

中性粒细胞外诱捕网与恶性肿瘤关系的研究

程城¹ 兰涛^{2*}

1.承德医学院

2.沧州市人民医院

DOI:10.32629/ffcr.v3i8.18344

[摘要] 中性粒细胞外诱捕网 (NETs) 是由中性粒细胞激活后释放出的以 DNA 骨架为基质、组蛋白和颗粒酶为主要成分的网状结构, 最初被发现参与抗感染免疫。近年来的研究发现, NETs 在恶性肿瘤的发生、发展、转移和治疗反应中起着重要的作用。NETs 可以捕获肿瘤细胞、重塑肿瘤微环境、促进血管生成等促进肿瘤进展, 同时 NETs 的有关成分也可以作为肿瘤的潜在生物标志物。另外, NETs 还会影响化疗、免疫治疗的效果, 还会诱发治疗耐药。本文系统综述了 NETs 的生物学特性、NETs 与肿瘤发生发展的关系机制、NETs 在肿瘤诊断和治疗中应用的价值、目前研究中存在的争议和未来的发展方向, 为肿瘤的机制研究和临床诊治提供新思路。

[关键词] 中性粒细胞; 外诱捕网; 恶性肿瘤关系

中图分类号: R730.2 文献标识码: A

The Relationship between Extracellular Traps of Neutrophils and Malignant Tumors

Cheng Cheng¹, Tao Lan^{2*}

1 Chengde Medical College

2 Cangzhou People's Hospital

Abstract: Neutrophil extracellular traps (NETs), net-like structures composed of DNA scaffolds, histones, and granules released by activated neutrophils, were initially identified as key players in the body's defense against infections. Recent studies have revealed their critical roles in tumor development, progression, metastasis, and treatment responses. NETs facilitate tumor progression by capturing cancer cells, reshaping the tumor microenvironment, and promoting angiogenesis. Their constituent components also serve as potential biomarkers for malignancies. Furthermore, NETs can compromise the efficacy of chemotherapy and immunotherapy while inducing treatment resistance. This review systematically examines NETs' biological properties, their mechanisms of interaction with tumor development, their clinical applications in diagnosis and therapy, current research controversies, and future research directions, offering new insights for advancing cancer research and clinical practice.

Keywords: neutrophils; external trap nets; malignant tumors

引言

中性粒细胞是机体固有免疫的主力, 本来就是认为它清除病原体主要靠吞噬、脱颗粒等。2004年 Brinkmann 等首次发现中性粒细胞激活后会释放出网状结构捕获杀灭微生物, 称为中性粒细胞外诱捕网 (NETs), 打破了人们对中性粒细胞功能的传统认识。随着研究的深入, NETs 的非抗感染功能也被逐渐揭示出来, 在炎症相关疾病和恶性肿瘤中尤其受到关注。目前, NETs 在肿瘤转移前微环境的形成、侵袭转移、治疗抵抗等方面作用机制尚不完全清楚, 临床转化也存在许多问题。因此, 系统整理出 NETs 和恶性肿瘤之间的关系, 对进一步认识肿瘤的病理机制、研发新的治疗手段有着重大的意义。

1 NETs 的生物学特性与释放机制

1.1 NETs 的结构组成

NETs 核心结构为去浓缩的染色质 DNA, 形成直径约 15nm 到 17nm 的纤维网络, 可以延伸到细胞外几十微米^[1]。其表面结合有中性粒细胞颗粒中的许多成分, 如髓过氧化物酶 (MPO)、弹性蛋白酶 (NE)、组织蛋白酶 G、基质金属蛋白酶 (MMPs) 等, 还有许多组蛋白 H1、H2A、H2B、H3、H4 等核蛋白^[2]。这些成分一起形成了 NETs 的功能复合体, 既有酶类的生物活性, 又有 DNA 骨架网状结构来捕获靶细胞或者分子^[3]。

1.2 NETs 的释放机制

NETs 的释放有两种模式, 一种是依赖细胞死亡的 NETosis, 另一种是不依赖细胞死亡的非溶解性释放。NETosis

是最经典的释放方式,中性粒细胞受到PMA、LPS、肿瘤细胞上清液等刺激后,染色质去浓缩,核膜破裂,DNA和颗粒成分一起释放到细胞外形成NETs,伴随着细胞死亡,耗时约1—4小时^[4-5]。非溶解性释放是中性粒细胞在存活状态下,利用囊泡介导或者核膜局部破裂来释放NETs片段,该模式反应快,可在刺激后数分钟内完成,并且细胞仍能保持吞噬等功能^[6]。另外,肿瘤微环境中的细胞因子(TNF- α 、IL-8),缺氧,氧化应激等都会引起NETs的释放,其机制同ROS的产生,蛋白激酶的激活以及组蛋白的修饰有联系^[6]。

