

中性粒细胞胞外诱捕网与肺“炎-癌”转化及肺癌之间相关性的研究进展

陈少昀¹, 马纯政², 程新月¹, 闫俊涛¹, 高付彦¹, 卢娟娟¹, 邵帅¹, 朱亚辉¹, 李洪霖²

(1. 河南中医药大学第二临床医学院, 河南 郑州 450003; 2. 河南省中医院, 河南 郑州 450003)

摘要: 肿瘤相关中性粒细胞是肿瘤微环境中浸润性免疫细胞的重要组成部分。中性粒细胞的能力之一是形成中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)。NETs 不仅能促进肺炎向肺癌的转化, 还在肺癌中表达较高, 加速了肺癌的增殖和转移。全文就 NETs 在促进“炎-癌”转化和肺癌之间的关系进行论述, 为靶向 NETs 治疗肺癌提供了一个新的方向。

关键词: 中性粒细胞胞外诱捕网; 肺癌; 肺炎; 炎-癌转化

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2023)05-0380-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2023.05.B006

Research Progress on Correlation of Neutrophil Extracellular Traps with Lung Inflammation-Cancer Transformation and Lung Cancer

CHEN Shao-yun¹, MA Chun-zheng², CHENG Xin-yue¹, YAN Jun-tao¹, GAO Fu-yan¹, LU Juan-juan¹, SHAO Shuai¹, ZHU Ya-hui¹, LI Hong-lin²

(1. The Second Clinical Medical College of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China; 2. Henan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China)

Abstract: Tumor-associated neutrophils are an important component of infiltrating immune cells in the tumor microenvironment. One of the abilities of neutrophils is to form neutrophil extracellular traps(NETs). Studies have shown that NETs can promote the transformation of lung inflammation to lung cancer, and NETs are highly expressed in lung cancer, accelerating the proliferation and metastasis of cancer cells. This paper reviews the relationship of NETs with lung inflammation-cancer transformation and lung cancer, and also explores the NETs as a potential target in lung cancer treatment.

Subject words: neutrophil extracellular traps; lung cancer; pneumonia; inflammation-cancer transformation

中性粒细胞是血液中数量最多的白细胞类型, 占健康成人循环白细胞的 50%~70%, 因此也是非特异性免疫中最常见和最重要的细胞。中性粒细胞被激活后, 通过吞噬、分泌细胞因子、脱颗粒等方式参与机体免疫, 构成免疫防御的第一道防线^[1]。激活的中性粒细胞释放到细胞外环境中会形成中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs), 参与机体各种生理与病理过程。NETs 是以 DNA 为骨架, 并由多种活性蛋白装饰的网状结构, 这些蛋白包括中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)、

组织蛋白酶 G、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinases 9, MMP-9)、组蛋白等。NETs 最初被发现可以诱捕和杀灭胞外细菌和真菌, 并能成为阻止微生物传播的物理屏障^[2]。研究表明 NETs 与某些炎症或自身免疫系统疾病的发生及进展有关, 如新型冠状病毒、慢性肺炎、系统性红斑狼疮等^[3]。NETs 在肺癌中有较高的表达, 参与了肺癌的发生及进展; NETs 可导致血液高凝状态, 并在外周血管中积聚, 损害器官功能, 刺激循环中的肿瘤细胞, 甚至刺激休眠的癌细胞, 从而加速癌症进展和转移^[4]。

NETs 形成过程被称为中性粒细胞胞外诱捕网凋零(NETosis)。NETs 形成的主要特征是染色质解

基金项目: 河南省科技厅(212102311118); 河南省中医管理局(2022ZY1089, 2022ZY2018, 2021JDZX2131)

