

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.04.001

· 专家论坛 ·

肿瘤相关中性粒细胞的异质性及潜在的临床意义

张铎¹, 路丽明² (1. 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院 耳鼻喉科, 上海 200031; 2. 上海交通大学医学院 上海市免疫研究所, 上海 200025)



路丽明 医学博士, 博士生导师, 上海交通大学医学院教授, 上海市免疫学研究所课题组长, 上海市胸科医院实验中心创始主任。兼任《现代免疫学》杂志执行主编, 上海市医学会妊娠免疫专科分会副主任委员, 上海市免疫遗传学会副主任委员, 上海市免疫学会理事, 中华医学生物免疫学会理事, 中华免疫生物治疗学会常务委员等。主要从事免疫调节研究, 主持国家级与市级科研项目十余项, 发表学术论文 129 篇, 参编免疫学专著 8 部, 拥有专利授权 7 项, 入选上海市曙光学者、上海市浦江人才、上海市科技启明星等人才计划。荣获上海市科技进步三等奖、上药杏林育才奖、上海交大微精品课教学比赛一等奖、教学成果二等奖等。

[摘要] 恶性肿瘤组织中肿瘤相关中性粒细胞(TAN)是肿瘤微环境的重要组成部分。TAN在肿瘤中的作用具有两面性。一方面, TAN可直接杀伤肿瘤细胞, 或介导其他免疫细胞协同抗肿瘤。另一方面, TAN也可促进肿瘤血管生成、重塑细胞外基质及参与肿瘤细胞免疫逃逸。以上TAN功能的异质性是其在肿瘤微环境中多种复杂机制的交互调控下形成的, 对肿瘤的发展或抑制产生重要的作用。因此, 阐明TAN的异质性、不同亚群转化机制及其潜在的临床意义显得尤为重要, 不仅有助于开发针对促肿瘤型中性粒细胞亚群的抑制类药物和疗法, 还可进一步促进免疫治疗更多获益人群的新评估标准建立和筛选。

[关键词] 肿瘤; 肿瘤相关中性粒细胞; 中性粒细胞异质性; 免疫治疗; 免疫抑制

[中图分类号] R392.12; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)04-0319-07

Heterogeneity and potential clinical significance of tumor-associated neutrophils

ZHANG Duo¹, LU Liming² (1. Otolaryngological Department, Eye & ENT Hospital of Fudan University, Shanghai 200031, China; 2. Shanghai Institute of Immunology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

[Abstract] In malignant tumor tissues, tumor-associated neutrophils (TANs) have become a crucial component of the tumor microenvironment. The role of TANs in tumors is multifaceted. On one hand, TANs can directly kill tumor cells or mediate the collaborative anti-tumor activities of other immune cells. On the other hand, TANs can promote tumor angiogenesis, extracellular matrix remodeling, and tumor cell immune evasion. The heterogeneity of these functions of TAN is formed under regulation by various mechanisms within the tumor microenvironment and plays an important role in tumor development or suppression, thus making it crucial to investigate the mechanisms underlying TAN heterogeneity and functional transitions in tumors and their potential clinical significance. These investigations not only help develop suppressive drugs and therapies targeting pro-tumor neutrophil subpopulations, but also further promote the establishment and screening of new evaluation standards for more immunotherapy beneficiary population groups.

[Key words] tumor; tumor-associated neutrophil (TAN); neutrophil heterogeneity; immunotherapy; immunosuppression

[Chin J Cancer Biother, 2024, 31(4): 319-325. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.04.001]

中性粒细胞是机体抵御外界病原体入侵的第一道防线, 同其他髓系细胞相似, 源于骨髓造血干细胞。由于其短寿命、高分化等特点, 中性粒细胞在恶性肿瘤中的作用一直未受到重视。近年来, “中性粒细胞是终极分化细胞, 其作用仅局限于抗感染及炎症”的观点正逐渐被纠正。炎症与肿瘤发生密切相关, 而中性粒细胞是参与炎症相关肿瘤发生和发展的重要免疫细胞。反复的炎症刺激使中性粒细胞脱颗粒, 释放活性氧自由基(reactive oxygen species,

ROS)造成局部组织坏死, 引起局部组织基因不稳定, 进而诱发肿瘤的发生。研究^[1]发现, 肿瘤相关中性粒

[基金项目] 国家自然科学基金青年项目(No. 82103316); 国家自然科学基金项目(No. 82071856, No. 81671579, No. 31370904); 国家重点研发计划(No. 2020YFA0113101); 上海市科委“科技创新行动计划”港澳台科技合作项目(No. 22490760400); 上海市卫健委中医药科研项目(No. 2020JP009); 上海市教育委员会曙光计划项目(No. 16SG14)

[作者简介] 张铎(1986—), 男, 博士生, 主治医师, 主要从事头颈部肿瘤诊断及机制的研究。E-mail: doctorzhangduo@163.com

[通信作者] 路丽明, E-mail: lulunew2003@163.com

细胞(tumor-associated neutrophil, TAN)可影响肿瘤细胞增殖、血管生成、组织重构及抑制T细胞介导的抗肿瘤免疫反应。TAN在肿瘤微环境中的作用存在异质性。一方面,TAN可以通过抗原提呈诱导抗肿瘤免疫反应;另一方面,TAN通过多种机制促进肿瘤进展。因此,TAN异质性的研究尤为重要,而针对特定TAN亚群的限制药物(或联合现有的免疫检查点抑制剂药物)可增强机体的抗肿瘤免疫^[2-3],扩大免疫治疗获益人群。本文论述了近年来TAN的最新研究进展,更深入地理解肿瘤免疫抑制微环境,将为个体化的肿瘤免疫治疗提供新的方向。

