

中性粒细胞脱颗粒内容物对肿瘤发生发展影响的研究进展*

马文艳^{1,3} 龚倩^{2,3} 张百红^{3**} 董开忠¹

¹西北民族大学医学部, 甘肃 兰州 730030; ²甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000;

³中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院, 甘肃 兰州 730050

[摘要] 中性粒细胞是组成人体固有免疫系统的重要组成成分, 参与机体抵抗病原体入侵过程。中性粒细胞脱颗粒产生多种具有生物活性的颗粒内容物, 作用于肿瘤微环境, 影响肿瘤细胞的发生、发展及转移。该文对中性粒细胞脱颗粒的颗粒内容物介导的肿瘤微环境对于肿瘤的多效作用作一综述, 探究其在肿瘤免疫治疗中可能的应用价值。

[关键词] 中性粒细胞脱颗粒; 颗粒内容物; 肿瘤微环境; 免疫治疗

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2026.03.019

Research progress in understanding the role of neutrophil degranulation products in tumor initiation and progression

Ma Wenyan^{1,3}, Gong Qian^{2,3}, Zhang Baihong^{3**}, Dong Kaizhong¹

¹Department of Medicine, Northwest Minzu University, Lanzhou 730030, China; ²the First School of Clinical Medical, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; ³the 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of People's Liberation Army, Lanzhou 730050, China

** Corresponding author: Zhang Baihong, email: bhzhang1999@126.com

[Abstract] Neutrophils are a crucial element of the human innate immune system, contributing to the body's defense against pathogen invasion. Neutrophils undergo degranulation, releasing diverse bioactive granule contents that affect the tumor microenvironment, ultimately impacting the start, development, and metastasis of tumor cells. This article reviews the pleiotropic effects of the tumor microenvironment mediated by granule contents released during neutrophil degranulation on tumors and examines their possible applicability in tumor immunotherapy.

[Key words] Neutrophil degranulation; Particle contents; Tumor microenvironment; Immunotherapy

中性粒细胞是血液循环中数量最多的免疫细胞, 来源于骨髓中的造血干细胞, 在出芽后进入外周^[1]。中性粒细胞脱颗粒是指细胞质内的颗粒有序释放出其中内容物的过程, 是其发挥多种功能的重要机制。脱颗粒释放的中性粒细胞弹性酶可降解细胞外基质中的胶原蛋白、纤维连接蛋白等成分, 打破组织屏障, 为肿瘤细胞的侵袭和远处转移创造条件; 脱颗粒释放的髓过氧化物酶可通过产生反应活性氧诱导肿瘤细胞 DNA 损伤, 促进基因突变累积, 为肿瘤发生提供分子基础^[2]。这些颗粒内容物在肿瘤微环境中相互交织, 影响肿瘤的发生、发展及转移。本文对中性粒细胞脱颗粒的因素, 其在肿瘤微环境中的多方面作用作一综述, 为中性粒细胞在肿瘤发生发展中的功能提供理论支撑, 推动肿瘤免疫治疗新方法的研发。

1 中性粒细胞脱颗粒的概述

中性粒细胞颗粒可分为 4 种主要类型: 分泌颗粒、三级颗粒、次级颗粒和初级颗粒。这些颗粒

类型是根据腔内或每个小泡的膜中所包含的特定蛋白质来分类的。①分泌颗粒含有血浆蛋白、可结晶片段和补体受体; ②三级颗粒含有基质金属蛋白酶 9 (Matrix metalloproteinase 9, MMP9)、基质金属蛋白酶 8 (Matrix metalloproteinase 8, MMP8) 等; ③次级颗粒含有溶菌酶、前乳铁蛋白和乳铁蛋白等蛋白质; ④初级颗粒含有最多的促炎和抗微生物蛋白, 如髓过氧化物酶、防御素、中性粒细胞弹性酶和杀天青素。此外, 在正常的中性粒细胞脱颗粒反应中, 大多数初级颗粒和次级颗粒的释放被导向吞噬小体, 可以将对宿主组织的损害降至最低^[3]。

