

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.11.009

## 中性粒细胞促进循环肿瘤细胞转移的作用及机制

### The role and mechanism of neutrophils in promoting the metastasis of circulating tumor cells

刘佳君<sup>a</sup>综述; 田建辉<sup>ab</sup>, 阙祖俊<sup>a</sup>审阅(上海市中医医院暨上海中医药大学附属市中医医院 a. 肿瘤研究所; b. 肿瘤临床医学中心, 上海 200071)

**[摘要]** 转移是癌症患者死亡的主要原因。肿瘤细胞从原发灶脱落后内渗进入血管, 成为循环肿瘤细胞(CTC), 在外周循环中存活下来的CTC外渗侵入靶器官发生定植并增殖形成转移灶。中性粒细胞作为固有免疫细胞, 其可与CTC结合成簇, 促进CTC逃避免疫监视并在外周循环中存活, 同时促进CTC黏附毛细血管壁并破坏内皮细胞连接以增加CTC外渗机率, 然后促进CTC进入靶器官后的定植与增殖, 最终促进肿瘤的转移。“正虚伏毒”理论是癌症转移亚临床阶段的核心病机, 伏毒(CTC)与正气之间的博弈规律是破解转移发生机制的关键步骤, 从抑制CTC与中性粒细胞之间相互作用着手, 破坏两者间的黏附作用, 或利用中性粒细胞对CTC的趋向性设计治疗方案, 可能为干预肿瘤转移提供新方向。

**[关键词]** 循环肿瘤细胞; 中性粒细胞; 癌症转移; 外渗; 治疗策略

**[中图分类号]** R228; R730.2; R730.3; R73-37 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)11-0992-05

肿瘤转移是导致实体瘤患者死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。肿瘤的转移级联包括了一系列的细胞生物学事件, 即从原发性肿瘤细胞的局部侵袭开始, 通过内渗侵入血管, 在外周循环中存活, 肿瘤细胞黏附于血管壁, 外渗侵入转移靶器官, 最终在靶器官中增殖形成转移灶<sup>[1]</sup>。循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)是从原发灶脱落内渗进入血管的肿瘤细胞, 被称为肿瘤转移的“种子”<sup>[2]</sup>。CTC在多种肿瘤中, 其数量与患者不良的预后相关<sup>[3-4]</sup>。研究发现肺癌早期患者的血液中已经存在CTC, 提示早期患者已具有一定的转移风险<sup>[5]</sup>。CTC在血管中可与免疫细胞相互作用, 通过激活内皮细胞和肿瘤相关成纤维细胞等促进肿瘤的转移<sup>[6]</sup>; 外周血中的CTC具有肿瘤休眠和干细胞特征, 且对现有的治疗药物敏感性不高<sup>[7]</sup>; 中性粒细胞是血管中含量最丰富的循环白细胞, 是感染和损伤的第一反应者, 近几年被发现在CTC转移过程中发挥重要作用<sup>[8]</sup>。在多种癌症中, 外周血中性粒细胞与淋巴细胞的比率升高预示着更差的预后, 且与更短的总生存期相关<sup>[9-10]</sup>。笔者所在团队在前期研究过程中, 结合现代肿瘤免疫学进展与中医学学术精华, 创建癌症转移亚临床阶段核心病机“正虚伏毒”学说<sup>[11]</sup>, 其中CTC作为“伏毒”效应细胞的代表, 中性粒细胞协助“毒邪”为病, 导致最终的远端转移。团队进一步发现中药复方金复康及其有效成份, 具有抑制CTC募集中性粒细胞的作用<sup>[12]</sup>。金复康作为国医大师刘嘉湘教授“扶正治癌”学术思想的物质载体, 临床中具有抗肺癌转移的疗效, 该研究从中性粒细胞角度揭示了“扶正”中药发挥抗转移作用的新途径。因此, 深入认

识中性粒细胞在CTC转移过程中的作用, 干预CTC与中性粒细胞相互作用, 这可能是突破现有肺癌临床疗效的关键。本文对中性粒细胞在CTC转移的每个步骤中发挥作用的机制进行总结和讨论, 以期针对性地开发有效的抗转移策略提供参考, 这可能是未来抗肿瘤转移发生的重要研究方向。

