

DOI: 10.13376/j.cbls/2019006

文章编号: 1004-0374(2019)01-0044-05

肿瘤相关中性粒细胞促进肿瘤过程中 细胞因子影响作用的研究进展

李程豪^{1,2}, 王厚明^{1*}, 骆亚莉², 刘永琦²

(1 重庆市铜梁区人民医院, 重庆 402560; 2 甘肃中医药大学, 甘肃省高校
重大疾病分子医学与中医药防治研究省级重点实验室, 兰州 730000)

摘要: 肿瘤微环境中的中性粒细胞作为主要的肿瘤浸润性髓系细胞, 在肿瘤生长和恶性转化中起着重要作用。近期研究证明, 肿瘤相关中性粒细胞通过促进肿瘤生长、转移、血管生成及免疫抑制等途径影响肿瘤发展, 并且细胞因子在其中各个阶段均发挥了关键作用。现从细胞因子的角度对肿瘤相关中性粒细胞促进肿瘤作用途径及机制的研究进展进行综述, 为肿瘤防治研究提供新的思路。

关键词: 肿瘤相关中性粒细胞; 肿瘤; 肿瘤微环境; 细胞因子

中图分类号: R392; R73 **文献标志码:** A

The research progress on the role of cytokines in tumor-associated neutrophils promoting tumorigenesis and progression

LI Cheng-Hao^{1,2}, WANG Hou-Ming^{1*}, LUO Ya-Li², LIU Yong-Qi²

(1 The People's Hospital of Tongliang District Chongqing City, Chongqing 402560, China;

2 Gansu Key Laboratory for Molecular Medicine of Major Diseases and the Prevention and

Treatment with Traditional Chinese Medicine Research, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

Abstract: In the tumor microenvironment, as the primary tumor-infiltrating myeloid cells, neutrophils play a major role in growth and malignant progression of tumor. Previous studies indicated that tumor-associated neutrophils had influences on promoting the proliferation of tumor cells, accelerating growth and metastasis of tumor, promoting angiogenesis and immunosuppression. And the related cytokines play a quite important role in the aforesaid process. In this paper, we reviewed the research progress on the function and mechanism of related cytokines which have effect on neutrophils promoting tumor growth and transfer.

Key words: tumor-associated neutrophil; tumor; tumor microenvironment; cytokines

近期研究表明, 中性粒细胞自身的生物学特性不仅受到肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 中细胞因子的影响, 同时可以在肿瘤相关的炎症反应不同时期与不同的细胞群相互作用, 产生多种细胞因子和效应分子, 影响肿瘤的发生发展^[1-4]。大量通过多种方法阻断中性粒细胞向肿瘤转移的研究证实, 细胞因子是肿瘤相关中性粒细胞 (tumor-associated neutrophil, TAN) 促进癌细胞生长、转移的重要因素^[5-6]。TAN 的促肿瘤作用主要包括促进肿瘤细胞增殖、迁移, 肿瘤组织血管形成以及抑制

机体抗肿瘤免疫^[4,6], 在这些促肿瘤的途径中均有不同的细胞因子参与。本文将从细胞因子的角度对 TAN 在促进肿瘤发生发展中的作用及机制进行综述。

1 肿瘤微环境对中性粒细胞的招募和极化作用

TME 中的细胞因子对中性粒细胞的招募以及极

收稿日期: 2018-08-13; 修回日期: 2018-09-19

基金项目: 国家自然科学基金项目(81760804)

*通信作者: E-mail: 853064643@qq.com; Tel: 023-45656888

化具有重要意义。TME 中除了肿瘤细胞外,还存在包括免疫细胞(T细胞、NK细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等)、成纤维细胞和淋巴细胞等多种细胞以及细胞因子、细胞外基质^[7-9]。在肿瘤细胞的影响下,部分细胞和分子被筛选出建立起肿瘤微环境,以适应肿瘤发展,包括在其中占很大比例的中性粒细胞^[9-10]。