脱颗粒是中性粒细胞激活后通过胞内颗粒与细胞膜或吞噬体融合释放功能蛋白的核心过程, 是其抗菌防御与炎症调控的关键机制, 被受体耦合信号精确调控。该过程由 G 蛋白偶联受体、可结晶片段 γ 受体、 β_2 整合素等介导, 可被细菌肽、趋化因子、细胞因子等刺激激活, 所有信号最终

收稿日期: 2025-09-16 修回日期: 2025-11-06 录用日期: 2025-11-07

* 甘肃省自然科学基金项目 (22JR5RA007)

** 通信作者: 张百红, 电子邮箱 bhzhang1999@126.com

汇聚于依赖 Ras 相关 C3 肉毒素底物 2 的肌动蛋白细胞骨架重塑与胞内 Ca^{2+} 浓度升高两大核心通路, 颗粒融合则依赖可溶性 N-乙基马来酰亚胺敏感因子附着蛋白受体与 Ras 相关结合 GTP 酶的协同作用, Ca^{2+} 敏感性差异是调控不同类型颗粒释放顺序的关键^[4]。

各类型颗粒的调控具有显著特异性。 Ca^{2+} 敏感性最低的是初级颗粒, 需强激活信号, 依赖 Ras 相关 C3 肉毒素底物 2 及特异性激酶调控, 可双靶向融合释放毒性蛋白; 次级颗粒与三级颗粒对 Ca^{2+} 敏感性处于中等水平, 共享部分信号通路, 分别释放抗菌蛋白与基质金属蛋白酶, 参与炎症应答与组织浸润; Ca^{2+} 敏感性最高的是分泌型, 最容易被释放, 通过上调膜表面黏附分子与受体, 启动中性粒细胞内皮黏附与迁移。这种层级化调控在感染、自身免疫病等病理状态中至关重要。颗粒释放异常可导致炎症过度激活或抗菌能力缺陷, 且中性粒细胞通过脱颗粒释放的细胞因子、蛋白酶可与巨噬细胞、T 细胞等免疫细胞互作, 进一步放大免疫应答或调控炎症消退, 其机制紊乱是多种炎症相关疾病的重要病理基础^[5]。

2 中性粒细胞颗粒内容物对肿瘤的影响

2.1 髓过氧化物酶

髓过氧化物酶 (Myeloperoxidase, MPO) 是在中性粒细胞初级颗粒中表达最丰富的一类蛋白质, 是重要的抗菌防御蛋白, 在癌症进展中起着双重作用^[6]。

2.1.1 MPO 可促进肿瘤发生发展及转移 在肿瘤发生的分子层面, MPO 通过催化 Cl^- 与 H_2O_2 反应产生强氧化物 HOCl, HOCl 可破坏氢键, 使得 DNA 双链解离为单链, 引起缓慢但有效的 DNA 损伤, 为肿瘤发生奠定基础^[7]。同时, 当机体长期处于慢性炎症状态下, MPO 的持续激活会诱导肿瘤抑制基因沉默, 如幽门螺杆菌感染相关胃炎中, MPO 活性升高可特异性沉默 CDH1 基因, 进而推动胃癌发生^[8]。

在促进肿瘤发展的方面, MPO 通过氧化修饰低密度脂蛋白和高密度脂蛋白生成氧化型脂质, 诱导巨噬细胞向促炎表型极化并分泌白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 等促炎因子, 形成利于肿瘤细胞增殖的慢性炎症微环境^[9]。在丁基化羟基甲苯诱导的小鼠肺癌模型中, MPO 的表达水平随着肿瘤体积的增大而升高, MPO 基因敲除或者加入抑制剂后均可有效抑制肿瘤生长, 在小鼠乳腺肿瘤模型中向肿瘤组织中加入外源性 MPO, 肿瘤体积增大更为明显^[9]。

在肿瘤侵袭与转移方面, MPO 可通过激活 Toll 样受体 4-过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α 信号通路, 促进肿瘤细胞线粒体合成, 并干扰线粒体裂变与融合的动态平衡, 进而增强细胞能量代谢水平, 提升肿瘤细胞的增殖活性与侵