#### 1 中性粒细胞促进CTC在外周循环中存活

通常, CTC会因基底膜附着丧失而发生失巢凋亡, 以及由于血液循环的剪切应力作用或免疫细胞的杀伤而发生凋亡。具有逃避免疫监视功能或能够与宿主免疫细胞相互作用的CTC, 将在转移级联的早期阶段具有更高的存活率。CTC的聚集或与其它细胞的黏附被认为有助于CTC在循环中的成功存活。例如, 从转移性前列腺癌患者的血液中分离出的CTC簇相比单个CTC更易存活, 这表明, 簇内细胞可能较少发生失巢凋亡且受到的剪切应力的损伤更小<sup>[13]</sup>。SZCZERBA等<sup>[14]</sup>研究也发现, 与单个CTC相比, CTC-中性粒细胞簇中的CTC具有更高的增殖和生存能力, 且多项临床研究<sup>[15-17]</sup>结果证实, CTC-中性粒细胞簇与肿瘤患者预后较差相关。CTC簇、血小板和中性粒细胞之间还能够组成促转移

**[基金项目]** 国家自然科学基金(No. 81973517, No. 82174245); 上海市卫生健康委领军人才基金(No. 2022LJ014); 上海市炎癌转化病理生物学前沿研究基地项目(No. 2021科技03-12); 上海市中医医院未来计划科技发展项目(No. WL-YXBS-2022002K, No. WL-XJRY-2021002K)

**[作者简介]** 刘佳君(1994—), 女, 博士, 助理研究员, 主要从事中医药防治恶性肿瘤的基础研究。E-mail: lj.jc@163.com

**[通信作者]** 田建辉, E-mail: tjhhawk@shutcm.edu.cn

复合物——循环肿瘤微栓子(circulating tumor microemboli, CTM),与单细胞相比,CTM也表现出更高的转移潜能和抗凋亡能力<sup>[18]</sup>。除了增强细胞自身存活能力外,与中性粒细胞结合成簇还可能帮助CTC逃避免疫监视,SPIEGEL等<sup>[19]</sup>的研究结果显示,中性粒细胞能够通过抑制自然杀伤细胞(NK细胞)依赖性免疫反应的激活,从而保护CTC免受免疫攻击,导致NK细胞清除CTC的效率降低。中性粒细胞还能通过形成中性粒细胞细胞外陷阱(neutrophil extracellular trap, NET)捕获和诱导细胞毒性T细胞的凋亡,进而维持CTC在循环过程中的存活<sup>[20]</sup>。以上研究表明,中性粒细胞对循环中的CTC具有保护作用,能够增加CTC自身的增殖能力,保护CTC对抗血管中剪切应力和免疫系统的攻击。

## 2 中性粒细胞促进CTC黏附于毛细血管壁

CTC在血液循环中的时间通常较短,会在循环一段时间后主动或被动黏附于血管壁。CTC发生被动黏附的主要原因是由于其自身直径过大而易在毛细血管中被捕获;在转移到肝脏或肺部的过程中,CTC也可以停滞在比毛细血管直径更大的血管中<sup>[21]</sup>,这种黏附主要是通过特定蛋白质(如选择素、整合素和元黏附素)与脉管系统间发生主动黏附<sup>[13]</sup>。MCDONALD等<sup>[22]</sup>研究发现,脂多糖给药引起的全身性炎症导致CTC在肝窦内的黏附增加,而耗竭中性粒细胞能有效消除这种反应,使得总体肝转移形成减少,该团队进一步研究发现,肿瘤细胞的黏附增加是由CTC与中性粒细胞间通过巨噬细胞1抗原(macrophage-1 antigen, Mac-1)/细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)通路结合来介导的<sup>[23]</sup>。同样,中性粒细胞还被证明可以稳定CTC与肺微血管系统的黏附并促进肺转移的形成<sup>[24]</sup>。活化的内皮细胞表面黏附分子增加,有利于肿瘤细胞的黏附,而中性粒细胞还能够分泌可溶性因子激活内皮细胞<sup>[19]</sup>。CTC还能够被NET捕获在血管中,COOLS-LARTIGUE等<sup>[25]</sup>的研究结果表明,NET使中性粒细胞能够在脓毒症实验模型中捕获CTC,促进CTC的黏附最终促进转移进展。NAJMEH等<sup>[26]</sup>的研究结果也表明,NET能够捕获CTC并增加其在远处靶器官中的黏附。以上研究结果表明,中性粒细胞能够通过CTC结合或形成NET,从直径较大的血管中捕获循环中的CTC,通过分泌细胞因子激活内皮细胞以及促进CTC黏附于血管壁。

