不良反应的发生情况。

6 NET在肿瘤治疗抵抗中的作用

现有的肿瘤治疗方法主要包括放疗、化疗和免疫疗法。NET作为中性粒细胞的一种重要防御机制,近年来在肿瘤治疗抵抗中的作用逐渐受到关注。NET的形成涉及中性粒细胞激活和死亡,其释放的DNA、组蛋白和各种酶类能够捕获和杀死病原体,但同时也会对肿瘤治疗产生复杂影响。在放疗过程中,NET被诱导形成并沉积在肿瘤的免疫微环境中,这反而增强了肿瘤的放疗抵抗性。例如,在膀胱癌动物模型中,在放疗处理的小鼠中NET沉积显著增加,抑制NET能够提高膀胱癌对放疗的敏感性^[78]。此外,乳腺癌CTC通过过表达胞外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶1(ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1, ENPP1),增加结合珠蛋白表达,进而促进中性粒细胞浸润和NETosis,进而抵抗放疗^[86]。在化疗过程中,化疗药物可诱导中性粒细胞募集和NET形成,从而降低治疗效果。NET相

关蛋白,如整合素 $\alpha v \beta 1$ 和MMP-9,能够促进化疗耐药。这些NET相关蛋白在化疗暴露的癌细胞中捕获并激活转化生长因子,进而诱导上皮-间充质转化,最终促使化疗耐药^[87]。在免疫治疗方面,NET的形成能够参与免疫微环境的调节,增强肿瘤细胞对免疫治疗的抵抗力。例如,在胰腺导管腺癌中,IL-17通过募集中性粒细胞触发NET的形成,进而降低CD8⁺T细胞的细胞毒性,减少CD8⁺T细胞的数量,从而削弱免疫治疗的效果^[88]。研究发现抑制NET可以提高乳腺癌、膀胱癌、肝细胞癌等对免疫治疗的敏感性^[89-91],这表明NET在免疫治疗耐药中具有重要作用。

7 结语与展望

NET的形成是肿瘤形成的重要标志。文章阐述了NET的形成、在肿瘤微环境中的调节机制以及在肿瘤的发生发展、肿瘤转移、肿瘤相关血栓形成、肿瘤血管新生中的作用和以此为治疗靶点的治疗策略。尽管大多数研究主要集中于NET的促肿瘤作用,但也有一些研究表明NET具有抑制肿瘤的效果。因此,探究如何正确靶向NET对于肿瘤治疗具有重要意义。现阶段对NET的探索大多未涉及具体机制,NET在肿瘤发生和进展中的作用机制仍需要大量临床和基础研究进一步探索,NET在肿瘤不同发展阶段中的具体作用及其与其他肿瘤相关因素的相互作用有待明确。传统抗肿瘤疗法结合靶向NET可能增强抗肿瘤疗效并降低耐药性,可为肿瘤患者提供新的治疗策略,但如何有效调控NET的形成及功能,以实现安全有效的抗肿瘤治疗,仍是当前研究的重要难题。因此NET在肿瘤中的研究不仅具有重要的理论意义,更有望为肿瘤患者带来新的治疗希望和策略。

利益冲突声明:

所有作者声明无利益冲突。

Conflict of Interests:

The authors declare no conflicts of interests.

作者贡献声明:

杨艳负责撰写综述;金晨晨负责图绘制和修稿;张栩整理综述思路、全程指导监督,审阅修改文章。

Author's contributions:

YANG Yan was responsible for writing the review; JIN Chenchen was in charge of figure drawing and manuscript revision; ZHANG Xu organized the structure of the review, provided overall guidance and supervision, reviewed and edited the article.

[参考文献]