袭潜能, 最终推动肿瘤的生长和远处转移^[10]。MPO 释放的氧化剂, 如 HOCl, 可以直接降解胶原蛋白、弹性蛋白等细胞外基质成分, 并与氧化应激协同破坏基底膜屏障, 为肿瘤细胞侵袭和远处转移创造条件^[8]。临床研究进一步表明, 高级别浆液性卵巢癌微环境中 MPO 的异常存在与疾病进展密切相关, 提示其可作为卵巢癌诊断的精准生物标志物^[9]。综上所述, MPO 通过基因损伤、微环境重塑、侵袭促进等多重机制贯穿肿瘤发生发展全过程, 为肿瘤治疗提供了潜在的新型靶点。

2.1.2 MPO 也可抑制肿瘤发生发展 尽管多数研究证实 MPO 具有促肿瘤发生发展的效应, 但少数研究也提示其存在抗肿瘤的活性, 可通过特定途径诱导癌细胞死亡。这一功能的核心机制源于肿瘤细胞产生的 H_2O_2 , 与 MPO 催化生成的 HOCl 反应, 进一步生成羟基自由基, 而羟基自由基可启动癌细胞的凋亡程序, 最终抑制肿瘤细胞存活。在胶质母细胞瘤中, MPO 阳性的巨噬细胞与肿瘤细胞共培养后, 癌细胞存活率显著降低^[11]。另一项研究显示, 不同人群 MPO 基因存在多态性, 这可能会导致 MPO 活性不同, MPO 的 GG 基因型比 GA 基因型能显著降低宫颈癌的发病率, 其机制可能是 MPO 的氧化产物可杀灭人乳头瘤病毒转化细胞^[7]。

综上所述, MPO 在肿瘤进展过程中的作用是双重的, 在不同的背景条件下, 对于不同的肿瘤细胞, MPO 可能促进, 也可能抑制肿瘤的发生发展。

2.2 中性粒细胞弹性酶

中性粒细胞弹性酶 (Neutrophil elastase, NE) 是中性粒细胞初级颗粒中的主要成分, 隶属于丝氨酸蛋白酶家族, 在肿瘤微环境中同样表现出促肿瘤与抗肿瘤的双重效应, 其功能多样性与肿瘤类型、微环境特征及作用通路密切相关。

2.2.1 NE 在肿瘤发生中的促进作用 NE 可通过直接与间接机制驱动肿瘤起始。一方面, 其蛋白水解活性可水解组蛋白, 使肿瘤细胞的基因组 DNA 出现不稳定性, 促进原癌基因激活或抑癌基因失活, 为肝癌、肺癌等肿瘤的发生奠定基础^[12]。另一方面, NE 通过降解细胞外基质、释放促炎因子、加剧氧化应激, 间接诱发 DNA 损伤。动物实验证实, NE 可进入肿瘤细胞内体区室降解胰岛素受体底物-1 (Insulin receptor substrate 1, IRS-1), 而 IRS-1 作为磷脂酰肌醇 3-激酶的关键调节因子, 其降解会增强磷脂酰肌醇 3-激酶与血小板衍生生长因子受体的相互作用, 偏向肿瘤细胞增殖信号传导, 进而增加癌症易感性^[13]。在结肠癌中, NE 可触发肿瘤细胞 Toll 样受体 4 信号通路, 上调线粒体生物发生相关蛋白以促进肿瘤生长; 在乳腺癌中, NE 与 MMP9 可通过重塑细胞外基质, 裂解层粘连蛋白并激活 α -3- β -1 整合素, 唤醒静止肿瘤

细胞并重启动增殖^[14]。

2.2.2 NE在肿瘤进展中的双重调控作用 NE促进肿瘤发展表现为NE可激活核因子- κ B (Nuclear factor kappa B, NF- κ B)、环氧合酶-2、前列腺素E2等促肿瘤信号通路, NF- κ B作为炎症向肿瘤转化的核心转录因子, 可通过调控下游多重蛋白表达参与肿瘤发生发展的全过程。在增殖调控方面, NF- κ B可诱导生长因子, 如白细胞介素-2、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、CD40配体表达, 并上调细胞髓细胞瘤病癌基因与细胞周期蛋白D1, 正向驱动细胞周期进展。在抑制凋亡方面, 其可调控细胞凋亡抑制蛋白家族、细胞型FLICE抑制蛋白、B细胞淋巴瘤-2基因家族等抗凋亡蛋白表达, 抑制程序性细胞死亡, 维持癌前细胞存活并增加恶性转化风险。在侵袭转移方面, NF- κ B可上调白细胞介素-8、血管内皮生长因子、MMP家族等趋化因子与基质降解酶的表达, 促进肿瘤血管生成与远处扩散。上述效应共同介导NF- κ B在肿瘤生长与转移中的关键作用^[15]。其中环氧合酶-2表达上调, 还可产生前列腺素E2, 促进肿瘤细胞增殖与血管生成^[8]; NE可捕获循环肿瘤细胞、降解细胞外基质、释放潜伏转化生长因子- β , 激活肿瘤细胞上皮间质转化程序, 直接参与转移灶形成并增强转移能力^[16]。

