

中性粒细胞胞外陷阱在肿瘤中的研究进展

王 娜, 梁 芳, 陈 彬



上海中医药大学附属普陀医院中医肿瘤科 (上海 200062)

【摘要】中性粒细胞胞外陷阱 (neutrophil extracellular traps, NETs) 是由活化的中性粒细胞释放的细胞外纤维网状结构, 主要由 DNA、组蛋白和抗菌蛋白组成。中性粒细胞释放 NETs 的过程称为 NETosis, 包括自杀型 NETosis、活力型 NETosis 和线粒体相关 NETosis 等。NETs 在肿瘤进展中具有双重作用, 一方面, 可以通过重塑肿瘤微环境、促进肿瘤细胞增殖、转移和耐药来推动肿瘤进展; 另一方面, 在特定条件下, NETs 也能发挥抗肿瘤效果。研究表明, NETs 的分布与肿瘤恶性程度密切相关, 有望作为预后标志物。针对 NETs 的治疗策略, 如抑制其形成或促进其降解, 正在成为新的研究方向。本文综述了 NETs 的形成机制、在肿瘤中的分布特征、对肿瘤进展和预后的影响, 以及相关的治疗策略, 为肿瘤治疗提供了新的视角和潜在靶点。

【关键词】中性粒细胞胞外陷阱; 肿瘤进展; 预后; 肿瘤微环境; 转移

【中图分类号】R 730.2; R 730.5 **【文献标识码】**A

Research progress on neutrophil extracellular traps in tumors

WANG Na, LIANG Fang, CHEN Bin

Department of Traditional Chinese Medicine Oncology, Putuo Hospital of Shanghai Traditional Chinese Medicine University, Shanghai 200062, China

Corresponding author: CHEN Bin, Email: 13764595063@163.com

【Abstract】Neutrophil extracellular traps (NETs) are extracellular fibrous network structures released by activated neutrophils, mainly composed of DNA, histones, and antimicrobial proteins. The process of neutrophil releasing NETs is called neutrophil extracellular traps-osis (NETosis), including suicidal NETosis, energetic NETosis, and mitochondrial-associated NETosis. NETs play a dual role in tumor progression: on the one hand, they can promote tumor progression by reshaping the tumor microenvironment, enhancing tumor cell proliferation, metastasis, and drug resistance. On the other hand, under specific conditions, NETs can also exert anti-tumor effects. Research has shown that the distribution of NETs is closely related to the malignancy of tumors and may serve as prognostic markers. In addition, treatment strategies targeting NETs, such as inhibiting their formation or promoting their degradation, are emerging as new research directions. This article reviews the formation mechanism of NETs, their distribution characteristics in tumors, their impact on tumor progression and prognosis, as well as related treatment strategies, providing new perspectives and potential targets for tumor treatment.

【Keywords】Neutrophil extracellular trap; Tumor progression; Prognosis; Tumor microenvironment; Metastasis

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202412128

基金项目: 上海市普陀区卫生健康系统临床特色专科建设项目 (2021tszk01)

通信作者: 陈彬, 副主任医师, 硕士研究生导师, Email: 13764595063@163.com

中性粒细胞胞外陷阱 (neutrophil extracellular traps, NETs) 是中性粒细胞活化后释放的胞外纤维网状结构, 其核心骨架由脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 与瓜氨酸化组蛋白构成, 并负载髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO)、中性粒细胞弹性蛋白酶 (neutrophil elastase, NE) 等 40 余种抗菌蛋白^[1]。NETs 通过物理捕获与酶解协同作用清除病原体, 这一独特的免疫防御机制于 2004 年由 Brinkmann 团队^[2]首次系统描述。NETs 是中性粒细胞与肿瘤相互作用的多种形式之一, 与中性粒细胞对肿瘤的双重作用类似, NETs 也具有抗肿瘤和促肿瘤的双重作用。深入了解 NETs 与肿瘤之间的复杂关系, 对于开发新的肿瘤治疗策略具有重要意义。本文综述了 NETs 的形成机制、分布特点, 以及对肿瘤进展的影响, 以期为 NETs 相关研究提供参考。

1 NETs的形成机制

中性粒细胞释放 NETs 的过程称为 NETosis。研究表明, NETosis 存在多种分子调控机制, 主要可分为两种类型: 经典途径和非经典途径, 前者特指自杀型 NETosis, 后者包括活力型 NETosis、线粒体相关 NETosis 及程序性细胞死亡相关 NETosis (ApoNETosis) 等。在病理刺激下, 中性粒细胞发生剧烈变形、生物膜破裂、染色质解聚, 解旋 DNA 组蛋白复合物在多种抑菌蛋白如 NE、MPO、组织蛋白酶 G (cathepsin G, CTSG)、基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP-9) 等修饰下被释放到细胞外形成网状结构, 即 NETs^[3]。

1.1 自杀型 NETosis

作为经典的 NETs 形成途径, 自杀型 NETosis 依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADP) 氧化酶和肽基精氨酸脱亚氨酶 IV (peptidyl arginine deiminase type IV, PAD4) 介导的组蛋白瓜氨酸化, 以核 DNA 释放及细胞死亡为特征, 可由金黄色葡萄球菌、小隐孢子虫、产气荚膜梭菌、活化的血小板等诱导^[4-7]。自杀型 NETosis 的发生伴随中性粒细胞裂解, 刺激物与中性粒细胞受体结合后, 可刺激内质网中的钙离子释放到细胞质, 在细胞质中, 高浓度的钙离子能够激活蛋白激酶

