·综　　述·

中性粒细胞在肿瘤微环境中的双向作用：机制、异质性与治疗策略

王俊辉*，戴蓓英*，高兴华

（中国药科大学基础医学与临床药学学院，江苏 南京 211198）

摘要：中性粒细胞是先天免疫系统的核心效应细胞，在宿主防御与炎症调控中发挥关键作用。近年研究表明，中性粒细胞在肿瘤免疫微环境（tumor microenvironment，TME）中表现出显著的功能可塑性，兼具抗肿瘤与促肿瘤双重作用。本综述系统阐述中性粒细胞的骨髓生成、释放与趋化因子介导的肿瘤定向募集机制，重点解析其在TME中的功能双向性及其在肿瘤发生、进展、转移与血管生成中的调控网络。在此基础上，总结靶向中性粒细胞浸润、极化及功能调控的癌症免疫治疗新策略，并展望其与现有疗法联合应用的临床转化潜力。

关键词：中性粒细胞；肿瘤免疫微环境；异质性；肿瘤免疫；免疫治疗

中图分类号：R730.231　**文献标志码**：A　**文章编号**：2095-5375（2026）09-1024-09

doi：10.13506/j.cnki.jpr.2026.09.010

Bidirectional roles of neutrophils in the tumor microenvironment：mechanisms，heterogeneity，and therapeutic strategies

WANG Junhui，DAI Beiying*，GAO Xinghua*

（*School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy，China Pharmaceutical University，Nanjing 211198，China*）

Abstract：Neutrophils are core effector cells of the innate immune system，playing critical roles in host defense and the regulation of inflammation. Recent studies have revealed that neutrophils exhibit significant functional plasticity within the tumor microenvironment（TME），displaying dual anti-tumor and pro-tumor effects. This review systematically elaborates on the mechanisms of neutrophil myelopoiesis，release，and chemokine-directed tumor recruitment，with a focus on their functional duality in the TME and their involvement in a regulatory network influencing tumor initiation，progression，metastasis，and angiogenesis. On this basis，we summarize their heterogeneity. Additionally，we discuss emerging cancer immunotherapies targeting neutrophil infiltration，polarization，and functional modulation，and discuss their clinical translation potential in combination with existing therapeutic strategies.

Key words：Neutrophils；Tumor immune microenvironment；Heterogeneity；Tumor immunity；Immunotherapy

中性粒细胞是人类外周血中含量最丰富的白细胞，约占循环白细胞的50%～70%，是机体应对急性感染与炎症的核心先天免疫效应细胞[1]。其经典功能包括趋化、吞噬、产生活性氧及释放抗菌颗粒蛋白。然而，中性粒细胞是终末分化细胞，寿命短暂（循环半衰期约6～8 h），且难以在体外长期维持与增殖，其在癌症等慢性疾病中的动态作用曾长期被忽视，过去十年肿瘤免疫学的快速发展彻底扭转了这一认知。研究表明，中性粒细胞是肿瘤免疫微环境（TME）中重要的常驻免疫群体[2]，它们并非功能均一的群体，而是在肿瘤信号调控下展现出高度的可塑性，能够分化为功能迥异的亚群，即通常概念上

基金项目：国家自然科学基金项目（No.82002971）；* 同为第一作者

作者简介：王俊辉，男，硕士生，研究方向：肿瘤药理学，E-mail：2831732567@qq.com；戴蓓英，女，博士，副研究员，硕士生导师，研究方向：肿瘤药理学，E-mail：1620184503@cpu.edu.cn

通信作者：高兴华，女，博士，副研究员，博士生导师，研究方向：肿瘤药理学，E-mail：gaoxinghua@cpu.edu.cn

的抗肿瘤中性粒细胞(N1 型)与促肿瘤中性粒细胞(N2 型)[3]。这种极化状态并非固定不变,而是随微环境信号动态转换,深刻影响着肿瘤的发生、进展、转移与治疗响应。

本文将系统回顾中性粒细胞的生命周期、向肿瘤部位的募集机制,阐述其在 TME 中表现出的复杂异质性,并从分子与细胞层面深度解析其发挥抗肿瘤与促肿瘤双重作用的机制网络,最终探讨以此为基础的新型免疫治疗策略。

