



DOI:10.14188/j.ajsh.20250617001

中性粒细胞调控肿瘤发生、发展与转移的研究进展

钟波^{1,2*}, 唐震^{1,2}

(1. 武汉大学 中南医院医学研究院/免疫与代谢前沿科学中心, 湖北 武汉 430071;

2. 武汉大学 生命科学学院/复杂生命体代谢与调控全国重点实验室, 湖北 武汉 430071)

摘要: 中性粒细胞是先天免疫系统的重要成员,近年来,其在肿瘤免疫微环境中的作用越来越受关注。研究表明,中性粒细胞在多种实体瘤中广泛浸润,其数量和功能状态与患者预后及免疫治疗响应密切相关。在肿瘤发生和进展过程中,一方面,中性粒细胞可通过诱导炎症反应,促进免疫逃逸、血管生成及构建转移微环境等机制,支持肿瘤的生长与转移;另一方面,部分中性粒细胞亦具备抗肿瘤活性,提示其具有显著的功能异质性。目前,关于中性粒细胞在肿瘤微环境中表型变化的动态调控机制及其发育谱系尚不完全清晰。本综述系统梳理了中性粒细胞在肿瘤发生、发展与转移过程中的关键作用,重点探讨其表型与功能异质性、与其他免疫细胞之间的互作机制,以及在肿瘤免疫治疗中的潜在应用价值。通过总结当前研究进展和未解问题,旨在为深入理解中性粒细胞在肿瘤免疫中的角色提供理论依据,并为其临床干预策略的设计与优化提供新思路。

关键词: 中性粒细胞;肿瘤微环境;功能异质性;免疫逃逸;肿瘤发生与转移

中图分类号: R730

文献标志码: A

文章编号: 2096-3491(2025)04-0317-07

The roles of neutrophils in regulating tumorigenesis, development, and metastasis

Zhong Bo^{1,2*}, Tang Zhen^{1,2}

(1. Frontier Science Center for Immunology and Metabolism, Medical Research Institute/Zhongnan Hospital, Wuhan University, Wuhan 430071, China;

2. College of Life Sciences/State Key Laboratory of Metabolism and Regulation in Complex Organisms, Wuhan University, Wuhan 430071, China)

Abstract: Neutrophils, as pivotal components of the innate immune system, have recently attracted growing attention for their multifaceted roles within the tumor immune microenvironment. Emerging evidence demonstrated that neutrophils are extensively infiltrated in various solid tumors, and their quantity and functional status are strongly associated with patient prognosis and immunotherapy response. During tumorigenesis and progression, on one hand, neutrophils contribute to tumor growth and metastasis via promoting inflammation, immune evasion, angiogenesis, and establishing pre-metastatic niches; on the other hand, certain neutrophil subsets also exhibit antitumor properties, indicating their remarkable functional heterogeneity. Despite these insights, the dynamic regulatory mechanisms governing neutrophil phenotypic plasticity and developmental trajectories within the tumor microenvironment remain incompletely understood. This review provides a comprehensive overview of the roles of neutrophils in tumor initiation, progression and metastasis, with emphases on their phenotypic and functional diversity, interaction with other immune cells, and emerging applications in tumor immunotherapy. By summarizing recent advances and highlighting unresolved challenges, this review aims to

收稿日期: 2025-06-17 修回日期: 2025-06-17 接受日期: 2025-06-17

作者简介: 钟波(1983-),男,教授,研究方向为炎症与肿瘤微环境的免疫调节, E-mail: zhongbo@whu.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金(82425027)

引用格式: 钟波,唐震. 中性粒细胞调控肿瘤发生、发展与转移的研究进展[J]. 生物资源, 2025, 47(4): 317-323.

Zhong Bo, Tang Zhen. The roles of neutrophils in regulating tumorigenesis, development, and metastasis [J]. Biotic Resources, 2025, 47(4): 317-323.

deepen our understanding of neutrophil-mediated tumor immunity and to highlight the development of potential innovative strategies for their therapeutic targeting and clinical intervention.