1 TAN的异质性及不同亚群功能差异

TAN的异质性指的是肿瘤微环境中存在多种亚群,它们可能表现出不同的功能和调节作用。按照功能,TAN可分为两类主要亚群,即N1(抗肿瘤型)和N2(促肿瘤型)。这种异质性可能与肿瘤类型、分期和患者个体差异具有相关性。近年来的研究为探讨TAN与肿瘤微环境交互作用提供了新的证据,相关发现可为肿瘤临床治疗提供新的靶点和治疗新思路。

1.1 外周血中性粒细胞(peripheral blood neutrophil, PBN)亚群

PBN可以分为以下三类:(1)未成熟中性粒细胞(imature neutrophil, N_I),标志物为CD10⁻、CD16^{low}、CD117⁺、CD49D⁺和CXCR4⁺等;(2)成熟中性粒细胞(mature neutrophil, N_M),标志物为CD66B⁺、CD11B⁺、CD16⁺、CXCR4⁻和CXCR2⁺等;(3)衰老中性粒细胞(aged neutrophil, N_A),标志物为CD62L^{low}、CD101⁺、CXCR4⁺和CXCR2⁻等。PBN发育的自然过程: N_I 从骨髓中释放到外周血后,CD62L和CXCR2表达上调,CXCR4表达下调,转变为 N_M ,从骨髓释放到外周血6~8 h后, N_M 经历衰老过程,CD62L表达下调,趋化因子受体CXCR4表达上调, N_M 转为 N_A ,而 N_A 在炎症组织中浸润明显少于 N_M (图1)。肿瘤细胞通过分泌CXCL5或CXCL8等,使PBN向肿瘤组织聚集、浸润,之后受到肿瘤微环境的作用使得TAN功能转化和重塑,从而使其生存周期延长,抗凋亡能力增强^[4-5]。

1.2 TAN亚群

TAN可分为以下三型:(1)NO型(属 N_M),标志物为CD66B⁺、CD11B⁺、CD117⁺、CD10⁻、LOX1⁺、CD84⁺和JAML⁺等;(2)N1型(抗肿瘤型TAN),标志物为CD101⁺、CD117⁺、CD170^{low}、CD54⁺、HLA-DR⁺、CD86⁺和CD15^{high}等;(3)N2型(促肿瘤型TAN),标志物为CD66B⁺、CD11B⁺、CD170^{high}、VEGFA、MMP-9、CXCR4和PD-L1⁺等。TAN在肿瘤中的作用存在两面性。一方面,TAN表达MHC II类分子并发挥吞噬作用,抗原提呈聚集激活T细胞诱导抗肿瘤免

疫(N1型);另一方面,TAN促进肿瘤血管生成、细胞外基质重塑、促进肿瘤转移、免疫抑制(纵容肿瘤细胞免疫逃逸)等方式促进肿瘤进展(N2型);而NO型TAN被认为是一种中间状态(介于N1和N2之间)^[6]。对于免疫抑制型TAN的定义一直是研究的热点^[7]。研究结果^[8]发现,TAN功能差异与细胞密度相关,外周血中 N_M 为高密度中性粒细胞,而低密度中性粒细胞表现为未成熟的免疫抑制型。然而,也有研究发现促肿瘤型TAN也可见于高密度中性粒细胞。此外,可依据不同的分子表面标志物对N2型中性粒细胞进行定义,如PD-L1^[9-10]、CD170^[11]、ALPL^[12]、CD84、JAML^[13]在TAN表面表达和免疫抑制相关。在TAN研究的早期,上述的概念对理解TAN的复杂功能有所帮助,但近十年来关于TAN可塑性的新发现给研究者带来了新的视角。随着单细胞测序(scRNA-seq)技术的广泛应用,目前对于TAN异质性的研究进入了快车道。这一技术的发展为深入了解中性粒细胞的可塑性和异质性提供了新的机会和视野。