1 中性粒细胞的基础生物学与肿瘤诱导的系统性改变

1.1 骨髓中的生成与稳态释放 中性粒细胞的稳态维持依赖于骨髓持续、高效的生成与释放。所有成熟中性粒细胞均起源于骨髓中的造血干细胞(hematopoietic stem cells,HSCs)。HSCs 首先分化为共同髓系祖细胞,进而定向分化为粒细胞-单核细胞祖细胞,后者经过一系列分化最终成为成熟的中性粒细胞[4]。每日,约有高达 10^{11} 的中性粒细胞从骨髓释放进入血液循环,这一过程受到精确的分子调控[5]。粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor,G-CSF)是调控中性粒细胞从骨髓释放的核心激素[6]。在稳态下,骨髓基质细胞持续分泌趋化因子 CXCL12,它通过与中性粒细胞表面受体 CXCR4 结合,将中性粒细胞锚定在骨髓腔室内。G-CSF 能够抑制骨髓基质细胞产生 CXCL12,并下调中性粒细胞上的 CXCR4 表达,从而解除这种滞留效应。同时,G-CSF 可诱导外周组织产生 CXCR2 的配体(如 CXCL1、CXCL2),在骨髓与外周血之间形成趋化梯度,引导中性粒细胞穿越血窦内皮,进入循环系统[7]。

1.2 肿瘤诱导的髓系偏向分化与全身性动员 肿瘤来源的 G-CSF 不仅能促进骨髓释放中性粒细胞,还能直接作用于骨髓造血系统,诱导髓系分化偏向,增加中性粒细胞及其前体的产量,同时抑制树突状细胞等抗肿瘤免疫细胞的分化,这一过程被称为“肿瘤诱导的髓系重建”[8]。此外,肿瘤细胞还可通过远距离信号,如下丘脑-垂体轴释放的 α-促黑素细胞激素,系统性地促进骨髓中髓系祖细胞的扩增,从而为肿瘤提供持续的免疫抑制性细胞来源,包括中性粒细胞[9]。

2 中性粒细胞向肿瘤微环境的定向募集

在肿瘤微环境中,肿瘤细胞及其周围的基质细胞能够分泌大量趋化因子,从而改变中性粒细胞的正常募集与分布。

2.1 CXC 趋化因子家族的主导作用 CXC 趋化因子家族,特别是通过 CXCR1 和 CXCR2 受体起作用的成员(如 CXCL1、CXCL2、CXCL5、CXCL8、IL-8),是募集中性粒细胞最为关键的信号[10]。在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)中,肿瘤细胞高表达的 CXCL5、CXCL8 等能有效吸引中性粒细胞浸润,其浸润程度与肿瘤血管生成和不良预后正相关[11];乙酰辅酶 A 代谢累积并通过增强 CXCL1 表达,促进中性粒细胞浸润,从而促进肝癌转移[12]。在乳腺癌(breast cancer,BC)肺转移模型中,CXCL1、CXCL2 和 CXCL5 在原发灶的高表达是驱动中性粒细胞募集并促进其肺转移的关键因素[13]。乳腺癌中,转化生长因子-β(transforming growth factor-β,TGF-β)和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)通过 p38 MAPK 信号通路协同调控肿瘤细胞分泌趋化因子 CXCL1 和 CXCL8 募集中性粒细胞[14]。肺癌中(lung cancer,LC),则通过 CXCL2 等趋化因子主动募集中性粒细胞[15]。

2.2 其他趋化分子与肿瘤类型特异性募集 除 CXC 趋化因子外,钙结合蛋白 S100A8/A9,在多种肿瘤中介导了中性粒细胞的早期募集与免疫抑制微环境的建立[16]。除 CXC 趋化因子家族以外,研究表明,多种因子也具有趋化能力募集中性粒细胞。肝细胞癌中,CD24 能够招募中性粒细胞浸润肿瘤组织,形成肿瘤相关中性粒细胞(tumor-associated neutrophils,TANs),并通过促进 HCC 细胞分泌乳酸促进肿瘤进展[17]。三阴性乳腺癌中,C-FOS 通过结合 PAD4 启动子区域促进炎症因子表达,募集中性粒细胞,进而促进肿瘤肺转移[18]。