2 NETs 在恶性肿瘤发生发展中的作用机制

2.1 促进肿瘤细胞增殖与侵袭

NETs中的多种酶可以直接作用于肿瘤细胞,促进肿瘤细胞的增殖和侵袭。NE可以降解细胞外基质(ECM)中的胶原蛋白、纤维连接蛋白等成分,破坏组织屏障,为肿瘤细胞侵袭创造条件;同时NE还可以激活MMPs家族成员,进一步增加肿瘤细胞的侵袭潜能^[7]。组蛋白激活肿瘤细胞表面的Toll样受体(TLRs),启动下游信号通路,促进肿瘤细胞增殖,抗凋亡基因表达^[8]。体外实验表明,用DNA酶降解NETs后肿瘤细胞的增殖率和侵袭能力显著降低^[3]。

2.2 介导肿瘤血管生成

肿瘤血管生成是肿瘤生长、转移的重要环节,肿瘤血管生成是由包括肿瘤细胞和内皮细胞在内的多种细胞和因素相互作用的结果^[9-10]。NETs可显著刺激内皮细胞,降低CD31、ZO-1和VE-钙黏蛋白的表达、收缩细胞骨架、扩大细胞间空间,并促进人脐静脉内皮细胞(HUVECs)的增殖和迁移,增加肿瘤组织中微血管密度^[11]。

2.3 抑制抗肿瘤免疫应答

肿瘤微环境中的NETs可以用不同的方式抑制免疫细胞的抗肿瘤作用。NETs可以抑制细胞毒性T淋巴细胞(CTL)、自然杀伤细胞(NK)的杀伤作用,在肿瘤微环境中,中性粒细胞胞外诱捕网(NET)能够介导CD8⁺T细胞的功能耗竭,这一过程与其对程序性死亡受体-1(PD-1)及其配体PD-L1信号通路的调控密切相关。此外,NET还可引起CD8⁺T细胞线粒体功能减弱,并促进其对葡萄糖和脂肪酸等代谢底物的摄取,从而干扰其能量代谢稳态,最终削弱该细胞的效应功能^[12-13]。

2.4 促进肿瘤转移与转移前微环境形成

NETs在肿瘤转移的各个阶段起着重要的作用。肿瘤细胞在转移之前会分泌细胞因子,诱导远端器官(肺、肝等)的中性粒细胞释放NETs,NETs捕获循环肿瘤细胞(CTCs),阻止其被机体清除,重塑局部微环境,为肿瘤细胞定植创造条件。NETs在转移的过程中可以降解血管基底膜,使肿瘤细胞穿出血管壁到周围组织中。动物实验证实,敲除中性粒

细胞或者用DNA酶降解NETs后,肿瘤转移灶的数量明显减少,说明NETs是肿瘤转移的一个重要促进因素^[11]。

3 NETs 与肿瘤治疗的关联

3.1 NETs 对化疗疗效的影响

化疗药物在杀伤肿瘤细胞的同时也会促使中性粒细胞释放出NETs,而NETs又可以通过多种途径降低化疗效果。药理学靶向NET/TGF- β 轴可改善化疗疗效,其作用机制正是通过抑制NETs在癌细胞中所诱导的TGF- β 依赖性上皮-间充质转化和化疗耐药实现的^[14]。

3.2 NETs 在免疫治疗中的作用

免疫检查点抑制剂(PD-1/PD-L1抗体)是目前肿瘤治疗方式之一,而NETs可能会对免疫检查点抑制剂的治疗产生影响。NETs可使肿瘤细胞高表达PD-L1,且抑制T细胞功能,引起免疫检查点抑制剂耐药^[15]。除此之外,NETs中的组蛋白、DNA也会引起炎症反应,加重免疫相关不良反应。但是也有研究显示NETs可以激活抗原呈递细胞,提高免疫治疗的效果,NETs的双重作用与肿瘤种类、NETs浓度、微环境状况有关,还需要进一步研究^[8]。

3.3 靶向 NETs 的肿瘤治疗策略

基于NETs在肿瘤中起促进肿瘤的作用,靶向NETs的治疗策略已经成为研究热点。目前的主要策略为:抑制NETs的释放(使用NE抑制剂、ROS清除剂、TLR抑制剂等);降解已经形成的NETs(DNA酶I、DNA酶II等);阻断NETs与靶细胞的相互作用(如用组蛋白抗体、TLR拮抗剂等)^[16-17]。单独或者同传统治疗手段(化疗、免疫治疗)配合使用,都可以有效地抑制肿瘤的生长和转移,从而提高治疗效果。

4 研究争议与未来方向

4.1 研究争议

虽然大多数的研究认为NETs具有促癌作用,但是也有少部分研究发现NETs具有抗肿瘤活性。NETs可以直接捕获肿瘤细胞,表面抗菌肽和酶类也对肿瘤细胞有毒作用。双重作用同肿瘤种类、NETs释放量、微环境中细胞因子组成等要素相关,尚无统一结论。另外,NETs和肿瘤进展的因果关系还需要进一步的证实,部分研究中观察到的NETs和肿瘤的相关性可能是肿瘤发展之后的结果而不是原因。