临床与实验证据表明, 肺癌患者血清NE水平与疾病状态及进展呈正相关; 在LSL-K-ras肺腺癌模型中, NE敲除小鼠的生存期显著延长, 提示NE主要介导肿瘤生长而非肿瘤发生^[13]。此外, NE活性与胃癌患者免疫细胞浸润及预后密切相关, 亦是乳腺癌、肺癌患者预后不良的重要风险因素^[17]。基于上述作用, NE已成为肿瘤治疗的潜在靶点, 西维来司他钠等NE抑制剂在胃癌、食管癌、乳腺癌模型中可抑制肿瘤生长或增强治疗效果^[18]; 且NE抑制剂与环氧合酶-2抑制剂联用, 可协同抑制炎症驱动的肿瘤进展, 提示靶向NE活性有望成为癌症治疗的有效策略^[8]。

其抑制肿瘤发展表现为在人类细胞中, 中性粒细胞释放催化活性的NE可杀死各种类型的肿瘤细胞, 其杀伤效应对非癌组织极为特异且较弱, 这可能与NE与组蛋白H1亚型的相互作用有关^[19]。进入癌细胞后, NE可以水解并释放CD95死亡结构域, 损伤DNA, 释放反应活性氧, 并诱导细胞凋亡。此外, NE与组蛋白H1同位型的相互作用可能在体外产生CD8⁺T细胞介导的效应, 以防止远处转移。NE可以杀死各种类型的癌细胞, 而其对非癌细胞的毒性极小, 表明其具有广泛抗癌治疗的潜力^[20]。

2.3 MMP9

MMP9是中性粒细胞三级颗粒的主要成分, 其功能与肿瘤微环境及肿瘤发生发展进程密切相关^[3]。细胞外基质是微环境中主要组分, 其产生、

分泌、降解、重排均受严格调控^[21]。但在癌症进展过程中, 细胞外基质的稳态会被不可逆打破, 其中MMP9在癌症转移中发挥着尤为重要的作用, 可通过降解细胞外基质参与多种肿瘤相关生物过程。转移是癌症患者死亡的主要原因之一, MMP9除降解细胞外基质外, 还可通过促进血管生成促进肿瘤转移, 同时免疫细胞的浸润也会间接促进癌症转移进程及不良预后。近年来, 多项研究评估了MMP9作为多种癌症预后生物标志物的潜力, 其表达水平与宫颈癌、卵巢癌、胰腺癌、乳腺癌等恶性肿瘤的不良预后呈正相关^[22]。

此外, MMP9也已成为肿瘤靶向治疗的潜在靶点, 靶向MMP9的抗体药物可通过调控肿瘤细胞外基质及免疫微环境, 有效抑制肿瘤转移, 同时增强机体对免疫治疗的应答。在CTNNB1突变型肝细胞癌中, 抗MMP9治疗可逆转肿瘤免疫抑制性微环境, 进而提高抗程序性死亡受体1治疗的疗效^[23]。在三阴性乳腺癌、结直肠癌等多种肿瘤模型中也得到了一致结论^[24]。抗MMP9抗体治疗可显著缩小肿瘤体积、抑制转移灶形成, 同时上调肿瘤组织中效应T细胞激活相关基因表达, 增强抗程序性死亡配体1治疗的抗肿瘤效果, 其中在MMP9高表达的肿瘤中疗效更为显著^[25]。这些研究数据表明, 针对MMP9的靶向治疗在高表达MMP9的肿瘤亚群中可能最为有效, 总体而言, 这也为识别转移性疾病不同分子谱对应的新治疗靶点、研发联合治疗方案提供了新的机遇。