Key words: neutrophils; tumor microenvironment; functional heterogeneity; immune evasion; tumorigenesis and metastasis

0 引言

中性粒细胞作为人体血液中最丰富的白细胞,近年来被证实在多种实体瘤中大量浸润,在调控肺癌等恶性肿瘤的肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)及肿瘤进展与转移中发挥着重要作用^[1],已成为肿瘤免疫学研究的热点。鉴于中性粒细胞在血液中的高丰度和独特的生物学特性,其不仅是潜力巨大的肿瘤免疫治疗靶点,也具备作为疾病预后和疗效预测生物标志物的巨大应用价值。因此,深入理解中性粒细胞在肿瘤微环境中的动态功能变化及其调控机制,对于推动精准肿瘤免疫治疗策略的创新至关重要。

19世纪末,Paul Ehrlich首次通过染色技术鉴定了中性粒细胞^[2],随后 Elie Metchnikoff发现中性粒细胞在抗细菌感染过程中发挥关键作用,揭示了中性粒细胞是先天免疫系统发挥抗菌功能的前沿细胞。中性粒细胞起源于骨髓造血干细胞,随后分化为起始粒细胞,历经早幼粒细胞、中幼粒细胞、晚幼粒细胞与杆状核粒细胞,最终发育分化为具备多叶核特征的成熟中性粒细胞,在趋化因子的作用下由骨髓进入血液循环,最终浸润到多种组织与器官中发挥功能^[3-4]。

然而,因其寿命短暂、处于终末分化状态及实验操作难度大,早期针对中性粒细胞的发育与功能的研究相对有限。随着高通量组学、单细胞技术和体内成像技术的快速发展,中性粒细胞在免疫与肿瘤等多种生理病理过程中的多样性和复杂性逐渐被揭示。研究显示,中性粒细胞通过促进炎症反应、调节免疫逃逸、诱导肿瘤血管生成以及构建转移微环境等多条途径,显著推动肿瘤的发生和转移进程。同时根据其基因表达谱或表面标记,中性粒细胞常常呈现出不同的亚群,而不同亚群的中性粒细胞在生理病理过程中往往具有截然相反的作用,反映出其功能的异质性和可塑性^[3,5]。

尽管中性粒细胞在肿瘤中的关键作用已初步明确,但其发育谱系、表型调控以及与肿瘤微环境中其他免疫细胞的复杂相互作用尚未被系统阐明,限制了中性粒细胞靶向治疗策略的开发与临床转化。鉴于此,系统总结和深入剖析中性粒细胞在肿瘤发生、发展及转移过程中的作用机制,对于揭示肿瘤免疫

逃逸的本质、优化免疫治疗方案具有重要的科学和临床价值。本文将重点综述近年来关于中性粒细胞调控肿瘤进程的研究进展,探讨其在肿瘤免疫微环境中的功能异质性及其分子机制,评估其作为肿瘤免疫治疗新靶点的潜力,旨在为未来相关研究和临床应用提供理论依据和研究方向。

1 中性粒细胞在肿瘤进展中的功能

1.1 促肿瘤功能

先前研究者将中性粒细胞分为抗肿瘤(N1型)与促肿瘤(N2型)两种状态,分别由IFN- β 与TGF- β 诱导形成^[3,6]。N2型中性粒细胞通过诱导血管生成、分泌基质金属蛋白酶、促进上皮间质转化等机制,重塑肿瘤微环境,增强肿瘤的生长和侵袭能力。例如,MMP-9、CCL2和CCL7等因子在血管新生过程中具有关键作用^[7-8];而特定亚群如肺癌肿瘤微环境中SiglecF⁺中性粒细胞则表现出更强的促血管生成和促肿瘤效应^[9]。

中性粒细胞还参与构建转移前微环境,尤其是通过释放中性粒细胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)促进IL-10⁺固有样B细胞活化,继而诱导调节性T细胞扩增,加速远处器官的免疫抑制性重编程^[10]。在体外共培养模型中,中性粒细胞可诱导肿瘤细胞形态发生变化并增强其迁移能力,同时通过分泌IL-17A、S100A8等因子促进上皮间质转化^[11-12]。基于非小细胞肺癌患者肿瘤组织的单细胞测序结果进一步揭示,中性粒细胞在肿瘤组织中具有显著的异质性,其中被定义为促肿瘤特性的中性粒细胞亚群的富集常与肺癌患者的不良预后密切相关,并受到肿瘤微环境中病理性激活信号的调控^[13-14]。

中性粒细胞的代谢重编程也参与调控其促肿瘤表型。在肺腺癌中,中性粒细胞中葡萄糖转运蛋白GLUT1的高表达增强其糖酵解活性,维持其促肿瘤表型和存活能力。而缺失GLUT1则显著削弱了其促肿瘤功能,并降低肿瘤对放疗的耐受性,表明中性粒细胞表面的GLUT1可作为肿瘤治疗的潜在靶点^[15]。此外,在三阴性乳腺癌中,肿瘤细胞通过分泌富含花生四烯酸的外泌体重塑中性粒细胞的功能表型,使其表现为免疫抑制表型,从而诱导免疫治疗和