C (PKC) 以及丝裂原活化蛋白激酶^[8-9], 导致 NADP 氧化酶通过 PKC 和 Raf-MEK-ERK 信号通路被激活, 形成依赖于 NADP 的吞噬性氧化酶, 最终引发活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的生成^[10]。在 ROS 的刺激下, 钙依赖性 PAD4 被激活, 进而触发嗜天青颗粒中的 MPO 和 NE 向细胞核的迁移^[11]。这些酶在细胞核内以协同作用的方式降解核小体, 导致核内组蛋白的瓜氨酸化和染色质去浓缩化^[12]。组蛋白 H3 的瓜氨酸化是 NETs 形成的关键标志^[13]。在 ROS 的作用下, 核膜逐渐发生破裂, 原本处于浓缩状态的染色质去浓缩化, 随后释放至细胞质中。这些经过多种蛋白酶修饰的染色质进一步穿透细胞膜, 最终形成了具有网状结构的 NETs。

1.2 活力型 NETosis

除上述以细胞死亡为代价的自杀型途径外, 还存在一种非致死性的 NETosis 途径, 即活力型 NETosis。活力型 NETosis 不依赖 NADP 氧化酶的激活, 且释放 NETs 后中性粒细胞仍可存活并维持功能, 可由白色念珠、明矾、免疫抑制剂 FTY720 等刺激物诱导形成^[14-17]。活力型 NETosis 涉及小电导钙激活钾通道 (SK) 家族成员 SK3 的激活, 此过程可独立于 NADP 氧化酶的激活^[18]。SK3 的激活进一步触发 PAD4 的活化, PAD4 促进核内组蛋白的瓜氨酸化以及染色质的去凝集化。与此同时, 嗜天青颗粒中的 NE 和 MPO 转移至细胞核, 导致组蛋白的分裂, 进而促进染色质解凝并排出细胞核。去浓缩化染色质在组蛋白与颗粒蛋白的修饰作用下, 被细胞内膜系统包裹形成囊泡, 随后以出芽的形式, 从细胞质中脱离出来, 囊泡内容物在细胞外空间释放, 并与释放至细胞外的颗粒蛋白结合, 形成 NETs。该过程释放 NETs 的速度较快, 残留的无核中性粒细胞依然存活, 并以类似成熟红细胞的方式继续发挥迁移和吞噬等作用^[19]。

1.3 线粒体相关 NETosis

线粒体相关 NETosis 在分子层面表现出显著特异性, 区别于经典 NETosis 的核 DNA 释放及活力型 NETosis 的囊泡运输途径, 其特征性表现为线粒体 DNA 选择性胞外释放形成功能性 NETs 结构, 可由缺血/再灌注损伤等诱导^[20]。沉默信息调节因子 1 通过调控线粒体通透性转换孔的开放状态, 促使肿瘤相关衰老中性粒细胞产生线粒体

依赖性的 NETs，这一过程不依赖于 NADP 氧化酶的活性以及 PAD4 的催化功能，并且不会引发组蛋白 H3 的表达上调^[21]。

1.4 其他 NETosis

紫外线 UVB 波段能激活一种独特的、不依赖 NADP 氧化酶及 PAD4 活性，无组蛋白 H3 瓜氨酸化的 NETs 形成机制，染色质通过质膜孔道直接释放，激活 cGAS-STING 通路驱动 I 型干扰素反应，这种由紫外线特异性诱发的程序性细胞死亡模式被命名为 ApoNETosis^[22-24]。

2 肿瘤异质性中 NETs 的时空分布特征与临床关联

研究证实，NETs 在乳腺癌、肝癌、膀胱癌等^[25-27]多种肿瘤组织中均有沉积现象。肿瘤诱导的 NETs 沉积程度随着肿瘤类型的差异而表现出不同的水平，Kajioka 等^[28]采用胃癌、胰腺癌及结肠癌细胞与中性粒细胞共培养体系，发现三类肿瘤细胞均可诱导 NETs 生成，其中胰腺癌细胞表现出显著的 NETs 诱导优势，提示肿瘤细胞诱导 NETs 的能力存在肿瘤类型依赖性。Schedel 等^[29]在溃疡型黑色素瘤的溃疡及坏死组织中检测到 NETs，而在非溃疡型黑色素瘤及色素痣中未发现 NETs，这一发现强调了在原发性黑色素瘤中，溃疡或坏死肿瘤组织在 NETs 形成中的关键作用。Yu 等^[30]研究指出，NETs 在肿瘤组织中的含量高于瘤旁组织，NETs 可能存在于更具侵袭性的区域，例如原发性肿瘤和转移性肿瘤微血管侵犯和门静脉癌栓的边缘区域。此外，同类型肿瘤的恶性程度差异会直接影响 NETs 的沉积水平。以结直肠癌为例，研究证实低分化患者的 NETs 水平显著高于中高分化患者^[31]。类似机制在胃癌中亦有体现，III 期胃癌患者血浆中 NETs 标志物 Cit-H3-DNA 和 MPO-DNA 浓度不仅显著高于健康对照组，相较于 I-II 期患者也呈现明显升高趋势^[32]。转移性肿瘤原发灶的 NETs 生成量显著高于局限性肿瘤^[33]，组织学分析进一步揭示 NETs 在肿瘤核心区呈现特异性富集，其空间分布特征与侵袭前沿的基质重构密切相关^[34]。这些发现提示肿瘤恶性程度与 NETs 沉积水平存在正相关关系，或可作为临床分期和预后评估的新型生物标志物。系统评估肿瘤微环境（tumor microenvironment，

