



电子、语音版

·综述·

中性粒细胞在胶质瘤中的作用机制及靶向治疗的研究进展

孙超^{1,2}, 王思文¹, 牛亮^{2,3}, 程厚翔^{1,2}, 王旭东^{1,2}, 潘亚文^{1,2,3}

1. 兰州大学第二临床医学院, 甘肃 兰州 730030

2. 兰州大学第二医院神经病学研究所, 甘肃 兰州 730030

3. 兰州大学第二医院神经外科, 甘肃 兰州 730030

摘要: 中性粒细胞作为肿瘤微环境的重要成员, 广泛分布于循环系统中, 而脑实质内的中性粒细胞可能更多地来源于颅骨和邻近的脊椎骨髓。最近的研究表明, 中性粒细胞在与胶质瘤细胞接触后发生表型改变, 并表现出多种功能, 包括参与胶质瘤的恶性进展、免疫抑制和抗肿瘤作用。在早期阶段, 中性粒细胞通过抗体依赖性细胞毒性机制对肿瘤细胞具有抑制作用。随着接触时间的延长, 中性粒细胞抗肿瘤作用逐渐减弱, 而促肿瘤作用逐渐增强。此外, 中性粒细胞还通过各种因子和受体与其他免疫细胞相互作用, 进一步促进胶质瘤增殖、侵袭、血管生成和免疫抑制。因此, 针对中性粒细胞的靶向治疗可能成为新一代免疫疗法, 并提高癌症治疗的疗效, 这些策略主要涉及抑制中性粒细胞的招募、促进中性粒细胞的重编程和耗竭。该综述总结了中性粒细胞的起源、功能状态、免疫作用等研究, 以及它对胶质瘤的影响及靶向治疗的前景。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(2): 76–84]

关键词: 神经胶质瘤; 中性粒细胞; 免疫治疗; 肿瘤微环境; 中性粒细胞胞外陷阱

中图分类号: R739.41

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.02.013

Research advances in the mechanism of action of neutrophils in glioma and related targeted therapy

SUN Chao^{1,2}, WANG Siwen¹, NIU Liang^{2,3}, CHENG Houxiang^{1,2}, WANG Xudong^{1,2}, PAN Yawen^{1,2,3}

1. The Second Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730030, China

2. Institute of Neurology, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730030, China

3. Department of Neurosurgery, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730030, China

Corresponding author: Pan Yawen, Email: panyawen666@sohu.com

Abstract: Neutrophils, as an important member of the tumor microenvironment, are widely distributed in the circulatory system, and neutrophils in brain parenchyma may predominantly originate from the skull and adjacent vertebral bone marrow. Recent studies have shown that neutrophils undergo phenotypic changes after contact with glioma cells and exhibit various functions including involvement in the malignant progression of glioma, immunosuppression, and antitumor effect. In the early stage, neutrophils exert an inhibitory effect on tumor cells through the mechanism of antibody-dependent cytotoxicity. With the prolongation of contact time, the antitumor effect of neutrophils gradually weakens while their tumor promotion effect gradually strengthens. In addition, neutrophils interact with other immune cells through various factors and receptors and further promote the proliferation, invasion, angiogenesis, and immune suppression of glioma. Therefore, targeted therapy against neutrophils may become a new generation of immunotherapy and enhance the efficacy of cancer treatment, and these strategies mainly involve inhibiting neutrophil recruitment and promoting neutrophil reprogramming and depletion. This article summarizes the research on the origin, functional status, and immune effect of neutrophils, as

基金项目: 国家自然科学基金(8206100153); 甘肃省自然科学基金(21JR7RA411)。

收稿日期: 2024-03-01; 修回日期: 2024-04-10

通信作者: 潘亚文, 男, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 博士, 研究方向为脑肿瘤, Email: panyawen666@sohu.com。

well as their impact on glioma and the prospects of targeted therapy.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2024, 51(2): 76–84]

Keywords: glioma; neutrophil; immunotherapy; tumor microenvironment; neutrophil extracellular trap

神经胶质瘤是最常见的颅内恶性肿瘤,除了分子生物学和遗传学的多样性外,其复杂的胶质瘤微环境(tumor microenvironment, TME)正日益成为研究者们探索的热点。胶质瘤的TME中不仅包含肿瘤细胞,还包括多种非肿瘤细胞,如免疫细胞、血管细胞、基质细胞和细胞外基质^[1]。循环系统的免疫细胞中,中性粒细胞的数量占有所有白细胞的一半以上。其中单核细胞与中性粒细胞的比例约为7:1,反观胶质瘤TME中的中性粒细胞,却仅为单核细胞数量的1/7。此外,中性粒细胞还具有不同于其他免疫细胞的2个特点:①不能增殖,②寿命短(19 h~5.4 d)。这些特征导致人们低估了中性粒细胞在癌症中的作用^[2-3]。因此,研究者更多地关注在胶质瘤TME中数量占优的巨噬细胞,对中性粒细胞关注度则不足。随着对胶质瘤研究的不断深入,中性粒细胞在胶质瘤中的重要作用逐渐显现。越来越多的证据表明,胶质瘤患者的中性粒细胞与淋巴细胞的比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)具有诊断和预后价值^[4]。此外,与巨噬细胞M1/M2的极化状态相似,中性粒细胞中也存在着N1/N2的分类方式,它们在TME中发挥着抗肿瘤和促肿瘤作用,并在癌症进展的不同阶段显示出复杂的双重功能^[5-6]。本文综述了中性粒细胞的起源、功能状态、免疫作用等研究,以及其对胶质瘤的影响及靶向治疗的前景。靶向肿瘤相关中性粒细胞(tumor-associated neutrophil, TAN)可能作为新一代免疫疗法,在癌症免疫治疗方面发挥关键作用,为癌症治疗领域带来更多创新和机遇。

1 中性粒细胞的来源

中性粒细胞是先天免疫系统抵抗感染的主要防线,几乎占有所有白细胞的50%~70%^[7]。这些炎症细胞广泛参与各种炎症反应。一旦宿主被微生物感染,中性粒细胞就会立即从血液中转移到感染目标,成为抵御外来入侵者的“第一道防线”。以前的观点认为,脑脊液和脑膜区域的免疫细胞来源于血液循环系统。随着人们对中性粒细胞起源的认识在不断更新,一些证据表明,通过对小鼠颅骨和人颅骨标本的研究,发现了颅骨髓腔与硬脑膜之间存在微通道,中性粒细胞通过这些“捷径”迁移到大脑。而且颅骨髓来源的中性粒细胞比胫骨髓来源的中性粒细胞数量更多^[8]。2021年,Cugurra等^[9]证实,来源于颅骨髓和椎体骨髓的中性粒细胞可通过含血管的骨化通道迁移至脑膜和脑实质。此外,颅内还存在与硬脑膜静脉窦平行的淋巴通路,直接将大脑与颈深淋巴结相连^[10]。这些淋巴管通道可能含有树突状细胞和中性粒