2.4 其他颗粒内容物

除了MPO、NE和MMP9外, 其他的中性粒细胞脱颗粒成分包括组织蛋白酶G (Cathepsin G, CTSG)、MMP8以及人中性粒细胞肽 (Human neutrophil peptide, HNP) 等多肽类蛋白, 这些物质均可以在肿瘤微环境中被检测到。

其中以CTSG的研究最为广泛、最具代表性。CTSG属于丝氨酸组织蛋白酶, 储存于中性粒细胞初级颗粒内。CTSG不仅可清除侵入体内的病原菌, 其在发挥胞外功能时, 还能降解细胞外基质、宿主血浆蛋白及激素因子^[26]。使其在炎症反应及肿瘤发生发展过程中发挥着重要抑制作用。DNA甲基化与组蛋白去乙酰化是导致CTSG表达下调的关键机制, 而CTSG低表达可作为非小细胞肺癌预后差的标志物, 其表达水平降低与淋巴结转移、肿瘤分期正相关; 同时, CTSG可抑制裸鼠体内非小细胞肺癌细胞的增殖、迁移、侵袭及肿瘤生长, 其表达还与内质网功能、细胞周期及白细胞介素-17信号通路密切相关, 并能抑制非小细胞肺癌细胞中丝裂原活化蛋白激酶家族及上皮-间质转化信号通路的激活^[27]。另有研究表明, CTSG在头颈部鳞状细胞癌中表达显著下调, 可通过抑制Janus激酶2/信号转导与转录激活因子3通路, 发挥抑制肿瘤细胞增殖、迁移及诱导细胞凋亡的作用; 与

之相符的是, CTSG 高表达往往提示患者总生存期更理想且肿瘤分期更早, 如在口腔鳞状细胞癌中, CTSG 可显著抑制癌变进程, 有望成为该肿瘤潜在的生物标志物及治疗靶点^[26]。

MMP8 主要在中性粒细胞内高表达, 以酶原形式储存于三级颗粒中, 除具备降解细胞外基质的功能外, 还参与先天免疫调控、趋化因子调节及组织修复等生理过程^[28]。MMP8 是 MMP 家族中少数具有明确抗肿瘤、抗转移功能的成员, 大量研究证实, 高 MMP8 表达与肿瘤发生风险、转移风险的显著降低密切相关, 且可延长肿瘤患者的整体生存期^[29]。在乳腺癌中, MMP8 可通过调控肿瘤细胞的黏附能力及侵袭潜能, 显著抑制肿瘤转移进程^[30]。在黑色素瘤中, MMP8 可显著抑制体外及体内肿瘤细胞的生长, 但其具体调控机制尚未明确; 在舌癌中, MMP8 可通过切割抗黏连蛋白 FXD5, 增加肿瘤细胞间黏附性并减少细胞迁移^[31]。

MMP8 在部分肿瘤类型中可发挥促癌效应, 尤其在胃癌、肝癌中表现更为明显, 高 MMP8 表达会显著降低患者的康复率, 并缩短患者预期寿命^[32]。体外实验已证实, 在肝癌中, MMP8 可通过上调磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/Ras 相关 C3 肉毒毒素底物 1 通路激活转化生长因子- β , 诱导肿瘤细胞发生上皮-间质转化, 进而促进肿瘤侵袭转移^[33]。然而, MMP8 在癌症进展过程中的调控机制仍不明确, 仍需进一步深入研究。

3 小结与展望

中性粒细胞脱颗粒具有双重效应, 在肿瘤进展过程中既可以促进肿瘤发生, 也可能导致肿瘤消退; 探索其分子机制及其在肿瘤微环境中的功能异质性有利于开发肿瘤新疗法, 同时揭示调控中性粒细胞脱颗粒相关分子作用网络与作用方式, 有助于开拓以中性粒细胞为靶点的肿瘤新疗法, 为肿瘤患者的诊断和治疗带来新策略。