- [1] 赵薇, 季国忠. 微环境中肿瘤细胞与免疫细胞之间的代谢对话及对免疫治疗的影响[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2020, 40(6): 779-782
ZHAO W, JI G Z. Metabolic crosstalk between tumor cells and immune cells in microenvironment and its effects on immunotherapy[J]. Journal of Nanjing Medical University(Natural Sciences), 2020, 40(6): 779-782
- [2] LIU J S, PANDYA P, AFSHAR S. Therapeutic advances in oncology[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 2008
- [3] ARNETH B. Tumor microenvironment [J]. Medicina (Kaunas), 2019, 56(1): E15
- [4] 朱燕, 朱永祺, 张晓娟, 等. 肿瘤相关成纤维细胞与CD4⁺、CD8⁺T淋巴细胞在乳腺癌发生发展及淋巴结转移中的相关性研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2021, 41(4): 575-579
ZHU Y, ZHU Y Q, ZHANG X J, et al. Correlation of cancer-associated fibroblasts, CD4⁺, CD8⁺ T lymphocytes with development and lymph node metastasis of breast carcinoma [J]. Journal of Nanjing Medical University (Natural Sciences), 2021, 41(4): 575-579
- [5] XIAO Y, YU D H. Tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer[J]. Pharmacol Ther, 2021, 221: 107753
- [6] HEDRICK C C, MALANCHI I. Neutrophils in cancer: heterogeneous and multifaceted[J]. Nat Rev Immunol, 2022, 22(3): 173-187
- [7] LECOT P, SARABI M, ABRANTES M P, et al. Neutrophil heterogeneity in cancer: from biology to therapies[J]. Front Immunol, 2019, 10: 2155
- [8] MACKEY J B G, COFFELT S B, CARLIN L M. Neutrophil maturity in cancer [J]. Front Immunol, 2019, 10: 1912
- [9] KHAN U, CHOWDHURY S, BILLAH M M, et al. Neutrophil extracellular traps in colorectal cancer progression and metastasis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(14): 7260
- [10] 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): 361ra138
- [11] LI H G, ZHANG X L, SHANG J J, et al. Identification of NETs-related biomarkers and molecular clusters in systemic lupus erythematosus[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1150828
- [12] AL-KURAIISHY H M, AL-GAREEB A I, AL-HUSSANIY H A, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) and COVID-19: a new frontiers for therapeutic modality [J]. Int Immunopharmacol, 2022, 104: 108516
- [13] JOSEFS T, BARRETT T J, BROWN E J, et al. Neutrophil extracellular traps promote macrophage inflammation and impair atherosclerosis resolution in diabetic mice[J]. JCI Insight, 2020, 5(7): e134796
- [14] WONG S L, DEMERS M, MARTINOD K, et al. Diabetes primes neutrophils to undergo NETosis, which impairs wound healing[J]. Nat Med, 2015, 21(7): 815-819
- [15] MUTUA V, GERSHWIN L J. A review of neutrophil extracellular traps (NETs) in disease: potential anti-NETs therapeutics [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2021, 61(2): 194-211
- [16] 洪子强, 成涛, 吴旭升, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网在肿瘤治疗中的作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29(1): 107-113
HONG Z Q, CHENG T, WU X S, et al. Role of neutrophil extracellular traps in tumor therapy [J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2024, 29(1): 107-113
- [17] ZHANG Z Y, NIU R Y, ZHAO L H, et al. Mechanisms of neutrophil extracellular trap formation and regulation in cancers[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(12): 10265
- [18] DÖMER D, WALTHER T, MÖLLER S, et al. Neutrophil extracellular traps activate proinflammatory functions of human neutrophils[J]. Front Immunol, 2021, 12: 636954
- [19] MASUCCI M T, MINOPOLI M, DEL-VECCHIO S, et al. The emerging role of neutrophil extracellular traps (NETs) in tumor progression and metastasis [J]. Front Immunol, 2020, 11: 1749
- [20] LOU J B, ZHANG J N, DENG Q J, et al. Neutrophil extracellular traps mediate neuro-immunothrombosis [J]. Neural Regen Res, 2024, 19(8): 1734-1740
- [21] KOLMAN J P, PAGEROLS-RALUY L, MÜLLER I, et al. NET release of long-term surviving neutrophils [J]. Front Immunol, 2022, 13: 815412
- [22] ASPERA-WERZ R H, MÜCK J, LINNEMANN C, et al. Nicotine and cotinine induce neutrophil extracellular trap formation - potential risk for impaired wound healing in smokers [J]. Antioxidants, 2022, 11(12): 2424
- [23] TOKUHIRO T, ISHIKAWA A, SATO H, et al. Oxidized phospholipids and neutrophil elastase coordinately play critical roles in NET formation [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 718586
- [24] YASUDA H, TAKISHITA Y, MORITA A. DNA demethylation increases NETosis [J]. Arch Biochem Biophys, 2020, 689: 108465
- [25] GRAYSON P C, KAPLAN M J. At the bench: neutrophil extracellular traps (NETs) highlight novel aspects of innate immune system involvement in autoimmune diseases [J]. J Leukoc Biol, 2016, 99(2): 253-264