## 3 中性粒细胞促进CTC的外渗

由于血管中不利的血流环境,一旦CTC阻塞于毛细血管或黏附在血管壁中,它们就会快速外渗到

周围组织中<sup>[27]</sup>。容易转移到肺部的癌细胞通常表达高水平的血管生成素样蛋白4(angiotensin-like 4, ANGPTL4)<sup>[28]</sup>或血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor A, VEGF-A)<sup>[29]</sup>,这两种分泌因子会破坏内皮细胞的细胞连接并促进外渗。同样,中性粒细胞也能够通过分泌细胞因子,形成NET以破坏血管内皮细胞,进而促进CTC的外渗<sup>[30]</sup>。SPIEGEL等<sup>[19]</sup>的研究结果显示,中性粒细胞可以通过分泌白介素-1 $\beta$ (interleukin-1beta, IL-1 $\beta$ )破坏内皮屏障,并以基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)8和MMP-9依赖性的方式刺激血管内皮细胞,从而促进肿瘤细胞的外渗。MMP-9可能在中性粒细胞帮助CTC外渗的机制中发挥核心作用,因为一些研究发现MMP-9的缺失会显著抑制转移,YAN等证实,MMP-9的缺失可导致荷瘤小鼠转移前肺部血管正常化, $\alpha$ 平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)阳性细胞对血管的覆盖增加,血管内皮钙黏蛋白连接增加。这些发现表明,在转移情况下,中性粒细胞来源的MMP-9可促进异常脉管系统的形成,导致平滑肌细胞覆盖率降低,内皮细胞间连接中断<sup>[31]</sup>。此外,MCDOWELL等<sup>[30]</sup>研究发现,在肥胖小鼠中,中性粒细胞的氧化应激也会破坏血管完整性以增加CTC外渗,进而促进肿瘤转移。以上研究结果表明,中性粒细胞一旦将CTC捕获并促进其黏附于血管壁后,还会通过帮助CTC破坏内皮细胞间的连接参与CTC的外渗过程,进一步促进CTC的转移。

## 4 中性粒细胞促进CTC在转移靶器官中的定植与增殖

虽然促进CTC外渗可能会增加转移的机率,但外渗后CTC在靶器官中的定植与增殖才是转移形成的最终步骤。越来越多的研究表明,CTC外渗后会落入预先建立且有利于存活的转移前生态位,而中性粒细胞在这个生态位中起着重要作用<sup>[32]</sup>。有研究表明,转移前肝脏中CXC趋化因子受体(CXC chemokine receptor, CXCR)2依赖性中性粒细胞的积累是胰腺癌转移所必需的<sup>[33]</sup>。来自肺癌或黑色素瘤肿瘤细胞的外泌体RNA也可通过Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)3信号促进趋化因子如CXC趋化因子配体(CXC chemokine ligand, CXCL)1、CXCL2、CXCL5和CXCL12的分泌,导致中性粒细胞被募集进入转移前生态位<sup>[34]</sup>。在转移前生态位中,中性粒细胞可执行多种促转移功能。例如,N2型中性粒细胞可通过诱导间充质-上皮细胞转化(mesenchymal-epithelial transition, MET)促进乳腺癌细胞获得上皮

表型,帮助其在转移靶器官定植<sup>[35]</sup>。此外,中性粒细胞衍生的S100A8/A9也被证明可以通过晚期糖基化终产物RAGE、TLR-4和羧化聚糖激活转移细胞中的丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号来促进肿瘤细胞的存活和增殖<sup>[36]</sup>。SZCZERBA等<sup>[14]</sup>也发现,从循环过程开始,中性粒细胞就能够与CTC结合形成细胞簇,使其与单个CTC或CTC簇相比具有更高的增殖能力,这也可能是CTC侵入转移靶器官后能够快速增殖的原因。以上研究结果表明,中性粒细胞参与了肿瘤转移前生态位的形成,并通过与CTC结合,启动胞内增殖信号,最终促进肿瘤细胞在靶器官的存活与增殖能力。