1.3 借助scRNA-seq技术发现TAN存在异质性

scRNA-seq技术的出现,打破了N1/N2二分法对TAN的定义。例如,在肺癌组织及小鼠肺癌模型中,应用scRNA-seq技术,可以将TAN进一步细分为5~6个亚群。值得注意的是,这些细胞亚群中有3种基因的表达在人类和小鼠模型中表现出高度的一致性。这3种基因分别是MMP-9(与肿瘤血管生成相关)、S100A8和S100A9(与肿瘤细胞增殖相关)。这一结果表明,促肿瘤型TAN的基因表达类型相对稳定,并且能够跨越不同物种间的差异,为深入研究肺癌及其他肿瘤类型提供了重要线索^[14]。在胰腺癌中,TAN被细分为5个亚群(TAN_0~4),每个亚群具有不同的基因表达特征和功能。其中,TAN_1亚群高表达VEGFA、PLAU和LGALS3等基因,这些基因能够促进肿瘤血管生成、细胞增殖及免疫逃逸(促肿瘤型TAN)。TAN_4亚群则高表达干扰素相关基因(IFIT1、IFIT2、IFIT3、ISG15、RSAD2),这些基因表达有助于抑制肿瘤发展(抗肿瘤型TAN)。TAN_3亚群的基因表达与PBN相似,高表达和中性粒迁移相关的基因(VNN2和SELL),因此被认为是过渡型TAN^[15]。髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)最初被定义为具有强大免疫抑制功能的异质性未成熟髓系细胞群。MDSC可分为单核MDSC(M-MDSC)和多形核MDSC(PMN-MDSC)。其中,M-MDSC通过产生一氧化氮和细胞因子抑制T细胞功能从而发挥免疫抑制;而PMN-MDSC可抑制抗原特异性T细胞和NK细胞的功能^[16]。由于功能和表面标志的相似性,PMN-MDSC(CD14⁻CD11B⁺CD15⁺CD66B⁺)更接近于N2型TAN。

CALZETTI 等^[17]利用 scRNA-seq 技术, 基于 CD34 和 CD45RA 将中性粒细胞前体(neutrophil-committed progenitor, NCP)分为 4 群: NCP_1 (CD34⁺CD45RA⁻)、NCP_2 (CD34⁺CD45RA⁺)、NCP_3 (CD34I^{dim/-}CD45RA⁺) 和 NCP_4 (CD34^{dim/-}CD45RA⁻), 其中 NCP_1 和 NCP_2 最终独立分化为中性粒细胞。在最新的一项研究^[5]中, 根据在胰腺癌组织内的成熟程度, TAN 被分为 3 个亚群。在这些亚群中, T1/T2 (TAN) 在经历低氧环境后会过渡到 T3 (TAN), 并且上调了 dcTRAIL-R1, 这导致 T3

(TAN) 的生存期延长至 5 d。T3 (TAN) 则通过表达 VEGFA 来促进肿瘤核心区域的血管生成。综上, scRNA-seq 技术的出现为更深入地了解中性粒细胞在肿瘤免疫中的复杂功能提供了新的视角。通过细分不同亚群, 能够更好地认识促肿瘤型和抗肿瘤型 TAN, 为肿瘤治疗的精准干预提供了有益的信息。然而, 仍需进一步研究 TAN 的多样性及其在肿瘤免疫中的精细调控机制。