细胞,与外周免疫系统中的抗原呈递相关,可能成为未来治疗的潜在靶点^[11-12]。

中性粒细胞起源于造血干细胞,该细胞随后衍生出粒细胞-单核细胞祖细胞,并在粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor-1, G-CSF)的调控下,经历原始粒细胞、早幼粒细胞、中幼粒细胞、晚幼粒细胞和杆状核细胞几个阶段,最终发育为成熟的中性粒细胞^[13]。中性粒细胞在从未成熟到成熟的转变过程中,细胞表面的功能性CXC趋化因子受体4(CXC chemokine receptor type 4, CXCR4)表达逐渐丧失,且CXC趋化因子受体2(CXCR2)的表达水平不断升高,到达一定程度时中性粒细胞从骨髓释放并进入循环系统^[14]。在正常的生理条件下,存在于血液中的免疫细胞很少出现在脑实质中。这些细胞主要存在于脑室和脉络丛周围的器官、脑膜和血管周围间隙^[15]。在肿瘤和其他免疫细胞分泌的多种细胞因子和趋化因子的募集下,中性粒细胞得以进入脑实质。

炎症和肿瘤具有一些共同的中性粒细胞募集机制,目前对胶质瘤中中性粒细胞募集机制的了解仍然有限。研究表明,参与中性粒细胞募集的多种细胞因子和趋化因子,包括G-CSF、白介素1 β (IL-1 β)、C-X-C基序配体1(C-X-C motif ligand 1, CXCL1)、CXCL2、趋化因子CCL3和细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM1)^[16]。尤其是G-CSF,是调节中性粒细胞增殖和发育的主要细胞因子。除G-CSF外,其他可促使中性粒细胞增殖的因子,包括干细胞因子、IL-6和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子^[17-19]。长链非编码RNA LINC01116在人胶质瘤组织中上调,其募集转录调节因子DEAD框肽5(DEAD box polypeptide 5, DDX5),使之与IL-1 β 启动子结合以增强IL-1 β 的表达,导致中性粒细胞在TME中聚集^[20]。CD133的异位表达诱导IL-1 β 表达增加,从而促进中性粒细胞的募集^[21]。此外,研究证明一些癌细胞衍生因子在中性粒细胞募集方面同样起着重要作用,包括IL-8、CXCL3、CXCL5和骨桥蛋白^[22]。中性粒细胞产生的高迁移率族蛋白B1(HMGB1)与胶质瘤组织中表达的晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)结合,激活核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)信号通路分泌IL-8,并促进中性粒细胞浸润^[23]。同样,FasL在胶质瘤细胞上的表达会激活TME中的Fas信号转导以表达IL-8,从而导致中性粒细胞聚集^[24]。见图1。

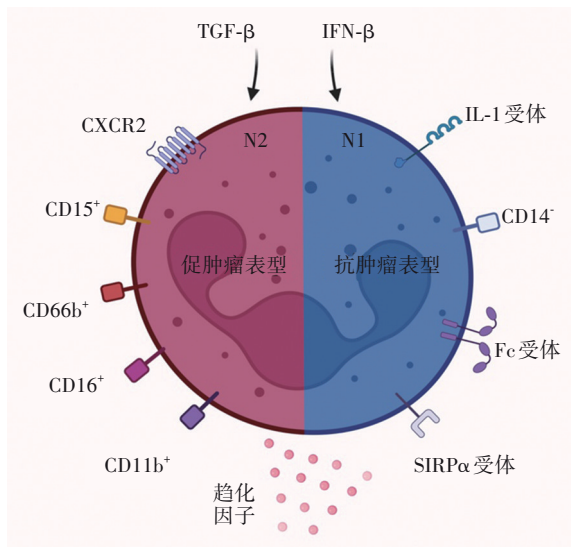


图1 中性粒细胞的表型、表面标记及受体

2 中性粒细胞的异质性和可塑性

在肿瘤 TME 中,根据不同功能表现中性粒细胞可被称为 N1/N2 中性粒细胞、TAN 和多形核髓源性抑制细胞 (polymorpnuclear myeloid-derived suppressor cells, PMN-MDSC)。成熟中性粒细胞表达特异性细胞表面蛋白(表1)。PMN-MDSCs 的表面标志物与中性粒细胞相似,包括 CD14⁻、CD15⁺、CD66b⁺、CD11b⁺、CD33⁺和人白细

胞 DR 抗原阴性(HLA-DR⁻)(图2)。它们具有相似的形态学和表型,因此一些研究将它们视为同一类细胞,但它们在功能上仍然存在差异^[25]。PMN-MDSCs 和成熟的中性粒细胞都能够抑制免疫应答,但中性粒细胞仅在细胞活化时才能发挥免疫抑制作用。PMN-MDSC 在功能上与中性粒细胞重叠,实际上描述了中性粒细胞的一个子集^[26]。为了区分它们,这些中性粒细胞通常被称为免疫抑制性中性粒细胞。

在干扰素-β(Interferon β, IFN-β)的作用下,中性粒细胞被极化为 N1 表型(即促肿瘤表型);在转化生长因子-β(transforming growth factor β, TGF-β)的作用下,中性粒细胞被极化为 N2 表型(即抗肿瘤表型)。研究发现,N1 的耗竭可促进肿瘤生长^[27]。然而,对中性粒细胞亚群的认识尚不完整且存在争议,缺乏特异性的分子标记、统一的研究方法和权威性的专业知识。目前,可以基于相关基因和分泌物的表达来间接地确定中性粒细胞的细胞状态。理论上,在 N1 和 N2 之间存在一个中间态,即 N0 态,它对肿瘤具有中性作用。一项研究表明,IFN-β 的作用可以被理解为降低 N2 的促肿瘤功能,而不是驱动 N2-N1 开关^[28]。这与 B16 模型 TAN 中经常观察到的 MDSC 样和肿瘤促进活性相似^[29](表1)。因此,“N1-N2”代表不同的中性粒细胞活性的连续体,并且抗肿瘤极化状态可以理解为促进肿瘤生长活性的降低。