中性粒细胞主要来源于骨髓造血干细胞,当接收到肿瘤相关细胞因子或趋化因子的信号时,中性粒细胞能够转移到肿瘤基质^[11]。同时,血管内皮细胞在TME中炎症因子的刺激作用下分泌更多的白细胞黏附分子和活化分子,增加对中性粒细胞的招募作用^[2]。在被招募到TME前,中性粒细胞主要为N1表型,在TME中转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)的干预下,中性粒细胞会被极化为促肿瘤的N2表型,即TAN^[12]。同时TGF- β 还可以抑制具有抗肿瘤作用的N1表型中性粒细胞的活性^[13]。TAN在TME中细胞因子的作用下形成,而TAN同样能够通过分泌多种细胞因子从多方面促进肿瘤的发生发展。

2 肿瘤相关中性粒细胞促进癌变

2.1 炎症因子刺激作用

与正常人群相比,炎症患者肿瘤发生率明显更高,且与炎症病变的范围、持续时间及程度都有较大的相关性^[14]。中性粒细胞作为炎症细胞,其所分泌或诱导产生的炎症因子参与了肿瘤相关的炎症反应^[10,12]。在肠炎相关结肠癌发生过程中,以多种炎症细胞因子大量持续性释放为标志的炎症期和以出现明显可见的肿瘤为标志的肿瘤发生期,均可发现大量浸润的中性粒细胞聚集^[14-15]。当肠黏膜反复受到刺激时,肠黏膜上皮细胞和黏膜屏障会受到损伤,黏膜层和黏膜下层受到肠道内的细菌入侵,引起中性粒细胞的聚集,释放大量的促炎因子,如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素1(interleukin-1, IL-1)、IL-6等前炎症因子,进而激活下游核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)、信号转导及转录激活因子(signal transducers and activators of transcription, STAT)等炎症信号通路,引起肿瘤细胞的快速增殖,并抑制肿瘤细胞凋亡^[16]。提示中性粒细胞大量产生炎症因子,激活炎症信号通路,参与肿瘤相关的炎症反应,促进肿瘤的发生。

2.2 弹性蛋白酶途径

在炎症状态下,包括TNF- α 、IL-8在内的炎症

因子能够刺激TAN产生弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)^[17]。NE对肿瘤的发生具有直接或间接的促进作用,NE能够降解基质金属蛋白酶(matrix metalloprotein, MMP)的抑制物,并加重炎症对组织的破坏,参与到肿瘤的发生和转移的过程中^[18-19]。NE不仅能刺激血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的释放,介导肿瘤细胞的快速增殖,还能阻断TNF- α 介导的肿瘤细胞凋亡途径^[20]。因此,TAN在炎症因子刺激下产生NE是肿瘤发生的重要途径之一。

3 肿瘤相关中性粒细胞促进肿瘤细胞转移

3.1 炎症因子刺激作用

肿瘤微环境中的肿瘤细胞具有多样性,并保持着较高的致瘤能力^[21]。TAN与肿瘤细胞间的相互作用产生大量细胞因子,肿瘤细胞在细胞因子的影响下可以启动和发生转移并在远位生长^[22]。临床发现,在黑色素瘤患者皮肤破溃处渗出液中丰富的中性粒细胞可提示肿瘤转移的高风险^[1]。Coffelt等^[23]在自发转移性乳腺癌小鼠模型中发现,TAN抑制CD8⁺T细胞对肿瘤细胞转移的限制作用;在清除TAN后,肿瘤局部细胞因子组成发生改变,乳腺癌细胞向肺和淋巴结转移减缓。经重复间歇性强紫外线(UV)处理后的原发黑色素瘤模型小鼠,通过Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)聚集大量中性粒细胞,同时沿着血管转移至肺部的肿瘤细胞数量明显增多;TAN介导的局部炎症加强了黑色素瘤细胞与内皮细胞之间相互作用,促使肿瘤细胞通过内渗和血液流动转移^[1]。对肿瘤相关的炎症信号通路激活是TAN相关炎症因子促进肿瘤细胞转移的重要途径^[24]。与TAN相关的炎症因子IL-6、IL-10参与STAT3信号通路的激活,被激活的STAT3启动相关基因表达,促使肿瘤细胞增殖及转移能力增强^[25]。因此,TAN相关的炎症因子通过激活炎症信号通路从而对肿瘤的转移起到重要作用。

