

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2010.05.001

· 专家论坛 ·

肿瘤相关中性粒细胞与肿瘤的发生和发展

王青青(浙江大学医学院免疫学研究所 浙江 杭州 310058)



王青青,教授,博士生导师,浙江大学医学院免疫学研究所副所长;兼任浙江省免疫学会肿瘤免疫专业委员会副主任委员,中国免疫学会移植免疫专业委员会委员。1994年于浙江医科大学临床医学系获学士学位,2000年获浙江大学肿瘤学博士学位。主要从事恶性肿瘤免疫逃逸机制、肿瘤免疫/基因治疗、免疫新分子的克隆和功能以及新型非病毒基因导入系统的研究。近年来在国内外发表学术论文多篇,其中以第一或通讯作者在 *J Immunol*、*Gene Ther*、*Chem Comm* 等国际期刊发表 SCI 收录论文 10 余篇。以第一发明人获得授权的国家发明专利 3 项,作为负责人承担了国家自然科学基金面上项目、“863”计划等多项国家级科研课题,曾获“全国百篇优秀博士论文”、第七届浙江省青年科技奖,并入选“教育部新世纪人才计划”。E-mail: wqq@zju.edu.cn

[摘要] 肿瘤微环境中除了肿瘤细胞外,还存在多种类型的其他细胞,包括基质细胞、内皮细胞和各种免疫细胞(如 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞、树突状细胞、NK 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等)。近年来研究发现,肿瘤相关中性粒细胞(tumor-associated neutrophils, TANs)在肿瘤发生和发展中发挥着重要的作用。TANs 可以通过多种机制促进肿瘤的生长和转移,这些机制包括 TANs 释放的弹性蛋白酶促进肿瘤增殖和转移,TANs 分泌基质金属蛋白酶促进肿瘤血管的生成,同时高度活化的 TANs 也可杀伤肿瘤细胞起抗肿瘤的作用。对 TANs 的深入研究为肿瘤免疫提供了新的认识,以 TANs 及其分泌的一些分子作为靶点来调控 TANs 的功能,可能成为干预肿瘤发生、发展的重要方法。

[关键词] 肿瘤相关中性粒细胞;肿瘤;粒细胞弹性蛋白酶;基质金属蛋白酶

[中图分类号] R730.2; R392.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2010)05-0487-05

Tumor-associated neutrophils in tumor development and progression

WANG Qing-qing (Institute of Immunology, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, Zhejiang, China)

[Abstract] In addition to the cancer cells, there are many other cells in the tumor microenvironment, such as the stromal cells, endothelial cells, CD4⁺ and CD8⁺ lymphocytes, NK cells, macrophages and neutrophils, etc. Recent studies have found that tumor-associated neutrophils (TANs) play important roles in the development and progression of tumors. TANs can promote tumor development and metastasis through various mechanisms, such as TANs promoting tumor proliferation and metastasis by secreting elastase, promoting tumor angiogenesis by secreting matrix metalloproteinase, and highly activated TANs exerting anti-tumor activity by killing tumor cells. Further study on TANs casts new lights on immunotherapy of tumors; and using TANs and molecules secreted by TANs as targets may become an important strategy for inhibiting the development and progression of tumors.

[Key words] tumor-associated neutrophils (TANs); neoplasmas; neutrophil elastase; matrix metalloproteinase

[Chin J Cancer Biother, 2010, 17(5): 487-491]

动物实验和临床研究的很多证据表明,在复杂的肿瘤微环境中,免疫细胞在肿瘤的进展中扮演了非常重要的角色。肿瘤微环境中存在多种类型的免疫细胞,包括 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等。肿瘤的进展在很大程度上依赖于肿瘤浸润白细胞,包括肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophages, TAMs),

TAMs 在肿瘤组织中的分布影响着肿瘤分期以及肿瘤进展能力^[1]。

对于中性粒细胞在肿瘤中的作用一直没有受到太多的关注。较早的研究认为,中性粒细胞有一定

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 30872377)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30872377)

