

中性粒细胞在肿瘤微环境中的作用及研究进展

史金鹏^{1,2}, 吴凤英¹

(1. 同济大学附属上海市肺科医院 肿瘤科, 上海 200433; 2. 同济大学医学院, 上海 200092)

摘要: 中性粒细胞是固有免疫应答中重要的效应细胞之一, 是机体抵抗病原体入侵的第一道防线。随着研究的不断进展, 人们意识到中性粒细胞不仅参与了炎症反应和组织损伤修复, 浸润肿瘤组织的中性粒细胞还可以根据不同的肿瘤免疫微环境 (tumor microenvironment, TME) 特征发挥抗肿瘤或促肿瘤的作用。不同功能的中性粒细胞可能具有不同的表型, 且具有一定的可塑性。该文将从中性粒细胞的生物学特征谈起, 对 TME 中不同功能的中性粒细胞的表型、免疫抑制性中性粒细胞发挥功能的可能机制以及中性粒细胞在肿瘤研究中的临床应用加以综述。

关键词: 中性粒细胞; 多形核髓源性抑制细胞; 肿瘤免疫微环境; 肿瘤

中图分类号: R730.3

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2024)01-0072-05

肿瘤免疫微环境 (tumor microenvironment, TME) 由肿瘤细胞、免疫细胞、间质细胞以及细胞外成分组成, 与肿瘤的发生、发展息息相关^[1]。由于中性粒细胞的寿命较短, 给科学研究带来了一定难度, 因此, 早期的研究没有充分认识到中性粒细胞在 TME 中的重要作用。近来, 随着研究的不断进展, 人们发现了 TME 中的中性粒细胞存在不同亚型, 即异质性, 并具有一定的可塑性。作为 TME 中数量庞大的一类免疫细胞, 中性粒细胞可参与肿瘤生长、浸润、转移等多个过程, 未来有可能成为肿瘤治疗的新靶点以及考量肿瘤患者生存预后的指标^[2]。

1 中性粒细胞的生物学特征

中性粒细胞来源于粒细胞-单核细胞祖细胞 (granulocyte-monocyte progenitor, GMP)。目前的共识主张将中性粒细胞的发育过程分为 2 个阶段: (1) GMP 进一步分化为原粒细胞、早幼粒细胞和中幼粒细胞的增殖期; (2) 中幼粒细胞进一步分化为晚幼粒细胞、带状核细胞以及最终成熟的中性粒细胞的非增殖期^[3]。

中性粒细胞在 Wright 染色制成的血涂片中,

胞质呈无色或极浅的淡红色, 含较多细小而均匀的淡粉红色嗜中性颗粒, 大小为 0.2~0.4 μm 。胞核呈杆状或分叶状, 故又称多形核白细胞, 分叶核通常为 2~5 叶, 叶与叶之间经细丝相连。

中性粒细胞是人体中最丰富的循环白细胞, 正常情况下其占血液白细胞总数的 50%~70%。据估计, 小鼠和人类每天分别可产生 10^7 和 10^{11} 个中性粒细胞, 从骨髓中最后一次细胞分裂到释放入循环血液的转运时间分别为 3 和 6~7 d^[4-5]。既往人们普遍认为循环中性粒细胞的半衰期短于 1 d, 但近期有研究者报道了人类中性粒细胞的寿命可达 5 d 甚至更长, 尤其是在 TME 中^[6]。

中性粒细胞具有渗出性、趋化性和吞噬作用, 这些特征是中性粒细胞执行机体防御功能的生理基础。因此, 中性粒细胞是机体固有免疫的主要组成部分。当病原体入侵时, 中性粒细胞由活化的 T 细胞所分泌的 IL-8、IFN- γ 等细胞因子趋化至炎症部位, 6 h 左右局部中性粒细胞的数目达到高峰, 可增加 10 倍以上。中性粒细胞作为攻击病原体入侵的“精锐先锋”, 通过吞噬作用、脱颗粒、产生中性粒细胞胞外诱捕网 (neutrophil extracellular trap, NET) 等方式来“歼灭来犯”^[7]。