### 5 靶向中性粒细胞与CTC相互作用防治肿瘤转移

随着中性粒细胞与CTC的相互作用被证明可能是转移过程中的重要环节<sup>[6]</sup>,越来越多研究发现靶向中性粒细胞抑制肿瘤转移可能是潜在的发展方向。

利用中性粒细胞对CTC的趋向性寻找作用靶点可能是一种有效的抗肿瘤转移策略<sup>[24,37]</sup>。肿瘤细胞能够通过分泌趋化因子募集免疫细胞<sup>[38]</sup>,研究发现趋化因子受体CXCR1/2相关途径抑制剂具有通过抑制中性粒细胞募集到肿瘤细胞周围,进而抑制肿瘤转移的作用<sup>[39-40]</sup>。HUH等<sup>[24]</sup>的研究表明,黑色素瘤细胞产生并分泌高水平的CXCR1/2配体白介素8(interleukin-8, IL-8),吸引并激活中性粒细胞,使得CTC在流动状态下对内皮细胞黏附增加,而使用IL-8抑制剂可以将小鼠体内最终的跨内皮迁移和肺转移发展减少50%。另外,在结肠癌细胞模型中,用CXCR1/2抑制剂SCH-527123或SCH-479833治疗小鼠可减弱肝转移形成<sup>[41]</sup>。STEELE等<sup>[33]</sup>研究证实,抑制中性粒细胞而非内皮细胞或肿瘤细胞上的CXCR2,可显著减少胰腺癌的转移。ZHANG等<sup>[42]</sup>的研究发现,利用中性粒细胞趋向性开发以中性粒细胞为载体的药物靶向CTC,能够有效减少的小鼠体内的肺部转移灶数量。另一方面,靶向CTC与中性粒细胞的结合抑制癌症转移也可能是潜在的抗转移治疗策略。SZCZERBA等<sup>[14]</sup>研究报道血管细胞黏附分子1(vascular cellular adhesion molecule-1, VCAM1)能够在功能上介导CTC和中性粒细胞之间的相互作用,主要机制是阻止CTC-中性粒细胞簇的形成。VCAM1与癌症转移和上皮细胞-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)有关<sup>[43]</sup>,当用VCAM1单克隆抗体处理时,CTC和中性粒细胞之间的细胞连接会分离<sup>[44]</sup>。此外,还有研究<sup>[23]</sup>发现,CTC与中性粒细胞间的结合是由Mac-1/ICAM1介导的,HUH等<sup>[24]</sup>研究显示,黑色素瘤细胞上的ICAM-1和

中性粒细胞上的整合素 $\beta 2$ (尤其是Mac-1)相互作用,促进CTC锚定到血管内皮,而使用抗体靶向中性粒细胞上的整合素 $\beta 2$ 或黑色素瘤细胞上的ICAM-1,可显著减少中性粒细胞介导的黑色素瘤转移。HUANG等<sup>[45]</sup>通过中性粒细胞膜包载的纳米药物直接竞争性抑制中性粒细胞与CTC结合,从而抑制乳腺癌肺转移。上述研究从不同角度揭示了靶向中性粒细胞与CTC相互作用以抑制肿瘤转移的药物研发思路。

### 6 小结

转移是当前制约恶性肿瘤临床疗效提高的关键,深入探索中性粒细胞调控CTC促进肿瘤转移的机制可能是将来癌症患者在临床中预防转移的新治疗策略。虽然中性粒细胞在肿瘤转移中的作用越来越受到重视,但是对于CTC与中性粒细胞相互作用的研究仍处于初级阶段,笔者团队以“正虚伏毒”理论为指导,从中性粒细胞角度发现“扶正”中药抗肺癌转移的潜在机制<sup>[12]</sup>,希望通过阐明中性粒细胞与CTC之间的相互作用,明确中医“正气”与“邪毒”之间的博弈关系,丰富“正虚伏毒”理论的生物学内涵,为抗肿瘤转移治疗提供新的思路和方向。