的抗肿瘤作用,但并不是体内主要的抗肿瘤效应细胞,因此其没有受到足够的重视。中性粒细胞也称多形核白细胞(polymorphonuclear leukocytes, PMNs),占血液白细胞总数的50%~60%,具有强大的吞噬杀菌功能^[2]。中性粒细胞在炎症趋化因子的作用下迁移到炎症部位,通过胞吞作用吞噬细菌,形成吞噬溶酶体,接着细胞内预先合成的颗粒内容物释放进入吞噬溶酶体,溶解和杀伤吞噬溶酶体中的细菌^[24]。近年的研究^[5]表明,中性粒细胞具有抗肿瘤作用,其作用机制与其杀菌机制类似,通过产生活性氧和分泌细胞因子非特异性地杀伤肿瘤,且对人体的多种肿瘤均有杀伤作用。越来越多的实验证据表明,肿瘤条件下被诱导的肿瘤相关中性粒细胞(tumor-associated neutrophils, TANs)在肿瘤微环境中对肿瘤的发生和发展发挥着重要的作用,不容忽视。

1 TANs与肿瘤发生、发展的关系

TANs主要是指肿瘤微环境中浸润的中性粒细胞,形态上为成熟粒细胞,表达中性粒细胞的一些表面标志。随着研究的深入,发现TANs与肿瘤的关系复杂。一些临床研究^[6-8]已证明,在多种不同的肿瘤患者中TANs与肿瘤的复发相关,TANs的存在降低了肿瘤患者的5年生存率;而且外周血中性粒细胞的计数也与结肠癌、小细胞肺癌以及转移性黑素瘤的预后相关。虽然临床研究的报道不是很多,但绝大多数已有的研究都显示,TANs与肿瘤预后及患者生存期呈负相关。Jensen等^[9]最近发现,肿瘤内的CD66b⁺中性粒细胞是预测肾癌患者病死率的一个独立指标。

最近Fridlender等^[10]的研究表明,TANs既有抑制肿瘤生长的“N1”型,又有促进肿瘤生长和恶性转移的“N2”型,类似于肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)的两面性表型。TAMs与TANs是组成肿瘤微环境中肿瘤浸润白细胞的重要细胞群体,两者可用形态和一些表面标志进行区分(如小鼠Ly6G是较特异的粒细胞标志,F4/80则较特异地表达于巨噬细胞)。以CD11b⁺LY6G⁺为标记的、存在于肿瘤微环境中的一群中性粒细胞,可能属于髓源抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)的一个亚群。但一些研究者认为,MDSCs主要是指不成熟的髓系细胞,TANs的表型是成熟的,所以并不能完全等同于MDSCs的一个亚群^[11]。TANs是来自于MDSCs的分化还是直接由中性粒细胞在肿瘤诱导下变化而来,目前仍不清楚。

有学者^[12]认为,中性粒细胞可分为四种类型:(1)循环中初始型中性粒细胞;(2)轻度活化的中性粒细胞(如伤口愈合时的中性粒细胞);(3)活化的中性粒细胞(如急性感染时);(4)高度活化的中性粒细胞(如发生败血症,细胞毒性物质释放造成组织损伤时)。循环中初始型中性粒细胞进入到肿瘤局部时,并不释放大量的蛋白酶或活性氧到肿瘤细胞表面^[13],而是产生适度的酶造成宿主组织的损伤;而当其高度活化时能发挥细胞毒性作用以及抗肿瘤效应。因此,似乎可以认为,中性粒细胞的抗肿瘤或促肿瘤表型是与其活化的程度相关^[5]。