化疗耐药。而抑制花生四烯酸代谢或脂滴形成可部分恢复中性粒细胞免疫激活状态^[16]。这一结果提示,针对中性粒细胞脂代谢的靶向干预策略具有一定的治疗前景。

中性粒细胞在调控肿瘤免疫逃逸中发挥着关键作用。基于肝癌患者组织的单细胞分析显示,中性粒细胞主要富集于具有免疫抑制特征的亚群。其中, CCL4⁺中性粒细胞可招募免疫抑制性巨噬细胞,而 PD-L1⁺中性粒细胞则通过直接抑制 T 细胞活性削弱抗肿瘤免疫反应^[14]。此外,中性粒细胞在不同肿瘤微环境条件下呈现出高度动态的功能状态。在胰腺癌的缺氧和高糖酵解特征显著的肿瘤环境中,中性粒细胞可转化为 dcTRAIL-R1⁺型功能状态,伴随 VEGF α 表达的显著上调,进而增强血管生成能力,并与患者不良预后密切相关^[17]。另一项研究指出,与正常组织中中性粒细胞相比,肿瘤微环境中中性粒细胞表面 CD300ld 显著上调,其通过 STAT3-S100A8/A9 轴介导中性粒细胞在肿瘤微环境中的募集,增强其免疫抑制效应;而阻断该分子可显著提高免疫检查点抑制剂(如抗 PD-1)的治疗效果^[18]。

值得注意的是,特定组织来源的基质细胞也可重塑中性粒细胞的免疫功能。研究发现,肺部基质细胞通过分泌前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 赋予中性粒细胞免疫抑制能力,进而促进乳腺癌向肺部的远端转移;而阻断该信号通路可恢复 T 细胞效应功能,从而抑制肿瘤转移^[19]。在脑转移模型中,增强子组蛋白甲基转移酶 EZH2 的 pY696 位点磷酸化可诱导 G-CSF 表达上调,驱动免疫抑制性中性粒细胞的积聚;靶向干预该信号轴则可改善脑转移相关治疗效果^[20]。

上述研究表明,中性粒细胞通过促进血管生成,诱导上皮间质转化,释放 NETs 重编程免疫微环境,代谢重塑及表达免疫抑制分子等多种策略,协同增强肿瘤的生长、转移与免疫逃逸能力,展现出高度的功能异质性和动态适应性(见图 1)。

1.2 抗肿瘤功能

尽管肿瘤微环境中的中性粒细胞通常被视为促肿瘤细胞群,但其抗肿瘤功能近年来也受到广泛关注。早期研究提出的 N1 型中性粒细胞通过直接细胞毒性和激活肿瘤特异性 T 细胞介导抗肿瘤效应^[6]。在早期非小细胞肺癌(non-small cell lung carcinoma, NSCLC)肿瘤组织中,具有抗肿瘤活性的中性粒细胞呈现高度分叶的核结构,并表达抗原呈递相关分子(如 HLA、CD15、CD86),表现出促进 T 细胞激活的潜力^[21]。此外,中性粒细胞还可产生活性

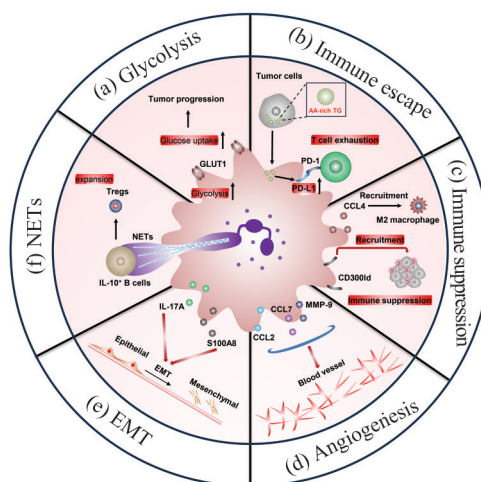


图 1 中性粒细胞促进肿瘤进展的功能与机制

Figure 1 Functions and mechanisms of neutrophils in promoting tumor progression

注:(a)肿瘤浸润性中性粒细胞通过上调葡萄糖转运蛋白 GLUT1,增强葡萄糖摄取和糖酵解活性,促进肿瘤进展;(b)肿瘤细胞分泌富含花生四烯酸的外泌体,诱导中性粒细胞上调免疫抑制分子 PD-L1,促进 T 细胞耗竭,助力免疫逃逸;(c)肿瘤相关中性粒细胞分泌高水平趋化因子 CCL4,募集抑制性巨噬细胞(M2型),促进免疫抑制性微环境形成,同时表达 CD300ld,增强自身对肿瘤微环境的浸润能力,强化免疫抑制效应;(d)中性粒细胞分泌 CCL2、CCL7 及 MMP-9 促进血管生成;(e)中性粒细胞分泌 IL-17A 和 S100A8,促进上皮-间质转化;(f)通过形成中性粒细胞外陷阱(NETs),中性粒细胞可激活 IL-10⁺固有样 B 细胞,进而促进调节性 T 细胞扩增,发挥促肿瘤作用。