TME）中 NETs 的时空分布特征，可能为精准诊疗策略的制定提供关键分子依据。但需注意，目前观察到的分布规律仍需跨癌种队列研究验证其普适性。

3 NETs 对肿瘤进展的影响机制

3.1 肿瘤微环境的重塑

TME 是由肿瘤细胞、免疫细胞、间质细胞、细胞外基质（extracellular matrix, ECM）、血管网络及生物活性分子共同构成的复杂生态系统，其动态平衡直接影响肿瘤的进展和转移。NETs 驱动 TME 免疫抑制、基质重构及代谢重编程，形成促瘤发展的恶性生态。在富含 NETs 的 TME 中，浸润性 T 淋巴细胞常呈现功能耗竭表型，脱氧核糖核酸酶（DNase）介导的 NETs 降解可逆转 T 细胞功能水平，进一步的机制研究表明，NETs 结构内整合有程序性死亡配体 1，其通过与 T 细胞表面程序性死亡受体 1 相互作用，不仅直接诱导 T 细胞耗竭，还导致功能失调，形成免疫抑制性微环境^[35]。He 等^[36]研究表明，慢性应激通过释放糖皮质激素诱导 NETs 形成来建立促转移性微环境。NETs 对 TME 另一个直接的影响体现在对 ECM 的破坏与重塑。ECM 作为限制肿瘤细胞迁移的天然屏障，其完整性依赖于胶原蛋白、层粘连蛋白等结构蛋白的稳定排列^[37]。NETs 通过释放 NE 和 MMP9，激活蛋白酶级联反应，降解 ECM 中的纤维蛋白及基底膜成分，同时诱导胶原交联异常，形成疏松、不规则的 ECM 结构^[38-39]。这种结构不仅削弱基质的物理屏障功能，还增强了肿瘤细胞的运动性和侵袭力。此外，NETs 能够直接刺激肿瘤细胞的增殖，NETs 的培养基促进了结直肠癌细胞的增殖速率，而降解 NETs 则能够抑制肿瘤细胞的增殖活动^[40]。NETs 下调临近内皮细胞上的紧密连接分子进而促进肿瘤内渗和转移^[41]。NETs 可以通过释放促炎介质诱导 TME，触发 NF- κ B 信号转导通路活化，驱动肿瘤代谢重编程以适配恶劣微环境^[42-43]。NETs 组分高迁移率族蛋白 B1 通过激活 RAGE 受体信号轴，调控线粒体裂变及自噬，促进癌细胞代谢重编程等途径，从而促进肿瘤耐药和生长^[44]。值得注意的是，在特定治疗背景下，TME 的代谢可被重编程，逆转 NETs 对 TME 的功能。例如，谷氨酰胺酶抑制剂 CB-839 联合 5-FU 治疗结直肠

癌时, NETs 可通过释放 CTSG 直接诱导 *PIK3CA* 突变结直肠癌细胞凋亡, 发挥抗肿瘤作用^[45]。NETs 组成 MPO 通过降低肿瘤细胞活性和增殖能力对化疗后的神经胶质瘤发挥抗肿瘤活性^[46]。此外, NETs 产生的致命 ROS 能破坏肿瘤细胞线粒体, 改变肿瘤代谢, 进而促进肿瘤细胞死亡^[47]。上述证据表明, NETs 通过多维度重塑 TME, 进而调控肿瘤生长。

3.2 转移级联反应的调控

NETs 在肿瘤扩散的起始、循环及定植阶段均发挥关键调控作用。在侵袭起始阶段, NETs 直接作用于肿瘤细胞本身, 促进肿瘤细胞的侵袭和迁移, 且该作用可被 NETs 抑制剂 DNase I 消除^[48]。此外, NETs 可通过调控 EMT 相关基因在 mRNA 及蛋白质水平的表达, 显著促进口腔鳞状细胞癌的 EMT 进程, 特异性抑制 NETs 关键组分 NE 可有效阻断 EMT 进程^[49]。NETs 能够捕获癌细胞, 并充当粘附基质, 进而促进癌细胞的侵袭和转移^[50]。尽管 NETs 与肿瘤细胞的直接粘附可在一定程度上限制肿瘤细胞增殖活性^[51], 但其在肿瘤转移进程中的促癌效应仍是目前研究关注的主要方向。此外, NETs 可通过上调肿瘤细胞中整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 的表达, 介导细胞粘附增强, 触发下游信号通路激活, 最终对肿瘤细胞的增殖和迁移活性产生促进作用^[52]。在循环肿瘤细胞存活阶段, NETs 可保护循环肿瘤细胞免受剪切力, 阻断免疫细胞与肿瘤细胞之间的接触, 保护肿瘤细胞免受自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞和细胞毒性 CD8⁺ T 细胞介导的细胞毒性, 促进循环肿瘤细胞的存活^[53]。在远端定植阶段, NETs 与肿瘤细胞表面 $\beta 1$ 整合素、卷曲螺旋结构域蛋白 25 (CCDC25) 相互作用, 介导循环肿瘤细胞在体内外与 NETs 的黏附, 促进循环肿瘤细胞的存活及进一步的定植^[54]。Lee 等^[55]研究表明, NETs 可通过改变转移前网膜的免疫细胞动力学, 形成有利于卵巢癌定植的生态位。总之, NETs 调控肿瘤转移的侵袭、循环及远端定植过程而对肿瘤进展产生影响。

3.3 NETs 促进肿瘤血管生成

随着肿瘤组织恶性增殖, 其生长高度依赖新生血管的形成以满足氧供、营养需求及清除代谢废物。NETs 可刺激 ITGAV/NF κ B 通路诱导血管发生和血管生成^[56]。Zeng 等^[57]研究证实 NETs 可