3.2 趋化因子及其受体调控作用

肿瘤细胞的迁移可经过趋化因子及其受体的作用途径,趋化因子受体的趋化作用具有器官特异性,当某些肿瘤细胞表达多种趋化因子受体时,说明其具有多器官转移的能力。TAN分泌的细胞因子,如TNF- α 、IL-1 β 和IL-6^[26]可以上调肿瘤细胞表面趋化因子受体的表达,并使肿瘤细胞的侵袭和转移能力提高。以趋化因子受体4(chemokine receptor, CXCR4)

和趋化因子 12 (chemokine 12, CXCL12) 为例, 如果敲除编码 CXCR4 的相关基因, 肿瘤细胞的转移能力降低^[27]。TNF- α 可以上调 CXCR4 在卵巢癌细胞中的表达, 通过激活 NF- κ B 信号通路促进乳腺癌的转移^[28]。TGF- β 能够增强肿瘤细胞趋化因子 CXCL12/CXCR4、CXCL5/CXCR2 的表达, 其过量表达往往提示转移起始^[29]。

4 中性粒细胞相关细胞因子与肿瘤血管生成

血管生成是恶性肿瘤的标志之一, 同时血管的生成程度也能反应肿瘤的恶性程度。肿瘤体内血管状态的改变受到肿瘤细胞和 TME 中各种细胞与细胞因子相互作用的调控^[30]。Alfaro 等^[31]发现, 在出现肿瘤转移的患者体内, 血管密度和中性粒细胞数量均明显增高; TAN 在 TME 的影响下能够产生更多的促进血管生成的因子, 而减少抗血管生成的因子的释放。因此, TAN 相关的细胞因子对肿瘤血管的生成有十分重要的调控作用。

TAN 可自分泌 VEGF 直接介导 CXCL1/GRO α 诱导的体内血管生成^[30]。当中性粒细胞与内皮细胞共培养时, 内皮细胞的增殖速度显著增加, 这表明由中性粒细胞所构建的环境可以通过对内皮细胞的作用促进血管生成^[31]。除此之外, 肿瘤细胞能够刺激 TAN 产生 IL-6 家族的致癌素 M (oncostatin-M), 其可反过来促进肿瘤细胞释放 VEGF, 促进血管新生, 此过程需要粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 的存在以及 TAN 与肿瘤细胞的直接相互接触^[32]。

基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 是介导肿瘤血管生成的最重要的物质之一, 而 TAN 被认为是 MMP-9 的主要来源^[33-34]。在 MMP-9 的释放过程中所产生的 VEGF 能特异性刺激血管内皮细胞增殖、抑制内皮细胞凋亡、促进血管的生成、增加血管的通透性, 是血管形成过程中起核心作用的关键因子^[25]。

5 肿瘤相关中性粒细胞免疫抑制作用

TME 中的 TAN 发挥着与其前体细胞——骨髓来源的抑制性细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 同样的免疫抑制作用^[33-34]。Fridlender 等^[35]发现, TAN 分泌的细胞因子能够激活 DC 细胞, 进而激活 CD4⁺ T 细胞抗肿瘤记忆, 并诱导 IL-12 形成免疫抑制; 当转移的肿瘤细胞进入循环时, 在 TNF- α 、IL-6 等炎症因子的配合下, 其能够避免被 T 细胞或者是 NK 细胞消灭, 逃脱免疫监视。而 Wang 等^[36]从 105 位胃癌患者组织样本中发现, 肿瘤细胞分泌的 GM-CSF 能够通过 JAK-STAT3 信号通路加强中性粒细胞 PD-L1 表达, 被激活 PD-L1⁺ 的中性粒细胞可以有效地抑制正常的 T 细胞免疫, 使肿瘤快速生长, 提示 TAN 能够通过 PD-1/PD-L1 等途径帮助肿瘤细胞形成免疫抑制。