Note: (a) Tumor-infiltrating neutrophils promote tumor progression by upregulating GLUT1 to enhance glucose uptake and glycolytic activity. (b) Arachidonic acid-enriched tumor-derived exosomes upregulate PD-L1 expression in neutrophils, promoting T cell exhaustion and facilitating immune evasion. (c) Tumor-associated neutrophils secrete high levels of the chemokine CCL4, recruiting M2-like immunosuppressive macrophages. The expression of CD300ld by neutrophils facilitates their infiltration into tumor tissue and strengthens immunosuppressive activity within the tumor microenvironment. (d) Neutrophils promote angiogenesis by releasing CCL2, CCL7 and MMP9. (e) Neutrophils facilitate epithelial-mesenchymal transition (EMT) via secretion of IL-17A and S100A8. (f) Neutrophils form neutrophil extracellular traps (NETs) to activate IL-10⁺ innate-like B cells, which promotes Treg expansion and support tumor progression by shaping an immunosuppressive microenvironment.

氧(reactive oxygen species, ROS)、过氧化氢(H₂O₂)及弹性蛋白酶,对肿瘤细胞产生直接毒性作用^[22-25]。同时,N1型中性粒细胞还能通过分泌趋化因子招募效应性 T 细胞,增强肿瘤微环境中的免疫清除反应。

近期研究进一步识别出一类表达干扰素刺激基

因(interferon-stimulated genes, ISGs)特征的中性粒细胞亚群,其在免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)治疗中与治疗响应密切相关,提示其可能作为新型免疫治疗敏感性标志物^[26-27]。例如,在抗PD-1治疗中, Ly6E⁺干扰素型中性粒细胞可促进细胞毒性T细胞激活,参与清除抗原逃逸的肿瘤变异克隆^[27-28]。在脑胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)中,颅骨髓来源的中性粒细胞可分化为兼具树突状细胞特征的“混合型”中性粒细胞,其具备抗原呈递能力,并能激活T细胞介导的免疫应答^[29]。在肺癌微环境中存在一群高表达CD74的中性粒细胞亚群,它们通过向T细胞交叉呈递抗原激活T细胞,发挥抗肿瘤功能,且这群细胞的分化受到IL-8的调控^[30-31]。另一项研究表明,在多种实体瘤中均可观察到富集的高表达CD74的中性粒细胞亚群,其产生受到亮氨酸代谢的显著调控。基于亮氨酸的膳食干预可有效促进该亚群中性粒细胞的扩增与激活,从而增强抗肿瘤免疫应答^[32]。这一结果显示,中性粒细胞在特定环境中亦具备保守的抗肿瘤能力。

需要指出的是,中性粒细胞的N1/N2型分类多基于体外实验条件,现实肿瘤微环境中性粒细胞的功能具有高度可塑性,其促瘤与抗瘤作用可在不同刺激下相互转化^[3,33]。目前可准确区分中性粒细胞不同功能状态的稳定分子标志物十分有限,限制了对其作用机制的深入阐释。因此,深入解析中性粒细胞的功能异质性及其微环境调控机制,对于制定精准的中性粒细胞靶向治疗策略具有重要理论与临床意义。

针对中性粒细胞的抗肿瘤潜力,已有多种策略获得验证。例如,通过联合应用肿瘤坏死因子、CD40激动剂及肿瘤特异性抗体,可有效激活中性粒细胞,使其迅速浸润肿瘤组织并通过ROS介导杀伤作用^[34]。此外,为突破中性粒细胞寿命短、难以基因改造的技术瓶颈,研究者已基于人多能干细胞成功构建具靶向识别能力的嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)中性粒细胞,赋予其精准杀伤肿瘤细胞的功能,为髓系细胞免疫治疗开辟了全新途径^[35]。

上述研究表明,中性粒细胞可通过直接杀伤肿瘤细胞、呈递抗原激活T细胞以及重塑免疫微环境等机制发挥抗肿瘤作用,显著拓展了其在肿瘤免疫治疗中的应用潜力(见图2)。因此,深入解析具备抗肿瘤功能的中性粒细胞亚群特征及其调控机制,将为设计靶向激活中性粒细胞抗肿瘤效应的新型免疫策略提供坚实的理论依据与实践路径。