### [参考文献]

- [1] GERSTBERGER S, JIANG Q, GANESH K. Metastasis[J]. Cell, 2023, 186 (8): 1564-1579. DOI:10.1016/j.cell.2023.03.003.
- [2] FIDLER I J. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited[J]. Nat Rev Cancer, 2003, 3(6): 453-458. DOI: 10.1038/nrc1098.
- [3] GAO T H, MAO J X, HUANG J D, et al. Prognostic significance of circulating tumor cell measurement in the peripheral blood of patients with nasopharyngeal carcinoma[J/OL]. Clinics (Sao Paulo), 2023, 78: 100179[2023-07-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36963168/>. DOI: 10.1016/j.clinsp.2023.100179.
- [4] GUAN Y B, XU F S, TIAN J H, et al. The prognostic value of circulating tumour cells (CTCs) and CTC white blood cell clusters in patients with renal cell carcinoma[J/OL]. BMC Cancer, 2021, 21 (1): 826[2023-07-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34271857/>. DOI: 10.1186/s12885-021-08463-7.
- [5] WU C Y, LEE C L, WU C F, et al. Circulating tumor cells as a tool of minimal residual disease can predict lung cancer recurrence: a longitudinal, prospective trial[J/OL]. Diagnostics, 2020, 10(3): 14 [2023-07-08]. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10030144>. DOI: 10.3390/diagnostics10030144.
- [6] PEREIRA-VEIGA T, SCHNEEGANS S, PANTEL K, et al. Circulating tumor cell-blood cell crosstalk: biology and clinical relevance[J/OL]. Cell Rep, 2022, 40(9): 111298[2023-07-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36044866/>. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111298.
- [7] QUE Z J, TIAN J H. New strategy for antimetastatic treatment of lung cancer: a hypothesis based on circulating tumour cells[J]. Cancer Cell