激活脉络膜内皮细胞 TLR4/HIF-1 α 通路, 继而促进小鼠脉络膜新生血管形成。在胃癌微环境中, NETs 能够特异性促进患者来源的人脐静脉内皮细胞释放血管生成素 2, 该分子在病理性血管修复与异常重建过程中发挥重要调控作用^[58]。值得注意的是, NETs 具有双重促血管生成机制: 一方面通过清除衰老内皮细胞为新生血管腾出空间, 另一方面通过上调促血管生成因子建立有利的微环境。Lu 等^[59]研究显示 NETs 增加血管内皮通透性, 而血管内皮通透性增加利于肿瘤血管生成。因此, NETs 可能通过促进肿瘤血管新生来促进肿瘤进展。这些证据共同提示, NETs 可能通过构建促血管生成微环境, 加速肿瘤血管异常新生, 从而驱动肿瘤进展。

4 NETs 与肿瘤患者预后的关系

高水平的 NETs 含量与肿瘤转移、复发及预后不良有关。Berger-Achituv 等^[60]研究表明, 相较于未检测到 NETs 沉积的尤文肉瘤患儿, 伴 NETs 沉积的尤文肉瘤患儿有更高的转移阳性率和早期复发率。尽管该研究样本量较小, 但突破性地将 NETs 与肿瘤患者的不良预后联系起来, 对肿瘤预后生物标志物的研究意义重大。NETs 现已被视作肿瘤转移的新型标志物之一, NETs 形成增加预示着肿瘤的不良预后, 这一观点已在胃癌、结直肠癌等癌症中获得证实^[61-62]。与此同时, 部分研究表明, 肿瘤组织中的 NETs 能够对肿瘤细胞发挥细胞毒性作用, 具备抗肿瘤功效, 从而提高了头颈部鳞状细胞癌患者的生存率^[63]。Guo 等^[64]研究表明, 通过使用脂多糖在肿瘤内诱导局部炎症, 能触发 NETs 的释放, 显著增强了中性粒细胞向肿瘤部位的募集, 增强了抗肿瘤效果, 证明 NETs 在特定条件下可发挥抗肿瘤作用。NETs 对部分肿瘤的预后不产生明显影响, 例如溃疡型黑色素瘤内 NETs 水平与肿瘤进展无关^[65]。有体外研究显示, 在低浓度 NETs 条件下, 肿瘤生长速度与 NETs 浓度成正比, 在高浓度 NETs 下, NETs 表现出细胞毒性, 可抑制肿瘤生长^[66]。NETs 对肿瘤作用结果的差异提示 NETs 具有抗肿瘤与促肿瘤的双重作用, NETs 标志物的正常或异常水平的界定仍未明确, 需要进一步研究以量化 NETs 水平, 从而使 NETs 与肿瘤的预后关系得到数据支持。

5 NETs相关的肿瘤治疗策略

抑制 NETs 的形成、促进已形成的 NETs 降解以及阻断 NETs 与癌细胞间的相互作用,构成了治疗 NETs 介导的癌症进展的关键策略。经典 NETosis 发生的先决条件是 PAD4 将组蛋白精氨酸残基修饰成瓜氨酸残基, PAD4 抑制剂可阻断 NETs 的形成,进一步阻断 NETs 对癌症的作用,例如, PAD4 抑制剂通过调控 PAD4-H3cit-NETs 通路抑制小鼠体内的肿瘤进展。分解 NETs 中的 DNA 或阻断 NETs 内 DNA 介导的 NETs 与肿瘤之间的相互作用是重要的 NETs 靶向药物研究方向。DNase I 是一种常见的靶向 NETs-DNA 的药物,它能够特异地降解 NETs 中的 DNA 成分,却不会完全清除 NETs 中的蛋白质。在临床前研究中, DNase I 展现出了良好的 NETs 消除效果,其中吸入型 DNase I 已被 FDA 批准用于治疗囊性纤维化^[66]。DNase I 还可显著抑制化疗痛,其在非癌症治疗中的安全性和有效性为其在癌症治疗的应用提供希望^[67]。Liu 等^[68]创新性地提出了使用溶瘤菌介导的 CCDC25 核酸药物递送系统治疗 NETs 诱导的肿瘤转移,在多种肿瘤模型中获得成效,是一种具有潜在临床价值的抗 NETs 策略。目前,关于 NETs 在肿瘤治疗策略中的研究主要集中在其促肿瘤机制上, NETs 的抗肿瘤机制仍处于探索阶段。尽管有少数研究提示 NETs 可能在特定条件下发挥抗肿瘤作用,但相关证据不足。未来的研究需进一步探索 NETs 在不同肿瘤类型和治疗场景中的双重作用机制,明确如何在精确靶向 NETs 的同时避免影响正常细胞功能,在最大化保留其抗感染作用的前提下优化干预策略,以及确定 NETs 相关药物的最佳干预时机,从而开发更精准的肿瘤治疗策略。

6 NETs对肿瘤治疗耐药性的影响

肿瘤耐药是患者治疗效果降低的重要原因, NETs 可能是癌症治疗耐药的关键促进剂。研究表明 NETs 在介导肌层浸润性膀胱癌小鼠放疗抵抗中发挥关键作用,靶向 NETs 清除策略可有效逆转肿瘤放疗抵抗^[69]。NETs 与抗癌药物直接作用,通过自身网状结构限制多柔比星分子,抑制扩散,减弱其诱导肿瘤凋亡的能力, DNase I 降解 NETs 会增强肿瘤的化疗效果^[70]。尽管 NETs 通常加剧

肿瘤耐药,但最新研究揭示其在特定条件下表现出耐药调控的双向特性。例如 Mousset 等^[71]研究指出 NETs 可通过调节转化生长因子的 NETs 缓解转移性肿瘤和化疗耐药。