总之,中性粒细胞在肿瘤发生、发展、转移等过程中表现出高度异质性与可塑性。尽管中性粒细胞在多种实体瘤中展现出促肿瘤功能,但在特定微环境刺激下,其亦具备显著的抗肿瘤潜能或转化为具备抗肿瘤活性的中性粒细胞。这些发现不仅揭示了中性粒细胞在免疫治疗响应中的潜在价值,也为其作为治疗靶点奠定了理论基础。然而,中性粒细胞功能的动态可塑性以及缺乏明确、稳定的分子标志物,仍是限制其机制研究与临床转化的主要瓶颈。未来,有必要结合单细胞组学、空间转录组学及多组学整合分析等先进技术,系统解析中性粒细胞的分化轨迹、功能状态及其受肿瘤微环境调控的机制,以

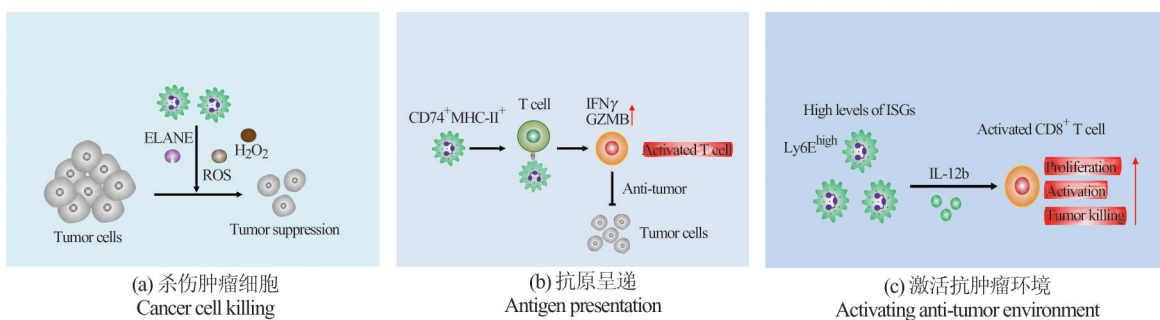


图2 中性粒细胞抑制肿瘤进展的功能与机制

Figure 2 Functions and mechanisms of neutrophils in tumor suppression

注:(a)肿瘤浸润性中性粒细胞通过释放弹性蛋白酶(ELANE)、活性氧(ROS)及过氧化氢(H₂O₂),直接介导肿瘤细胞的杀伤;(b)高表达CD74的中性粒细胞亚群能够交叉呈递抗原,激活T细胞,从而促进抗肿瘤免疫反应;(c)肿瘤微环境中具备高表达干扰素刺激基因特征的Ly6E^{high}中性粒细胞通过分泌IL-12b促进CD8⁺T细胞的增殖、活化与肿瘤杀伤能力,发挥抗肿瘤功能。
Note: (a) Tumor-infiltrating neutrophils directly kill tumor cells by releasing ELANE, reactive oxygen species (ROS), and hydrogen peroxide (H₂O₂). (b) CD74^{high} neutrophil subsets promote antitumor immunity by cross-presenting tumor antigens to activate T cells. (c) Ly6E^{high} neutrophils with high expression of interferon-stimulated genes in the tumor microenvironment promote CD8⁺ T cell proliferation, activation, and tumor-killing activity through IL-12b secretion, contributing to antitumor immunity.

推动中性粒细胞靶向治疗策略的精准化与临床应用。

2 中性粒细胞在肿瘤进展中的预测与治疗潜力

2.1 中性粒细胞的预测潜力

作为外周血中占比最高的免疫细胞群,中性粒细胞在调节肿瘤免疫环境方面展现出关键功能,日益受到研究重视。在多个实体瘤中,其潜在的诊断和预后评估价值已逐渐被揭示。外周血中的中性粒细胞与淋巴细胞的比例(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)被视为反映宿主免疫状态的重要指标,广泛应用于胃癌、胰腺癌、结直肠癌、肺癌等肿瘤患者的预后评估。临床研究显示,NLR水平的升高通常提示肿瘤进展风险增加,预后较差^[36]。

然而,最新研究对这一传统观点提出了新的认识。在基于CD40抗体进行免疫治疗成功的小鼠模型中,研究者观察到外周血及肿瘤组织中中性粒细胞显著增多,并伴有干扰素响应基因的强烈激活,暗示其可能以功能重塑状态参与抗肿瘤免疫反应^[26]。通过分析临床患者的检测数据,研究者进一步发现,小细胞肺癌患者在接受免疫治疗后,尽管治疗前NLR升高与不良预后相关,但部分患者在治疗过程中NLR水平的升高反而与更佳的治疗响应和生存获益相关^[26]。这一现象提示,中性粒细胞在免疫治疗背景下的生物学行为可能发生转变,其免疫调节作用受功能状态而非单纯数量主导。