表1 N1/N2 中性粒细胞的相关基因及分泌物变化

中性粒细胞类型	表面标志	表达增加的相关基因及分泌物	参考文献
N1(抗肿瘤)	CD14 ⁻ 、CD15 ⁺ 、CD66b ⁺ 、CD16 ⁺ 、CD11b ⁺	IFN-β、ICAM1、VCAM1、CD95/Fas、TNFR、IL-1R、TNF-α、IP-10、IL-22 和 IL-1β	[30-32]
N2(促肿瘤)		TGF-β、Arg1、Gelatinase、iNOS、CXCR4、CD184、VEGF、BV8、S100A8/9、CCL4、CCL5 和 IL-8	[30-34]

注:VCAM1 为血管细胞黏附分子1(vascular cell adhesion molecule 1),TNFR 为肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor),IP-10 为干扰素诱导蛋白-10(interferon-inducible protein-10),Arg1 为精氨酸酶1(Arginase 1),Gelatinase 为明胶酶,iNOS 为诱导型一氧化氮合酶,VEGF 为血管内皮(细胞)生长因子,BV8 为一种骨髓细胞衍生的促血管生成因子,S100A8/9 为 S100 钙结合蛋白 A8/A9 复合物。

根据其密度,中性粒细胞可进一步细分为3组:未成熟低密度中性粒细胞(low density neutrophils, LDN)、成熟 LDN 和成熟高密度中性粒细胞(high density neutrophils, HDN)^[27]。正常或 HDN 的表型与抗肿瘤 N1 相似,而 LDN 中的中性粒细胞表现出功能受损和免疫抑制特征^[35]。与 TAN 类似,HDN 可根据 TME 中的因素切换至 LDN。

3 胶质瘤患者预后与中性粒细胞浸润呈负相关

目前有多项研究正在探索中性粒细胞与癌症之间的相关性。肿瘤细胞分泌 G-CSF,促进骨髓细胞增殖,导致胶质母细胞瘤(Glioblastoma, GBM)患者中性粒细胞增加和中性粒细胞-淋巴细胞比率(neutrophils to lymphocytes, NLR)升高^[36]。在许多类型的肿瘤中,NLR

已成为预测生存率的预后因素,如结直肠癌、肝癌、乳腺肿瘤和 GBM^[4,37-38]。在接受放疗或化疗的 GBM 患者中,中性粒细胞的增加与较高的肿瘤分级和不良预后相关^[39-40]。NLR>4 与预后不良相关,而 NLR<4 与野生型 IDH1 GBM 患者的预后较好相关^[41]。在斑马鱼 GBM 模型中,观察到中性粒细胞在肿瘤发生过程的早期被招募,并且由于活性氧(reactive oxygen species, ROS)的释放,它们的存在增加了肿瘤细胞增殖,这可能导致 DNA 损伤并触发周围细胞中的肿瘤发生^[42]。另一项体内实验表明,GBM 中 Ki-67 阳性细胞(标志细胞增殖状态的抗原)的百分比比较高与外周血中较高浓度的中性粒细胞有关。高浓度的中性粒细胞似乎促进 GBM 增殖,并且在高级别 GBM

中更明显^[43]。与非GBM肿瘤相比,高级别GBM中Ki-67阳性率增加近2倍,与较高的NLR(>3)一致^[43]。

深入研究肿瘤细胞的遗传和表观遗传等特征变化,可以帮助探索中性粒细胞在TME中的作用^[44]。胰腺肿瘤中原癌基因K-ras的激活和肿瘤蛋白p53(TP53)的缺失促进CXCR2配体的释放^[45],而前列腺癌中的第10号染色体上缺失与张力蛋白同源的磷酸酶基因(PTEN)和TP53缺陷导致CXCL17的释放,两者都增强中性粒细胞募集并有助于TME免疫抑制^[46]。在胶质瘤中,遗传背景和分子状态与中性粒细胞浸润相关。例如,异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)突变是神经胶质瘤患者的有利预后指标,与野生型GBM相比,IDH突变的神经胶质瘤中性粒细胞浸润较不常见,这可能是由于抑制了与趋化性相关的基因和缺乏免疫抑制作用^[47-48]。此外,端粒酶逆转录酶(TERT)突变可以促进中性粒细胞浸润^[49]。根据癌症基因组图谱(TCGA)倡议,GBM分为3种亚型:间充质(Mesenchymal, MES)亚型,与NF1和PTEN缺失相关;前神经(Proneural, PN)亚型,与血小板衍生生长因子受体 α (PDGFRA)扩增/突变或细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂2A(CDKN2A)纯合缺失相关;以及经典(Classical, CL)亚型,与EGFR扩增/突变相关^[50]。在小鼠模型中,NF1下调的肿瘤有更多的中性粒细胞和小胶质细胞浸润,但单核细胞数目较少^[51]。

4 中性粒细胞在胶质瘤中的作用

4.1 中性粒细胞的抗肿瘤作用

中性粒细胞通过吞噬作用、脱粒、中性粒细胞外陷阱(neutrophil extracellular trap, NET)释放和抗原呈递在抗菌和炎症中发挥重要作用^[52-53]。中性粒细胞具有抑制早期肿瘤生长的能力^[54]。它们可以通过直接接触肿瘤细胞并产生ROS来消除肿瘤细胞^[55]。TME中存在的肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)诱导中性粒细胞募集和一氧化氮(NO)的产生,从而导致肿瘤细胞的杀伤^[56]。具体而言,中性粒细胞分泌的H₂O₂诱导瞬时受体电位美伐他汀2(transient receptor potential melastatin 2, TRMP2)通道介导的致死性Ca²⁺内流,最终杀死肿瘤细胞(图2)。此外,通过Fas配体/Fas相互作用的机制可介导肿瘤细胞的凋亡^[57]。

中性粒细胞可通过一种公认的被称作抗体依赖性细胞毒性(antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC)的机制发挥抗肿瘤作用。免疫球蛋白IgG或IgA抗体的Fab段与肿瘤细胞的抗原表位结合,其Fc段与中性粒细胞表面的Fc受体结合,介导识别和杀伤癌细胞。大量文献表明,Fc受体中的免疫球蛋白G(IgG)Fc受体IIa(Fc γ RIIa or CD32)在ADCC中起主要作用,并在不同肿瘤中显示多态性变异体^[58]。ADCC介导的细胞死亡的确切机制尚不清楚,可能与“trogoptosis”有关,即中性粒细胞在