除了固有免疫, 中性粒细胞也参与适应性免疫的应答过程, 可直接向 T 细胞提呈抗原, 也可通过介导 DC 的活化而间接调节 T 细胞免疫。此外, 中性粒细胞还可以负向调控适应性免疫应答。因此, 中性粒细胞在 TME 中存在功能的异质性。在 TME 中, 中性粒细胞可分化为不同表型, 由于命

收稿日期: 2022-08-24

基金项目: 促进市级医院临床技能与临床创新能力三年行动计划 (SHDC2020CR4001); 上海市重大疾病多学科合作诊疗能力建设项 (肺部非感染性疾病多学科协作诊疗体系的建立与推广应用)

作者简介: 史金鹏 (1993-), 男, 博士生, 主要从事肿瘤相关中性粒细胞及肿瘤免疫微环境相关研究

通信作者: 吴凤英 (E-mail: fywu@163.com)

名系统的不统一,目前的分类方法包括: N1/N2 型肿瘤相关中性粒细胞(tumor-associated neutrophil, TAN), 低/高密度中性粒细胞(low/high density neutrophil, LDN/HDN)以及多形核髓源性抑制细胞(polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cell, PMN-MDSC)。不同表型的中性粒细胞具有不同的功能,且具有一定的可塑性^[8-9]。本文将在以下部分对此详细综述。

2 TME 中不同表型的中性粒细胞

目前,学术界对中性粒细胞的分类和命名仍未达成共识。在科学研究中,通过细胞蛋白标志物区分不同的细胞类型是较为客观可行的方法,但遗憾的是中性粒细胞不同亚群几乎表达相同的细胞标志物^[9]。人类中性粒细胞表面标志物有 CD11b、CD66b、CD15 等,其中 CD11b 和 CD66b 被认为是中性粒细胞激活的标志,而 CD10、CD101 可作为其成熟的标志^[10]。所有已确定的小鼠中性粒细胞亚群均表达 CD11b 和淋巴细胞抗原 6 复合物 G 位点(lymphocyte antigen 6 complex locus G, Ly6G),可通过细胞密度、胞核形态、免疫抑制功能等特征对不同亚群加以区分^[8];此外,还可通过 CXC 趋化因子受体 2(C-X-C motif chemokine receptor 2, CXCR2)和 CD101 的表达情况来判定小鼠中性粒细胞的成熟情况^[10]。下面将对 TME 中不同亚群的中性粒细胞进行详述。

2.1 N1/N2 型 TAN 一般将浸润在肿瘤组织中的中性粒细胞称作 TAN。2009 年, Fridlender 等^[9]首次提出了 N1 型(抗肿瘤型)TAN 和 N2 型(促肿瘤型)TAN 的概念。N1 型 TAN 具有抑制肿瘤细胞发生、发展和转移的能力,而 N2 型 TAN 具有促肿瘤特性和促血管生成的能力。Fridlender 等^[9]在小鼠模型中发现,肿瘤细胞过表达一种被称作 TGF- β 的细胞因子,在 TGF- β 的作用下中性粒细胞可向 N2 型转化,减少 N2 型 TAN 的数量会使肿瘤增长速度略放缓。当使用 TGF- β 的抑制剂 SM16 来处理小鼠模型时, N1 型 TAN 的数量会增加;相应地,减少 N1 型 TAN 的数量会导致肿瘤生长加快。除阻断 TGF- β 外,有研究报道 I 型 IFN 也可以诱导中性粒细胞向 N1 型转化^[9,11]。因此,从 N1 到 N2 的表型转换表明 TGF- β 和 I 型 IFN 之间存在拮抗性信号通路,同时也揭示了中性粒细胞在 TME 中的可塑性。人类 TAN 的细胞标志物为

CD11b⁺ CD66b⁺ CD15⁺, 小鼠 TAN 则可用 CD11b⁺ Ly6G⁺ F4/80^{low} 来标记^[12], 目前尚缺乏区分 N1/N2 型 TAN 的可靠标志物。