通信作者: 李洪霖, E-mail: 46991701@qq.com

收稿日期: 2022-04-28; **修回日期:** 2023-02-07

聚,核心支架是中性粒细胞中挤出的核DNA,它与许多散落的特异性胞浆和颗粒蛋白形成三维网状结构。NETs的形成主要可以用两种机制来描述^[5]。一种机制是依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate,NADPH)的NETosis^[6]。佛波脂、免疫复合物等激活中性粒细胞,使细胞内的NADPH活化,产生活性氧,活性氧参与中性粒细胞颗粒的解体,促进MPO、NE释放并进入细胞核中,切割组蛋白^[7],与此同时,肽酰基精氨酸脱亚氨酶(peptidylarginine deiminase 4,PAD4)活化,活化后的PAD4会使组蛋白3(histone 3,H3)瓜氨酸化,导致相应的DNA静电结合力减弱,染色质解旋,核膜随之破裂,解旋后的染色质进入到细胞质中与MPO、NE等酶结合,释放到细胞外形成NETs,中性粒细胞随之死亡^[8]。另一种机制是不依赖NADPH的NETosis,NETs的形成不涉及中性粒细胞核膜、细胞膜的破裂,中性粒细胞的活化由细菌或细菌产物或者活化的血小板或补体蛋白诱导,染色质解旋和NE易位到细胞核的发生方式与第一种机制类似,然而,装饰有胞质和核蛋白的染色质是由核膜起泡的形式排出细胞核,核膜不受破坏,NETs由囊泡的形式由细胞排出,细胞膜也不受明显破坏,中性粒细胞不发生死亡^[9]。

1 NETs与肺慢性炎症之间的关系

中性粒细胞在抵抗细菌和真菌感染方面起着至关重要的作用,先天性中性粒细胞缺乏的患者往往发生严重且致命的感染。近年来已有研究证实,中性粒细胞产生的NETs在真菌、细菌和病毒性疾病的反应中也起着重要作用^[10]。

一方面,NETs可以加重肺部感染。NETs可以直接杀死上皮细胞和内皮细胞,过度的NETosis会损害肺部真菌感染中的上皮细胞和急性肺损伤中的内皮细胞,从而加重肺部感染。有研究给予一组肺损伤小鼠注射外源性NETs,实验发现外源性NETs加重了小鼠的肺损伤。在急性肺损伤小鼠模型中,PAD4抑制剂可减少NETs形成,从而减轻小鼠组织炎症和肺部病理损伤^[11]。此外,研究报道组织损伤导致尿酸的释放,在局部尿酸浓度较高的情况下,尿酸可形成尿酸单钠晶体,两者共同刺激中性粒细胞释放

NETs,NETs的释放显著增加肺泡和支气管上皮细胞分泌白介素8(interleukin 8,IL-8)和白介素6(interleukin 6,IL-6),引起肺部炎症^[12]。另一方面,肺部感染会刺激NETs的产生,肺炎患者的中性粒细胞处于“启动”状态以产生NETs^[10]。急性肺损伤小鼠吸入盐酸,3 h后发现吸入盐酸的小鼠肺泡灌洗液中NETs含量显著高于对照组小鼠^[13]。同时,在慢性阻塞性肺疾病加重期间,急性呼吸衰竭患者NETs产生增加。COVID-19患者的气管抽吸物和血浆中NETs水平也显著增加^[14]。研究表明NETs与肺部炎症有相互作用的关系。

2 NETs促进肺炎向肺癌转化

研究表明大约有25%肿瘤起源于慢性炎症。炎症微环境可以降低人体免疫细胞杀伤肿瘤的能力,增加细胞外基质沉积和血管生成,最终触发肿瘤的发生。炎症刺激激活NETs的形成,也可促进“炎-癌”转化^[15]。一方面,慢性炎症所形成的免疫微环境能通过NETs促进肿瘤进展,为“炎-癌”转化提供可能。在炎症条件下,促炎细胞因子IL-8、IL-6和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α ,TNF- α)增加了组织内NETs的过度形成和募集;同时,NETs可以从炎症或受损的组织向血液中迁移,并通过血管性血友病因子与血管壁结合,破坏内皮细胞之间的正常连接,增加血管通透性,使肿瘤细胞更容易突破血管壁到达远处器官,肺炎促进NET形成后加速肺炎向肺癌的转化过程^[16]。另一方面,NETs炎症刺激可激活与肿瘤相关的表皮生长因子(epidermal growth factor receptor,EGFR)的表达,从而使肺炎向肺癌的转化提供了条件。EGFR是控制上皮细胞生长和存活的关键因子,EGFR家族在许多上皮来源的肿瘤细胞过表达或突变,使细胞生长失控而发生恶变,配体与其结合后形成二聚体,激活下游信号传导通路,使细胞增殖和抑制凋亡,最终发生癌变^[17]。研究报道,香烟烟雾不仅可刺激气道及肺部产生NETs,使肺部产生炎症,也可激活TNF- α 转换酶的表达,TNF- α 转换酶是EGFR激活的重要调节因子,NETs中高含量的DNA可以增强黏液的弹性,导致气道阻塞和细菌繁殖,加重气道与肺部的炎症程度,进一步刺激TNF- α 转换酶激活更多的EGFR,从而