2 TANs促进肿瘤的生长和转移及其相关机制

2.1 TANs释放的粒细胞弹性蛋白酶对肿瘤生长的影响

粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)是中性粒细胞释放的诸多蛋白酶中最重要的一种蛋白酶,是防御细菌感染的重要酶类。NE属于糜蛋白酶超家族成员之一,为含有218个氨基酸残基和4个二硫键的糖蛋白,主要来源于中性粒细胞,在单核细胞和肥大细胞中也有少量存在。NE的转录与合成主要在幼稚细胞阶段,然后被严格控制在中性粒细胞嗜苯胺蓝的颗粒内,并受到多种内源性蛋白酶抑制剂的调控。静止的中性粒细胞不释放NE,以免对正常组织造成损伤;在感染等状态时,中性粒细胞快速释放高水平NE,发挥杀灭病原微生物的作用^[14-15]。NE与人类许多疾病的发生、发展相关。研究表明,NE能降解几乎所有的细胞外基质蛋白和许多重要的血浆蛋白,对肿瘤的发生具有直接或间接的促进作用。NE参与肿瘤发生和调控的机制,目前认为主要是通过溶解组织的多种蛋白,活化激肽、缓激肽、凝血纤溶系统和花生四烯酸等,这些物质可招募和激活中性粒细胞,释放更多的NE和金属蛋白酶,破坏结缔组织和微血管形成。NE与金属蛋白酶相互作用还能降解对方的蛋白酶抑制物,进一步加重组织破坏,加速破坏细胞间连接,参与肿瘤的发生和转移。NE可增加内皮细胞表面黏附分子的表达,增强肿瘤细胞对内皮细胞的黏附,为进一步形成肿瘤微转移灶创造条件。NE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)等的释放而介导肿瘤细胞的增殖和肿瘤的发生,NE还可通过阻断TNF介导的细胞凋亡,促进肿瘤细胞增殖^[16]。

Starcher等^[17]用紫外线和化学方法诱导小鼠皮

肤肿瘤时发现,NE 缺失的小鼠形成肿瘤的比率低于正常小鼠。还有研究^[18]证明,NE 启动子基因序列多态性(造成 NE 的转录活性差异)与肺癌发生密切相关,提示 NE 与肿瘤的发生相关。

Houghton 等^[19]最新发表在 *Nature Medicine* 的研究结果表明,NE 在肺腺癌的 Lox-Stop-Stop (LSL)-K-ras 的小鼠模型中具有促进肺癌细胞生长的作用。与 NE 未敲除的 LSL-K-ras/NE^{+/+} 小鼠相比,NE 基因敲除的 LSL-K-ras NE^{-/-} 小鼠中肺肿瘤显著减小,肿瘤生长显著减慢,小鼠生存期延长。进一步对其作用机制和信号转导途径的研究揭示,NE 的这种作用并不是通过降解细胞外基质,而是 NE 对肿瘤细胞生长的直接促进作用。中性粒细胞释放的 NE 通过肿瘤细胞膜进入肿瘤细胞的内体(endosome),然后与其底物—胰岛素受体底物-1(insulin receptor substrate-1, IRS-1)相互作用(已知 IRS-1 可结合 PI3K 的 p85 调节亚基),NE 降解 IRS-1 后,PI3K 增加,可结合更多的生长因子复合物(如 PDGF 与 PDGFR)。PI3K 的活化进一步引起下游磷酸化 AKT 的增加,从而激活此信号通路,促进肿瘤细胞的增殖和存活^[19]。NE 对肿瘤细胞的作用与其剂量相关,在适度的剂量范围 NE 可发挥促肿瘤作用,若浓度过高则导致肿瘤细胞的死亡。该研究^[19]提出了 NE 作用于肿瘤细胞的一种新的方式和机制,并可为肺癌及其他肿瘤的治疗提供新的思路,如利用 NE 酶抑制剂来抑制肿瘤。

一些临床研究^[20-22]的结果表明,NE 与肿瘤的发展、分化和浸润转移直接相关。如脑肿瘤的研究^[22]发现,NE 大量存在于恶性胶质瘤和多形性成胶质细胞瘤组织中,而 NE 很少存在于肿瘤原发灶和低度恶性星型胶质细胞瘤中;并且癌组织恶性程度越高,周围聚集的中性粒细胞越多。Wislez 等^[23]研究了中性粒细胞在支气管肺泡癌转移中的作用,发现人肺腺癌细胞系与中性粒细胞相互作用,可促使癌细胞脱落,其中涉及 NE,提示 NE 参与肿瘤的转移。NE 还是判断乳腺癌患者预后的重要指标^[24-25],患者体内 NE 浓度与其生存率呈负相关,NE 浓度较高的患者更倾向于复发和早期死亡^[26]。