- [26] FONSECA Z, DÍAZ-GODÍNEZ C, MORA N, et al. Entamoeba histolytica induce signaling *via* raf/MEK/ERK for neutrophil extracellular trap (NET) formation [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2018, 8: 226
- [27] YIN Y Z, DAI H J, SUN X C, et al. HRG inhibits liver cancer lung metastasis by suppressing neutrophil extracellular trap formation [J]. Clin Transl Med, 2023, 13 (6): e1283
- [28] ZHA C J, MENG X Q, LI L L, et al. Neutrophil extracellular traps mediate the crosstalk between glioma progression and the tumor microenvironment *via* the HMGB1/RAGE/IL-8 axis[J]. Cancer Biol Med, 2020, 17(1): 154-168
- [29] BOELTZ S, AMINI P, ANDERS H J, et al. To NET or not to NET: current opinions and state of the science regarding the formation of neutrophil extracellular traps[J]. Cell Death Differ, 2019, 26(3): 395-408
- [30] MODESTINO L, CRISTINZIANO L, POTO R, et al. Neutrophil extracellular traps and neutrophil-related mediators in human thyroid cancer[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1167404
- [31] GUPTA A K, GIAGLIS S, HASLER P, et al. Efficient neutrophil extracellular trap induction requires mobilization of both intracellular and extracellular calcium pools and is modulated by cyclosporine A [J]. PLoS One, 2014, 9 (5): e97088
- [32] 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
- [33] TEIJEIRA A, GARASA S, OCHOA M C, et al. IL8, neutrophils, and NETs in a collusion against cancer immunity and immunotherapy [J]. Clin Cancer Res, 2021, 27 (9): 2383-2393
- [34] DE-ANDREA C E, OCHOA M C, VILLALBA-ESPARZA M, et al. Heterogenous presence of neutrophil extracellular traps in human solid tumours is partially dependent on IL-8[J]. J Pathol, 2021, 255(2): 190-201
- [35] GUPTA A K, JOSHI M B, PHILIPPOVA M, et al. Activated endothelial cells induce neutrophil extracellular traps and are susceptible to NETosis-mediated cell death [J]. FEBS Lett, 2010, 584(14): 3193-3197
- [36] LEAL A C, MIZURINI D M, GOMES T, et al. Tumor-derived exosomes induce the formation of neutrophil extracellular traps: implications for the establishment of cancer-associated thrombosis[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 6438
- [37] KALTENMEIER C, YAZDANI H O, MORDER K, et al. Neutrophil extracellular traps promote T cell exhaustion in the tumor microenvironment[J]. Front Immunol, 2021, 12: 785222
- [38] LIU C C, ZHOU Y, TU Q, et al. Alpha-linolenic acid pretreatment alleviates NETs-induced alveolar macrophage pyroptosis by inhibiting pyrin inflammasome activation in a mouse model of sepsis-induced ALI/ARDS [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1146612
- [39] FANG Q, STEHR A M, NASCHBERGER E, et al. No NETs no time: crosstalk between neutrophil extracellular traps and the tumor immune microenvironment [J]. Front Immunol, 2022, 13: 1075260
- [40] SHAFQAT A, KHAN J A, ALKACHEM A Y, et al. How neutrophils shape the immune response: reassessing their multifaceted role in health and disease[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(24): 17583
- [41] LIU K K, SUN E L, LEI M D, et al. BCG-induced formation of neutrophil extracellular traps play an important role in bladder cancer treatment[J]. Clin Immunol, 2019, 201: 4-14
- [42] ZHENG Z Y, LI Y N, JIA S F, et al. Lung mesenchymal stromal cells influenced by Th2 cytokines mobilize neutrophils and facilitate metastasis by producing complement C3[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 6202
- [43] WANG H, ZHANG H J, WANG Y, et al. Regulatory T-cell and neutrophil extracellular trap interaction contributes to carcinogenesis in non-alcoholic steatohepatitis[J]. J Hepatol, 2021, 75(6): 1271-1283
- [44] HAIDER P, KRAL-POINTNER J B, MAYER J, et al. Neutrophil extracellular trap degradation by differently polarized macrophage subsets [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, 40(9): 2265-2278
- [45] ZHANG Y G, SONG Y, GUO X L, et al. Exosomes derived from oxLDL-stimulated macrophages induce neutrophil extracellular traps to drive atherosclerosis[J]. Cell Cycle, 2019, 18(20): 2674-2684
- [46] NAKAZAWA D, SHIDA H, KUSUNOKI Y, et al. The responses of macrophages in interaction with neutrophils that undergo NETosis[J]. J Autoimmun, 2016, 67: 19-28
- [47] CHEN T L, WANG Y, NAN Z D, et al. Interaction between macrophage extracellular traps and colon cancer cells promotes colon cancer invasion and correlates with unfavorable prognosis[J]. Front Immunol, 2021, 12: 779325
- [48] XU S S, LI H, LI T J, et al. Neutrophil extracellular traps and macrophage extracellular traps predict postoperative recurrence in resectable nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors[J]. Front Immunol, 2021, 12: 577517
- [49] STOJKOV D, GIGON L, PENG S, et al. Physiological and pathophysiological roles of metabolic pathways for NET formation and other neutrophil functions[J]. Front Immu-