2.2 LDN/HDN 一般将外周血经密度梯度离心后得到的 2 群中性粒细胞按密度的差异分别称作 LDN 或 HDN。大部分中性粒细胞经密度梯度离心后处于高密度层(人类 1.080~1.085 g/mm³, 小鼠约 1.092 g/mm³), 而单核细胞分布在相对低密度层(人类 1.050~1.066 g/mm³, 小鼠 1.076~1.090 g/mm³)^[13]。Sagiv 等^[14]通过动物模型发现, 荷瘤小鼠体内优先增殖的是 LDN, 通过形态学观察与功能验证发现 LDN 亚群由成熟的 LDN 与不成熟的 LDN 组成, 且成熟的 LDN 同样具有免疫抑制特性;此外,随着肿瘤的进展,中性粒细胞会逐渐从抗肿瘤表型转化为促肿瘤表型;与 N1/N2 型 TAN 相似, 抗肿瘤的 HDN 向促肿瘤的 LDN 转换也是由 TGF- β 介导的, 且缺乏区分彼此的表面标志物。需要强调的是, LDN 并非仅存在于疾病状态下, 健康成年人外周血经密度梯度离心后也有极少部分的中性粒细胞分布在低密度层^[13,15]。

2.3 PMN-MDSC MDSC 是一个具有异质性的群体, 由在多种病理条件下被激活的髓系前体细胞和相对不成熟的髓系细胞组成^[16]。MDSC 可进一步分为两大亚群, 即 PMN-MDSC 和单核细胞样髓源性抑制细胞(monocytic MDSC, M-MDSC)。PMN-MDSC 与中性粒细胞在形态与表型上有许多相同的特征, 而 M-MDSC 则与单核细胞相似^[17]。有研究发现, 凝集素型氧化低密度脂蛋白受体 1(lectin-type oxidized low-density lipoprotein receptor 1, LOX-1)是人类 PMN-MDSC 的一个特异性标志物, 可用于区分 PMN-MDSC 和中性粒细胞^[18]。目前, 大多数研究倾向将未成熟的 LDN 归为 PMN-MDSC, 但成熟的 LDN 是否可归为 PMN-MDSC 还存在争议。

在人类与小鼠中, PMN-MDSC 都是 MDSC 最丰富的亚群。近年来, PMN-MDSC 的生物学特征与作用不断被发现, 如 PMN-MDSC 参与调控免疫应答, 且证实了 PMN-MDSC 与肿瘤和其他病理状态下的临床相关性^[19]。人类中目前多采用 CD11b⁺ CD14⁻ CD15⁺/CD11b⁺ CD14⁻ CD66b⁺ 来标记 PMN-MDSC, 用 CD11b⁺ CD14⁺ HLA-DR^{-/low} CD15⁻ 来标记 M-MDSC; 小鼠中目前多采用 CD11b⁺ Ly6G⁺ Ly6C^{low} 来标记 PMN-MDSC, 用 CD11b⁺

Ly6G⁻ Ly6C^{high} 来标记 M-MDSC^[2]。免疫抑制性是 MDSC 的固有特征, MDSC 在 TME 中通过抑制机体肿瘤免疫功能以促进肿瘤生长、发育和转移。

3 中性粒细胞发挥免疫抑制功能的机制

中性粒细胞发挥免疫抑制功能, 主要通过直接抑制和间接抑制 2 种途径。

3.1 直接抑制 首先, 中性粒细胞产生的活性氧类(reactive oxygen species, ROS)和活性氮类及其产物除了具有细胞毒性外, 还可导致 DNA 氧化损伤和遗传不稳定性从而发挥促肿瘤作用^[20]。另外, 中性粒细胞胞质内含有大量颗粒, 是多种酶的仓库, 如髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)等。中性粒细胞产生的酶释放入 TME 中也可促进肿瘤进展。如 MMP 可通过重塑细胞外基质促进血管生成^[21], 也可通过稳定整合素增强肿瘤迁移和侵袭能力^[22]。除 MMP 以外, 其他的中性粒细胞酶也具有促肿瘤作用。如 NE 被证实通过上调磷脂酰肌醇-3-激酶和血小板衍生生长因子受体信号通路来促进肿瘤细胞增殖^[23]。同时, NE 与 MPO 还可以调控 NET 的产生, 当 NET 释放入 TME 中, 便会刺激肿瘤细胞迁移和侵袭^[24]。此外, 修饰特定的细胞信号通路可诱导中性粒细胞的促血管生成活性, 最近发表的研究揭示了上调的烟酰胺磷酸核糖基转移酶信号与 TAN 促血管生成活性之间的相关性^[25]。