进一步导致细胞生长失控,增大肿瘤发生的风险^[18]。NETs 可以诱导黏蛋白合成并激活 EGFR,转化生长因子 α 是 EGFR 的一种配体,并在气道上皮细胞中高表达,NE 使得转化生长因子 α 前体从气道上皮细胞表面裂解脱落,并释放与 EGFR 相结合的成熟的转化生长因子 α ,导致 EGFR 激活和黏蛋白合成^[19]。EGFR 激活导致黏液分泌明显增高,从而将气道炎症与肺癌的一个重要机制联系起来。

3 NETs 与肺癌的关系

3.1 NETs 在肺癌中高表达

肿瘤相关中性粒细胞是肿瘤微环境中浸润性免疫细胞的重要组成部分,中性粒细胞的能力之一是形成 NETs。越来越多研究表明,肿瘤细胞和肿瘤微环境可以刺激中性粒细胞,在各种肿瘤类型中诱导 NETs 释放,并且 NETs 与肿瘤患者的不良预后相关^[20]。

肺癌患者血浆中 NETs 水平显著高于健康对照组,同时,在接受选择性根治性切除术患者的肿瘤组织病理学样本中,中性粒细胞和 NETs 的含量比健康组织更高^[21]。一方面,肿瘤细胞可以刺激中性粒细胞产生 NETs。在小鼠模型中,在肺部移植癌细胞会诱导中性粒细胞募集和 NETs 形成,表明肿瘤细胞本身可以通过促进肿瘤细胞黏附和生长来诱导 NETs 形成,从而使 NETs 在体内积聚。另一方面,肿瘤微环境也可以刺激中性粒细胞产生 NETs,肿瘤分泌的蛋白酶组织蛋白酶 C 通过酶激活中性粒细胞,以此上调 IL-6 等炎性因子,从而招募中性粒细胞形成 NETs^[22]。IL-8 与 NETosis 在肿瘤进展中存在明显的相关性,IL-8 主要通过直接引发 NETs 形成来促进肿瘤进展、转移性扩散和血管生成^[23-24]。研究观察到 IL-8 及其受体通过激活 p38 等信号传导来激发中性粒细胞释放 NETs,由此释放的 NETs 可以直接上调 TLR9 通路以促进肿瘤进展^[25]。同样,肿瘤细胞的胞吐作用会触发 IL-8 等炎性因子的生成,并通过中性粒细胞刺激 NETosis,使肺癌患者内有较高的 NETs 水平。

研究证实,肺癌患者中肺组织、外周血和痰液中都存在 NETs,并且与不良的临床结果相关。NETs 可与血小板结合,激活凝血系统,并抑制抗凝系统和纤溶系统的激活,刺激肿瘤中的肿瘤相关血栓形成,

影响患者预后^[26]。肿瘤患者中高水平的 NETs 标志物与高凝状态标志物之间存在相关性^[27]。这些研究都表明,肿瘤患者体内有较高的 NETs 水平,并且这一现象与肺癌患者的不良预后密切相关。