NE 在肿瘤中异常升高的原因,目前认为可能与 NE- α 1 抗胰蛋白酶平衡失调、NE-elafin 平衡失调有关^[27-28],而 α 1 抗胰蛋白酶和 elafin 都是内源性的 NE 抑制剂。

2.2 TANs 分泌的金属蛋白酶对肿瘤生长和转移的影响

基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase 9,

MMP-9)是一种 IV 型胶原酶^[29],肿瘤微环境中的肿瘤细胞、肿瘤相关白细胞、浸润的中性粒细胞都可表达 MMP-9。MMP-9 可有效降解基底膜的主要成分,参与体内多种生理及病理过程,如胚胎发育、创伤修复、血管形成和炎症等,它的异常表达还与许多恶性肿瘤的转移密切相关。大量的研究^[30-31]表明,MMP-9 可促进肿瘤血管生成,发挥促肿瘤效应。在转移性 Lewis 肺癌小鼠模型、HPV16 小鼠皮肤癌模型以及 RIP1-Tag2 小鼠胰岛癌模型中都证实了 MMP-9 的这种作用。目前对于肿瘤细胞来源的 MMP-9 在肿瘤血管形成及肿瘤转移中的作用仍有争议,但炎症细胞来源的 MMP-9 在肿瘤血管形成及肿瘤进展中的作用还是很肯定的。MMP-9 可活化 VEGF,促进新生血管形成^[32]。Nozawa 等^[32]在 MMP-9 基因敲除小鼠上利用骨髓移植和抗 Gr-1 抗体介导的中性粒细胞剔除实验证实,中性粒细胞来源的 MMP-9 在 RIP1-Tag2 小鼠胰腺癌模型中对肿瘤血管生成和肿瘤生长发挥关键的作用。Ardi 等^[33]的研究结果进一步揭示,在诱导肿瘤血管生成时,中性粒细胞必须释放无 TIMP(tissue inhibitor of metalloproteinase)活性的 MMP-9 酶原(proMMP-9),其活化后才具催化血管生成的活性。

中性粒细胞还可产生其他的基质金属蛋白酶,如 MMP-8。MMP-8 是 I 型胶原酶,有研究^[34]发现,中性粒细胞来源的 MMP-8 可抑制致癌物(如 DBMA 和 TPA)诱导的皮肤肿瘤的生长,但其作用机制还有待于进一步的深入研究。

2.3 TANs 来源的细胞因子对肿瘤的影响

TANs 通过合成和分泌多种细胞因子和趋化因子改变肿瘤局部微环境中细胞的组成,参与肿瘤微环境中一些细胞表型的极化(polarization)。TANs 分泌的细胞因子和趋化因子包括:TNF- α 、IL-1、IL-12、CXC 家族的趋化因子 IL-8,以及 CC 家族的趋化因子^[35-36],在肿瘤的生长和进展中发挥复杂的调控作用。其中 IL-8 是 CXC 型趋化因子,可与表达在内皮细胞和 TANs 细胞上的 CXCR2 结合。IL-8 既可以促进肿瘤血管的形成,也可以招募中性粒细胞,提示在肿瘤微环境中,来自于 TANs 的 IL-8 可能产生一种正反馈机制,维持 TANs 的数量^[36]。

此外还有研究^[37]表明,TANs 可被诱导分泌 oncostatin M,与乳腺癌的侵袭相关。Oncostatin M 属于 IL-6 家族的成员。Marisa 等^[37]的研究表明,中性粒细胞与人乳腺癌细胞共培养时可分泌大量 oncostatin M,此过程需要 GM-CSF 的存在以及 TANs 与乳腺癌细胞之间的直接相互接触。Oncostatin M