癌细胞的质膜上“咬”了一口,引起膜损伤从而导致坏死型癌细胞死亡^[59]。

癌细胞调节促肿瘤和抗肿瘤中性粒细胞的比例取决于背景^[60]。在肿瘤发展的早期阶段中性粒细胞的耗竭表明随着肿瘤的进展,抗肿瘤能力受损。Rubenich等^[61]研究表明,在与GBM细胞接触的前24 h内,中性粒细胞攻击肿瘤细胞并降低其存活率。随着接触时间的延长,肿瘤细胞成功地将中性粒细胞的功能性重编程为促肿瘤表型,突出了肿瘤浸润性中性粒细胞的异质性,这取决于它们在肿瘤微环境中的实际时间。值得注意的是,与循环中的中性粒细胞相比,脑肿瘤相关的TANs显示出统计学差异。这些TANs的寿命更长,并具有免疫抑制和促血管生成的潜能^[62]。该研究分析了190多个不同人脑肿瘤的临床样本,证实了脑组织内中性粒细胞存在组织特异性,与原发脑淋巴瘤相比具有明显的炎症表型^[62]。见表2。

4.2 中性粒细胞的促肿瘤作用

4.2.1 中性粒细胞促进胶质瘤增殖、侵袭和迁移 中性粒细胞释放相关因子,通过增加氧化应激和释放中性粒细胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NET)促进GBM生长^[63]。NET在肿瘤进展中发挥重要作用,它可以作为一把“保护伞”,防止免疫细胞浸润并限制T细胞和癌细胞之间的相互作用^[64]。NET是经由活化的N2型TANs分泌、由DNA—蛋白质复合物组成的网状结构,其中DNA为网状结构骨架、染色质为主干,镶嵌了包括基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、中性粒细胞弹性酶(neutrophil elastase, NE)、组织蛋白酶G在内的多种活性蛋白^[63,65]。这些NET相关蛋白促进GBM的发生和侵袭,如NE、蛋白酶-3和蛋白酶G^[63,65]。在转移性结直肠癌中,NET释放的HMGB1激活了肿瘤细胞中Toll样受体9(TLR9)依赖性通路,增强了其增殖、迁移和侵袭的能力^[66]。中性粒细胞通过切割层粘连蛋白-111,分泌MMP9和NE来激活整联蛋白信号传导,同时促进癌细胞的增殖^[67]。NE也有助于破坏脑组织并促进胶质瘤侵袭。此外,NET中的组蛋白通过破坏血管内皮细胞黏附和紧密连接,以及MMP-9通过降解基底层的IV型胶原增加血脑屏障(blood brain barrier, BBB)通透性^[68]。使得中性粒细胞更容易通过BBB进入TME中,从而促进肿瘤进展。

4.2.2 中性粒细胞促进血管生成 除上述促进增殖作用外,中性粒细胞还可通过多种机制促进血管生成^[69]。Maas等^[62]研究表明,在胶质瘤中TANs各种促血管生成基因[例如VEGFA、血栓调节蛋白(THBD)和ICAM1]的表达更高。在蛋白质水平上,与外周血中性粒细胞相比,TANs富集了与血管生成相关的因子S100A9。同时与VEGF相关的促血管生成的MMP9 mRNA表达水平大幅升高。中性粒细胞释放的BV8、S100A8/9和MMP9是激

活血管内皮生长因子A(VEGF-A)的关键因子,从而促进血管生成(图2)。

4.2.3 中性粒细胞促进胶质瘤免疫抑制 研究发现^[70]在GBM患者外周血液中,脱颗粒的中性粒细胞数量显著增多,与血清中精氨酸酶1(Arg1)水平升高以及外周血液中T细胞CD3 ζ 表达降低相关(图2)。在体外实验中,发现来源于GBM的中性粒细胞明显抑制正常供体T细胞的功能。而通过药物抑制Arg1或补充精氨酸均能完全逆转T细胞的抑制作用^[71]。见表2。

5 针对胶质瘤的中性粒细胞靶向免疫治疗

胶质瘤中中性粒细胞的研究尚处于早期阶段。中性粒细胞靶向治疗策略可以从巨噬细胞中获得灵感,两者均来源于骨髓细胞。这些策略主要涉及抑制中性粒细胞的招募、重编程和耗竭。

5.1 抑制中性粒细胞的招募

由于中性粒细胞的促肿瘤作用,阻断免疫抑制性中性粒细胞的募集可以在一定程度上帮助减缓肿瘤进展。

鉴于G-CSF对骨髓细胞的强大募集作用,它被认为是理想的探索靶点。靶向CSF1受体的抗肿瘤治疗药物Pexidartinib(PLX3397)已完成复发性GBM的Ⅱ期临床试验(NCT01349036)。不幸的是,患者的中位无进展生存期或总生存期没有改善,这种治疗并没有给患者带来生存益处。趋化因子受体CXCR1和CXCR2由中性粒细胞表达,这些受体的激活是中性粒细胞募集的关键,阻断IL-8/CXCR2相互作用,可以抑制中性粒细胞的浸润。Karpel-Massler等通过使用氨苯砒(Dapsone)阻断胶质瘤中IL-8介导的中性粒细胞浸润达到了一定的疗效^[72]。一项研究使用CXCR2抑制剂SX-682治疗黑色素瘤的Ⅰ期临床试验(NCT03161431)目前正在招募参与者。目前IL-8/CXCR2尚未在胶质瘤中开展临床试验,未来仍有潜在的应用价值(表3)。