7 结语

综上所述, NETs 在 TME 中的作用是多方面的,不仅影响肿瘤的进展和转移,还与肿瘤患者的预后密切相关。NETs 可通过多种机制促进肿瘤细胞的生长和扩散,同时抑制免疫细胞的功能,产生耐药性。尽管目前的研究成果主要集中在基础研究及特定类型的肿瘤上,但随着对 NETs 在肿瘤中作用机制的研究的不断深入,新的治疗策略正在被开发,如使用 DNase I 降解 NETs 来协同改善化疗治疗。这些研究为克服肿瘤治疗中的耐药性问题提供了新的思路,并可能在未来改善肿瘤患者的治疗效果。

伦理声明:不适用

作者贡献:研究指导、文章修改、资金支持:陈彬;论文撰写:王娜;文献查阅:王娜、梁芳

数据获取:不适用

利益冲突声明:无

致谢:不适用

参考文献

- 1 Ye R, Zhu Z, Gu T, et al. Neutrophil extracellular traps-inspired DNA hydrogel for wound hemostatic adjuvant[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 5557. DOI: [10.1038/s41467-024-49933-3](https://doi.org/10.1038/s41467-024-49933-3).
- 2 Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria[J]. Science, 2004, 303(5663): 1532-1535. DOI: [10.1126/science.1092385](https://doi.org/10.1126/science.1092385).
- 3 Baratchi S, Danish H, Chheang C, et al. Piezo1 expression in neutrophils regulates shear-induced NETosis[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 7023. DOI: [10.1038/s41467-024-51211-1](https://doi.org/10.1038/s41467-024-51211-1).
- 4 Hasheminasab SS, Conejeros I, D Velásquez Z, et al. ATP purinergic receptor P2X1-dependent suicidal NETosis induced by *Cryptosporidium parvum* under physioxia conditions[J]. Biology (Basel), 2022, 11(3): 442. DOI: [10.3390/biology11030442](https://doi.org/10.3390/biology11030442).
- 5 Von Köckritz-Blickwede M, Winstel V. Molecular prerequisites for neutrophil extracellular trap formation and evasion mechanisms of staphylococcus aureus[J]. Front Immunol, 2022, 13: 836278. DOI: [10.3389/fimmu.2022.836278](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.836278).
- 6 Badilla-Vargas L, Pereira R, Molina-Mora JA, et al. *Clostridium perfringens* phospholipase C, an archetypal bacterial virulence factor, induces the formation of extracellular traps by human