- nol, 2022, 13: 826515
- [50] YAZDANI H O, ROY E, COMERCI A J, et al. Neutrophil extracellular traps drive mitochondrial homeostasis in tumors to augment growth[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(21): 5626–5639
- [51] KUMAR V, SANTHOSH-KUMAR T R, KARTHA C C. Mitochondrial membrane transporters and metabolic switch in heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2019, 24(2): 255–267
- [52] SCHEDEL F, MAYER-HAIN S, PAPPELBAUM K I, et al. Evidence and impact of neutrophil extracellular traps in malignant melanoma[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2020, 33(1): 63–73
- [53] LIU T W, GAMMON S T, YANG P, et al. Myeloid cell-derived HOCl is a paracrine effector that trans-inhibits IKK/NF- κ B in melanoma cells and limits early tumor progression[J]. *Sci Signal*, 2021, 14(677): eaax5971
- [54] LIU K K, SUN E L, WANG L N, et al. Gene expression in human polymorphonuclear neutrophils (PMNs) stimulated by *Bacillus calmette-guérin* (BCG) [J]. *Inflammation*, 2020, 43(6): 2098–2108
- [55] FANG C, LIU F, WANG Y, et al. A innovative prognostic symbol based on neutrophil extracellular traps (NETs)-related lncRNA signature in non-small-cell lung cancer[J]. *Aging*, 2021, 13(13): 17864–17879
- [56] RICHARDSON J R, HENDRICKSE C, GAO-SMITH F, et al. Neutrophil extracellular trap production in patients with colorectal cancer *in vitro* [J]. *Int J Inflam*, 2017, 2017: 4915062
- [57] MAFFEI R, FIORCARI S, BULGARELLI J, et al. Physical contact with endothelial cells through β 1- and β 2- integrins rescues chronic lymphocytic leukemia cells from spontaneous and drug-induced apoptosis and induces a peculiar gene expression profile in leukemic cells [J]. *Haematologica*, 2012, 97(6): 952–960
- [58] PODAZA E, SABBIONE F, RISNIK D, et al. Neutrophils from chronic lymphocytic leukemia patients exhibit an increased capacity to release extracellular traps (NETs) [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2017, 66(1): 77–89
- [59] FRANCISCHETTI I M B, ALEJO J C, SIVANANDHAM R, et al. Neutrophil and eosinophil extracellular traps in Hodgkin lymphoma [J]. *Hemasphere*, 2021, 5(9): e633
- [60] NIE M, YANG L B, BI X W, et al. Neutrophil extracellular traps induced by IL8 promote diffuse large B-cell lymphoma progression *via* the TLR9 signaling [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(6): 1867–1879
- [61] DEMERS M, WONG S L, MARTINOD K, et al. Priming of neutrophils toward NETosis promotes tumor growth [J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(5): e1134073
- [62] GUGLIETTA S, CHIAVELLI A, ZAGATO E, et al. Coagulation induced by C3aR-dependent NETosis drives protumorigenic neutrophils during small intestinal tumorigenesis [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11037
- [63] MILLER-OCUIN J L, LIANG X Y, BOONE B A, et al. DNA released from neutrophil extracellular traps (NETs) activates pancreatic stellate cells and enhances pancreatic tumor growth [J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(9): e1605822
- [64] BUN M, KAWANO M, YAMAMOTO G, et al. G-CSF induces neutrophil extracellular traps formation and promotes ovarian cancer peritoneal dissemination [J]. *J Leukoc Biol*, 2024, 116(5): 1157–1168
- [65] RAYES R F, MOUHANNA J G, NICOLAU I, et al. Primary tumors induce neutrophil extracellular traps with targetable metastasis promoting effects [J]. *JCI Insight*, 2019, 5(16): e128008
- [66] 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
- [67] MONTI M, DE-ROSA V, IOMPELLI F, et al. Neutrophil extracellular traps as an adhesion substrate for different tumor cells expressing RGD-binding integrins [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8): 2350
- [68] 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
- [69] 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): eaao4227
- [70] LIMA L G, MONTEIRO R Q. Activation of blood coagulation in cancer: implications for tumour progression [J]. *Biosci Rep*, 2013, 33(5): e00064
- [71] JUNG H S, GU J, KIM J E, et al. Cancer cell-induced neutrophil extracellular traps promote both hypercoagulability and cancer progression [J]. *PLoS One*, 2019, 14(4): e0216055
- [72] ZHOU Y L, XU Z D, LIU Z Q. Impact of neutrophil extracellular traps on thrombosis formation: new findings and future perspective [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 910908
- [73] AKWII R G, MIKELIS C M. Targeting the angiotensin/angiotensin II pathway: prospects for treatment of retinal and respiratory disorders [J]. *Drugs*, 2021, 81(15): 1731–1749
- [74] ALDABBOUS L, ABDUL-SALAM V, MCKINNON T, et al. Neutrophil extracellular traps promote angiogenesis:

- evidence from vascular pathology in pulmonary hypertension[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(10): 2078-2087
- [75] POTO R, CRISTINZIANO L, MODESTINO L, et al. Neutrophil extracellular traps, angiogenesis and cancer [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(2): 431
- [76] DEMKOW U. Neutrophil extracellular traps (NETs) in cancer invasion, evasion and metastasis [J]. *Cancers*, 2021, 13(17): 4495
- [77] ZHANG H J, WANG Y, ONUMA A, et al. Neutrophils extracellular traps inhibition improves PD-1 blockade immunotherapy in colorectal cancer [J]. *Cancers*, 2021, 13(21): 5333
- [78] SHINDE-JADHAV S, MANSURE J J, RAYES R F, et al. Role of neutrophil extracellular traps in radiation resistance of invasive bladder cancer[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2776
- [79] CACCIOTTO C, ALBERTI A. Eating the enemy: mycoplasma strategies to evade neutrophil extracellular traps (NETs) promoting bacterial nucleotides uptake and inflammatory damage [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 15030
- [80] XIA X, ZHANG Z Z, ZHU C C, et al. Neutrophil extracellular traps promote metastasis in gastric cancer patients with postoperative abdominal infectious complications[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1017
- [81] WANG L T, ZHANG C Q, ZHAO J H, et al. Biomimetic targeting nanoadjuvants for sonodynamic and chronological multi-immunotherapy against holistic biofilm-related infections[J]. *Adv Mater*, 2024, 36(11): e2308110
- [82] ZHANG Y Y, HU Y Y, MA C, et al. Diagnostic, therapeutic predictive, and prognostic value of neutrophil extracellular traps in patients with gastric adenocarcinoma [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1036
- [83] ZHAO Z Y, WANG C Y, ZHAO J J, et al. Immobilized PAD4 enzyme on magnetic nanoparticles for screening natural inhibitors from traditional Chinese medicines[J]. *Talanta*, 2024, 278: 126492
- [84] LI W X, WANG F, ZHU Y Q, et al. Inhibitors of nitric oxide synthase can reduce extracellular traps from neutrophils in asthmatic children in vitro[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2020, 55(1): 68-75
- [85] GONZALEZ-APARICIO M, ALFARO C. Influence of interleukin-8 and neutrophil extracellular trap (NET) formation in the tumor microenvironment: Is there a pathogenic role?[J]. *J Immunol Res*, 2019, 2019: 6252138
- [86] DE CORDOBA B R, MORENO H, VALENCIA K, et al. Tumor ENPPI (CD203a)/haptoglobin axis exploits myeloid-derived suppressor cells to promote post-radiotherapy local recurrence in breast cancer [J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(5): 1356-1377
- [87] MOUSSET A, LECORGNE E, BOURGET I, et al. Neutrophil extracellular traps formed during chemotherapy confer treatment resistance via TGF- β activation [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(4): 757-775. e10
- [88] ZHANG Y, CHANDRA V, SANCHEZ E R, et al. Interleukin-17-induced neutrophil extracellular traps mediate resistance to checkpoint blockade in pancreatic cancer [J]. *J Exp Med*, 2020, 217(12): e20190354
- [89] YAN J R, XIE Y J, LIU Z Y, et al. DLL4-targeted CAR-T therapy sensitizes neoadjuvant chemotherapy *via* eliminating cancer stem cells and reshaping immune microenvironment in HER2⁺ breast cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(11): e009636
- [90] HERRANZ R, OTO J, HUESO M, et al. Bladder cancer patients have increased NETosis and impaired DNase1-mediated NET degradation that can be therapeutically restored *in vitro* [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1171065
- [91] ZHENG X, YANG L Y, SHEN X T, et al. Targeting GSK3 α reverses immune evasion to enhance immunotherapy in hepatocellular carcinoma [J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(8): e009642

[收稿日期] 2024-10-28

(本文编辑: 陈汐敏)