3.2 间接抑制 中性粒细胞除了可以直接作用于 TME 产生免疫抑制作用外, 还可通过影响、调控其他细胞类型促进肿瘤的发生、发展。考虑到中性粒细胞参与炎症反应, 且肿瘤是“不愈合的伤口”^[26], 因此有必要将免疫抑制表型的中性粒细胞细分为“促炎促肿瘤”和“抗炎促肿瘤”2 个方面进行讨论。

3.2.1 促炎促肿瘤 促炎型中性粒细胞可以募集 TME 中发挥促肿瘤作用的其他免疫细胞群体。促炎型中性粒细胞分泌趋化因子(C-C 基元)配体 2 [chemokine (C-C motif) ligand 2, CCL2] 和 CCL17, 可分别募集单核细胞和 Treg^[27]。众所周知, Treg 可抑制其他炎性 T 细胞亚群, 最终导致肿瘤生长。由于单核细胞既可诱导也可抑制肿瘤生长, 因此募集到的单核细胞在肿瘤进展中扮演的角色尚不清楚, 主要取决于其在 TME 中被极化的状态^[28]。

促炎型中性粒细胞亦可促进肿瘤细胞渗出和转

移。中性粒细胞分泌的 IL-8 可进一步募集更多的中性粒细胞浸润肿瘤。细胞间黏附分子 1 可致中性粒细胞分泌 IL-8 促进肿瘤细胞外渗^[29]。中性粒细胞还可以分泌抑瘤素, 抑瘤素是 IL-6 家族的成员, 具有多种促炎、促血管生成作用, 包括诱导中性粒细胞的黏附性降低和趋化性增强, 增加内皮细胞趋化因子的产生^[30]以及刺激血管内皮生长因子的产生^[31]等。

3.2.2 抗炎促肿瘤 中性粒细胞还可通过抑制其他免疫细胞向 TME 募集, 促进肿瘤生长。如中性粒细胞可释放 ROS^[20]以及精氨酸酶 1(arginase 1, Arg1)^[32]抑制 T 细胞免疫应答。有趣的是, 肿瘤细胞分泌的 IL-8 可诱导中性粒细胞进一步释放 Arg1^[33]。膜相关蛋白酶 3 是一种丝氨酸蛋白酶, 其对中性粒细胞的酶活性在体外可抑制 T 细胞增殖^[34]。中性粒细胞还可以通过释放 MPO 和过氧化氢抑制 NK 细胞的活性^[35]; 此外, 通过膜表达 CXCR4 可减少 IL-18 的分泌, 进而抑制 NK 细胞的活性^[36]。最后, 中性粒细胞还可通过 TNF- α 与 NO 接触依赖机制在 TME 中诱导 CD8⁺ T 细胞的凋亡^[37]。

4 中性粒细胞与肿瘤

越来越多的研究证实, 中性粒细胞在 TME 中发挥重要作用, 具有一定的临床转化意义。Schalper 等^[38]发现, 外周血 IL-8 与肺癌组织内中性粒细胞的浸润程度呈正相关, 高 IL-8 的患者免疫治疗疗效更差。Kargl 等^[39]发现, 肿瘤内 CD8⁺ T 细胞与中性粒细胞之比与肺癌患者免疫治疗效果呈负相关。Szczreba 等^[40]发现, 中性粒细胞通过“保护”循环肿瘤细胞促进肿瘤转移。但 Ponzetta 等^[41]发现, 未分化多形性肉瘤内中性粒细胞能刺激巨噬细胞分泌 IL-12, 从而促进 T 细胞特殊亚型 UTC $\alpha\beta$ 向 I 型免疫极化并发挥抗肿瘤作用。Eruslanov 等^[42]发现, 早期肺癌中性粒细胞分泌巨噬细胞炎症蛋白 1 (macrophage inflammatory protein 1, MIP-1)、IL-8、MIP-1 α 和 IL-6 等激活 T 细胞从而发挥抗肿瘤作用。