3 中性粒细胞在肿瘤微环境中的功能双向性

3.1 抗肿瘤作用机制

3.1.1 细胞毒性作用 活化的中性粒细胞能够通过多种机制直接杀伤肿瘤细胞。产生活性氧是其经典杀伤途径之一。在肿瘤细胞内,H_2O_2 可激活其膜上的瞬时受体电位 M2 通道(transient receptor potential melastatin 2,TRPM2),这是一个对过氧化氢敏感的钙离子通道。TRPM2 的开放导致大量钙离子内流,引发钙超载,最终激活 caspase 依赖性及非依赖性死亡通路,导致肿瘤细胞死亡[19]。有趣的是,肿瘤细胞表面的 TRPM2 不仅介导死亡信号,还能反过来调控其自身 CXCL2 的表达,从而影响后续中性粒细胞的募集,形成了一个抗肿瘤免疫的正反

馈循环[15]。除了氧化杀伤,中性粒细胞表达的 FasL 可与肿瘤表面的 Fas 受体结合,通过死亡受体通路抑制肿瘤细胞增殖[20]。导致其程序性死亡。也有研究表明中性粒细胞通过啃噬肿瘤细胞膜,直接剥离其细胞膜碎片,导致肿瘤细胞膜不可逆损伤,最终引发“胞啃凋亡(trogoptosis)”[21]。

3.1.2　中性粒细胞胞外诱捕网的抗肿瘤作用　中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps,NETs)的形成是中性粒细胞一种独特的、依赖于活性氧的细胞死亡方式(NETosis)。在特定刺激下,中性粒细胞将其核染色质 DNA 解聚并释放至胞外,同时附着多种具有杀菌活性的颗粒蛋白,如髓过氧化物酶(myeloperoxidase,MPO)、中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase,NE)、组织蛋白酶 G(recombinant cathepsin G,CTSG)、防御素以及组蛋白等,形成纤维网状结构[22]。NETs 在抗肿瘤免疫中扮演双重角色。一方面,它们能物理性捕获并包裹循环中的肿瘤细胞或微小转移灶,限制其扩散。另一方面,NETs 的组分本身具有细胞毒性。髓过氧化物酶和中性粒细胞弹性蛋白酶可以直接损伤肿瘤细胞膜,诱导其死亡。中性粒细胞弹性蛋白酶还能切割纤溶酶原,生成具有抗血管生成作用的血管抑素片段,从而间接抑制肿瘤生长[23]。组蛋白则被发现对肿瘤相关内皮细胞具有破坏作用。此外,NETs 释放的 DNA 骨架可以暂时性地隔离肿瘤细胞,抑制其增殖与迁移,为免疫系统的彻底清除争取时间[24]。

3.1.3　免疫调节与“桥梁”作用　中性粒细胞在协调先天性与适应性抗肿瘤免疫应答中发挥着至关重要的“桥梁”作用。经 Toll 样受体配体刺激的中性粒细胞能释放可溶性介质,如 IL-12、IL-18,这些因子可以吸引并显著增强 NK 细胞的细胞毒性与干扰素-γ(interferon-gamma,IFN-γ)分泌能力;而被激活的 NK 细胞又能分泌趋化因子和细胞因子,进一步促进树突状细胞的成熟与活化,从而启动更强效的 T 细胞反应[25]。特定条件下的中性粒细胞亚群能上调 MHC Ⅱ类分子和共刺激分子,获得抗原提呈功能。如前所述,被 IFN-γ 或 GM-CSF 激活的中性粒细胞,能够表达 HLA-DR、CD80、CD86,直接向 $CD4^+$ T 细胞提呈抗原,激发特异性抗肿瘤免疫应答[26-27]。此外,研究发现在某些肉瘤模型中,中性粒细胞能够促进肿瘤相关巨噬细胞产生 IL-12,从而诱导一类非常规的 γδ T 细胞或 CD4-CD8-αβ T 细胞向分泌 IFN-γ 的抗肿瘤表型极化,介导强大的抗肿瘤效果[28]。在结直肠癌中,肿瘤浸润区域的中性粒细胞密度与 $CD8^+$ T 细胞的活化状态正相关,并且两者的共存与患者更长的总生存期和无病生存期相关,提示了积极的协同作用[29]。除了正向调节,中性粒细胞还能通过抑制其他促瘤免疫细胞来间接发挥抗肿瘤作用。例如,在某些肿瘤模型中,中性粒细胞通过产生活性氧,抑制了另一类促肿瘤的免疫细胞——产生 IL-17 的 γδ T 细胞的功能,从而限制了 IL-17 介导的促血管生成和免疫抑制效应[30]。