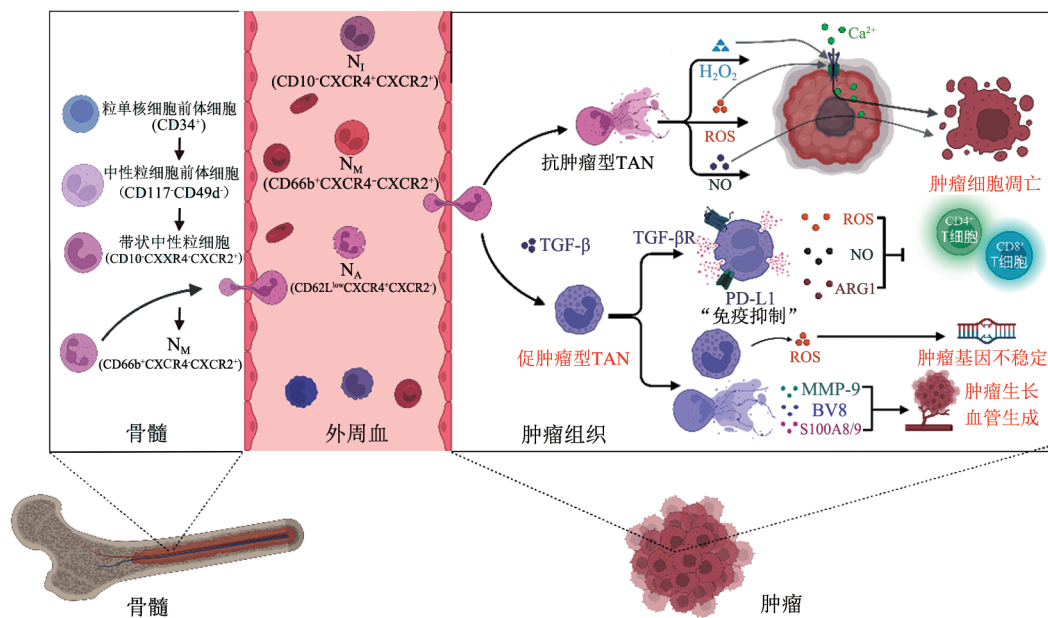


图1 TAN亚群分布及从外周血向肿瘤组织中迁移的过程

2 抗肿瘤型 TAN 的作用及其机制

早期认为, TAN 在抗肿瘤过程中发挥着关键作用。首先, TAN 通过脱颗粒释放 ROS, 这些 ROS 介导细胞杀伤过程, 涉及瞬时受体电位离子通道 M2 的开放, 从而导致钙离子 (Ca^{2+}) 流入靶细胞, 进而实现对肿瘤细胞的杀伤作用^[18]。除了 ROS, TAN 还能释放一氧化氮和 TNF, 这些分子进一步参与了对肿瘤的抑制作用^[7]。其次, TAN 还释放趋化因子 (如 CCL2、CCL3 和 CXCL10), 吸引 T 细胞聚集在肿瘤组织中^[19]。例如, 在早期肺癌组织中, CD11B⁺CD15^{hi}CD10⁻CD16^{int/low} 型的 TAN 可以诱导 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞浸润到肿瘤微环境中, 从而参与抗肿瘤免疫^[20]。在体外实验中发现, 利用 GM-CSF 和 IFN- γ 可以刺激 PBN 上调 HLA-DR 和 CD86 的表达, 表现出抗原提呈的功能, 增强 T 细胞的抗肿瘤作用^[21]。在肉瘤发生早期, TAN 还能刺激巨噬细胞释放 IL-12, 促进非常规 $\alpha\beta$ T 细胞 (UTC $\alpha\beta$, CD4⁻CD8⁻) 向 1 型免疫反应转化并释放 IFN- γ , 从而使 TAN 间接参与机体的抗肿瘤免疫^[22]。

在黑色素瘤治疗中, 发现特殊的中性粒细胞亚群, 它们通过释放诱导性一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 或直接吞噬缺失抗原的黑色素瘤细胞, 起到防止肿瘤细胞免疫逃逸的重要作用^[23]。类似地, 在免疫治疗成功的肺癌小鼠模型中, 发现了与 IFN 激活基因相关的中性粒细胞亚群^[24], 这些中性粒细胞通过其独特的功能在免疫治疗中起到了重要的协调作用, 加强了免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤力, 提高了治疗效果。

3 促肿瘤型 TAN 的作用及机制

之前对 TAN 促肿瘤机制的认识主要集中于其可释放 ROS、iNOS、精氨酸酶 1 等。其中, ROS 和 iNOS 可以直接抑制 T 细胞增殖及活化; 精氨酸酶 1 抑制 T 细胞内左旋精氨酸酶合成, 抑制 T 细胞的活化^[7]。研究^[25-26]发现, TAN 表面 PD-L1 和 T 细胞活化 V 结构域免疫球蛋白抑制因子 (V-domain immunoglobulin suppressor of T cell activation, VISTA) 表达上升, 在小鼠模型中, 缺氧诱导因子 1 α 可以上调 TAN 表

面的PD-L1表达;而在人体内,一些炎症因子(如IL-6、IFN- γ 、GM-CSF)通过JAK-MAPK或IL-6/STAT3等信号通路刺激TAN表面PD-L1的表达。高表达PD-L1的TAN和T细胞表面的PD-1结合抑制T细胞增殖及活化,发挥免疫抑制功能。此外,PD-L1⁺TAN也会与PD1⁺NK细胞结合,抑制NK细胞,间接发挥免疫抑制功能^[27]。VISTA同样在TAN表面表达,参与免疫抑制^[28]。以上研究均提示,可根据TAN的免疫抑制机制而将其特异性阻断,可以在一定程度上逆转肿瘤局部免疫微环境,增强机体抗肿瘤免疫,抑制肿瘤复发及转移。

在肺癌组织中,TAN通过释放趋化因子CCL4来招募和吸引巨噬细胞到肿瘤部位^[29]。这种巨噬细胞的聚集可能有助于形成免疫抑制微环境,从而限制T细胞的免疫活性。同时,肺癌组织中的TAN还可能与其他免疫细胞相互作用,进一步影响肿瘤免疫逃逸的过程。类似地,在肝癌组织中,TAN也发挥着重要作用。中性粒细胞引导肿瘤相关巨噬细胞和Treg细胞聚集到肿瘤局部,形成免疫抑制的微环境^[30]。这种免疫抑制环境可能导致肿瘤细胞逃脱机体免疫监测,促进肿瘤的生长和进展。另外,TAN还在肿瘤形成的初期阶段发挥作用。在这个阶段,TAN可能直接抑制NK细胞对肿瘤细胞的清除^[31]。这样的抑制作用有可能干扰机体对早期肿瘤的有效清除,为肿瘤细胞的生长提供有利的环境。因此,深入了解TAN与NK细胞之间的相互作用机制,有助于发展新的治疗策略,提高对早期肿瘤的免疫监测和清除能力。总之,TAN在肿瘤免疫中的作用不仅限于其传统的防御功能,而是通过复杂的相互作用与其他免疫细胞共同调控肿瘤的发展和免疫应答。

4 TAN的可塑性

TAN在肿瘤免疫微环境中的异质性与其浸润时限密切相关^[32]。在肿瘤发生的早期阶段,机体会发生急性炎症反应,导致TAN的聚集和激活。此时,TAN可能表现出抗肿瘤的特性^[33]。在此阶段,TAN可以直接抑制肿瘤细胞增殖。此外,TAN还能通过抗原提呈的方式激活CD8⁺T细胞,进而促使CD8⁺T细胞杀伤肿瘤细胞。这种免疫细胞的协同作用可能有助于限制早期肿瘤的生长和扩散,从而抑制肿瘤进展。