5.2 重新编程中性粒细胞

将中性粒细胞重编程为N1表型并恢复其吞噬功能也是一种有前途的策略。中性粒细胞介导的肿瘤细胞死

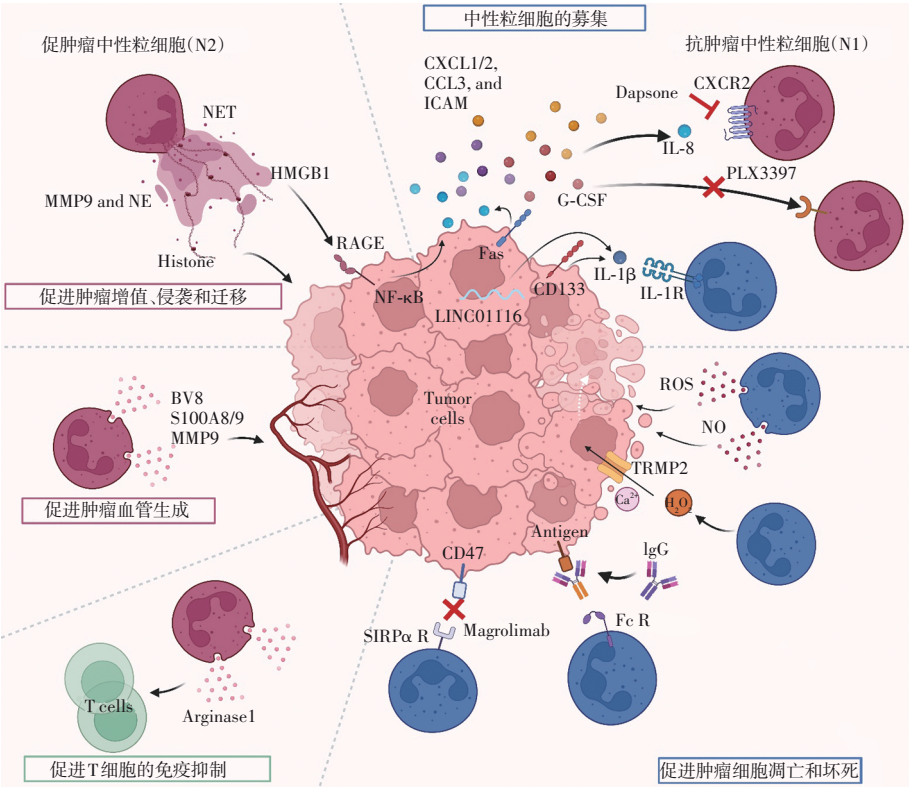


图2 中性粒细胞在胶质瘤中的作用机制

表2 中性粒细胞在胶质瘤中的作用机制及相关分子

作用方式		相关分子
抗肿瘤作用	促进肿瘤细胞凋亡和坏死	ROS、NO、IgG、H ₂ O ₂
	促进肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移	HMGB1、MMP9、MPO、NE、蛋白酶-3和蛋白酶G
	促进肿瘤血管生成	BV8、S100A8/9和MMP9
	促进肿瘤免疫抑制	Arg1

亡受 CD47- 信号调节蛋白 α (signal regulatory protein alpha, SIRP α)信号传导抑制^[73]。靶向 CD47-SIRP α 可增强中性粒细胞通过 ADCC 消除肿瘤的能力^[74]。目前,抗 CD47 和抗 SIRP α 单克隆抗体已在部分实体瘤中显示出初步疗效,并已进入临床试验阶段。针对 CD47 受体开发的抗 CD47 抗体 Magrolimab 已在胶质瘤中进行了 I 期临床试验(NCT05169944)。同时,针对 SIRP α 受体,在结直肠癌肿瘤患者及其他实体瘤患者开展了 I 期临床试验(NCT03990233),使用 BI765063(抗 SIRP α 抗体)联合 BI754091(抗 PD-1 抗体)对患者进行治疗(表 3)。

5.3 耗竭中性粒细胞

通过抗淋巴细胞抗原 6 家族成员 G(Ly6G)抗体减少中性粒细胞是一种潜在的治疗策略^[75]。使用抗 Ly6G 单克隆抗体消耗中性粒细胞可延长神经胶质瘤小鼠的生存期^[68]。然而,使用抗 Ly6G 抗体耗竭中性粒细胞对 GBM 中性粒细胞靶向的研究认知仍然有限。研究表明,在遗传小鼠模型和人 GBM 异种移植模型中使用抗 Ly6G 抗体,中性粒细胞在早期阶段表现出抗肿瘤作用,但随着肿瘤发展却表现出促肿瘤作用或产生耐药性而失去作用^[13,76]。

5.4 其他靶向中性粒细胞的策略

抑制 NET 可以减弱中性粒细胞的促肿瘤作用。一项实验表明,将 DNA 酶 I 注射到实验动物体内可降解 NET 的细胞外 DNA 纤维,并抑制胰腺癌细胞的侵袭和转移^[77]。NET 可以通过诱导内皮细胞功能障碍来促进高级别胶质瘤的高凝状态,通过体外脱氧核糖核酸酶 1(DNase1)和活化蛋白 C 治疗可以缓解这种功能障碍^[78]。胶质瘤中,NET 衍生的 S100A4 介导抗 VEGF 治疗的耐药性,而抑制 S100A4 可增强对治疗的反应^[79]。S100A4 siRNA 沉默内皮细胞中 S100A4 基因表达会诱导抗血管生成基因特征,将其应用到人前列腺癌实验中可降低肿瘤血管分布并抑制肿瘤生长^[80]。此外,PAD 抑制剂、新生儿 NET 抑制因子、二甲双胍和抗 HMGB1 抗体可有效降低 NET^[81-83]。未来在胶质瘤的研究中可以引入此类药物,

进行深入研究。

中性粒细胞工程技术已显示出良好的临床前景。由于 BBB 和血瘤屏障的限制,药物在治疗过程中往往难以有效渗透到脑组织中,导致辅助治疗的效果受到限制,从而增加了肿瘤复发的风险^[84]。中性粒细胞天然具有穿透血脑屏障的能力,并可浸润到肿瘤区域,促进循环中性粒细胞的持续募集。经过改造的中性粒细胞可以帮助药物绕过血脑屏障,直接输送到中枢神经系统,从而显著提高胶质瘤区域内药物的浓度,减少因全身循环中药物过高浓度而产生的副作用。经过研究证实,在胶质瘤动物模型中,载荷紫杉醇(PTX)的脂质体中性粒细胞以及负载阿霉素的中性粒细胞衍生外泌体(NEs-Exos),能够有效地穿透血脑屏障,并靶向脑肿瘤。这些载药中性粒细胞和外泌体能够有效地抑制肿瘤的生长,并显著延长动物的生存时间^[85]。

Chang 等^[86]建立了产生中性粒细胞的新平台。他们使用嵌合抗原受体(chimeric antigen receptors, CAR)对人类多能干细胞进行了基因工程改造,并将它们分化为功能性中性粒细胞,以此来增强中性粒细胞抗肿瘤细胞毒性。这一策略有望作为当前胶质瘤治疗的补充,并提高治疗效果。

6 结论

中性粒细胞作为免疫系统中的重要组成部分,在脑肿瘤中的作用正逐渐被认识和了解。目前已经确定胶质瘤与中性粒细胞之间存在联系,肿瘤部位的中性粒细胞浸润对肿瘤进展、患者生存和治疗反应有负面影响。在 TME 的影响下,中性粒细胞募集进一步增加以及中性粒细胞寿命延长,并表现出先抗肿瘤后促肿瘤的双重功能。对中性粒细胞在 TME 中的作用及其多样性分析的进一步研究揭示了对神经胶质瘤中 TANs 的新见解。同时抗肿瘤中性粒细胞作用的发现为提高当前治疗效率提供了一种新方法。针对中性粒细胞的募集、重编程和耗竭,抑制 NET 的形成,开发中性粒细胞工程的靶向药,以及提高药物利用效率等方案,对神经胶质瘤的治疗具有积极意义。