3.2　中性粒细胞的促肿瘤作用机制　尽管中性粒细胞具备强大的先天杀伤潜能,但在 TME 的持续作用下,其功能常发生根本性重编程,转化为促进肿瘤发生、发展、转移及免疫逃逸的关键推手。

3.2.1　促进肿瘤发生与增殖　慢性炎症是肿瘤发生的标志之一,而中性粒细胞是炎症微环境的核心组分。在慢性炎症部位,持续活化的中性粒细胞通过释放活性氧、活性氮、髓过氧化物酶等物质,导致周围正常细胞和上皮细胞的 DNA 氧化损伤、双链断裂和基因组不稳定性增加,从而创造了一个有利于致癌突变积累和恶性转化的微环境[33]。此外,中性粒细胞分泌的炎症因子如 IL-1β、TNF-α 等,也能通过激活核因子-κB(nuclear factor kappa-B,NF-κB)等转录因子,促进细胞增殖并抑制凋亡,推动癌前病变向恶性肿瘤演进[32]。

对于已形成的肿瘤,中性粒细胞提供直接的促增殖信号。在肺癌细胞中,NE 能特异性降解胰岛素受体底物-1(insulin receptor substrate 1,IRS1)。IRS1 的降解解除其对下游 PI3K/Akt 信号通路的负性调控,导致该促生存、促增殖通路的异常持续激活,从而驱动肿瘤细胞的快速生长[33]。在肝细胞癌中,肿瘤相关中性粒细胞可通过分泌骨形态发生蛋白-2(bone morphogenetic protein-2,BMP-2)和 TGF-β2 等因子,有效增强癌细胞的干细胞样特性;这些被活化的、具有干性的肿瘤细胞则会进一步分泌更多的趋化因子 CXCL5,从而募集更多的 TANs,形成一个自我维持与放大的正反馈循环,持续驱动肿瘤的生长与进展[34]。此外,肿瘤细胞还能诱导中性粒细胞发生一种特殊的、与衰老相关的表型改变。例如,前列腺癌细胞释放的载脂蛋白 E(apolipoprotein E,ApoE)可与中性粒细胞上的 TREM2 受体结合,诱使其进入一种病理性衰老状态。这些衰老的中性粒细胞会分泌一系列炎性因子、趋化因子、生长因子和蛋白酶,统称为衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype,SASP)。SASP 可创造一个高度免疫抑制和促炎的局部环境,抑制 NK 细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞的活性,同时促进肿瘤细

胞增殖,从而助力肿瘤进展[35]。

3.2.2 驱动肿瘤转移 中性粒细胞在肿瘤转移级联反应的多个步骤中发挥关键作用。在原发灶的局部侵袭阶段,中性粒细胞分泌的 MMP9、NE、CTSG 等能降解细胞外基质和基底膜的主要成分(如胶原、层粘连蛋白),为肿瘤细胞的侵袭和向外移动开辟物理通道[36-37]。