因此,利用单一的中性粒细胞数量的变化评估患者的免疫状态可能存在局限,未来需更深入地结合其活化特征、转录谱变化及表型异质性,综合判断其在肿瘤免疫中的作用,从而为个体化治疗提供更为精准的生物学依据。

2.2 基于中性粒细胞的疗法

动物模型研究已充分表明,清除中性粒细胞可有效延缓肿瘤生长及抑制肿瘤转移进程,为其作为干预靶点提供了实验依据^[37]。当前,靶向中性粒细胞的治疗手段主要围绕两大方向展开:(1)抑制中性粒细胞迁移至肿瘤微环境;(2)诱导中性粒细胞向抗肿瘤状态转变,以发挥正向免疫调控作用。

在中性粒细胞的趋化过程中,CXCR2受体起到核心调控作用^[33]。围绕该靶点开发的一系列小分子拮抗剂(如AZD5069、AZ13381758、SX-682和MK-7123)已进入临床研究阶段,部分方案尝试将其与免疫检查点抑制剂联合应用,以增强抗肿瘤效能^[38-40]。例如,NCT03177187临床试验表明,CXCR2抑制剂与雄激素剥夺疗法联用能提升去势抵抗性前列腺癌

(castrate-resistant prostate cancer, CRPC)患者的治疗效果^[41];但在其他研究中,如MK-7123与PD-1抗体联合治疗某些实体瘤时,未能获得较好的疗效^[42]。此外,动物实验进一步证实,抑制CXCR2能有效减少结直肠癌的肝转移,并与化疗联用产生协同增效效果^[43-44]。

此外,中性粒细胞的功能极化受到TGF- β 信号轴的深度调控,该通路可诱导其向促肿瘤的N2型亚群分化,从而促进肿瘤进展。而阻断TGF- β 受体(如应用小分子抑制剂LY2157299)则可有效干预这一过程,抑制N2型中性粒细胞的形成,进而延缓肿瘤发展^[6]。另一方面,有研究发现, β -葡聚糖处理可显著激活中性粒细胞中的干扰素通路,并通过ROS依赖性机制介导对肿瘤细胞的杀伤,提示中性粒细胞具备一定的可诱导内源性抗肿瘤潜能^[45]。

尽管现有治疗策略在前期研究中取得了一定突破,但仍面临多项挑战。首先,当前多数药物以整体中性粒细胞群体为作用对象,缺乏针对其亚群间功能差异的精准识别与干预能力,限制了个体化治疗的实现。其次,中性粒细胞在TME中具有高度可塑性,既可支持肿瘤生长,又可能参与免疫防御。因此,非选择性清除可能带来双刃剑效应。此外,其在免疫治疗中的动态响应机制及与其他免疫细胞间的交互仍不明晰,阻碍了靶向策略的进一步优化。

因此,未来研究应着重挖掘中性粒细胞亚群的特异性标志物与功能状态,结合肿瘤类型及微环境特征,发展更加精准且具靶向性的干预手段,以提升其在免疫治疗体系中的应用价值,并推动其从实验阶段向临床实践的有效转化。

3 总结与展望

中性粒细胞作为肿瘤免疫微环境中的重要组成,在肿瘤的发生、发展及远处转移中展现出复杂的双向调节能力。一方面,它们可通过驱动炎症、促进新生血管形成、营造适宜转移的生态位等方式助推肿瘤进展;另一方面,在某些条件下,中性粒细胞也可介导杀伤活性和免疫激活,从而发挥抗肿瘤效应。随着单细胞转录组、空间组学等前沿技术的广泛应用,中性粒细胞在肿瘤中的表型多样性与功能塑性逐渐显现,极大拓展了对其免疫调节作用的认知边界。

尽管中性粒细胞日益成为潜力靶点,但其临床转化仍面临显著障碍。首先,缺乏统一的分子标志体系使得不同功能状态的中性粒细胞难以精确区分,限制了研究进展与靶向干预的实施。其次,其功能受微环境深度影响,在不同肿瘤类型和进程阶段呈现显著异质性,增加了精准干预的难度。此外,当

前治疗策略多以阻断中性粒细胞招募或整体清除为主,尚未系统开发可诱导其转化为抗肿瘤表型的干预途径。

未来研究亟需从以下几个方向深入推进:(1)明确中性粒细胞在不同发育阶段和空间维度中的变化轨迹,构建完整的细胞图谱以理解其功能异质性的关键调控因素;(2)利用高通量组学技术筛选关键功能亚群,建立特异性分子标志体系以支持亚群识别和临床分型;(3)挖掘具备功能重编程潜力的调控因子,通过药物、小分子或基因工程手段精准改造中性粒细胞,并与现有免疫疗法如ICIs或CAR-T等策略形成协同增效。