随着TAN的长期浸润和慢性炎症刺激,受到肿瘤慢性炎症微环境的改造,TAN可能会逐渐转变为免疫抑制状态,从原本的N1型TAN转化为N2型TAN。在体外实验中,肿瘤来源的条件培养基可以促使中性粒细胞亚群发生转化,从而改变其功能和特性^[2]。这种转化可能会导致TAN从原本具有抗肿瘤特性的状态

转变为对免疫系统产生抑制作用的状态。利用肝癌细胞(HepG2、HCCLM3、MHCC97H)的条件培养基培养后,得到的PBN表现出TAN的特征。在这种条件下,PBN表达与促血管生成和趋化因子分泌相关的基因被上调^[29]。在喉癌AMC-HN-8细胞条件培养基或肿瘤组织条件培养基的刺激下,PBN中的PD-L1⁺细胞亚群比例升高,转变为免疫抑制型(N2型)^[34-35]。在小鼠肿瘤模型中发现,TGF- β 可以将PBN由成熟状态(N1型)转变为低密度未成熟状态(N2型),并且这些N2型细胞表现出抑制CD8⁺T细胞增殖和活化的特性^[36]。但是,应用TGF- β 受体阻断剂SM16可以逆转TAN的免疫抑制状态,使其恢复N1型状态^[37]。相反,IFN- β 单独或联合IFN- γ 及TNF- α 可以使TAN向抗肿瘤类型转变(N2型向N1型转化)^[38]。这些发现揭示了TAN在肿瘤免疫微环境中的异质性和可塑性,对于肿瘤进展和免疫治疗效果可能产生重要影响。

5 靶向TAN治疗肿瘤的新策略及相关临床试验

5.1 靶向TAN趋化因子及受体

基于TAN在肿瘤微环境中的重要作用,许多国家已经展开了特异性阻断CXCL8/5-CXCR1/CXCR2的临床试验(表1),旨在限制TAN在肿瘤组织中的募集^[39]。例如,一项CXCL8特异性抗体(BMS-986253)与PD-1抑制剂纳武利尤单抗(nivolumab)联合应用于晚期肿瘤患者的临床试验(NCT03400332)正在进行。另外,在一项I期临床试验中,15例接受BMS-986253治疗的患者显示出了较好的安全性和耐受性。CXCR2抑制剂AZD5069用于治疗前列腺癌目前也处于临床试验阶段(NCT03177187)。CXCR2抑制剂SX-682联合PD-1抑制剂帕博利珠单抗(pembrolizumab)治疗转移性黑色素瘤的临床试验(NCT03161431)也在进行中。抑制CXCR2可以诱导肿瘤免疫微环境的重编程,从而促进在肝细胞癌中的免疫检查点抑制疗法的有效性。然而,CXCR2高表达于所有N₁表面,靶向CXCR2及其配体CXCL8损伤的几乎为所有的中性粒细胞,作为重要的固有免疫细胞,其缺失会降低机体的免疫功能^[40]。考虑到中性粒细胞的多样性,针对N2型TAN的特异性抑制可能会更具有潜力和更好的治疗效果。总之,未来开发CXCR2抑制剂作为肿瘤免疫治疗的策略时,需综合考虑TAN在机体中的多种生物学作用,并寻求特异性抑制N2型TAN的方法,以获得更精准、有效的治疗效果。通过对TAN异质性的深入研究,有望发现N2型TAN特异性标志物,或者根据不同的人群而制定个体化的治疗方案,拮抗肿瘤免疫抑制微环境,增强免疫治疗的效果。

5.2 靶向髓系细胞受体

髓系细胞的功能受中性粒细胞、单核细胞和巨噬

细胞表达的许多负调控因子(被称为检查点)的控制。这些负调控因子包括: SIRP α 、CD200 受体(CD200R)、LILRB2 和 PILR α 。例如, SIRP α 在中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞中高表达, 通过与靶细胞上的“不要吃我”信号 CD47 相互作用, 发挥吞噬细胞检查点的作用, 阻断髓系检查点可激发 T 细胞依赖抗肿瘤免疫, 包括激活 CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞, 从而启动适应性免疫反应。CD47 在肿瘤细胞表面过表达, 可以对抗髓系细胞的吞噬^[41-42]。在小鼠模型中, 利用 SIRP α 抗体与抗肿瘤单克隆抗体(如抗 CD20、抗 HER2、抗 EGFR 抗体)联合使用时, 巨噬细胞和中性粒细胞对肿瘤细胞的清除率增加^[43]。LILRB2 在包括中性粒细胞在内的髓系细胞中表达, 是细胞活化的负调控因

子, 其可与经典和非经典 HLA-I 类分子结合, 其细胞质中含有基于免疫受体酪氨酸的抑制受体基因^[44]。激活 LILRB2 可以抑制中性粒细胞的吞噬和 ROS 的产生。DS-8273a 是一种激动性死亡受体 5 (TRAIL-R2) 抗体, 可以在不影响正常细胞的情况下诱导多种肿瘤细胞凋亡。两种 TRAIL 受体, 即 TRAIL-R1 (DR4) 和 TRAIL-R2 (DR5), 能够诱导细胞凋亡。在 III 期头颈部鳞状细胞癌患者的研究^[45] 中发现, 使用 TRAIL-R2 激动性抗体 DS-8273a 可以降低外周血中 PMN-MDSC 的数量。然而, TAN 位于复杂的肿瘤微环境中, 相较于 PBN 而言, TAN 的吞噬及脱颗粒能力下降而抗凋亡的能力增强。因此, 靶向髓系细胞受体的治疗有效性有待进一步研究。