表 3 靶向中性粒细胞的抗肿瘤治疗方案

靶点	治疗药物	疾病类型	研究状态
CSF1 受体	Pexidartinib (PLX3397)	胶质瘤	II 期临床试验(NCT01349036)
IL-8	Dapsone	胶质瘤	人类体外试验
CXCR2	SX-682	黑色素瘤	I 期临床试验(NCT03161431)
CD47 受体	Magrolimab	胶质瘤	I 期临床试验(NCT05169944)
SIRP α 受体	BI765063	实体瘤	I 期临床试验(NCT03990233)
Ly6G 抗体	抗 Ly6G 抗体	胶质瘤	小鼠体内试验
NET	DNAase I	胶质瘤	人类体外试验
	PAD 抑制剂	腹膜炎	小鼠体内试验
	二甲双胍	2 型糖尿病	人类体外试验
	抗 HMGB1 抗体	急性肺损伤	小鼠体内试验

针对中性粒细胞的靶点仍有很多至今未被探索,一些实验验证过有效的靶点尚未进行临床转化,许多已开发的药物还未在靶向中性粒细胞中运用,以及药物在胶质瘤患者中的疗效与其他类型肿瘤是否存在差异依然未知。在单细胞技术、空间转录组学、体内示踪等新技术的支持下,未来有望在对胶质瘤相关中性粒细胞作用的探索方面取得新的突破。在临床试验中,应评估不同免疫治疗方案在患者中的治疗效果,减少不良反应,进一步发掘靶向中性粒细胞在神经胶质瘤治疗中的潜力。

参 考 文 献

- [1] XUAN WJ, LESNIAK MS, JAMES CD, et al. Context-dependent glioblastoma-macrophage/microglia symbiosis and associated mechanisms[J]. Trends Immunol, 2021, 42(4): 280-292.
- [2] LAHOZ-BENEYTEZ J, ELEMANS M, ZHANG Y, et al. Human neutrophil kinetics: modeling of stable isotope labeling data supports short blood neutrophil half-lives[J]. Blood, 2016, 127(26): 3431-3438.
- [3] PILLAY J, DEN BRABER I, VRISEKOOPE N, et al. *In vivo* labeling with $^2\text{H}_2\text{O}$ reveals a human neutrophil lifespan of 5.4 days[J]. Blood, 2010, 116(4): 625-627.
- [4] GOMES DOS SANTOS A, DE CARVALHO RF, DE MORAIS ANLR, et al. Role of neutrophil-lymphocyte ratio as a predictive factor of glioma tumor grade: a systematic review[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2021, 163: 103372.
- [5] YIN HL, GAO SS, CHEN QD, et al. Tumor-associated N1 and N2 neutrophils predict prognosis in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma: a preliminary study[J]. MedComm (2020), 2022, 3(4): e183.
- [6] CHEN QD, YIN HL, LIU SY, et al. Prognostic value of tumor-associated N1/N2 neutrophil plasticity in patients following radical resection of pancreas ductal adenocarcinoma[J]. J Immunother Cancer, 2022, 10(12): e005798.
- [7] WANG JB, JIA YB, WANG NN, et al. The clinical significance of tumor-infiltrating neutrophils and neutrophil-to-CD8+ lymphocyte ratio in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma[J]. J Transl Med, 2014, 12: 7.
- [8] HERISSON F, FRODERMANN V, COURTIES G, et al. Direct vascular channels connect skull bone marrow and the brain surface enabling myeloid cell migration[J]. Nat Neurosci, 2018, 21(9): 1209-1217.
- [9] CUGURRA A, MAMULADZE T, RUSTENHOVEN J, et al. Skull and vertebral bone marrow are myeloid cell reservoirs for the meninges and CNS parenchyma[J]. Science, 2021, 373(6553): eabf7844.
- [10] RINGSTAD G, VALNES LM, DALE AM, et al. Brain-wide lymphatic enhancement and clearance in humans assessed with MRI[J]. JCI insight, 2018, 3(13): e121537.
- [11] SAS AR, CARBAJAL KS, JEROME AD, et al. A new neutrophil subset promotes CNS neuron survival and axon regeneration[J]. Nat Immunol, 2020, 21(12): 1496-1505.
- [12] MUNDT S, MRDJEN D, UTZ SG, et al. Conventional DCs sample and present myelin antigens in the healthy CNS and allow parenchymal T cell entry to initiate neuroinflammation[J]. Sci Immunol, 2019, 4(31): eaau8380.
- [13] FRIEDMANN-MORVINSKI D, HAMBARDZUMYAN D. Monocyte-neutrophil entanglement in glioblastoma[J]. J Clin Invest, 2023, 133(1): e163451.
- [14] CASANOVA-ACEBES M, NICOLÁS-ÁVILA JA, LI JL, et al. Neutrophils instruct homeostatic and pathological states in naive tissues[J]. J Exp Med, 2018, 215(11): 2778-2795.
- [15] LI QY, BARRES BA. Microglia and macrophages in brain homeostasis and disease[J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(4): 225-242.
- [16] FURZE RC, RANKIN SM. Neutrophil mobilization and clearance in the bone marrow[J]. Immunology, 2008, 125(3): 281-288.
- [17] SEYMOUR JF, LIESCHKE GJ, GRAIL D, et al. Mice lacking both granulocyte colony-stimulating factor (CSF) and granulocyte-macrophage CSF have impaired reproductive capacity, perturbed neonatal granulopoiesis, lung disease, amyloidosis, and reduced long-term survival[J]. Blood, 1997, 90(8): 3037-3049.
- [18] LIU F, POURSIENE-LAURENT J, WU HY, et al. Interleukin-6 and the granulocyte colony-stimulating factor receptor are major independent regulators of granulopoiesis *in vivo* but are not required for lineage commitment or terminal differentiation[J]. Blood, 1997, 90(7): 2583-2590.
- [19] MOLINEUX G, MIGDALSKA A, SZMITKOWSKI M, et al. The effects on hematopoiesis of recombinant stem cell factor (ligand for c-kit) administered *in vivo* to mice either alone or in combination with granulocyte colony-stimulating factor[J]. Blood, 1991, 78(4): 961-966.
- [20] WANG T, CAO LH, DONG X, et al. LINC01116 promotes tumor proliferation and neutrophil recruitment via DDX5-mediated regulation of IL-1 β in glioma cell[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(5): 302.
- [21] LEE SY, KIM JK, JEON HY, et al. CD133 regulates IL-1 β signaling and neutrophil recruitment in glioblastoma[J]. Mol Cells, 2017, 40(7): 515-522.
- [22] PANG LZ, KHAN F, HEIMBERGER AB, et al. Mechanism and therapeutic potential of tumor-immune symbiosis in glioblastoma[J]. Trends Cancer, 2022, 8(10): 839-854.
- [23] ZHA CJ, MENG XQ, LI LL, 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.
- [24] GUSTAFSON MP, LIN Y, MAAS ML, et al. A method for identification and analysis of non-overlapping myeloid immunophenotypes in humans[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0121546.
- [25] VEGLIA F, SANSEVIERO E, GABRILOVICH DI. Myeloid-derived suppressor cells in the era of increasing myeloid cell diversity[J]. Nat Rev Immunol, 2021, 21(8): 485-498.
- [26] ANTUAMWINE BB, BOSNJAKOVIC R, HOFMANN-VEGA F,