6 问题与展望

TAN 与肿瘤的发生发展关系密切, 在众多的临床研究中均将其异常变化作为肿瘤发展及预后评估的重要指标^[23,37]。因此, 全面认识 TAN 对肿瘤发生发展的影响及机制对肿瘤的防治研究具有重要意义。通过上述内容, TAN 对肿瘤的影响作用主要包括促进组织癌变、肿瘤细胞增殖和转移、肿瘤血管生成以及免疫抑制等多个方面, 而其中均有多种细胞因子参与, 特别是炎症因子和趋化因子^[38](表 1)。由此可见, TME 中的细胞因子与 TAN 具有相互作用, 一方面 TME 中的细胞因子能够趋化并极化中性粒细胞形成 TAN, 并诱导 TAN 表达相关促癌物质, 如 NE 和 MMP-9; 另一方面, TAN 又能够大量释放细胞因子, 影响 TME 的组成。在两者的共同作用下, 促进肿瘤的发生发展(图 1)。

鉴于 TAN 对肿瘤的影响, 针对相关细胞因子的作用途径, 对 TME 中 TAN 进行靶向调控有望成为一种新的肿瘤治疗手段, 阻断肿瘤环境中对中性粒细胞的极化和招募途径, 阻止 TAN 的形成及聚集;

表1 TAN促进肿瘤发生发展过程中相关细胞因子

TAN促进肿瘤发生发展过程	TAN相关细胞因子
中性粒细胞招募和极化	TGF- β ^[12] 、IL-8 ^[32] 、IL-1 ^[9] 、TNF- α ^[9] 、CXCL2 ^[39] 、GM-CSF ^[39]
肿瘤发生	TNF- α ^[16] 、IL-1 ^[16] 、IL-6 ^[16] 、IL-8 ^[17] 、PDGF ^[20] 、VEGF ^[20]
肿瘤转移	IL-6 ^[25-26] 、IL-10 ^[25] 、TNF- α ^[26, 28] 、IL-1 β ^[26] 、CXCL12 ^[27] 、CXCL 5 ^[29]
肿瘤血管形成	VEGF ^[25, 30, 32] 、CXCL 1 ^[30] 、IL-6 ^[32] 、GM-CSF ^[32]
免疫抑制	IL-12 ^[35] 、TNF- α ^[35] 、IL-6 ^[35] 、GM-CSF ^[36]

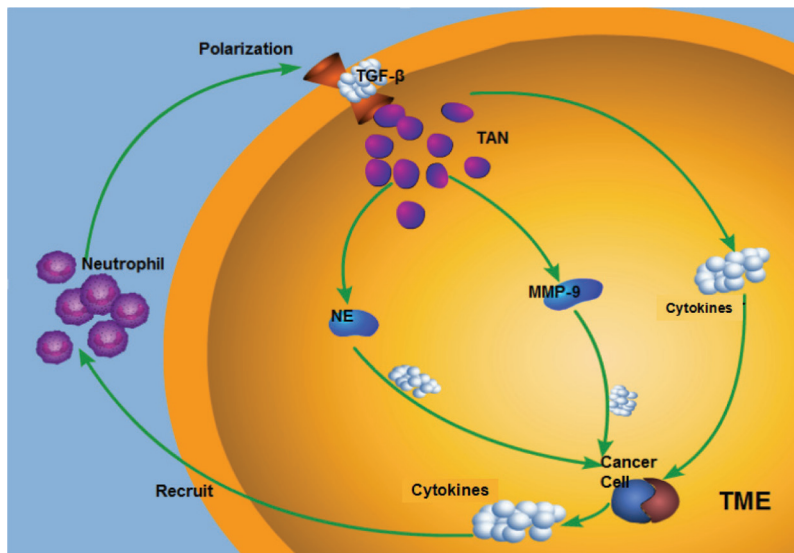


图1 肿瘤微环境中细胞因子与TAN间的关系

通过对重要信号通路的特异性阻断, 抑制 TAN 来源的促瘤物质产生, 进而对肿瘤形成、转移及血管的生成进行抑制^[27]。密切监视中性粒细胞的聚集, 调控促炎因子的释放, 防止局部组织异常炎症反应, 可以在癌变的早期起到一定的预防作用^[1,4]; 同时, 局部中性粒细胞的增多或相关的细胞因子的异常都可以为肿瘤临床的诊断及预后提供参考依据^[39-40]。因此, 进一步针对中性粒细胞和肿瘤两者相互作用的基础和临床研究十分必要。