3.2 NETs 促进肺癌的增殖生长

肿瘤生长受到复杂的细胞和体液环境的影响。研究证实 NETs 促进肿瘤的增殖生长。NETs 通过影响线粒体代谢来促进肿瘤细胞增长,NETs 释放的 NE 可通过激活肿瘤细胞中的 Toll 样受体 4,诱导线粒体代谢增加,从而直接增加能量产生,并加速肿瘤细胞增殖,促进肿瘤的生长^[28]。NETs 刺激肿瘤进展的另一种方式是影响血管生成素 2 (angiopoietin 2, Ang-2) 基因在内皮细胞中的表达,研究发现 NETs 促进 Ang-2 基因在人脐静脉内皮细胞中的过表达,Ang-2 是血管生成素家族的成员,该家族通过对受体信号传导的差异影响来调节许多病理情况下的肿瘤血管的重塑,从而进一步加速肿瘤的生长^[29]。在动物模型中,由烟雾暴露或鼻腔滴注脂多糖引起的肺部炎症期间观察到 NETs 形成,NETs 相关蛋白酶、NE 和 MMP-9 可裂解基底膜黏连蛋白,从而通过激活整合素 α -3 β -1 信号传导促进休眠肿瘤细胞生长^[30]。这些研究都表明,NETs 通过多种方式促进肿瘤细胞的增殖与生长,揭示了 NETs 促肿瘤作用及其作为抗癌新靶点的潜力。

3.3 NETs 促进肺癌的转移

研究证实 NETs 可促进肺癌的转移。一方面,NETs 可通过隔离肿瘤细胞实现免疫逃逸,从而促进肿瘤细胞转移。研究发现 NETs 可以用血小板覆盖循环肿瘤细胞,在免疫细胞和循环肿瘤细胞之间形成难以穿透的物理屏障,帮助肿瘤细胞实现免疫逃逸,促进肿瘤细胞实现转移^[31-32]。另一方面,NETs 通过其较强的黏附作用,黏附肿瘤细胞促进肿瘤细胞向远处转移。一项研究发现肺癌细胞和 NETs 上的 β 1 整合素高表达对循环肿瘤细胞的黏附很重要, β 1 整合素使肺癌细胞和 NETs 黏附在一起,有利于肺癌细胞的转移。当阻断肿瘤细胞或者 NETs 其中的 β 1 整合素时,肿瘤细胞和 NETs 的黏附减少,肺癌细胞转移也较少^[33]。在脓毒症小鼠模型中,循环肺癌细胞在肝脏微脉管系统中被 NETs 捕获,并在捕获肺癌细胞后引起肿瘤的转移^[34]。NETs 还可以捕获肿瘤细胞并将其与血管壁结合,破坏内皮细胞之间的

正常连接,增加血管通透性,使肿瘤细胞更容易突破血管壁到达远处器官,并形成微转移^[35]。NETs 与肺癌细胞的黏附作用有助于肺癌细胞的转移扩散。

NETs 还可以激活肿瘤细胞的上皮细胞—间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT),从而使上皮细胞获得间充质细胞表型,促进肿瘤细胞渗入血液或淋巴管,随后形成远处转移^[36]。肿瘤细胞可以促进中性粒细胞发展 NETosis,从而导致大量 NETs 的形成。当形成丰富的 NETs 时,激活 EMT 过程以促进上皮细胞失去细胞—细胞接触并转变为间充质细胞,获得高迁移特性。NETs 通过 EMT 促进细胞迁移是由 NETs 相关蛋白酶介导的,NETs DNA 与细胞外基质结合,从而将 NETs 相关的蛋白酶带到其底物上^[37]。NETs 介导的细胞外基质蛋白水解重塑会导致许多表位暴露,这些表位暴露通过各种信号通路影响肿瘤细胞的增殖或细胞周期变化,同时,NETs 通过黏附增殖的肿瘤细胞,从而使肿瘤细胞能够远处转移。