表 1 目前 TAN 涉及的临床试验

临床试验注册号	靶点	肿瘤类型	药物联合情况	试验阶段
NCT03400332	BMS-986253 ¹	前列腺癌	单药	进行中
NCT03689699	BMS-986253 ¹	前列腺癌	单药或联合纳武利尤单抗 ³	进行中
NCT03177187	AZD5069 ¹	转移性去势抗性前列腺癌	单药或联合 enzalutamide ⁴	进行中
NCT01861054	Reparixin ¹	早期乳腺癌	单药	进行中
NCT02001974	Reparixin ¹	HER2 转移性乳腺癌	单药或联合紫杉醇	已完成
NCT02370238	Reparixin ¹	转移性三阴乳腺癌	单药或联合紫杉醇	已完成
NCT03161431	SX-682 ¹	转移性黑色素瘤	单药	进行中
NCT03473925	Navarixin ¹	局部晚期或转移性实体瘤	单药或联合帕博利珠单抗 ³	已完成
/	CD47-SIRP α ²	非霍奇金淋巴瘤 ^[46] 、黑色素瘤、乳腺癌	单药或联合其它靶向药物	体外实验
/	LILRB2 ²	肺癌 ^[47]	单药	小鼠及体外实验

Reparixin: 瑞帕利辛; Enzalutamide: 恩杂鲁胺; ¹CXCR2 阻断剂; ²与中性粒细胞吞噬相关; ³PD-1 抑制剂; ⁴雄激素抑制剂。

6 结 语

综上所述, 众多研究显示了 TAN 在不同肿瘤以及肿瘤不同分期中的重要作用^[48], 特别是 scRNA-seq 技术的出现打破了二分法(N1/N2)对 TAN 的传统定义, 进一步显示 TAN 的异质性和肿瘤微环境的复杂性。在基础研究领域发现驱动 TAN 分化发育的详细调控机制, 以及在后续的临床研究中如何精准靶向抑制型 TAN 是未来研究的重要方向。上述问题一旦有所突破, 将为个体化的肿瘤免疫治疗提供新的方向。

[参 考 文 献]

- [1] JAILLON S, PONZETTA A, DI MITRI D, *et al.* Neutrophil diversity and plasticity in tumour progression and therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(9): 485-503. DOI: 10.1038/s41568-020-0281-y.
- [2] CHUNG J Y, TANG P C, CHAN M K, *et al.* Smad3 is essential for polarization of tumor-associated neutrophils in non-small cell lung carcinoma[J/OL]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1794[2023-11-20].

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10066366/>. DOI: 10.1038/s41467-023-37515-8.