综上所述,中性粒细胞因其促进肿瘤与抑制肿瘤的双重功能、高度异质性与可塑性,正日益成为连接天然免疫与适应性免疫、介导肿瘤免疫干预的重要枢纽。深入探索其调控网络与亚群特征,将有助于揭示肿瘤免疫逃逸的分子机制,为构建个体化、动态化的肿瘤免疫治疗新体系提供理论基础。此外,中性粒细胞在代谢重塑与发育分化路径等方面的动态适应性,进一步决定其在肿瘤中的多重功能。未来,结合代谢重塑与微环境调节等多重干预策略,有望实现对中性粒细胞功能状态的精准调控,从而推动基于中性粒细胞的靶向治疗策略的系统化与临床化,提升肿瘤免疫治疗的整体疗效。

参考文献

- [1] Long W, Chen J J, Gao C, et al. Brief review on the roles of neutrophils in cancer development [J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2021, 109(2): 407-413.
- [2] Kay A B. Paul Ehrlich and the early history of granulocytes [J]. *Microbiology Spectrum*, 2016, 4(4), doi: 10.1128/microbiolspec.MCHD-0032-2016.
- [3] Coffelt S B, Wellenstein M D, de Visser K E. Neutrophils in cancer: neutral no more [J]. *Nature Reviews Cancer*, 2016, 16(7): 431-446.
- [4] Mollinedo F. Neutrophil degranulation, plasticity, and cancer metastasis[J]. *Trends in Immunology*, 2019, 40(3): 228-242.
- [5] 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]. *Gut*, 2023, 72(5): 958-971.
- [6] Fridlender Z G, Sun J, Kim S, et al. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF-beta: "N1" versus "N2" TAN [J]. *Cancer Cell*, 2009, 16(3): 183-194.
- [7] Swierczak A, Mouchemore K A, Hamilton J A, et al. Neutrophils: important contributors to tumor progression and metastasis [J]. *Cancer and Metastasis Reviews*, 2015, 34(4): 735-751.
- [8] Coussens L M, Tinkle C L, Hanahan D, et al. MMP-9 supplied by bone marrow-derived cells contributes to skin carcinogenesis [J]. *Cell*, 2000, 103(3): 481-490.
- [9] Engblom C, Pfirschke C, Zilionis R, et al. Osteoblasts remotely supply lung tumors with cancer-promoting SiglecF^{high} neutrophils [J]. *Science*, 2017, 358(6367): eaal5081.
- [10] Lee W, Ko S Y, Akasaka H, et al. Neutrophil extracellular traps promote pre-metastatic niche formation in the omentum by expanding innate-like B cells that express IL-10 [J]. *Cancer Cell*, 2025, 43(1): 69-85.
- [11] Liang W, Ferrara N. The complex role of neutrophils in tumor angiogenesis and metastasis [J]. *Cancer Immunology Research*, 2016, 4(2): 83-91.
- [12] Mayer C, Darb-Esfahani S, Meyer A S, et al. Neutrophil granulocytes in ovarian cancer-induction of epithelial-to-mesenchymal-transition and tumor cell migration [J]. *Journal of Cancer*, 2016, 7(5): 546-554.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Ancy P B, Contat C, Boivin G, et al. GLUT1 expression in tumor-associated neutrophils promotes lung cancer growth and resistance to radiotherapy [J]. *Cancer Research*, 2021, 81(9): 2345-2357.
- [16] Yu L Q, Liebenberg K, Shen Y C, et al. Tumor-derived arachidonic acid reprograms neutrophils to promote immune suppression and therapy resistance in triple-negative breast cancer [J]. *Immunity*, 2025, 58(4): 909-925.
- [17] Ng M S F, Kwok I, Tan L, et al. Deterministic reprogramming of neutrophils within tumors [J]. *Science*, 2024, 383(6679): eadf6493.
- [18] Wang C X, Zheng X C, Zhang J L, et al. CD300ld on neutrophils is required for tumour-driven immune suppression [J]. *Nature*, 2023, 621(7980): 830-839.
- [19] Gong Z, Li Q, Shi J Y, et al. Immunosuppressive reprogramming of neutrophils by lung mesenchymal cells promotes breast cancer metastasis [J]. *Science Immunology*, 2023, 8(80): eadd5204.
- [20] Zhang L, Yao J, Wei Y K, et al. Blocking immunosup-