此外, 临床上也尝试用中性粒细胞作为肿瘤预后和疗效预测的指标。最常用的指标是中性粒细胞与淋巴细胞绝对值之比(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR), 并在多种恶性肿瘤中证实高 NLR 与预后不良或疗效不佳相关^[43]。

除了作为肿瘤预后和疗效预测的指标, 中性粒

细胞也可能成为颇具潜力的治疗靶点。有理论学者认为, 阻止中性粒细胞离开骨髓进入循环或肿瘤组织以及耗竭免疫抑制性中性粒细胞可能是未来靶向中性粒细胞的治疗策略^[44]。但将理想照进现实是个很艰难的过程, 如在肿瘤早期, 中性粒细胞以抗肿瘤型亚群为主, 若在此时清除中性粒细胞并非明智之举。因此, 更精确的中性粒细胞亚群分类有助于识别并靶向攻击免疫抑制性中性粒细胞, 使患者从中获益。

5 总结与展望

中性粒细胞是 TME 中具有高度异质性和可塑性的一群免疫细胞。有趣的是, 在肿瘤发生、发展的全过程中, 中性粒细胞具有“两幅面孔”。在肿瘤早期, 中性粒细胞主要发挥抗肿瘤作用。随着肿瘤的进展, 中性粒细胞在 TME 中得到驯化, 转变为以促肿瘤亚群即免疫抑制性中性粒细胞为主。目前已知 TGF- β 可使中性粒细胞向促肿瘤表型转化, 阻断 TGF- β 信号通路, 或用 I 型 IFN 刺激后中性粒细胞可向抗肿瘤表型转化。然而, 中性粒细胞调控肿瘤免疫是极其复杂的过程。正因如此, 探索相关机制并据此对中性粒细胞进行更精准的亚群分类是目前亟待解决的问题。相信随着研究的不断深入, 中性粒细胞可以成为预测人类肿瘤预后和评估疗效的可靠生物标志物, 靶向免疫抑制性中性粒细胞的治疗策略也颇具前景。