参考文献

- [1] Faget J, Peters S, Quantin X, et al. Neutrophils in the era of immune checkpoint blockade [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(7): e002242.
- [2] Ma Y, Yabluchanskiy A, Lindsey M L. Neutrophil roles in left ventricular remodeling following myocardial infarction [J]. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2013, 6(1): 11.
- [3] Amulic B, Cazalet C, Hayes G L, et al. Neutrophil function: from mechanisms to disease [J]. *Annu Rev Immunol*, 2012, 30: 459-489.
- [4] Cowland J B, Borregaard N. Granulopoiesis and granules of human neutrophils [J]. *Immunol Rev*, 2016, 273(1): 11-28.
- [5] Ballesteros I, Hidalgo A. The neutrophil collective [J]. *Cell*, 2025, 188(25): 7019-7035.
- [6] Rizo-Téllez S A, Sekheri M, Filep J G. Myeloperoxidase: regulation of neutrophil function and target for therapy [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(11): 2302.
- [7] Lin W, Chen H, Chen X, et al. The roles of neutrophil-derived myeloperoxidase (MPO) in diseases: the new progress [J]. *Antioxidants*, 2024, 13(1): 132.
- [8] Coussens L M, Werb Z. Inflammation and cancer [J]. *Nature*, 2002, 420(6917): 860-867.
- [9] Jannesar K, Soraya H. MPO and its role in cancer, cardiovascular and neurological disorders; an update [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2025, 755: 151578.
- [10] Yazdani H O, Roy E, Comerici A J, et al. Neutrophil extracellular traps drive mitochondrial homeostasis in tumors to augment growth [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(21): 5626-5639.
- [11] Karimi E, Yu M W, Maritan S M, et al. Single-cell spatial immune landscapes of primary and metastatic brain tumours [J]. *Nature*, 2023, 614(7948): 555-563.
- [12] Huang H, Zhang H, Onuma A E, et al. Neutrophil elastase and neutrophil extracellular traps in the tumor microenvironment [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1263: 13-23.
- [13] Houghton A M, Rzymkiewicz D M, Ji H, et al. Neutrophil elastase-mediated degradation of IRS-1 accelerates lung tumor growth [J]. *Nat Med*, 2010, 16(2): 219-223.
- [14] Castaño M, Tomás-Pérez S, González-Cantó E, et al. Neutrophil extracellular traps and cancer: trapping our attention with their involvement in ovarian cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5995.
- [15] Piotrowski I, Kulcenty K, Suchorska W. Interplay between inflammation and cancer [J]. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2020, 25(3): 422-427.
- [16] 魏秀珍, 张政杰, 谭覃, 等. 胃癌转移相关因子的研究进展 [J]. *国际老年医学杂志*, 2024, 45(2): 234-237.
- [17] Wei X Z, Zhang Z J, Tan Y, et al. Research progress of metastasis related factors in gastric cancer [J]. *Int J Geriatr*, 2024, 45(2): 234-237.
- [18] Jia W, Luo Q, Wu J, et al. Neutrophil elastase as a potential biomarker related to the prognosis of gastric cancer and immune cell infiltration in the tumor immune microenvironment [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 13447.
- [19] Jia W, Mao Y, Luo Q, et al. Targeting neutrophil elastase is a promising direction for future cancer treatment [J]. *Discov Oncol*, 2024, 15(1): 167.
- [20] Zeng W, Song Y, Wang R, et al. Neutrophil elastase: from mechanisms to therapeutic potential [J]. *J Pharm Anal*, 2023, 13(4): 355-366.
- [21] Albregues J, Shields M A, Ng D, et al. Neutrophil extracellular traps produced during inflammation awaken dormant cancer cells in mice [J]. *Science*, 2018, 361(6409): eaao4227.
- [22] Kai F, Drain A P, Weaver V M. The extracellular matrix modulates the metastatic journey [J]. *Dev Cell*, 2019, 49(3): 332-346.