最新研究表明,中性粒细胞在肿瘤血管内聚集,引起肿瘤血管阻塞,导致缺氧和下游血管床坏死。同时坏死区域的肿瘤细胞经历了上皮向间充质的转变,进一步促进肿瘤细胞的转移[38]。当肿瘤细胞进入循环系统,循环肿瘤细胞与中性粒细胞可形成物理性簇团。这种簇团结构具有多重优势:保护肿瘤细胞免受血流高剪切力的物理损伤;通过血小板和纤维蛋白的参与,协助肿瘤细胞锚定在远端器官(如肺)的血管内皮上;更重要的是,簇团中的中性粒细胞能保护肿瘤细胞免受循环中自然杀伤细胞等免疫细胞的直接攻击[39]。转移的最终步骤是在远端器官定植并生长。肺等常见转移器官的间充质细胞能诱导募集至此的中性粒细胞,使其代谢发生重编程,大量储存甘油三酯等中性脂质。随后,这些脂质可通过细胞间接触或外泌体等途径,从中性粒细胞直接转移给刚抵达的转移性肿瘤细胞,为其在陌生微环境中的存活、增殖和克隆形成提供至关重要的能量和膜合成原料[40]。

尤为关键的是,中性粒细胞是打破肿瘤细胞休眠状态、唤醒微转移灶的“关键角色”。NETs 在此过程中起核心作用。NETs 中的 NE 和 MMP-9 能够协同作用,切割基底膜的主要成分——层粘连蛋白。这种切割并非随机降解,而是暴露出一个具有生物活性的新表位。这种被重塑的层粘连蛋白通过激活肿瘤细胞表面的整合素 α3β1 及其下游的 FAK/Src 信号通路,向休眠的肿瘤细胞传递强烈的增殖信号,从而将其从静止状态中唤醒,导致转移爆发[41]。

3.2.3 促进血管生成 肿瘤的生长和转移高度依赖新生血管。中性粒细胞是 TME 中促血管生成因子的重要来源。它们直接分泌 VEGF 和促动力素 2(prokineticin 2,PK2),后者是已知的强效促血管生成因子。此外,中性粒细胞特异性分泌的 MMP9 在此过程中扮演双重角色:一方面,它能降解细胞外基质,释放其中储存的 VEGF 等生长因子;另一方面,MMP9 本身能促进内皮细胞迁移和毛细血管样管腔形成[42]。值得注意的是,中性粒细胞来源的 MMP9 具有一个独特优势,它们通常在分泌时不与其内源性抑制剂 TIMP-1 共价结合,从而以高活性的自由状态持续发挥作用,使其成为驱动肿瘤血管生成的高效催化剂[43]。Spp1(OPN)和 Mmp14(MT1-MMP)等在中性粒细胞中高度表达,进而调节内皮细胞趋化性和分支生成,从而促进肿瘤生长和血管密度[44]。中性粒细胞在肿瘤微环境中进行重编程促进肿瘤细胞血管生成,具体而言,中性粒细胞分化为一种 T3 末期分化状态,该状态表达高水平的 VEGF。这些 T3 中性粒细胞富集于肿瘤核心的缺氧糖酵解区域,在那里增强血管形成,从而促进肿瘤生长[45]。

需要指出的是,中性粒细胞对肿瘤血管生成的影响并非单向促进。在某些微环境条件下(如高水平血管抑素或特定基质蛋白酶作用下),中性粒细胞亦可释放血管抑素(angiostatin)等内源性血管生成抑制剂,或通过产生特定类型的 NETs 损伤血管内皮,从而抑制血管新生[23-24]。这种促血管与抗血管功能的平衡,取决于中性粒细胞所处的极化状态及局部微环境信号的整合。

3.2.4 强化免疫抑制 肿瘤微环境也影响着肿瘤的生长。肝细胞癌中,肿瘤细胞上调 CRKL(v-crk 肉瘤病毒 CT10 癌基因同源物样)表达,促进其自身分泌 CXCL5 等趋化因子,从而增加肿瘤相关中性粒细胞的浸润。这些 CRKL 招致的中性粒细胞不仅数量多,且具有更强的免疫抑制表型,直接导致了患者对 PD-1 抑制剂治疗的耐药[46]。头颈癌和黑色素瘤患者中,肿瘤细胞高表达 STAT3,通过募集大量中性粒细胞并激活中性粒细胞内的 STAT3 通路重塑中性粒细胞促肿瘤表型,从而抑制 $CD8^+$ T 细胞功能发挥免疫抑制功能。靶向 STAT3 则使中性粒细胞恢复抑制功能,并重新激活 T 细胞,从而抑制肿瘤[47]。单细胞转录组分析显示,BAP1 突变患者对 ICB 治疗不敏感,肿瘤中 $SPP1^+$ 中性粒细胞大量增殖。这些 $SPP1^+$ 中性粒细胞通过 PD-1/PD-L1 信号轴与细胞毒性 T 细胞结合,赋予抗 PD-1 治疗耐药性[48]。