4 肺癌靶向 NETs 的治疗潜力

目前,一些靶向 NETs 或 NETosis 或者 NETs 相关成分的治疗药物已成功进行临床试验。我们期望其中一些药物能有助于减轻肺癌的进展和转移。例如,研究已经成功地利用脱氧核糖核酸酶(deoxyribonuclease, DNase)降解不同类型疾病中 NETs 的 DNA 骨架,包括囊性纤维化、结肠炎和肿瘤^[38-39]。DNase 治疗可有效降低中性粒细胞释放的 DNA 黏弹性,改善患者的肺功能和健康状况。使用 DNase 的一个优点是 DNase 介导的 NETs 降解不会妨碍中性粒细胞的生理功能^[40]。此外,早在 NETs 被发现之前,就有多项研究报道 DNA 可以作为有害蛋白酶的保护盾^[41]。因此,消除 DNA 结构可能会中和 NETs 相关有害蛋白酶的活性,减少炎症反应和肿瘤进展与转移。

除了通过 DNase 靶向 NETs 外,靶向 NETosis 的替代新方法已被证明可以减少 NETs 的形成。例如,抑制 ROS、PAD4 可减少 NETosis 和疾病的进展^[42]。NETs 相关成分也可以作为治疗的靶标,NETs 产生的 ROS 通过激活转录因子激活蛋白激酶,从而导致 PAD4 解旋染色质,抑制转录因子不会妨碍中性粒细胞的免疫功能,但能抑制 NETs 形成^[43]。

5 总结与展望

在肿瘤微环境中,中性粒细胞影响着肺癌的发生及进展。目前已有许多证据表明,NETs 能导致体内肺损伤后炎症的持续存在,加速肺组织“炎—癌”转化进程,并在影响肺癌进展中起着促进的作用。同时,这也为 NETs 在肺癌的治疗上开辟了新的研究领域。在一些研究中,靶向 NETs 药物在动物模型中具有明显的效果,一些 NETs 抑制剂因其安全性已被筛选为候选药物,并显示出改善肿瘤治疗的潜力。但是在临床治疗患者中,暂无研究为靶向 NETs 的药物提出有效性的确凿证据。未来,我们有必要继续研究靶向 NETs 的药物治疗,为肺癌患者的治疗提供新的有前途的方法。

参考文献:

- [1] Klopff J, Brostjan C, Eilenberg W, et al. Neutrophil extracellular traps and their implications in cardiovascular and inflammatory disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2):599.
- [2] Hidalgo A, Libby P, Soehnlein O, et al. Neutrophil extracellular traps: from physiology to pathology[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(13):2737-2753.
- [3] Jiang M, Shen N, Zhou H, et al. The enrichment of neutrophil extracellular traps impair the placentas of systemic lupus erythematosus through accumulating decidual NK cells[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):6870.
- [4] Demkow U. Neutrophil extracellular traps (NETs) in cancer invasion, evasion and metastasis[J]. *Cancers*, 2021, 13(17):4485.
- [5] Shao BZ, Yao Y, Li JP, et al. The role of neutrophil extracellular traps in cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11(16):1749.
- [6] Vorobjeva NV, Chernyak BV. NETosis: molecular mechanisms, role in physiology and pathology [J]. *Biochemistry*, 2020, 85(10):1178-1190.
- [7] Dömer D, Walther T, Möller S, et al. Neutrophil extracellular traps activate proinflammatory functions of human neutrophils[J]. *Front Immunol*, 2021, 12(8):636954.
- [8] Eghbalzadeh K, Georgi L, Louis T, et al. Compromised anti-inflammatory action of neutrophil extracellular traps in PAD4-Deficient mice contributes to aggravated acute inflammation after myocardial infarction[J]. *Front Immunol*, 2019, 10(8):2313.
- [9] Tokunishi T, Ishikawa A, Sato H, et al. Oxidized phospho-