可以诱导乳腺癌细胞表达 VEGF, 并可以促进乳腺癌细胞的侵袭, VEGF 反过来可以诱导肿瘤血管的生成, 从而进一步促进肿瘤生长和恶性转移。

3 TANs 介导的抗肿瘤作用

近期 Fridlender 等^[11]发表在 *Cancer Cell* 上的研究发现, 利用小鼠肺癌和间皮瘤模型, 用 SM16 阻断 TGF- β 信号通路(SM16 是 TGF- β 受体抑制剂), 与未使用 SM16 组的小鼠相比, 阻断 TGF- β 信号后, 小鼠肿瘤中浸润的 TANs 数量大量增加、肿瘤生长减缓、CD8⁺T 细胞的抗肿瘤效应被诱导活化, 并诱导中性粒细胞的聚集。这些中性粒细胞被激活后, 在体外可以经脱颗粒释放活性氧, 杀伤肿瘤细胞, 表现为抗肿瘤的“N1”型。如果使用抗 LY6G 的单克隆抗体剔除这群细胞毒性中性粒细胞, 可促进肿瘤细胞的增殖。同时他们的研究还发现, 在未使用 SM16 组的小鼠中(TGF- β 存在的情况下), 剔除 TANs 可以抑制肿瘤的生长, 说明 TANs 具有促进肿瘤生长的作用(“N2”型极化)。N1 型表现为对肿瘤的细胞毒性, 高表达 TNF- α 、ICAM-1 等; N2 型表现为促肿瘤作用, 高表达 CCL2、CCL5 和精氨酸酶等。这种既有促进肿瘤生长(N2 型) 又有抑制肿瘤生长(N1 型) 的两种不同极化方式, 与 TAMs 的作用方式类似。这与上文提到的中性粒细胞的不同激活状态与其功能密切相关的观点是一致的^[12]。

4 针对 TANs 的肿瘤治疗策略

TANs 具有促肿瘤和抗肿瘤的两面性, 而大多数的研究结果偏向于 TANs 的促肿瘤作用, 不过也不能忽视 TANs 的抗肿瘤作用。目前针对 TANs 的肿瘤治疗策略主要是通过抑制 TANs 的促肿瘤作用, 包括抑制 TANs 分泌的一些蛋白酶类(如 NE 抑制剂的抗肿瘤作用正在研究之中), 阻断 TANs 分泌的细胞因子、趋化因子的功能, 或者阻断由其他细胞分泌但可以影响 TANs 功能的细胞因子如 TGF- β 。剔除肿瘤微环境中的 TANs 也不失为一个治疗方案。如 Fridlender 等^[11]的实验, 利用抗 LY6G 单克隆抗体剔除肿瘤微环境内的 TANs, 可增加肿瘤微环境中的 CD8⁺T 细胞的活性, 减缓了小鼠体内肿瘤的生长。但这种剔除作用应将它局限于肿瘤内部或较小的范围内, 否则可能引起机体天然免疫功能受损而致反复感染。另一个思路是, 诱导 TANs 活化使其释放 ROS 等活性物质, 发挥杀伤肿瘤的作用。但如何精细调控 TANs 活化的程度, 使其不对机体的正常组织造成损伤是非常困难的问题^[12]。

5 结 语

尽管一直以来中性粒细胞与肿瘤的关系没有受到重视, 但新近研究发现, TANs 与肿瘤的发生、发展关系密切, TANs 是不容忽视的肿瘤微环境中一群对肿瘤生长发挥重要调控作用的细胞。对肿瘤 TANs 的研究丰富了我们对于肿瘤免疫和肿瘤免疫逃逸机制的认识, 但是很多问题需要进一步探讨, 包括 TANs 与 MDSC 的关系、TANs 与其他细胞之间的相互作用, 以及如何调控 TANs 的功能使其发挥抗肿瘤效应等。TANs 新功能的发现和对肿瘤影响的分子机制的揭示, 必将为肿瘤的治疗和干预提供新的思路和方案。

[参 考 文 献]