- neutrophils[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1278718. DOI: [10.3389/fcimb.2023.1278718](https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1278718).
- 7 Guy A, Garcia G, Gourdou-Latyszenok V, et al. Platelets and neutrophils cooperate to induce increased neutrophil extracellular trap formation in JAK2V617F myeloproliferative neoplasms[J]. *J Thromb Haemost*, 2024, 22(1): 172–187. DOI: [10.1016/j.jtha.2023.08.028](https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.08.028).
 - 8 Vorobjeva N, Dagil Y, Pashenkov M, et al. Protein kinase C isoforms mediate the formation of neutrophil extracellular traps[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 114: 109448. DOI: [10.1016/j.intimp.2022.109448](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109448).
 - 9 Maqsood M, Suntharalingham S, Khan M, et al. Complement-mediated two-step NETosis: serum-induced complement activation and calcium influx generate NADPH oxidase-dependent NETs in serum-free conditions[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(17): 9625. DOI: [10.3390/ijms25179625](https://doi.org/10.3390/ijms25179625).
 - 10 Luo D, Lu Y, Zhang J, et al. The mechanism of acrolein exposure inhibited the release of neutrophil extracellular traps: by reducing respiratory burst and Raf/MEK/ERK pathway and promote cell apoptosis[J]. *Chem Biol Interact*, 2023, 385: 110744. DOI: [10.1016/j.cbi.2023.110744](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2023.110744).
 - 11 Guo W, Gong Q, Zong X, et al. GPR109A controls neutrophil extracellular traps formation and improve early sepsis by regulating ROS/PAD4/Cit-H3 signal axis[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2023, 12(1): 15. DOI: [10.1186/s40164-023-00376-4](https://doi.org/10.1186/s40164-023-00376-4).
 - 12 Zhu YP, Speir M, Tan Z, et al. NET formation is a default epigenetic program controlled by PAD4 in apoptotic neutrophils[J]. *Sci Adv*, 2023, 9(51): eadj1397. DOI: [10.1126/sciadv.adj1397](https://doi.org/10.1126/sciadv.adj1397).
 - 13 Van Damme KFA, Hertens P, Martens A, et al. Protein citrullination and NET formation do not contribute to the pathology of A20/TNFAIP3 mutant mice[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 17992. DOI: [10.1038/s41598-023-45324-8](https://doi.org/10.1038/s41598-023-45324-8).
 - 14 Guillotin F, Fortier M, Portes M, et al. Vital NETosis vs. suicidal NETosis during normal pregnancy and preeclampsia[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 1099038. DOI: [10.3389/fcell.2022.1099038](https://doi.org/10.3389/fcell.2022.1099038).
 - 15 Zhang L, Gao H, Yang L, et al. FTY720 induces neutrophil extracellular traps via a NADPH oxidase-independent pathway[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2021, 711: 109015. DOI: [10.1016/j.abb.2021.109015](https://doi.org/10.1016/j.abb.2021.109015).
 - 16 Wu SY, Weng CL, Jheng MJ, et al. *Candida albicans* triggers NADPH oxidase-independent neutrophil extracellular traps through dectin-2[J]. *PLoS Pathog*, 2019, 15(11): e1008096. DOI: [10.1371/journal.ppat.1008096](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008096).
 - 17 Reithofer M, Karacs J, Strobl J, et al. Alum triggers infiltration of human neutrophils ex vivo and causes lysosomal destabilization and mitochondrial membrane potential-dependent NET-formation[J]. *FASEB J*, 2020, 34(10): 14024–14041. DOI: [10.1096/fj.202001413R](https://doi.org/10.1096/fj.202001413R).
 - 18 Tackenberg H, Möller S, Filippi MD, et al. The small GTPase Cdc42 negatively regulates the formation of neutrophil extracellular traps by engaging mitochondria[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 564720. DOI: [10.3389/fimmu.2021.564720](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.564720).
 - 19 Burgener SS, Schroder K. Neutrophil extracellular traps in host defense[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2020, 12(7): 15. DOI: [10.1101/cshperspect.a037028](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a037028).
 - 20 Zhao C, Liang F, Ye M, et al. GSDMD promotes neutrophil extracellular traps via mtDNA-cGAS-STING pathway during lung ischemia/reperfusion[J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 368. DOI: [10.1038/s41420-023-01663-z](https://doi.org/10.1038/s41420-023-01663-z).
 - 21 Yang C, Wang Z, Li 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](https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002875).
 - 22 Azzouz D, Khan MA, Swezey N, et al. Two-in-one: UV radiation simultaneously induces apoptosis and NETosis[J]. *Cell Death Discov*, 2018, 4: 13. DOI: [10.1038/s41420-018-0048-3](https://doi.org/10.1038/s41420-018-0048-3).
 - 23 Arzumanyan G, Mamatkulov K, Arynbeek Y, et al. Radiation from UV-A to red light induces ROS-dependent release of neutrophil extracellular traps[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5770. DOI: [10.3390/ijms24065770](https://doi.org/10.3390/ijms24065770).
 - 24 Inaba I, Hiramoto K, Yamate Y, et al. Inhibiting neutrophil extracellular traps protects against ultraviolet b-induced skin damage: effects of hochu-ekki-to and DNase I[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(3): 1723. DOI: [10.3390/ijms25031723](https://doi.org/10.3390/ijms25031723).
 - 25 Taifour T, Attalla SS, Zuo D, et al. The tumor-derived cytokine Ch311 induces neutrophil extracellular traps that promote T cell exclusion in triple-negative breast cancer[J]. *Immunity*, 2023, 56(12): 2755–2772. e8. DOI: [10.1016/j.immuni.2023.11.002](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.11.002).
 - 26 Yin Y, Dai H, Sun X, et al. HRG inhibits liver cancer lung metastasis by suppressing neutrophil extracellular trap formation[J]. *Clin Transl Med*, 2023, 13(6): e1283. DOI: [10.1002/ctm2.1283](https://doi.org/10.1002/ctm2.1283).
 - 27 Herranz R, Oto J, Hueso M, et al. Bladder cancer patients have increased NETosis and impaired DNaseI-mediated NET degradation that can be therapeutically restored in vitro[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1171065. DOI: [10.3389/fimmu.2023.1171065](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1171065).
 - 28 Kajioka H, Kagawa S, Ito A, et al. Targeting neutrophil extracellular traps with thrombomodulin prevents pancreatic cancer metastasis[J]. *Cancer Lett*, 2021, 497: 1–13. DOI: [10.1016/j.canlet.2020.10.015](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.10.015).
 - 29 Schedel F, Mayer-Hain S, Pappelbaum KI, et al. Evidence and impact of neutrophil extracellular traps in malignant melanoma[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2020, 33(1): 63–73. DOI: [10.1111/pcmr.12818](https://doi.org/10.1111/pcmr.12818).
 - 30 Yu Y, Zhang C, Dong B, et al. Neutrophil extracellular traps promote immune escape in hepatocellular carcinoma by up-regulating CD73 through Notch2[J]. *Cancer Lett*, 2024, 598: 217098. DOI: [10.1016/j.canlet.2024.217098](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2024.217098).
 - 31 Kong X, Zhang Y, Xiang L, et al. *Fusobacterium nucleatum*-triggered neutrophil extracellular traps facilitate colorectal carcinoma progression[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 236. DOI: [10.1186/s13046-023-02817-8](https://doi.org/10.1186/s13046-023-02817-8).
 - 32 Yang S, Sun B, Li J, et al. Neutrophil extracellular traps promote