- [22] Zeng Y, Gao M, Lin D, et al. Prognostic and immunological roles of MMP-9 in pan-cancer [J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 2592962.
- [23] Cai N, Cheng K, Ma Y, et al. Targeting MMP9 in CTNNB1 mutant hepatocellular carcinoma restores CD8⁺ T cell-mediated antitumor immunity and improves anti-PD-1 efficacy [J]. *Gut*, 2024, 73(6): 985-999.
- [24] Shoari A, Ashja Ardalan A, Dimesa A M, et al. Targeting invasion: the role of MMP-2 and MMP-9 inhibition in colorectal cancer therapy [J]. *Biomolecules*, 2024, 15(1): 35.
- [25] Juric V, O'sullivan C, Stefanutti E, et al. MMP-9 inhibition promotes anti-tumor immunity through disruption of biochemical and physical barriers to T-cell trafficking to tumors [J]. *PLoS One*, 2018, 13(11): e0207255.
- [26] Huang G Z, Wu Q Q, Zheng Z N, et al. Bioinformatics analyses indicate that cathepsin G (CTSG) is a potential immune-related biomarker in oral squamous cell carcinoma (OSCC) [J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 1275-1289.
- [27] Dai Q, Yao X, Zhang Y, et al. CTSG is a prognostic marker involved in immune infiltration and inhibits tumor progression through the MAPK signaling pathway in non-small cell lung cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2024, 151(1): 21.
- [28] Lin M, Jackson P, Tester A M, et al. Matrix metalloproteinase-8 facilitates neutrophil migration through the corneal stromal matrix by collagen degradation and production of the chemotactic peptide Pro-Gly-Pro [J]. *Am J Pathol*, 2008, 173(1): 144-153.
- [29] Wu Y, Liu H, Sun Z, et al. The adhesion-GPCR ADGRF5 fuels breast cancer progression by suppressing the MMP8-mediated antitumor effects [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(6): 455.
- [30] Gutiérrez-Fernández A, Fueyo A, Folgueras A R, et al. Matrix metalloproteinase-8 functions as a metastasis suppressor through modulation of tumor cell adhesion and invasion [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(8): 2755-2763.
- [31] Juurikka K, Dufour A, Pehkonen K, et al. MMP8 increases tongue carcinoma cell-cell adhesion and diminishes migration via cleavage of anti-adhesive FXYD5 [J]. *Oncogenesis*, 2021, 10(5): 44.
- [32] Juurikka K, Butler G S, Salo T, et al. The role of MMP8 in cancer: a systematic review [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4506.
- [33] Jiang Y, Li X, Yang Y, et al. LncRNA HOXC-AS1 sponges miR-99a-3p and upregulates MMP8, ultimately promoting gastric cancer [J]. *Cancers*, 2022, 14(14): 3534.

片语健康

苹果和苹果汁

在进化的绝大部分时间（200多万年）里，人吃苹果，不喝苹果汁。喝苹果汁是近代的事，大量喝是近几十年的事。

苹果是全食物（Whole food），含果糖，也含包裹果糖的细胞壁和纤维。摄入肠道后，这种物理结构使苹果的果糖缓慢释放，因此避免了大量果糖在短时间内涌入体内。

苹果汁是高浓缩“果糖液”，其中的细胞壁和纤维多被滤去。饮用后，游离果糖会迅速涌入体内。这意味着，一杯苹果汁的糖分摄入量相当于短时间内摄入多颗苹果的糖分总和。涌入体内的果糖主要经肝脏代谢，可生成大量脂肪^[1]。

包括苹果汁在内的液态果糖（Liquid fructose）出现在20世纪70年代，如今已五花八门。在这一时期，美国人每日果糖摄入量从6g（来自水果）增加到33g（多来自液态果糖），增加了约5倍^[2]。

长期摄入液态果糖易引发异常的饥饿感。其原因是果糖在肝脏细胞中代谢会大量消耗细胞内的三磷酸腺苷（ATP），使其水平急剧下降。这种急剧下降会被细胞感知为能量不足，进而触发饥饿信号。大脑接收到该信号后，会产生强烈的食欲与觅食冲动，使人迫切渴望并主动寻找可快速供能的高糖食物。这样，液态果糖摄入会启动一个恶性循环：起初因饥饿感而饮用，但其中的果糖在代谢过程中会触发更强的饥饿信号。这使饮用者陷入越喝越饿，越饿越喝，越喝越多，越喝越频的窘境，导致肥胖、非酒精性脂肪肝、2型糖尿病等代谢性疾病的流行^[2]。

参考文献

- [1] Peter A. *Outlive: the science and art of longevity* [M]. New York: Penguin Random House LLC, 2023.
- [2] Casey M. *Good energy* [M]. New York: Penguin Random House LLC, 2024.

（作者：于永利）