- [1] Mantovani A, Sozzani S, Locati M, Allavena P, Sica A. Macrophage polarization: Tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes [J]. *Trends Immunol*, 2002, 23(11): 549-555.
- [2] Pham CT. Neutrophil serine proteases: Specific regulators of inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6(7): 541-550.
- [3] Smith JA. Neutrophils, host defense and inflammation: A double-edged sword [J]. *J Leukoc Biol*, 1994, 56(6): 672-686.
- [4] Lehrer RI, Ganz T. Antimicrobial polypeptides of human neutrophils [J]. *Blood*, 1990, 76(11): 2169-2181.
- [5] Di Carlo E, Forni G, Lollini P, Colombo MP, Modesti A, Musiani P. The intriguing role of polymorphonuclear neutrophils in antitumor reactions [J]. *Blood*, 2001, 97(2): 339-345.
- [6] Michael M, Goldstein D, Clarke SJ, Milner AD, Beale P, Fridlender M, et al. Prognostic factors predictive of response and survival to a modified FOLFOX regimen: Importance of an increased neutrophil count [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2006, 6(4): 297-304.
- [7] Paesmans M, Sculier JP, Lecomte J, Thiriaux J, Libert P, Sergysels R, et al. Prognostic factors for patients with small cell lung carcinoma: Analysis of a series of 763 patients included in 4 consecutive prospective trials with a minimum follow-up of 5 years [J]. *Cancer*, 2000, 89(3): 523-533.
- [8] Schmidt H, Suci S, Punt CJ, Gore M, Kruit W, Patel P, et al. Pretreatment levels of peripheral neutrophils and leukocytes as independent predictors of overall survival in patients with american joint committee on cancer stage IV melanoma: Results of the EORTC 18951 biochemotherapy trial [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(12): 1562-1569.
- [9] Jensen HK, Donskov F, Marcussen N, Nordmark M, Lundbeck F, von der Maase H. Presence of intratumoral neutrophils is an independent prognostic factor in localized renal cell carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(28): 4709-4717.
- [10] Fridlender ZG, Sun J, Kim S, Kapoor V, Cheng G, Ling L, et al. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF-beta: “N1” versus “N2” TAN [J]. *Cancer Cell*, 2009, 16