- lipids and neutrophil elastase coordinately play critical roles in NET formation [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9(9):718–726.
- [10] Borges L, Pithon-Curi TC, Curi R, et al. COVID-19 and neutrophils: the relationship between hyperinflammation and neutrophil extracellular traps [J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020:207–227.
- [11] Zhan Y, Ling Y, Deng Q, et al. HMGB1-mediated neutrophil extracellular trap formation exacerbates intestinal ischemia/reperfusion-induced acute lung injury[J]. *J Immunol*, 2022, 208(4):968–978.
- [12] Arai Y, Nishinaka Y, Arai T, et al. Uric acid induces NADPH oxidase-independent neutrophil extracellular trap formation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 443(2):556–561.
- [13] Scozzi D, Liao F, Krupnick AS, et al. The role of neutrophil extracellular traps in acute lung injury [J]. *Front Immunol*, 2022, 13(8):95–101.
- [14] Zuo Y, Zuo M, Yalavarthi S, et al. Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2021, 51(2):446–453.
- [15] Khandia R, Munjal A. Interplay between inflammation and cancer[J]. *Adv Protein Chem Struct*, 2020, 119(8):199–245.
- [16] Ríos-López AL, González GM, Hernández-Bello R, et al. Avoiding the trap: mechanisms developed by pathogens to escape neutrophil extracellular traps[J]. *Microbiol Res*, 2021, 243(1):1266–1279.
- [17] Ohmori T, Yamaoka T, Ando K, et al. Molecular and clinical features of EGFR-TKI-associated lung injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2):792.
- [18] Hou W, Hu S, Li C, et al. Cigarette smoke induced lung barrier dysfunction, EMT, and tissue remodeling: a possible link between COPD and lung cancer[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019(34):1–10.
- [19] Xiao Z, Hammes SR. AXL cooperates with EGFR to mediate neutrophil elastase-induced migration of prostate cancer cells[J]. *iScience*, 2021, 24(11):103270.
- [20] Cristinziano L, Modestino L, Antonelli A, et al. Neutrophil extracellular traps in cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 79(7):91–104.
- [21] Masucci MT, Minopoli M, Del Vecchio S, et al. The emerging role of neutrophil extracellular traps (NETs) in tumor progression and metastasis[J]. *Front Immunol*, 2020, 11(5):1749.
- [22] Albregues J, Shields MA, Ng D, et al. Neutrophil extracellular traps produced during inflammation awaken dormant cancer cells in mice [J]. *Science*, 2018, 361(6409):eaao4227.
- [23] Hudock KM, Collins MS, Imbrogno M, et al. Neutrophil extracellular traps activate IL-8 and IL-1 expression in human bronchial epithelia[J]. *Am J Physiol-Lung C*, 2020, 319(1):L137–L147.
- [24] Khan U, Chowdhury S, Billah MM, et al. Neutrophil extracellular traps in colorectal cancer progression and metastasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14):60–72.
- [25] Nie M, Yang L, Bi X, et al. Neutrophil extracellular traps induced by IL8 promote diffuse large B-cell lymphoma progression via the TLR9 signaling [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(6):1867–1879.
- [26] Nappi F, Bellomo F, Avtaar Singh SS. Worsening thrombotic complication of atherosclerotic plaques due to neutrophils extracellular traps: a systematic review [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(1):1167–1175.
- [27] Carminita E, Crescence L, Brouilly N, et al. DNase-dependent, NET-independent pathway of thrombus formation in vivo[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(28):790–799.
- [28] Yang C, Wang Z, Li L, et al. Aged neutrophils form mitochondria-dependent vital NETs to promote breast cancer lung metastasis[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(10):78–90.
- [29] Yang S, Zou X, Li J, et al. Immunoregulation and clinical significance of neutrophils/NETs-ANGPT2 in tumor microenvironment of gastric cancer [J]. *Front Immunol*, 2022, 13(9):101–112.
- [30] Wang WW, Wu L, Lu W, et al. Lipopolysaccharides increase the risk of colorectal cancer recurrence and metastasis due to the induction of neutrophil extracellular traps after curative resection[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, 147(9):2609–2619.
- [31] Yang L Y, Luo Q, Lu L, et al. Increased neutrophil extracellular traps promote metastasis potential of hepatocellular carcinoma via provoking tumorous inflammatory response [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1):3–12.
- [32] Ren J, He J, Zhang H, et al. Platelet TLR4-ERK5 axis facilitates NET-mediated capturing of circulating tumor cells and distant metastasis after surgical stress[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(9):2373–2385.
- [33] Liu Y, Liu L. The pro-tumor effect and the anti-tumor effect of neutrophils extracellular traps[J]. *Bioscience Trends*, 2020, 13(6):469–475.
- [34] Guan X, Lu Y, Zhu H, et al. The crosstalk between cancer cells and neutrophils enhances hepatocellular carcinoma metastasis via neutrophil extracellular traps-associated cathepsin G component: a potential therapeutic target[J].