总之, 对于中性粒细胞促进肿瘤发生发展中作用的研究还不足, 因此, 更为全面地研究细胞因子影响中性粒细胞促瘤或抑瘤作用及机制, 对于引导免疫系统发挥抗肿瘤作用至关重要, 也可为寻找肿瘤防治新靶点提供思路。

[参 考 文 献]

- [1] Bald T, Quast T, Landsberg J, et al. Ultraviolet-radiation-induced inflammation promotes angiogenesis and metastasis in melanoma. *Nature*, 2014, 507: 109-13
- [2] Finisguerra V, Conza GD, Matteo MD, et al. MET is required for the recruitment of anti-tumoural neutrophils. *Nature*, 2015, 522: 349-53
- [3] Coffelt SB, Wellenstein MD, Visser KED. Neutrophils in cancer: neutral no more. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16: 431-46
- [4] Swierczak A, Mouchemore KA, Hamilton JA, et al. Neutrophils: important contributors to tumor progression and metastasis. *Cancer Metastasis Rev*, 2015, 34: 735-51
- [5] Wculek SK, Malanchi I. Neutrophils support lung colonization of metastasis-initiating breast cancer cells. *Nature*, 2015, 528: 413-7
- [6] Galdiero MR, Bianchi P, Grizzi F, et al. Occurrence and significance of tumor-associated neutrophils in patients with colorectal cancer. *Int J Cancer*, 2016, 139: 446-56
- [7] McCarthy N. Tumour microenvironment: more than just a mutagen. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14: 213-22
- [8] Nicolás-Ávila JÁ, Adrover JM, Hidalgo A. Neutrophils in homeostasis, immunity, and cancer. *Immunity*, 2017, 46: 15-28
- [9] Powell DR, Huttenlocher A. Neutrophils in the tumor microenvironment. *Trends Immunol*, 2016, 37: 41-52
- [10] Chang CY, Tai JA, Li S, et al. Virus-stimulated neutrophils in the tumor microenvironment enhance T cell-mediated anti-tumor immunity. *Oncotarget*, 2016, 7: 42195-207
- [11] Singel KL, Segal BH. Neutrophils in the tumor microenvironment: trying to heal the wound that can not heal. *Immunol Rev*, 2016, 273: 329-43
- [12] Fridlender ZG, Albelda SM. Tumor-associated neutrophils: friend or foe? *Carcinogenesis*, 2012, 33: 949-55
- [13] Vazquez RG, Abrahamsson A, Jensen LD, et al. Estradiol promotes breast cancer cell migration via recruitment and activation of neutrophils. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5: 234-47
- [14] Eruslanov EB. Phenotype and function of tumor-associated neutrophils and their subsets in early-stage human lung cancer. *Cancer Immunol Immunother*, 2017, 66: 997-1006
- [15] Mensurado S, Rei M, Lança T, et al. Tumor-associated neutrophils suppress pro-tumoral IL-17⁺ $\gamma\delta$ T cells through induction of oxidative stress. *PLoS Biol*, 2018, 16: e2004990
- [16] Yang XD, Jiang S, Wang G, et al. Link of obesity and gastrointestinal cancer: crossroad of inflammation and oxidative stress. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2015, 29: 755-60
- [17] Fujisawa T, Kephart GM, Gray BH, et al. The neutrophil and chronic allergic inflammation. *immunochemical*