参考文献

- [1] Schürch CM, Bhate SS, Barlow GL, *et al.* Coordinated cellular neighborhoods orchestrate antitumoral immunity at the colorectal cancer invasive front[J]. *Cell*, 2020, 182(5): 1341-1359.e19.
- [2] Mukaida N, Sasaki SI, Baba T. Two-faced roles of tumor-associated neutrophils in cancer development and progression[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10): 3457.
- [3] Akashi K, Traver D, Miyamoto T, *et al.* A clonogenic common myeloid progenitor that gives rise to all myeloid lineages[J]. *Nature*, 2000, 404(6774): 193-197.
- [4] Basu S, Hodgson G, Katz M, *et al.* Evaluation of role of G-CSF in the production, survival, and release of neutrophils from bone marrow into circulation[J]. *Blood*, 2002, 100(3): 854-861.
- [5] Lord BI, Molineux G, Pojda Z, *et al.* Myeloid cell kinetics in mice treated with recombinant interleukin-3, granulocyte colony-stimulating factor (CSF), or granulocyte-macrophage CSF *in vivo*[J]. *Blood*, 1991, 77(10): 2154-2159.
- [6] Pillay J, den Braber I, Vrisekoop N, *et al.* *In vivo* labeling with $^2\text{H}_2\text{O}$ reveals a human neutrophil lifespan of 5.4 days[J]. *Blood*, 2010, 116(4): 625-627.
- [7] Tillack K, Breiden P, Martin R, *et al.* T lymphocyte priming by neutrophil extracellular traps links innate and adaptive immune responses[J]. *J Immunol*, 2012, 188(7): 3150-3159.
- [8] Forsthuber A, Lipp K, Andersen L, *et al.* CXCL5 as regulator of neutrophil function in cutaneous melanoma[J]. *J Invest Dermatol*, 2019, 139(1): 186-194.
- [9] Fridlender ZG, Sun J, Kim S, *et al.* Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF- β : “N1” versus “N2” TAN[J]. *Cancer Cell*, 2009, 16(3): 183-194.
- [10] Ng LG, Ostuni R, Hidalgo A. Heterogeneity of neutrophils[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(4): 255-265.
- [11] Pylaeva E, Lang S, Jablonska J. The essential role of type I interferons in differentiation and activation of tumor-associated neutrophils[J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 629.
- [12] Singhal S, Bhojnagarwala PS, 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.
- [13] Sionov RV, Assi S, Gershkovitz M, *et al.* Isolation and characterization of neutrophils with anti-tumor properties[J]. *J Vis Exp*, 2015, 100: e52933.
- [14] Sagiv JY, Michaeli J, Assi S, *et al.* Phenotypic diversity and plasticity in circulating neutrophil subpopulations in cancer[J]. *Cell Rep*, 2015, 10(4): 562-573.
- [15] Blanco-Camarillo C, Alemán OR, Rosales C. Low-density neutrophils in healthy individuals display a mature primed phenotype[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 672520.
- [16] Brandau S, Moses K, Lang S. The kinship of neutrophils and granulocytic myeloid-derived suppressor cells in cancer: cousins, siblings or twins?[J]. *Semin Cancer Biol*, 2013, 23(3): 171-182.
- [17] Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells[J]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(1): 3-8.
- [18] Condamine T, Dominguez GA, Youn JI, *et al.* Lectin-type oxidized LDL receptor-1 distinguishes population of human polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells in cancer patients[J]. *Sci Immunol*, 2016, 1(2): aaf8943.
- [19] Zhou J, Nefedova Y, Lei A, *et al.* Neutrophils and PMN-MDSC: Their biological role and interaction with stromal cells[J]. *Semin Immunol*, 2018, 35: 19-28.
- [20] Güngör N, Knaapen AM, Munnia A, *et al.* Genotoxic effects of neutrophils and hypochlorous acid[J]. *Mutagenesis*, 2010, 25(2): 149-154.
- [21] Ardi VC, Kupriyanova TA, Deryugina EI, *et al.* 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.
- [22] Das A, Monteiro M, Barai A, *et al.* MMP proteolytic activity regulates cancer invasiveness by modulating integrins[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 14219.
- [23] Houghton AM, Rzymkiewicz DM, Ji H, *et al.* Neutrophil elastase-mediated degradation of IRS-1 accelerates lung tumor growth[J]. *Nat Med*, 2010, 16(2): 219-223.
- [24] Park J, Wsocki RW, Amoozgar Z, *et al.* Cancer cells induce metastasis-supporting neutrophil extracellular DNA traps[J].