3.3 功能双向性的调控节点与信号网络整合 综合上述机制可见,中性粒细胞在 TME 中的功能取向并非随机,而是由有限的信号枢纽所决定。TGF-β 是驱动向 N2 型促瘤功能极化的核心开关,而 I 型干扰素(如 IFN-β)和 TNF 则倾向于诱导 N1 型抗瘤状态。G-CSF 在动员中性粒细胞的同时,往往协同增强其免疫抑制特性。此外,缺氧和低 pH 等代谢微环境因素可强化促血管生成和免疫抑制表型。这些调控节点之间还存在交叉对话:例如,TGF-β 信号可抑制中性粒细胞的抗原提呈相关分子表达,而 IFN-γ 则可逆转这一效应。理解这些枢纽的整合调控逻辑,将为精准干预提供理论依据。

4　肿瘤相关中性粒细胞的异质性与功能亚群

前一章阐述了中性粒细胞在 TME 中可表现出截然相反的功能。这些功能差异的根本原因在于,浸润至 TME 的中性粒细胞并非功能均一的群体,而是构成了一个高度异质和可塑的细胞生态系统。本章将系统介绍其功能亚群的划分及标志物。

4.1　N1 与 N2:经典的功能二分法　最经典的功能划分借鉴了巨噬细胞的 M1/M2 范式,将 TANs 分为抗肿瘤的 N1 型和促肿瘤的 N2 型[3]。N1 型中性粒细胞通常在Ⅰ型干扰素(如 IFN-β)、IL-12 以及 TNF 的介导下,极化为 N1 表型[49],其特征是高表达促炎因子如 TNF-α、细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1,ICAM-1),和诱导肿瘤细胞凋亡的分子如凋亡相关因子配体(factor-related apoptosis ligand,FasL)[3,50]。它们在功能上表现出强大的直接细胞毒性,并能通过分泌趋化因子招募 Th1 细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞。临床研究表明,在早期非小细胞肺癌患者中,存在一群表达 HLA-DR、CD86 等抗原提呈相关分子的中性粒细胞亚群,它们能够刺激肿瘤特异性 T 细胞反应,并与更好的临床预后相关[26]。在结直肠癌(colorectal cancer,CRC)中,CD177 阳性的中性粒细胞亚群被发现具有抑制上皮细胞肿瘤发生的作用,其浸润与良好的预后相关[26]。在头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma,HNSCC)中,一群表现为 CD16 高表达、CD62L 低表达的成熟中性粒细胞,具有更强的迁移至肿瘤部位并形成中性粒细胞胞外诱捕网的能力,其存在预示着患者生存期的改善[52]。

与之相对,N2 型中性粒细胞则通常在 TGF-β、IL-6、IL-10 等信号主导的微环境中形成和维持。它们高表达精氨酸酶 1、CCL2、CXCL1、CXCL2,以及多种促血管生成因子[53],其促瘤机制多样。在胰腺导管腺癌中,研究者鉴定出一群由转录因子 BHLHE40 驱动的促肿瘤中性粒细胞亚群,其糖酵解途径高度活化,与肿瘤的快速进展和免疫抑制状态密切相关[54]。在肝细胞癌中,单细胞分析揭示了不同的免疫微环境亚型,其中存在 PD-L1 高表达和 CCL4 高表达的中性粒细胞亚群,前者直接通过 PD-1/PD-L1 通路抑制 T 细胞活性,后者则通过招募促瘤型(M2)巨噬细胞间接促进肿瘤生长[55]。