- angiogenesis in gastric cancer[J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 176. DOI: [10.1186/s12964-023-01196-z](https://doi.org/10.1186/s12964-023-01196-z).
- 33 Shen P, Cheng P, Li Y, et al. Unveiling the covert interaction between gut microbiota and neutrophils to drive colorectal cancer metastasis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 962: 176217. DOI: [10.1016/j.ejphar.2023.176217](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.176217).
- 34 Stehr AM, Wang G, Demmler R, et al. Neutrophil extracellular traps drive epithelial–mesenchymal transition of human colon cancer[J]. *J Pathol*, 2022, 256(4): 455–467. DOI: [10.1002/path.5860](https://doi.org/10.1002/path.5860).
- 35 Xiong G, Chen Z, Liu Q, et al. CD276 regulates the immune escape of esophageal squamous cell carcinoma through CXCL1–CXCR2 induced NETs[J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(5): e008662. DOI: [10.1136/jitc-2023-008662](https://doi.org/10.1136/jitc-2023-008662).
- 36 He XY, Gao Y, Ng D, et al. Chronic stress increases metastasis via neutrophil–mediated changes to the microenvironment[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(3): 474–486. e12. DOI: [10.1016/j.ccell.2024.01.013](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2024.01.013).
- 37 Petővári G, Tóth G, Turiák L, et al. Dynamic interplay in tumor ecosystems: communication between hepatoma cells and fibroblasts[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(18): 13996. DOI: [10.3390/ijms241813996](https://doi.org/10.3390/ijms241813996).
- 38 Xia Q, Du Z, Chen M, et al. A protein complex of LCN2, LOXL2 and MMP9 facilitates tumour metastasis in oesophageal cancer[J]. *Mol Oncol*, 2023, 17(11): 2451–2471. DOI: [10.1002/1878-0261.13529](https://doi.org/10.1002/1878-0261.13529).
- 39 Mccarty JH. MMP9 clears the way for metastatic cell penetration across the blood–brain barrier[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(8): 1167–1169. DOI: [10.1158/0008-5472.Can-23-0151](https://doi.org/10.1158/0008-5472.Can-23-0151).
- 40 Li C, Chen T, Liu J, et al. FGF19–induced inflammatory CAF promoted neutrophil extracellular trap formation in the liver metastasis of colorectal cancer[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(24): e2302613. DOI: [10.1002/adv.202302613](https://doi.org/10.1002/adv.202302613).
- 41 Jiang ZZ, Peng ZP, Liu XC, et al. Neutrophil extracellular traps induce tumor metastasis through dual effects on cancer and endothelial cells[J]. *Oncoimmunology*, 2022, 11(1): 2052418. DOI: [10.1080/2162402x.2022.2052418](https://doi.org/10.1080/2162402x.2022.2052418).
- 42 Yan M, Gu Y, Sun H, et al. Neutrophil extracellular traps in tumor progression and immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1135086. DOI: [10.3389/fimmu.2023.1135086](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1135086).
- 43 Wang Y, Liu F, Chen L, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) promote non–small cell lung cancer metastasis by suppressing lncRNA MIR503HG to activate the NF–κB/NLRP3 inflammasome pathway[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 867516. DOI: [10.3389/fimmu.2022.867516](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.867516).
- 44 Fan A, Gao M, Tang X, et al. HMGB1/RAGE axis in tumor development: unraveling its significance[J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1336191. DOI: [10.3389/fonc.2024.1336191](https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1336191).
- 45 Li Y, Wu S, Zhao Y, et al. Neutrophil extracellular traps induced by chemotherapy inhibit tumor growth in murine models of colorectal cancer[J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(5): e175031. DOI: [10.1172/jci175031](https://doi.org/10.1172/jci175031).
- 46 Ali M, Fulci G, Grigalavicius M, et al. Myeloperoxidase exerts anti–tumor activity in glioma after radiotherapy[J]. *Neoplasia*, 2022, 26: 100779. DOI: [10.1016/j.neo.2022.100779](https://doi.org/10.1016/j.neo.2022.100779).
- 47 Lee HT, Lin CS, Liu CY, et al. Mitochondrial plasticity and glucose metabolic alterations in human cancer under oxidative stress—from viewpoints of chronic inflammation and neutrophil extracellular traps (NETs)[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(17): 9458. DOI: [10.3390/ijms25179458](https://doi.org/10.3390/ijms25179458).
- 48 Li J, Xia Y, Sun B, et al. Neutrophil extracellular traps induced by the hypoxic microenvironment in gastric cancer augment tumour growth[J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 86. DOI: [10.1186/s12964-023-01112-5](https://doi.org/10.1186/s12964-023-01112-5).
- 49 Zhai R, Gong Z, Wang M, et al. Neutrophil extracellular traps promote invasion and metastasis via NLRP3–mediated oral squamous cell carcinoma pyroptosis inhibition[J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 214. DOI: [10.1038/s41420-024-01982-9](https://doi.org/10.1038/s41420-024-01982-9).
- 50 Sun Y, He J, Chen W, et al. Inhalable DNase I@Au hybrid nanoparticles for radiation sensitization and metastasis inhibition by elimination of neutrophil extracellular traps[J]. *Biomaterials*, 2025, 317: 123095. DOI: [10.1016/j.biomaterials.2025.123095](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2025.123095).
- 51 Chen Y, Hu H, Tan S, et al. The role of neutrophil extracellular traps in cancer progression, metastasis and therapy[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2022, 11(1): 99. DOI: [10.1186/s40164-022-00345-3](https://doi.org/10.1186/s40164-022-00345-3).
- 52 Zhu W, Yang S, Meng D, et al. Targeting NADPH oxidase and integrin α5β1 to inhibit neutrophil extracellular traps–mediated metastasis in colorectal cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(21): 16001. DOI: [10.3390/ijms242116001](https://doi.org/10.3390/ijms242116001).
- 53 Kaltenmeier C, Yazdani HO, Morder K, et al. Neutrophil extracellular traps promote T cell exhaustion in the tumor microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 785222. DOI: [10.3389/fimmu.2021.785222](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.785222).
- 54 Yang L, Liu Q, Zhang X, et al. DNA of neutrophil extracellular traps promotes cancer metastasis via CCDC25[J]. *Nature*, 2020, 583(7814): 133–138. DOI: [10.1038/s41586-020-2394-6](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2394-6).
- 55 Lee W, Ko SY, Akasaka H, et al. Neutrophil extracellular traps promote pre–metastatic niche formation in the omentum by expanding innate–like B cells that express IL–10[J]. *Cancer Cell*, 2025, 43(1): 69–85. e11. DOI: [10.1016/j.ccell.2024.12.004](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2024.12.004).
- 56 Zhang C, Wu D, Dong B, et al. The scaffold of neutrophil extracellular traps promotes CCA progression and modulates angiogenesis via ITGAV/NFκB[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 103. DOI: [10.1186/s12964-024-01500-5](https://doi.org/10.1186/s12964-024-01500-5).
- 57 Zeng J, Wang Y, Zhu M, et al. Neutrophil extracellular traps boost laser–induced mouse choroidal neovascularization through the activation of the choroidal endothelial cell TLR4/HIF–1α pathway[J]. *FEBS J*, 2023, 290(22): 5395–5410. DOI: [10.1111/febs.16928](https://doi.org/10.1111/febs.16928).
- 58 Yang S, Zou X, Li J, et al. Immunoregulation and clinical significance of neutrophils/NETs–ANGPT2 in tumor microenvironment of gastric cancer[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1010434. DOI: [10.3389/fimmu.2022.1010434](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1010434).