- [3] GONG Z, LI Q, SHI J Y, *et al.* Immunosuppressive reprogramming of neutrophils by lung mesenchymal cells promotes breast cancer metastasis[J/OL]. *Sci Immunol*, 2023, 8(80): eadd5204[2023-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10067025/>. DOI: 10.1126/sciimmunol.add5204.
- [4] FRIDLINDER Z G, ALBELDA S M, GRANOT Z. Promoting metastasis: neutrophils and T cells join forces[J]. *Cell Res*, 2015, 25(7): 765-766. DOI: 10.1038/cr.2015.62.
- [5] NG M S F, KWOK I, TAN L, *et al.* Deterministic reprogramming of neutrophils within tumors[J/OL]. *Science*, 2024, 383(6679): eadf6493 [2023-11-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38207030/>. DOI: 10.1126/science.adf6493.
- [6] LOK L S C, DENNISON T W, MAHBUBANI K M, *et al.* Phenotypically distinct neutrophils patrol uninfected human and mouse lymph nodes[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(38): 19083-19089[2023-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6754587/>. DOI: 10.1073/pnas.1905054116.
- [7] ANTUAMWINE B B, 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. DOI: 10.1111/imr.13176.
- [8] MARINI O, COSTA S, BEVILACQUA D, *et al.* Mature CD10⁺ and immature CD10⁻ neutrophils present in G-CSF-treated donors display opposite effects on T cells[J]. *Blood*, 2017, 129(10): 1343-1356. DOI: 10.1182/blood-2016-04-713206.
- [9] WANG J F, WANG Y P, XIE J, *et al.* Upregulated PD-L1 delays human neutrophil apoptosis and promotes lung injury in an experimental mouse model of sepsis[J]. *Blood*, 2021, 138(9): 806-810. DOI: 10.1182/blood.2020009417.
- [10] ZHU C L, XIE J, ZHAO Z Z, *et al.* PD-L1 maintains neutrophil extracellular traps release by inhibiting neutrophil autophagy in endotoxin-induced lung injury[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 949217[2023-11-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36016930/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.949217.
- [11] ENGBLOM C, PFIRSCHKE C, ZILIONIS R, *et al.* Osteoblasts remotely supply lung tumors with cancer-promoting SiglecF^{high} neutrophils[J/OL]. *Science*, 2017, 358(6367): eaal5081[2023-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6343476/>. DOI: 10.1126/science.aal5081.
- [12] MENG Y, YE F, NIE P P, *et al.* Immunosuppressive CD10⁺ALPL⁺ neutrophils promote resistance to anti-PD-1 therapy in HCC by mediating irreversible exhaustion of T cells[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(6): 1435-1449. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.08.024.
- [13] ALSHETAIWI H, PERVOLARAKIS N, MCINTYRE L L, *et al.* Defining the emergence of myeloid-derived suppressor cells in breast cancer using single-cell transcriptomics[J/OL]. *Sci Immunol*, 2020, 5(44): eaay6017[2023-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7219211/>. DOI: 10.1126/sciimmunol.aay6017.
- [14] ZILIONIS R, ENGBLOM C, PFIRSCHKE C, *et al.* Single-cell transcriptomics of human and mouse lung cancers reveals conserved myeloid populations across individuals and species[J]. *Immunity*, 2019, 50(5): 1317-1334.e10. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.009.
- [15] WANG L W, LIU Y H, DAI Y T, *et al.* Single-cell RNA-seq analysis reveals BHLHE40-driven pro-tumour neutrophils with hyperactivated glycolysis in pancreatic tumour microenvironment[J/OL]. *Gut*, 2023, 72(5): 958-971[2023-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10086491/>. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-326070.
- [16] ZHOU J, NEFEDOVA Y, LEI A H, *et al.* Neutrophils and PMN-MDSC: their biological role and interaction with stromal cells[J/OL]. *Semin Immunol*, 2018, 35: 19-28[2023-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5866202/>. DOI: 10.1016/j.smim.2017.12.004.
- [17] CALZETTI F, FINOTTI G, TAMASSIAN, *et al.* CD66b⁺CD64^{dim}CD115⁻ cells in the human bone marrow represent neutrophil-committed progenitors[J/OL]. *Nat Immunol*, 2022, 23(5): 679-691[2023-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/5496982/>. DOI: 10.1038/s41590-022-01189-z.
- [18] GERSHKOVITZ M, CASPI Y, FAINSOD-LEVI T, *et al.* TRPM2 mediates neutrophil killing of disseminated tumor cells[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(10): 2680-2690. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3614.
- [19] FRIDLENDER Z G, SUN J, MISHALIAN I, *et al.* Transcriptomic analysis comparing tumor-associated neutrophils with granulocytic myeloid-derived suppressor cells and normal neutrophils[J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e31524[2023-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3279406/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0031524.
- [20] SINGHAL S, BHOJNAGARWALA P S, 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/OL]. *Cancer Cell*, 2016, 30(1): 120-135[2023-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4945447/>. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.06.001.
- [21] GOVERNA V, TRELLA E, MELE V, *et al.* The interplay between neutrophils and CD8⁺ T cells improves survival in human colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(14): 3847-3858. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2047.
- [22] PONZETTA A, CARRIERO R, CARNEVALE S, *et al.* Neutrophils driving unconventional T cells mediate resistance against murine sarcomas and selected human tumors[J/OL]. *Cell*, 2019, 178(2): 346-360. e24[2023-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6630709/>. DOI: 10.1016/j.cell.2019.05.047.
- [23] HIRSCHHORN D, BUDHU S, KRAEHEBUEHL L, *et al.* T cell immunotherapies engage neutrophils to eliminate tumor antigen escape variants[J]. *Cell*, 2023, 186(7): 1432-1447. e17. DOI: 10.1016/j.cell.2023.03.007.
- [24] GUNGABEESOON J, GORT-FREITAS N A, KISS M, *et al.* A neutrophil response linked to tumor control in immunotherapy[J/OL]. *Cell*, 2023, 186(7): 1448-1464.e20[2023-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10132778/>. DOI: 10.1016/j.cell.2023.02.032.
- [25] NOMAN M Z, DESANTIS G, JANJI B, *et al.* PD-L1 is a novel direct target of HIF-1 α , and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation[J]. *J Exp Med*, 2014, 211(5): 781-790. DOI: 10.1084/jem.20131916.
- [26] CHENG Y S, LI H, DENG Y N, *et al.* Cancer-associated fibroblasts induce PDL1⁺ neutrophils through the IL6-STAT3 pathway that foster immune suppression in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(4): 422[2023-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5859264/>. DOI: 10.1038/s41419-018-0458-4.
- [27] SUN R, XIONG Y Y, LIU H J, *et al.* Tumor-associated neutrophils suppress antitumor immunity of NK cells through the PD-L1/PD-1 axis[J/OL]. *Transl Oncol*, 2020, 13(10): 100825[2023-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7372151/>. DOI: 10.1016/j.tranon.2020.100825.
- [28] MA Y H V, SPARKES A, SAHA S, *et al.* VISTA as a ligand downregulates LPS-mediated inflammation in macrophages and neutrophils[J/OL]. *Cell Immunol*, 2022, 379: 104581[2023-11-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35933919/>. DOI: 10.1016/j.cellimm.2022.104581.
- [29] XUE R D, ZHANG Q M, CAO Q, *et al.* Liver tumour immune microenvironment subtypes and neutrophil heterogeneity[J]. *Nature*, 2022, 612(7938): 141-147. DOI: 10.1038/s41586-022-05400-x.
- [30] ZHOU S L, ZHOU Z J, HU Z Q, *et al.* Tumor-associated neutrophils recruit macrophages and T-regulatory cells to promote progression of hepatocellular carcinoma and resistance to sorafenib [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(7): 1646-1658.e17. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.040.
- [31] 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/OL]. *Cancer Discov*, 2016, 6(6): 630-649[2023-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4945447/>.