- et al. N1 versus N2 and PMN-MDSC: a critical appraisal of current concepts on tumor-associated neutrophils and new directions for human oncology[J]. *Immunol Rev*, 2023, 314(1): 250-279.
- [27] LEY K, HOFFMAN HM, KUBES P, et al. Neutrophils: new insights and open questions[J]. *Sci Immunol*, 2018, 3(30): eaat4579.
- [28] JABLONSKA J, LESCHNER S, WESTPHAL K, et al. Neutrophils responsive to endogenous IFN-beta regulate tumor angiogenesis and growth in a mouse tumor model[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(4): 1151-1164.
- [29] UYANIK B, GOLOUDINA AR, AKBARALI A, et al. Inhibition of the DNA damage response phosphatase PPM1D reprograms neutrophils to enhance anti-tumor immune responses[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3622.
- [30] PICCARD H, MUSCHEL RJ, OPDENAKKER G. On the dual roles and polarized phenotypes of neutrophils in tumor development and progression[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2012, 82(3): 296-309.
- [31] OHMS M, MÖLLER S, LASKAY T. An attempt to polarize human neutrophils toward N1 and N2 phenotypes *in vitro*[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 532.
- [32] TYAGI A, SHARMA S, WU KR, et al. Nicotine promotes breast cancer metastasis by stimulating N2 neutrophils and generating pre-metastatic niche in lung[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 474.
- [33] MASUCCI MT, MINOPOLI M, CARRIERO MV. Tumor associated neutrophils. Their role in tumorigenesis, metastasis, prognosis and therapy[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1146.
- [34] QI MY, XIA Y, WU YJ, et al. Lin28B-high breast cancer cells promote immune suppression in the lung pre-metastatic niche via exosomes and support cancer progression[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 897.
- [35] LANG S, BRUDEREK K, KASPAR C, et al. Clinical relevance and suppressive capacity of human myeloid-derived suppressor cell subsets[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(19): 4834-4844.
- [36] GABRUSIEWICZ K, RODRIGUEZ B, WEI J, et al. Glioblastoma-infiltrated innate immune cells resemble M0 macrophage phenotype[J]. *JCI insight*, 2016, 1(2): e85841.
- [37] CORBEAU I, JACOT W, GUIU S. Neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic and predictive factor in breast cancer patients: a systematic review[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(4): 958.
- [38] ARVANITAKIS K, MITROULIS I, GERMANIDIS G. Tumor-associated neutrophils in hepatocellular carcinoma pathogenesis, prognosis, and therapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(12): 2899.
- [39] BAMBURY RM, TEO MY, POWER DG, et al. The association of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio with overall survival in patients with glioblastoma multiforme[J]. *J Neurooncol*, 2013, 114(1): 149-154.
- [40] MASON M, MAURICE C, MCNAMARA MG, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio dynamics during concurrent chemoradiotherapy for glioblastoma is an independent predictor for overall survival[J]. *J Neurooncol*, 2017, 132(3): 463-471.
- [41] WANG PF, SONG HW, CAI HQ, et al. Preoperative inflammation markers and IDH mutation status predict glioblastoma patient survival[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(30): 50117-50123.
- [42] POWELL D, LOU M, BARROS BECKER F, et al. Cxcr1 mediates recruitment of neutrophils and supports proliferation of tumor-initiating astrocytes *in vivo*[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 13285.
- [43] XU GD, LI CX, WANG YG, et al. Correlation between preoperative inflammatory markers, Ki-67 and the pathological grade of glioma[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(36): e26750.
- [44] DUTTS DEM, DE VISSER KE. Impact of cancer cell-intrinsic features on neutrophil behavior[J]. *Semin Immunol*, 2021, 57: 101546.
- [45] BLAGIH J, ZANI F, CHAKRAVARTY P, et al. Cancer-specific loss of p53 leads to a modulation of myeloid and T cell responses [J]. *Cell Rep*, 2020, 30(2): 481-496.e6.
- [46] BEZZI M, SEITZER N, ISHIKAWA T, et al. Diverse genetic-driven immune landscapes dictate tumor progression through distinct mechanisms[J]. *Nat Med*, 2018, 24(2): 165-175.
- [47] KLEMM F, MAAS RR, BOWMAN RL, et al. Interrogation of the microenvironmental landscape in brain tumors reveals disease-specific alterations of immune cells[J]. *Cell*, 2020, 181(7): 1643-1660.e17.
- [48] ALGHAMRI MS, MCCLELLAN BL, AVVARI RP, et al. G-CSF secreted by mutant *IDH1* glioma stem cells abolishes myeloid cell immunosuppression and enhances the efficacy of immunotherapy[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(40): eabh3243.
- [49] GAO MQ, LIN Y, LIU X, et al. *TERT* mutation is accompanied by neutrophil infiltration and contributes to poor survival in isocitrate dehydrogenase wild-type glioma[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 654407.
- [50] WANG QH, HU BL, HU X, et al. Tumor evolution of glioma-intrinsic gene expression subtypes associates with immunological changes in the microenvironment[J]. *Cancer Cell*, 2017, 32(1): 42-56.e6.
- [51] CHEN ZB, HERTING CJ, ROSS JL, et al. Genetic driver mutations introduced in identical cell-of-origin in murine glioblastoma reveal distinct immune landscapes but similar response to checkpoint blockade[J]. *Glia*, 2020, 68(10): 2148-2166.
- [52] ROSALES C. Neutrophil: a cell with many roles in inflammation or several cell types[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 113.
- [53] LI Y, WANG W, YANG F, et al. The regulatory roles of neutrophils in adaptive immunity[J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1): 147.
- [54] SINGHAL S, BHOJNAGARWALA PS, O'BRIEN S, et al. Origin and role of a subset of tumor-associated neutrophils with antigen-presenting cell features in early-stage human lung cancer[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(1): 120-135.
- [55] 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.