- J Hepatocell Carcino, 2021, 8(8):451–465.
- [35] Ma Y, Yang X, Chatterjee V, et al. Role of neutrophil extracellular traps and vesicles in regulating vascular endothelial permeability[J]. Front Immunol, 2019, 10(1):1037.
- [36] Wang Y, Liu F, Chen L, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) promote non-small cell lung cancer metastasis by suppressing lncRNA MIR503HG to activate the NF- κ B/NLRP3 inflammasome pathway[J]. Front Immunol, 2022, 13(5):89–97.
- [37] Fang Q, Stehr AM, Naschberger E, et al. No NETs no TIME: crosstalk between neutrophil extracellular traps and the tumor immune microenvironment [J]. Front Immunol, 2022, 13(6):107–115.
- [38] Yang L, Liu Q, Zhang X, et al. DNA of neutrophil extracellular traps promotes cancer metastasis via CCDC25[J]. Nature, 2020, 583(7814):133–138.
- [39] Bhattacharya A, Santhoshkumar A, Kurahara H, et al. Metastasis suppressor genes in pancreatic cancer: an update[J]. Pancreas, 2021, 50(7):923–932.
- [40] Chen Y, Hu H, Tan S, et al. The role of neutrophil extracellular traps in cancer progression, metastasis and therapy [J]. Exp Hematol Oncology, 2022, 11(1):99.
- [41] Angeletti A, Volpi S, Bruschi M, et al. Neutrophil extracellular traps-DNAse balance and autoimmunity [J]. Cells, 2021, 10(10):2667.
- [42] Kang L, Yu H, Yang X, et al. Neutrophil extracellular traps released by neutrophils impair revascularization and vascular remodeling after stroke[J]. Nat Commun, 2020, 11(1):2488.
- [43] Chamardani TM, Amiritavassoli S. Inhibition of NETosis for treatment purposes: friend or foe?[J]. Mol Cell Biochem, 2022, 477(3):673–688.

关于假冒《肿瘤学杂志》编辑进行诈骗的声明

近期作者反馈告知:有个人或机构通过电子邮件和微信冒用《肿瘤学杂志》编辑身份,谎称需对在线文章进行数据抽查,作者的文章将有可能成为被抽查的对象,让作者尽快添加工作人员为微信好友,以此来进行诈骗活动。本刊对以上行为保留追究其法律责任的权利,并在此郑重声明:

(1)《肿瘤学杂志》不会以私人名义给作者发邮件、短信或者微信,所有主动添加作者微信的信息均属诈骗。

(2)本刊编辑部的电话是:0571-88122280 /88122281,请广大作者提高警惕,如发现冒用本刊名义非法征稿、以缴纳审稿费或版面费等理由进行钱财诈骗等行为,请及时先与本刊联系,或拨打报警电话及时举报,注意甄别,谨防上当!

(3)《肿瘤学杂志》采编系统的作者中心是投稿的唯一路径,仅在本刊官方网站(<http://www.chinaoncology.cn>)设有登录入口。本刊不接受其他方式的投稿,如打印稿投稿、E-mail 信箱投稿、QQ 投稿等,若以这些方式接收投稿均为假冒。

(4)所有投稿均需经过严格的同行评议、编辑加工后方可发表,本刊不存在所谓的“编辑部内部征稿”。如果有人以“编辑部内部人员”名义帮助作者发稿,并要求版面费汇至个人账户的,均为假冒。

(5)本刊的录用稿通知、版面费收取及其他通知邮件等,均通过《肿瘤学杂志》官方邮箱(zlxzz04@126.com)发出。如遇疑惑或不明事宜,请致电编辑部咨询或登录本刊采编系统给编辑留言。