- localization of neutrophil elastase. *Am Rev Respir Dis*, 2012, 141: 689-97
- [18] Kerros C, Tripathi SC, Zha D, et al. Neuropilin-1 mediates neutrophil elastase uptake and cross-presentation in breast cancer cells. *J Biol Chem*, 2017, 292: 10295-305
- [19] Chawla A, Alatrash G, Philips AV, et al. Neutrophil elastase enhances antigen presentation by upregulating human leukocyte antigen class I expression on tumor cells. *Cancer Immunol Immunother*, 2016, 65: 741-51
- [20] Luo Q, Zhang Z, Liu D, et al. Human neutrophil elastase induces MUC5AC overexpression in chronic rhinosinusitis through tumour necrosis factor- α converting enzyme. *Acta Otolaryngol*, 2016, 136: 641-8
- [21] Smyth MJ, Ngiew SF, Ribas A, et al. Combination cancer immunotherapies tailored to the tumour microenvironment. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13: 143-55
- [22] Condamine T, Ramachandran I, Youn JI, et al. Regulation of tumor metastasis by myeloid -derived suppressor cells. *Annu Rev Med*, 2015, 66: 97-110
- [23] Coffelt SB, Kersten K, Doornebal CW, et al. IL17-producing $\gamma \delta$ T cells and neutrophils conspire to promote breast cancer metastasis. *Nature*, 2015, 522: 345-57
- [24] Cools-Lartigue J, Spicer J, McDonald B, et al. Neutrophil extracellular traps sequester circulating tumor cells and promote metastasis. *J Clin Invest*, 2013, 123: 3446-58
- [25] Rahat MA, Jivan S. Parallel aspects of the microenvironment in cancer and autoimmune disease. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 1-17
- [26] Qian BZ, Li J, Zhang H, et al. CCL2 recruits inflammatory monocytes to facilitate breast-tumour metastasis. *Nature*, 2011, 475: 222-5
- [27] Cojoc M, Peitzsch C, Trautmann F, et al. Emerging targets in cancer management: role of the CXCL12/CXCR4 axis. *Onco Targets Ther*, 2013, 6: 1347-61
- [28] Mota JM, Leite CA, Souza LE, et al. Post-sepsis state induces tumor-associated macrophage accumulation through CXCR4/CXCL12 and favors tumor progression in mice. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4: 312-22
- [29] Xie D, Liu Z, Wu J, et al. The effects of activin A on the migration of human breast cancer cells and neutrophils and their migratory interaction. *Exp Cell Res*, 2017, 357: 107-15
- [30] Ronca R, Benkheil M, Mitola S, et al. Tumor angiogenesis revisited: regulators and clinical implications. *Med Res Rev*, 2017, 37: 1231-74
- [31] Alfaro C, Teijeira A, Oñate C, et al. Tumor-produced interleukin-8 attracts human myeloid-derived suppressor cells and elicits extrusion of neutrophil extracellular traps (NETs). *Clin Cancer Res*, 2016, 22: 3924-36
- [32] Kuang DM, Zhao Q, Wu Y, et al. Peritumoral neutrophils link inflammatory response to disease progression by fostering angiogenesis in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2011, 54: 948-55
- [33] Sanctis F D, Solito S, Ugel S, et al. MDSCs in cancer: conceiving new prognostic and therapeutic targets. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1865: 35-48
- [34] Vannitamby A, Seow HJ, Anderson G, et al. Tumour-associated neutrophils and loss of epithelial PTEN can promote corticosteroid-insensitive MMP-9 expression in the chronically inflamed lung microenvironment. *Thorax*, 2017, 72: 1140-3
- [35] Fridlender ZG, Albelda SM, Granot Z. Promoting metastasis: neutrophils and T cells join forces. *Cell Res*, 2015, 25: 765-6
- [36] Wang T, Zhao Y, Peng L, et al. Tumour-activated neutrophils in gastric cancer foster immune suppression and disease progression through GM-CSF-PD-L1 pathway. *Gut*, 2017, 66: 1900-11
- [37] Rashtak S, Ruan X, Druliner BR, et al. Peripheral neutrophil to lymphocyte ratio improves prognostication in colon cancer. *Clin Colorectal Cancer*, 2017, 16: 115-23
- [38] Eash KJ, Greenbaum AM, Gopalan PK. CXCR2 and CXCR4 antagonistically regulate neutrophil trafficking from murine bone marrow. *J Clin Invest*, 2010, 120: 2423-31
- [39] Zheng D, Lin Y, Yu Y, et al. The value of preoperative neutrophil to lymphocyte ratio in indicating lymph node metastasis in patients with resectable T2 stage gastric adenocarcinoma. *Clin Lab*, 2015, 62: 659-65
- [40] Hurt B, Schulick R, Edil B, et al. Cancer-promoting mechanisms of tumor-associated neutrophils. *Am J Surg*, 2017, 214: 938-44