- [56] FINISGUERRA V, DI CONZA G, DI MATTEO M, et al. *MET* is required for the recruitment of anti-tumoural neutrophils[J]. *Nature*, 2015, 522(7556): 349-353.
- [57] SUN BW, QIN WT, SONG MM, et al. Neutrophil suppresses tumor cell proliferation via Fas/Fas ligand pathway mediated cell cycle arrested[J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(14): 2103-2113.
- [58] SPICER JD, MCDONALD B, COOLS-LARTIGUE JJ, et al. Neutrophils promote liver metastasis via Mac-1-mediated interactions with circulating tumor cells[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(16): 3919-3927.
- [59] MATLUNG HL, BABES L, ZHAO XW, et al. Neutrophils kill antibody-opsonized cancer cells by trogoptosis[J]. *Cell Rep*, 2018, 23(13): 3946-3959.e6.
- [60] SAGIV JY, MICHAELI J, ASSI S, et al. Phenotypic diversity and plasticity in circulating neutrophil subpopulations in cancer [J]. *Cell Rep*, 2015, 10(4): 562-573.
- [61] RUBENICH DS, DE SOUZA PO, OMIZZOLLO N, et al. Tumor-neutrophil crosstalk promotes *in vitro* and *in vivo* glioblastoma progression[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1183465.
- [62] MAAS RR, SOUKUP K, FOURNIER N, et al. The local microenvironment drives activation of neutrophils in human brain tumors[J]. *Cell*, 2023, 186(21): 4546-4566.e27.
- [63] MANDA-HANDZLIK A, DEMKOW U. The brain entangled: the contribution of neutrophil extracellular traps to the diseases of the central nervous system[J]. *Cells*, 2019, 8(12): 1477.
- [64] TEJEIRA 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.
- [65] SHAMAMIAN P, SCHWARTZ JD, POCOCK BJ, et al. Activation of progelatinase A (MMP-2) by neutrophil elastase, cathepsin G, and proteinase-3: a role for inflammatory cells in tumor invasion and angiogenesis[J]. *J Cell Physiol*, 2001, 189(2): 197-206.
- [66] TOHME S, YAZDANI HO, AL-KHAFAJI AB, et al. Neutrophil extracellular traps promote the development and progression of liver metastases after surgical stress[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(6): 1367-1380.
- [67] ALBRENGUES J, SHIELDS MA, NG D, et al. Neutrophil extracellular traps produced during inflammation awaken dormant cancer cells in mice[J]. *Science*, 2018, 361(6409): eaao4227.
- [68] SHAFQAT A, NOOR EDDIN A, ADI G, et al. Neutrophil extracellular traps in central nervous system pathologies: a mini review[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10: 1083242.
- [69] FURUMAYA C, MARTINEZ-SANZ P, BOUTI P, et al. Plasticity in pro- and anti-tumor activity of neutrophils: shifting the balance[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 2100.
- [70] LIN YJ, WU CYJ, WU JY, et al. The role of myeloid cells in GBM immunosuppression[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 887781.
- [71] SIPPEL TR, WHITE J, NAG K, et al. Neutrophil degranulation and immunosuppression in patients with GBM: restoration of cellular immune function by targeting arginase II[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(22): 6992-7002.
- [72] KARPEL-MASSLER G, KAST RE, SIEGELIN MD, et al. Anti-glioma activity of dapsone and its enhancement by synthetic chemical modification[J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(12): 3382-3389.
- [73] BEHRENS LM, VAN DEN BERG TK, VAN EGMOND M. Targeting the CD47-SIRPα innate immune checkpoint to potentiate antibody therapy in cancer by neutrophils[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(14): 3366.
- [74] RING NG, HERNDLER-BRANDSTETTER D, WEISKOPF K, et al. Anti-SIRPα antibody immunotherapy enhances neutrophil and macrophage antitumor activity[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(49): E10578-E10585.
- [75] YEE PP, WEI YJ, KIM SY, et al. Neutrophil-induced ferroptosis promotes tumor necrosis in glioblastoma progression[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5424.
- [76] MAGOD P, MASTANDREA I, ROUSSO-NOORI L, et al. Exploring the longitudinal glioma microenvironment landscape uncovers reprogrammed pro-tumorigenic neutrophils in the bone marrow[J]. *Cell Rep*, 2021, 36(5): 109480.
- [77] WANG GY, WANG JP, NIU CS, et al. Neutrophils: new critical regulators of glioma[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 927233.
- [78] ZHANG SH, GUO MF, LIU QZ, et al. Neutrophil extracellular traps induce a hypercoagulable state in glioma[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2021, 9(4): 1383-1393.
- [79] LIANG J, PIAO YJ, HOLMES L, et al. Neutrophils promote the malignant glioma phenotype through S100A4[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(1): 187-198.
- [80] OCHIYA T, TAKENAGA K, ENDO H. Silencing of S100A4, a metastasis-associated protein, in endothelial cells inhibits tumor angiogenesis and growth[J]. *Angiogenesis*, 2014, 17(1): 17-26.
- [81] DENORME F, RUSTAD JL, PORTIER I, et al. Neutrophil extracellular trap inhibition improves survival in neonatal mouse infectious peritonitis[J]. *Pediatr Res*, 2023, 93(4): 862-869.
- [82] MEURER M, ÖHLMANN S, BONILLA MC, et al. Role of bacterial and host DNases on host-pathogen interaction during *Streptococcus suis* meningitis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 5289.
- [83] 丁文聪, 贺仕清, 廖勇仕. 二甲双胍抗胶质瘤作用机制的研究进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2022, 49(1): 51-55.
- [84] LIN YJ, WEI KC, CHEN PY, et al. Roles of neutrophils in glioma and brain metastases[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 701383.
- [85] WANG J, TANG W, YANG M, et al. Inflammatory tumor microenvironment responsive neutrophil exosomes-based drug delivery system for targeted glioma therapy[J]. *Biomaterials*, 2021, 273: 120784.
- [86] CHANG Y, SYAHIRAH R, WANG XP, et al. Engineering chimeric antigen receptor neutrophils from human pluripotent stem cells for targeted cancer immunotherapy[J]. *Cell Rep*, 2022, 40(3): 111128.

责任编辑:王荣兵