- pressive neutrophils deters pY696-EZH2-driven brain metastases [J]. *Science Translational Medicine*, 2020, 12(545): eaaz5387.
- [21] Singhal S, Bhojnarwala 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]. *Cancer Cell*, 2016, 30(1): 120-135.
- [22] Patel S, Fu S Y, Mastio J, et al. Unique pattern of neutrophil migration and function during tumor progression [J]. *Nature Immunology*, 2018, 19(11): 1236-1247.
- [23] Granot Z, Henke E, Comen E A, et al. Tumor entrained neutrophils inhibit seeding in the premetastatic lung [J]. *Cancer Cell*, 2011, 20(3): 300-314.
- [24] Oberg H H, Wesch D, Kalyan S, et al. Regulatory interactions between neutrophils, tumor cells and T cells [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1690.
- [25] Cui C, Chakraborty K, Tang X A, et al. Neutrophil elastase selectively kills cancer cells and attenuates tumorigenesis [J]. *Cell*, 2021, 184(12): 3163-3177.
- [26] Gungabeesoon J, Gort-Freitas N A, Kiss M, et al. A neutrophil response linked to tumor control in immunotherapy [J]. *Cell*, 2023, 186(7): 1448-1464.
- [27] Benguigui M, Cooper T J, Kalkar P, et al. Interferon-stimulated neutrophils as a predictor of immunotherapy response [J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(2): 253-265.
- [28] Hirschhorn D, Budhu S, Kraehenbuehl L, et al. T cell immunotherapies engage neutrophils to eliminate tumor antigen escape variants [J]. *Cell*, 2023, 186(7): 1432-1447.
- [29] Lad M, Beniwal A S, Jain S, et al. Glioblastoma induces the recruitment and differentiation of dendritic-like "hybrid" neutrophils from skull bone marrow [J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(9): 1549-1569.
- [30] Tavukcuoglu E, Esendagli G. IL-8 contributes to functional diversity of tumor-infiltrating neutrophils: a new target for cancer immunotherapy [J]. *Developmental Cell*, 2025, 60(3): 339-341.
- [31] Tang Z, Hu J, Li X C, et al. A subset of neutrophils activates anti-tumor immunity and inhibits non-small-cell lung cancer progression [J]. *Developmental Cell*, 2025, 60(3): 379-395.
- [32] Wu Y C, Ma J Q, Yang X P, et al. Neutrophil profiling illuminates anti-tumor antigen-presenting potency [J]. *Cell*, 2024, 187(6): 1422-1439.
- [33] Wu L Y, Saxena S, Awaji M, et al. Tumor-associated neutrophils in cancer: going pro [J]. *Cancers*, 2019, 11(4): 564.
- [34] Linde I L, Prestwood T R, Qiu J T, et al. Neutrophil-activating therapy for the treatment of cancer [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(2): 356-372.
- [35] Chang Y, Syahirah R, Wang X P, et al. Engineering chimeric antigen receptor neutrophils from human pluripotent stem cells for targeted cancer immunotherapy [J]. *Cell Reports*, 2022, 40(3): 111128.
- [36] Lorente D, Mateo J, Templeton A J, et al. Baseline neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) is associated with survival and response to treatment with second-line chemotherapy for advanced prostate cancer independent of baseline steroid use [J]. *Annals of Oncology*, 2015, 26(4): 750-755.
- [37] Granot Z, Jablonska J. Distinct functions of neutrophil in cancer and its regulation [J]. *Mediators of Inflammation*, 2015(1): 701067.
- [38] Nicholls D J, Wiley K, Dainty I, et al. Pharmacological characterization of AZD5069, a slowly reversible CXCR2 antagonist [J]. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2015, 353(2): 340-350.
- [39] 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.
- [40] Greene S, Robbins Y, Mydlarz W K, et al. Inhibition of MDSC trafficking with SX-682, a CXCR1/2 inhibitor, enhances NK-cell immunotherapy in head and neck cancer models [J]. *Clinical Cancer Research*, 2020, 26: 1420-1431.
- [41] Guo C, Sharp A, Gurel B, et al. Targeting myeloid chemotaxis to reverse prostate cancer therapy resistance [J]. *Nature*, 2023, 623(7989): 1053-1061.
- [42] Armstrong A J, Geva R, Chung H C, et al. CXCR2 antagonist navarixin in combination with pembrolizumab in select advanced solid tumors: a phase 2 randomized trial [J]. *Investigational New Drugs*, 2024, 42: 145-159.
- [43] 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 Letters*, 2011, 300(2): 180-188.
- [44] Ning Y, Labonte M J, Zhang W, et al. The CXCR2 antagonist, SCH-527123, shows antitumor activity and sensitizes cells to oxaliplatin in preclinical colon cancer models [J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2012, 11(6): 1353-1364.
- [45] Kalafati L, Kourtzelis I, Schulte-Schrepping J, et al. Innate immune training of granulopoiesis promotes anti-tumor activity [J]. *Cell*, 2020, 183: 771-785.