4.2 未来研究方向

未来的研究应该关注以下几个方面:一是明确NETs在不同的肿瘤类型中具有怎样的特异性作用机制,找到NETs的双重作用的调控因素;二是研发出高特异性的NETs检测技术,推动NETs作为临床生物标志物的转化应用;三是优化靶向NETs的治疗策略,提高药物的特异性、安全性,降低脱靶效应;四是开展更多的临床研究来验证靶向NETs与

传统治疗或免疫治疗的疗效,为临床实践提供依据。除此之外,NETs同肿瘤干细胞、肿瘤代谢重编程这些新兴领域联系也值得探究,也许能给肿瘤治疗带来新的突破口。

5 结语

综上所述,中性粒细胞外诱捕网属于中性粒细胞的重要功能形式,它在恶性肿瘤的发生、发展、转移以及治疗中所起的作用已经得到广泛的认可。NETs经由重塑肿瘤微环境、刺激血管生成、压制抗肿瘤免疫、引发治疗耐药等途径,变成肿瘤发展的重要推动要素,而且给肿瘤的诊治赋予了新的目的。但是NETs在肿瘤中具有双重作用,其具体的调控机制以及临床转化应用等还有很多未解之谜,需要更多的基础和临床研究来阐明。伴随着研究技术的持续提升,对NETs进行有目标的干预策略有可能同化疗、免疫治疗等传统手段融合起来,从而给肿瘤患者带来更好的治疗效果,提高患者生存率。

[参考文献]

[1]沈孟达,邬秀娣.中性粒细胞胞外诱捕网在免疫球蛋白a血管炎发病机制中的研究进展[J].临床荟萃,2024,39(12):1141-1146.

[2]强睿,李爽,吕文良,等.基于中性粒细胞胞外诱捕网论肝癌瘀毒互结病机的科学内涵[J].中医杂志,2024,65(23):2394-2398.

[3]符仕宝,陈宁,何书明,等.膀胱癌细胞外泌体诱导中性粒细胞外诱捕网形成对肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭的研究[J].中国免疫学杂志,2025,41(2):351-356.

[4]冯子阳,黄韦华,唐河山,等.红细胞储存损伤释放的游离血红素通过内质网应激诱导NETosis加重创伤-失血性休克小鼠模型炎症反应的作用机制研究[J].临床输血与检验,2025,27(5):585-593.

[5]张赛,樊明媛,袁久术,等.中医药调控中性粒细胞胞外诱捕网机制防治代谢性疾病的研究进展[J].中国中药杂志,2025,50(1):78-93.

[6]Eghbalzadeh K, Georgi L, Louis T, et al. Compromised anti-inflammatory action of neutrophil extracellular traps in PAD4-deficient mice contributes to aggravated acute inflammation after myocardial infarction [J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 2313.

[7]Cristinziano L, Modestino L, Antonelli A, et al. Neutrophil extracellular traps in cancer [J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2022, 79: 91-104.

[8]杨飞,孙皓,刘春霞.中性粒细胞胞外诱捕网在胶质瘤

发展及预后中的研究进展[J].现代肿瘤医学,2025,33(1):158-164.

[9]Lopes-Coeelho F, Martins F, Serpa J. Endothelial cells (ECs) metabolism: A valuable piece to disentangle cancer biology[J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2020, 1219: 143-159.

[10]Mohammadi P, Yarani R, Rahimpour A, et al. Targeting endothelial cell metabolism in cancerous microenvironment: A new approach for anti-angiogenic therapy[J]. *Drug Metabolism Reviews*, 2022, 54(4): 386-400.

[11]Yang S, Sun B, Li J, et al. Neutrophil extracellular traps promote angiogenesis in gastric cancer[J]. *Cell Communication and Signaling*, 2023, 21(1): 176-195.

[12]Teijeira A, 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.

[13]Kaltenmeier C, Yazdani H O, Morder K, et al. Neutrophil extracellular traps promote T cell exhaustion in the tumor microenvironment[J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 785222.

[14]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.

[15]Chen D, Jin Z, Chu H, et al. DNASE1L3-expressing dendritic cells promote CD8+ T cell function and anti-PD-(L)1 therapy efficacy by degrading neutrophil extracellular traps[J]. *Cancer Cell*, 2025, 43(9): 1758-1775.e8.

[16]王浓汉,宋新宇,王晓龙.中性粒细胞胞外诱捕网在机体抗流感病毒感染中的作用及其活性抑制剂研究进展[J].中华医院感染学杂志,2025,35(13):2057-2062.

[17]李斯琪,于丽,湛构灵,等.NETs介导中药和天然产物靶向治疗炎症性肠病研究进展[J].天津中医药,2025,42(10):1350-1360.

作者简介:

程城(2000-),男,汉族,河北省沧州市人,研究生,规培医师,研究方向:肝胆外科。

兰涛(1977-),男,回族,河北省沧州市人,博士,主任医师,研究方向:肝胆外科。

备注:标注*的为通讯作者,兰涛为通讯作者。