- Int, 2022, 22(1): 1-4. DOI: 10.1186/s12935-022-02782-w.
- [8] CHEN Q, ZHANG L, LI X, *et al.* Neutrophil extracellular traps in tumor metastasis: pathological functions and clinical applications[J/OL]. *Cancers*, 2021, 13(11): 2832[2023-07-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34204148/>. DOI: 10.3390/cancers13112832.
- [9] LI H M, LIU Q G, LIANG S S, *et al.* Circulating tumor cells and neutrophil-lymphocyte ratio are predictive markers for metastatic colorectal cancer patients[J]. *Transl Cancer Res TCR*, 2021, 10(1): 288-297. DOI: 10.21037/tcr-20-2032.
- [10] VALERO C, LEE M, HOEN D, *et al.* Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio and mutational burden as biomarkers of tumor response to immune checkpoint inhibitors[J/OL]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 729[2023-07-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33526794/>. DOI: 10.1038/s41467-021-20935-9.
- [11] 田建辉, 罗斌, 阙祖俊, 等. 癌症转移亚临床阶段核心病机“正虚伏毒”学说[J]. *上海中医药杂志*, 2021, 55(10): 1-3, 13. DOI: 10.16305/j.1007-1334.2021.2105080.
- [12] 刘佳君, 阙祖俊, 田建辉. 金复康有效成分抑制肺癌循环肿瘤细胞募集中性粒细胞能力的比较研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2023, 28(1)1-9. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2023.01.001
- [13] LABELLE M, HYNES R O. The initial hours of metastasis: the importance of cooperative host-tumor cell interactions during hematogenous dissemination[J/OL]. *Cancer Discov*, 2012, 2(12): 1091-1099[2023-07-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3540992/>. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0329.
- [14] SZCZERBA B M, CASTRO-GINER F, VETTER M, *et al.* Neutrophils escort circulating tumour cells to enable cell cycle progression[J]. *Nature*, 2019, 566(7745): 553-557. DOI: 10.1038/s41586-019-0915-y.
- [15] XU Y F, ZHANG Q L, XU Z, *et al.* Association of circulating tumor cell-white blood cell clusters with survival outcomes in patients with colorectal cancer after curative intent surgery[J/OL]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1): 503[2023-07-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36474175/>. DOI: 10.1186/s12876-022-02603-4.
- [16] ZHU H H, LIU Y T, FENG Y, *et al.* Circulating tumor cells (CTCs)/circulating tumor endothelial cells (CTECs) and their subtypes in small cell lung cancer: Predictors for response and prognosis[J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(20): 2749-2757. DOI: 10.1111/1759-7714.14120.
- [17] QIU Y P, ZHANG X X, DENG X Q, *et al.* Circulating tumor cell-associated white blood cell cluster is associated with poor survival of patients with gastric cancer following radical gastrectomy[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2022, 48(5): 1039-1045. DOI: 10.1016/j.ejso.2021.11.115.
- [18] DU J J, WANG C, CHEN Y J, *et al.* Targeted downregulation of HIF-1 $\alpha$  for restraining circulating tumor microemboli mediated metastasis[J]. *J Control Release*, 2022, 343: 457-468. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.01.051.
- [19] SPIEGEL A, BROOKS M W, HOUSHYAR S, *et al.* Neutrophils suppress intraluminal NK cell-mediated tumor cell clearance and enhance extravasation of disseminated carcinoma cells[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(6): 630-649. DOI: 10.1158/2159-8290.cd-15-1157.
- [20] 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. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.03.001.
- [21] AL-MEHDI A B, TOZAWA K, FISHER A B, *et al.* Intravascular origin of metastasis from the proliferation of endothelium-attached tumor cells: a new model for metastasis[J]. *Nat Med*, 2000, 6(1): 100-102. DOI: 10.1038/71429.
- [22] MCDONALD B, SPICER J, GIANNAIS B, *et al.* Systemic inflammation increases cancer cell adhesion to hepatic sinusoids by neutrophil mediated mechanisms[J]. *Int J Cancer*, 2009, 125(6): 1298-1305. DOI: 10.1002/ijc.24409.
- [23] SPICER J D, MCDONALD B, COOLS-LARTIGUE J J, *et al.* Neutrophils promote liver metastasis via mac-1-mediated interactions with circulating tumor cells[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(16): 3919-3927. DOI: 10.1158/0008-5472.can-11-2393.
- [24] HUH S J, LIANG S L, SHARMA A, *et al.* Transiently entrapped circulating tumor cells interact with neutrophils to facilitate lung metastasis development[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(14): 6071-6082. DOI: 10.1158/0008-5472.can-09-4442.
- [25] COOLS-LARTIGUE J, SPICER J, MCDONALD B, *et al.* Neutrophil extracellular traps sequester circulating tumor cells and promote metastasis[J/OL]. *J Clin Invest*, 2013, 123(8): 3446-3458 [2023-07-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3726160/>. DOI: 10.1172/JCI67484.
- [26] NAJMEH S, COOLS-LARTIGUE J, RAYES R F, *et al.* Neutrophil extracellular traps sequester circulating tumor cells via  $\beta$ 1-integrin mediated interactions[J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(10): 2321-2330. DOI: 10.1002/ijc.30635.
- [27] LUZZI K J, MACDONALD I C, SCHMIDT E E, *et al.* Multistep nature of metastatic inefficiency[J]. *Am J Pathol*, 1998, 153(3): 865-873. DOI: 10.1016/s0002-9440(10)65628-3.
- [28] PADUA D, ZHANG X H F, WANG Q Q, *et al.* TGF $\beta$  primes breast tumors for lung metastasis seeding through angiopoietin-like 4[J]. *Cell*, 2008, 133(1): 66-77. DOI: 10.1016/j.cell.2008.01.046.
- [29] WEIS S, CUI J H, BARNES L, *et al.* Endothelial barrier disruption by VEGF-mediated Src activity potentiates tumor cell extravasation and metastasis[J]. *J Cell Biol*, 2004, 167(2): 223-229. DOI: 10.1083/jcb.200408130.
- [30] MCDOWELL S A C, LUO R B E, ARABZADEH A, *et al.* Neutrophil oxidative stress mediates obesity-associated vascular dysfunction and metastatic transmigration[J]. *Nat Cancer*, 2021, 2(5): 545-562. DOI: 10.1038/s43018-021-00194-9.
- [31] YAN H H, PICKUP M, PANG Y L, *et al.* Gr-1<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> myeloid cells tip the balance of immune protection to tumor promotion in the premetastatic lung[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(15): 6139-6149. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0706.
- [32] LEACH J D G, MORTON J, SANSOM O. Neutrophils: homing in on the myeloid mechanisms of metastasis[J]. *Mol Immunol*, 2017, 110: 69-76. DOI: 10.1016/j.molimm.2017.12.013.
- [33] STEELE C W, KARIM S A, LEACH J D G, *et al.* CXCR2 inhibition profoundly suppresses metastases and augments immunotherapy in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(6): 832-845. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.04.014.
- [34] LIU Y, GU Y, HAN Y, *et al.* Tumor exosomal RNAs promote lung pre-metastatic niche formation by activating alveolar epithelial TLR3 to recruit neutrophils[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(2): 243-256. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.06.021.
- [35] TYAGI A, SHARMA S, WU K R, *et al.* Nicotine promotes breast