- 59 Lu K, Xia Y, Cheng P, et al. Synergistic potentiation of the anti-metastatic effect of a ginseng-salvia miltiorrhiza herbal pair and its biological ingredients via the suppression of CD62E-dependent neutrophil infiltration and NETformation[J]. J Adv Res, 2024, 30: S2090–1232(24)00490–9. DOI: [10.1016/j.jare.2024.10.036](https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.10.036).
- 60 Berger–Achituv S, Brinkmann V, Abu Abed U, et al. A proposed role for neutrophil extracellular traps in cancer immunoediting[J]. Front Immunol, 2013, 4: 48. DOI: [10.3389/fimmu.2013.00048](https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00048).
- 61 Zhang F, Yan Y, Cao X, et al. TGF- β -driven LIF expression influences neutrophil extracellular traps (NETs) and contributes to peritoneal metastasis in gastric cancer[J]. Cell Death Dis, 2024, 15(3): 218. DOI: [10.1038/s41419-024-06594-w](https://doi.org/10.1038/s41419-024-06594-w).
- 62 Jin Y, Liao L, Chen Q, et al. Multi-omics analysis reveals that neutrophil extracellular traps related gene TIMP1 promotes CRC progression and influences ferroptosis[J]. Cancer Cell Int, 2025, 25(1): 31. DOI: [10.1186/s12935-025-03643-y](https://doi.org/10.1186/s12935-025-03643-y).
- 63 Millrud CR, Kågedal Å, Georén SK, et al. NET-producing CD16^{high} CD62L^{dim} neutrophils migrate to tumor sites and predict improved survival in patients with HNSCC[J]. Int J Cancer, 2017, 140(11): 2557–2567. DOI: [10.1002/ijc.30671](https://doi.org/10.1002/ijc.30671).
- 64 Guo Y, Li Y, Li J, et al. Controlled inflammation drives neutrophil-mediated precision drug delivery in heterogeneous tumors[J]. Adv Sci (Weinh), 2025, 12(11): e2411307. DOI: [10.1002/advs.202411307](https://doi.org/10.1002/advs.202411307).
- 65 Schedel F, Mayer–Hain S, Pappelbaum KI, et al. Evidence and impact of neutrophil extracellular traps in malignant melanoma[J]. Pigment Cell Melanoma Res, 2020, 33(1): 63–73. DOI: [10.1111/pcmr.12818](https://doi.org/10.1111/pcmr.12818).
- 66 Lee YY, Park HH, Park W, et al. Long-acting nanoparticulate DNase-1 for effective suppression of SARS-CoV-2-mediated neutrophil activities and cytokine storm[J]. Biomaterials, 2021, 267: 120389. DOI: [10.1016/j.biomaterials.2020.120389](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.120389).
- 67 Wang CY, Lin TT, Hu L, et al. Neutrophil extracellular traps as a unique target in the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. EBioMedicine, 2023, 90: 104499. DOI: [10.1016/j.ebiom.2023.104499](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104499).
- 68 Liu LN, Chen C, Xin WJ, et al. The oncolytic bacteria-mediated delivery system of CCDC25 nucleic acid drug inhibits neutrophil extracellular traps induced tumor metastasis[J]. J Nanobiotechnology, 2024, 22(1): 69. DOI: [10.1186/s12951-024-02335-5](https://doi.org/10.1186/s12951-024-02335-5).
- 69 Shinde–Jadhav S, Mansure JJ, Rayes RF, et al. Role of neutrophil extracellular traps in radiation resistance of invasive bladder cancer[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 2776. DOI: [10.1038/s41467-021-23086-z](https://doi.org/10.1038/s41467-021-23086-z).
- 70 Tamura K, Miyato H, Kanamaru R, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) reduce the diffusion of doxorubicin which may attenuate its ability to induce apoptosis of ovarian cancer cells[J]. Heliyon, 2022, 8(6): e09730. DOI: [10.1016/j.heliyon.2022.e09730](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e09730).
- 71 Mousset A, Albrengues J. NETs unleashed: neutrophil extracellular traps boost chemotherapy against colorectal cancer[J]. J Clin Invest, 2024, 134(5): e178344. DOI: [10.1172/jci178344](https://doi.org/10.1172/jci178344).

收稿日期: 2024 年 12 月 24 日 修回日期: 2025 年 03 月 12 日

本文编辑: 桂裕亮 曹 越

引用本文: 王娜, 梁芳, 陈彬. 中性粒细胞胞外陷阱在肿瘤中的研究进展[J]. 医学新知, 2025, 35(9): 1091–1098. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202412128](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202412128).

Wang N, Liang F, Chen B. Research progress on neutrophil extracellular traps in tumors[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2025, 35(9): 1091–1098. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202412128](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202412128).