- (3): 183-194.
- [11] Mantovani A. The yin-yang of tumor-associated neutrophils [J]. *Cancer Cell*, 2009, 16(3): 173-174.
- [12] Houghton AM. The paradox of tumor-associated neutrophils: Fueling tumor growth with cytotoxic substances [J]. *Cell Cycle*, 2010, 9(9): 1732-1737.
- [13] Liou TG, Campbell EJ. Quantum proteolysis resulting from release of single granules by human neutrophils: A novel, nonoxidative mechanism of extracellular proteolytic activity [J]. *J Immunol*, 1996, 157(6): 2624-2631.
- [14] Belaouaj A, McCarthy R, Baumann M, Gao Z, Ley TJ, Abraham SN, et al. Mice lacking neutrophil elastase reveal impaired host defense against gram negative bacterial sepsis [J]. *Nat Med*, 1998, 4(5): 615-618.
- [15] Weinrauch Y, Drujan D, Shapiro SD, Weiss J, Zychlinsky A. Neutrophil elastase targets virulence factors of enterobacteria [J]. *Nature*, 2002, 417(6884): 91-94.
- [16] Gasparini C, Menegazzi R, Patriarca P, Dri P. Evidence that elastase is the TNF-R75 shedding enzyme in resting human polymorphonuclear leukocytes [J]. *FEBS Lett*, 2003, 553(3): 360-364.
- [17] Starcher B, O' Neal P, Granstein RD, Beissert S. Inhibition of neutrophil elastase suppresses the development of skin tumors in hairless mice [J]. *J Invest Dermatol*, 1996, 107(2): 159-163.
- [18] Taniguchi K, Yang P, Jett J, Bass E, Meyer R, Wang Y, et al. Polymorphisms in the promoter region of the neutrophil elastase gene are associated with lung cancer development [J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(4): 1115-1120.
- [19] Houghton AM, Rzymkiewicz DM, Ji H, Gregory AD, Egea EE, Metz HE, et al. Neutrophil elastase-mediated degradation of IRS-1 accelerates lung tumor growth [J]. *Nat Med*, 2010, 16(2): 219-223.
- [20] Yamashita J, Ogawa M, Abe M, Hayashi N, Kurusu Y, Kawahara K, et al. Tumor neutrophil elastase is closely with the direct extension of non-small cell lung cancer into the aorta [J]. *Chest*, 1997, 111(4): 885-890.
- [21] Nozawa F, Hirota M, Okabe A, Shibata M, Iwamura T, Haga Y, et al. Elastase activity enhances the adhesion of neutrophil and cancer cells to vascular endothelial cells [J]. *J Surg Res*, 2000, 94(2): 153-158.
- [22] Iwatsuki K, Kumara E, Yoshimine T, Nakagawa H, Sato M, Hayakawa T. Elastase expression by infiltrating neutrophils in gliomas [J]. *Neurol Res*, 2000, 22(5): 465-468.
- [23] Wislez M, Antoine M, Rabbe N, Gounant V, Poulot V, Lavolé A, et al. Neutrophils promote aerogenous spread of lung adenocarcinoma with bronchioloalveolar carcinoma features [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(12): 3518-3527.
- [24] Foekens JA, Ries C, Look MP, Gippner-Steppert C, Klijn JG, Jochum M. The prognostic value of polymorphonuclear leukocyte elastase in patients with primary breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(2): 337-341.
- [25] Sato T, Takahashi S, Mizumoto T, Harao M, Akizuki M, Takasugi M, et al. Neutrophil elastase and cancer [J]. *Surg Oncol*, 2006, 15(4): 217-222.
- [26] Akizuki M, Fukutomi T, Takasugi M, Takahashi S, Sato T, Harao M, et al. Prognostic significance of immunoreactive neutrophil elastase in human breast cancer: Long-term follow-up results in 313 patients [J]. *Neoplasia*, 2007, 9(3): 260-264.
- [27] Yang P, Bamlet WR, Sun Z, Ebbert JO, Aubry MC, Krowka MJ, et al. Alpha1-antitrypsin and neutrophil elastase imbalance and lung cancer risk [J]. *Chest*, 2005, 128(1): 445-452.
- [28] Sun Z, Yang P. Role of imbalance between neutrophil elastase and alpha1-antitrypsin in cancer development and progression [J]. *Lancet Oncol*, 2004, 5(3): 182-190.
- [29] Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2001, 17: 463-516.
- [30] Bergers G, Brekken R, McMahon G, Vu TH, Itoh T, Tamaki K, et al. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis [J]. *Nat Cell Biol*, 2000, 2(10): 737-744.
- [31] Coussens LM, Tinkle CL, Hanahan D, Werb Z. MMP-9 supplied by bone marrow-derived cells contributes to skin carcinogenesis [J]. *Cell*, 2000, 103(3): 481-490.
- [32] Nozawa H, Chiu C, Hanahan D. Infiltrating neutrophils mediate the initial angiogenic switch in a mouse model of multistage carcinogenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(33): 12493-12498.
- [33] Ardi VC, Kupriyanova TA, Deryugina EI, Quigley JP. Human neutrophils uniquely release TIMP-free MMP-9 to provide a potent catalytic stimulator of angiogenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(51): 20262-20267.
- [34] Balbin M, Fueyo A, Tester AM, Pendas AM, Pitiot AS, Astudillo A, et al. Loss of collagenase-2 confers increased skin tumor susceptibility to male mice [J]. *Nat Genet*, 2003, 35(3): 252-257.
- [35] Scapini P, Lapinet-Vera JA, Gasparini S, Calzetti F, Bazzoni F, Cassatella MA. The neutrophil as a cellular source of chemokines [J]. *Immunol Rev*, 2000, 177: 195-203.
- [36] Baggiolini M. Chemokines and leukocyte traffic [J]. *Nature*, 1998, 392(6676): 565-568.
- [37] Queen MM, Ryan RE, Holzer RG, Keller-Peck CR, Joreyk CL. Breast cancer cells stimulate neutrophils to produce oncostatin M: Potential implications for tumor progression [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(19): 8896-8904.

[收稿日期] 2010 - 09 - 30 [修回日期] 2010 - 10 - 05

[本文编辑] 徐红梅