- cancer metastasis by stimulating N<sub>2</sub> neutrophils and generating pre-metastatic niche in lung[J/OL]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 474 [2023-07-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7817836/>. DOI: 10.1038/s41467-020-20733-9.
- [36] ICHIKAWA M, WILLIAMS R, WANG L, *et al.* S100A8/A9 activate key genes and pathways in colon tumor progression[J]. *Mol Cancer Res*, 2011, 9(2): 133-148. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-10-0394.
- [37] KALAFATI L, MITROULIS I, VERGINIS P, *et al.* Neutrophils as orchestrators in tumor development and metastasis formation[J/OL]. *Front Oncol*, 2020, 10: 581457[2023-07-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33363012/>. DOI: 10.3389/fonc.2020.581457.
- [38] SENGUPTA S, HEIN L E, XU Y, *et al.* Triple-negative breast cancer cells recruit neutrophils by secreting TGF- $\beta$  and CXCR2 ligands[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 659996[2023-07-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33912188/>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.659996.
- [39] SITARU S, BUDKE A, BERTINI R, *et al.* Therapeutic inhibition of CXCR1/2: where do we stand?[J]. *Intern Emerg Med*, 2023, 18(6): 1647-1664. DOI: 10.1007/s11739-023-03309-5.
- [40] SINGH S, SADANANDAM A, NANNURU K C, *et al.* Small-molecule antagonists for CXCR2 and CXCR1 inhibit human melanoma growth by decreasing tumor cell proliferation, survival, and angiogenesis[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(7): 2380-2386. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2387.
- [41] VARNEY M L, SINGH S, LI A H, *et al.* Small molecule antagonists for CXCR2 and CXCR1 inhibit human colon cancer liver metastases[J]. *Cancer Lett*, 2011, 300(2): 180-188. DOI: 10.1016/j.canlet.2010.10.004.
- [42] ZHANG Y, WANG C, LI W S, *et al.* Neutrophil cyto-pharmaceuticals suppressing tumor metastasis *via* inhibiting hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  in circulating breast cancer cells[J/OL]. *Adv Healthc Mater*, 2022, 11(3): 2101761[2023-07-08]. <https://doi.org/10.1002/adhm.202101761>. DOI: 10.1002/adhm.202101761.
- [43] ZHANG D, BI J X, LIANG Q Y, *et al.* VCAM1 promotes tumor cell invasion and metastasis by inducing EMT and transendothelial migration in colorectal cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1066 [2023-07-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32793471/>. DOI: 10.3389/fonc.2020.01066.
- [44] MU W W, CHU Q H, YANG H Z, *et al.* Multipoint costriking nanodevice eliminates primary tumor cells and associated-circulating tumor cells for enhancing metastasis inhibition and therapeutic effect on HCC[J/OL]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(9): 2101472[2023-07-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35356152/>. DOI: 10.1002/advs.202101472.
- [45] HUANG R, FAN D P, CHENG H H, *et al.* Multi-site attack, neutrophil membrane-camouflaged nanomedicine with high drug loading for enhanced cancer therapy and metastasis inhibition[J]. *Int J Nanomed*, 2023, 18: 3359-3375. DOI: 10.2147/IJN.S415139.

[收稿日期] 2023-07-10

[修回日期] 2023-010-20

[本文编辑] 黄静怡