- nml.nih.gov/pmc/articles/PMC4918202/. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-1157.
- [32] RAFTOPOULOU S, VALADEZ-COSMES P, MIHALIC Z N, *et al.* Tumor-mediated neutrophil polarization and therapeutic implications[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 3218[2023-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8951452/>. DOI: 10.3390/ijms23063218.
- [33] PYLAEVA E, KORSCHUNOW G, SPYRA I, *et al.* During early stages of cancer, neutrophils initiate anti-tumor immune responses in tumor-draining lymph nodes[J]. *Cell Rep*, 2022, 40(7): 111171. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111171.
- [34] TANG D, ZHANG D, HENG Y, *et al.* Tumor-infiltrating PD-L1⁺ neutrophils induced by GM-CSF suppress T cell function in laryngeal squamous cell carcinoma and predict unfavorable prognosis[J/OL]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 1079-1097[2023-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8859980/>. DOI: 10.2147/JIR.S347777.
- [35] CRISTINZIANO L, MODESTINO L, CAPONE M, *et al.* PD-L1⁺ neutrophils as novel biomarkers for stage IV melanoma patients treated with nivolumab[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 962669[2023-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9398490/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.962669.
- [36] SAGIV J Y, MICHAELI J, ASSI S, *et al.* Phenotypic diversity and plasticity in circulating neutrophil subpopulations in cancer[J]. *Cell Rep*, 2015, 10(4): 562-573. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.12.039.
- [37] SHAUL M E, FRIDLENDER Z G. Tumour-associated neutrophils in patients with cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(10): 601-620. DOI: 10.1038/s41571-019-0222-4.
- [38] SUN R, LUO J, LI D, *et al.* Neutrophils with protumor potential could efficiently suppress tumor growth after cytokine priming and in presence of normal NK cells[J/OL]. *Oncotarget*, 2014, 5(24): 12621-12634[2023-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4350330/>. DOI: 10.18632/oncotarget.2181.
- [39] ZHANG H J, WANG Y, ONUMA A, *et al.* Neutrophils extracellular traps inhibition improves PD-1 blockade immunotherapy in colorectal cancer[J/OL]. *Cancers*, 2021, 13(21): 5333[2023-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8582562/>. DOI: 10.3390/cancers13215333.
- [40] SCHALL T J, PROUDFOOT A E I. Overcoming hurdles in developing successful drugs targeting chemokine receptors[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(5): 355-363. DOI: 10.1038/nri2972.
- [41] FENG M Y, JIANG W, KIM B Y S, *et al.* Phagocytosis checkpoints as new targets for cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(10): 568-586. DOI: 10.1038/s41568-019-0183-z.
- [42] CASEY S C, TONG L, LI Y L, *et al.* MYC regulates the antitumor immune response through CD47 and PD-L1[J/OL]. *Science*, 2016, 352(6282): 227-231[2023-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4940030/>. DOI: 10.1126/science.aac9935.
- [43] RING N G, HERNDLER-BRANDSTETTER D, WEISKOPF K, *et al.* Anti-SIRP α antibody immunotherapy enhances neutrophil and macrophage antitumor activity[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(49): E10578-E10585[2023-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5724266/>. DOI: 10.1073/pnas.1710877114.
- [44] BAUDHUIN J, MIGRAINE J, FAIVRE V, *et al.* Exocytosis acts as a modulator of the ILT4-mediated inhibition of neutrophil functions[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(44): 17957-17962[2023-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3816409/>. DOI: 10.1073/pnas.1221535110.
- [45] DOMINGUEZ G A, CONDAMINE T, MONY S, *et al.* Selective targeting of myeloid-derived suppressor cells in cancer patients using DS-8273a, an agonistic TRAIL-R2 antibody[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(12): 2942-2950. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1784.
- [46] CHAO M P, ALIZADEH A A, TANG C, *et al.* Anti-CD47 antibody synergizes with rituximab to promote phagocytosis and eradicate non-Hodgkin lymphoma[J/OL]. *Cell*, 2010, 142(5): 699-713[2023-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2943345/>. DOI: 10.1016/j.cell.2010.07.044.
- [47] CHEN H M, VAN DER TOUW W, WANG Y S, *et al.* Blocking immunoinhibitory receptor LILRB2 reprograms tumor-associated myeloid cells and promotes antitumor immunity[J/OL]. *J Clin Invest*, 2018, 128(12): 5647-5662[2023-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6264729/>. DOI: 10.1172/JCI97570.
- [48] SUMAGIN R. Phenotypic and functional diversity of neutrophils in gut inflammation and cancer[J/OL]. *Am J Pathol*, 2024, 194(1): 2-12[2023-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10768535/>. DOI: 10.1016/j.ajpath.2023.10.009.

[收稿日期] 2023-11-22

[修回日期] 2024-02-20

[本文编辑] 党瑞山