- Sci Transl Med, 2016, 8(361): 361ra138.
- [25] Pylaeva E, Harati MD, Spyra I, *et al.* NAMPT signaling is critical for the proangiogenic activity of tumor-associated neutrophils[J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(1): 136-149.
- [26] Sun Z, Wang S, Zhao RC. The roles of mesenchymal stem cells in tumor inflammatory microenvironment[J]. *J Hematol Oncol*, 2014, 7: 14.
- [27] Zhou SL, Zhou ZJ, Hu ZQ, *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.
- [28] Fridlender ZG, Kapoor V, Buchlis G, *et al.* Monocyte chemoattractant protein-1 blockade inhibits lung cancer tumor growth by altering macrophage phenotype and activating CD8⁺ cells[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011, 44(2): 230-237.
- [29] Chen MB, Hajal C, Benjamin DC, *et al.* Inflamed neutrophils sequestered at entrapped tumor cells via chemotactic confinement promote tumor cell extravasation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(27): 7022-7027.
- [30] Kerfoot SM, Raharjo E, Ho M, *et al.* Exclusive neutrophil recruitment with oncostatin M in a human system[J]. *Am J Pathol*, 2001, 159(4): 1531-1539.
- [31] Queen MM, Ryan RE, Holzer RG, *et al.* Breast cancer cells stimulate neutrophils to produce oncostatin M: Potential implications for tumor progression[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(19): 8896-8904.
- [32] Yachimovich-Cohen N, Even-Ram S, Shufaro Y, *et al.* Human embryonic stem cells suppress T cell responses via arginase I-dependent mechanism[J]. *J Immunol*, 2010, 184(3): 1300-1308.
- [33] Coffelt SB, Kersten K, Doornebal CW, *et al.* IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells and neutrophils conspire to promote breast cancer metastasis[J]. *Nature*, 2015, 522(7556): 345-348.
- [34] Yang TH, St John LS, Garber HR, *et al.* Membrane-associated proteinase 3 on granulocytes and acute myeloid leukemia inhibits T cell proliferation[J]. *J Immunol*, 2018, 201(5): 1389-1399.
- [35] El-Hag A, Lipsky PE, Bennett M, *et al.* Immunomodulation by neutrophil myeloperoxidase and hydrogen peroxide: differential susceptibility of human lymphocyte functions[J]. *J Immunol*, 1986, 136(9): 3420-3426.
- [36] Yang J, Kumar A, Vilgelm AE, *et al.* Loss of CXCR4 in myeloid cells enhances antitumor immunity and reduces melanoma growth through NK cell and FASL mechanisms[J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(10): 1186-1198.
- [37] Michaeli J, Shaul ME, Mishalian I, *et al.* Tumor-associated neutrophils induce apoptosis of non-activated CD8 T-cells in a TNF- α and NO-dependent mechanism, promoting a tumor-supportive environment[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(11): e1356965.
- [38] Schalper KA, Carleton M, Zhou M, *et al.* Elevated serum interleukin-8 is associated with enhanced intratumor neutrophils and reduced clinical benefit of immune-checkpoint inhibitors[J]. *Nat Med*, 2020, 26(5): 688-692.
- [39] Kargl J, Zhu X, Zhang H, *et al.* Neutrophil content predicts lymphocyte depletion and anti-PD1 treatment failure in NSCLC[J]. *JCI Insight*, 2019, 4(24): e130850.
- [40] Szczerba BM, Castro-Giner F, Vetter M, *et al.* Neutrophils escort circulating tumour cells to enable cell cycle progression[J]. *Nature*, 2019, 566(7745): 553-557.
- [41] Ponzetta A, Carriero R, Carnevale S, *et al.* Neutrophils driving unconventional T cells mediate resistance against murine sarcomas and selected human tumors[J]. *Cell*, 2019, 178(2): 346-360.e24.
- [42] Eruslanov EB, Bhojnagarwala PS, Quatromoni JG, *et al.* Tumor-associated neutrophils stimulate T cell responses in early-stage human lung cancer[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(12): 5466-5480.
- [43] He G, Zhang H, Zhou J, *et al.* Peritumoural neutrophils negatively regulate adaptive immunity via the PD-L1/PD-1 signalling pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2015, 34: 141.
- [44] Lecot P, Sarabi M, Pereira Abrantes M, *et al.* Neutrophil heterogeneity in cancer: from biology to therapies[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2155.

Research progress on the role of neutrophils in the tumor microenvironment

SHI Jin-peng^{1,2}, WU Feng-ying¹ (1. *Department of Medical Oncology, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University, Shanghai 200433, China*; 2. *Tongji University School of Medicine, Shanghai 200092, China*)

Abstract: Neutrophils are one of the most important effector cells in innate immunity and the defense at the frontline against invading pathogens. With the continuous advances, people have realized that neutrophils not only participate in the inflammatory response and tissue damage repair, tumor-associated neutrophils also act as anti- or pro-tumorigenic factors depending on specific tumor microenvironment (TME) status. Neutrophils with different functions may have different phenotypes and also some plasticity. This review begins with the biological properties of neutrophils, and then summarizes the diverse phenotypes of neutrophils with different functions in the TME, the possible mechanisms of immunosuppressive neutrophils regulating tumor immunity, and the clinical application of neutrophils in cancer research.

Key words: neutrophils; polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cell; tumor microenvironment; tumor