4.2　超越二分法:新兴亚群与标志物　近年来的研究逐渐超越了简单的 N1/N2 二分法,揭示了更丰富的异质性。通过高维流式细胞术和单细胞测序,系统鉴定了一类具有强大抗原提呈能力的中性粒细胞亚群。这群细胞以高表达 CD86 或 HLA-DR 及 CD74 为特征,并非简单的激活状态,而是具备类似于经典树突状细胞的抗原加工与提呈功能。它们能够有效捕获、处理并提呈肿瘤抗原给 $CD4^+$T 细胞,从而重塑肿瘤内 T 细胞受体库的克隆丰度,显著增强抗肿瘤免疫应答效能,促进“热肿瘤”微环境的形成。这一发现从根本上拓展了我们对中性粒细胞免疫功能的认知,揭示了其作为专职抗原提呈细胞的全新角色[27]。

有研究表明,在肿瘤患者外周血和肿瘤组织中大量存在的髓源性抑制细胞,其粒细胞样亚群与具有免疫抑制功能的 N2 型中性粒细胞或未成熟中性粒细胞存在高度表型和功能重叠。这些细胞通常不表达成熟中性粒细胞的标志,而高表达如凝集素型氧化低密度脂蛋白受体-1(lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1,LOX-1)等分子[56]。最近,CD300 分子样家族成员 d(CD300ld)被鉴定为小鼠和人类粒细胞样髓源性抑制细胞上新的功能性表面标志物。CD300ld 的表达对于肿瘤诱导的粒细胞样髓源性抑制细胞程序至关重要,其缺失能够逆转免疫抑制、增强抗 PD-1 治疗的疗效,并预测黑色素瘤患者的更好生存,因此成为极具潜力的治疗靶点[57]。也有研究进一步揭示,髓源性抑制细胞的功能并非固定,其免疫调节和促血管生成活性受到糖基化驱动程序的精密协调。特定的糖基化修饰模式决定了它们与内皮细胞、T 细胞相互作用的能力,强调了翻译后修饰在塑造其促瘤表型中的核心作用[58]。

总之,肿瘤相关中性粒细胞是一个动态、多元且功能状态连续变化的细胞集合,其具体表型和功能由肿瘤类型、发展阶段、遗传背景以及局部微环境中复杂的细胞因子、代谢物和细胞间接触信号网络共同决定。

5　靶向中性粒群的癌症免疫治疗策略

鉴于中性粒细胞在肿瘤免疫中兼具双重作用,针对其开发治疗策略的核心挑战在于精准干预:即选择性抑制或消除其促肿瘤功能,同时保留甚至增强其抗肿瘤活性。目前的策略主要围绕 3 个层面展开。

5.1　阻断肿瘤募集效应　由于 CXCR1/CXCR2 受体-配体轴是多种癌症募集中性粒细胞最主要和最通用的通路,针对该通路的拮抗剂已成为研发热

点[9]。多种小分子 CXCR1/2 抑制剂已进入临床试验阶段,例如:Navarixin(用于非小细胞肺癌等,NCT03473925)、SX-682(用于胰腺癌、黑色素瘤等,NCT05604560)、Reparixin(用于乳腺癌等,NCT02370238)和 AZD5069(用于去势抵抗性前列腺癌等,NCT03177187)。这些药物旨在通过阻断中性粒细胞向肿瘤部位的趋化,从源头减少 TME 中促瘤中性粒细胞的数量,从而抑制肿瘤生长和转移。

5.2 重编程功能极化 对已浸润至肿瘤的中性粒细胞进行功能重编程,使其从促瘤的 N2 表型向抗瘤的 N1 表型转换是一种极具前景的策略。这可以通过靶向调控极化的关键信号分子来实现。例如,使用 TGF-β 受体激酶抑制剂阻断 TGF-β 信号通路,或通过局部给药系统释放 I 型干扰素,都可以在临床前模型中有效诱导 N1 型极化,增强抗肿瘤免疫并提高放疗或免疫治疗的疗效[59]。针对特定的促瘤代谢途径也是新兴方向。研究发现,脂肪酸转运蛋白 2(fatty acids transport protein 2,FATP2)在肿瘤相关中性粒细胞中高表达,是维持其免疫抑制功能和前列腺素 E2 合成所必需的。选择性抑制 FATP2,可以在不影响整体中性粒细胞数量的前提下,有效削弱其促瘤能力并延缓肿瘤进展[60]。此外,通过联合使用 TNF、CD40 激动剂和肿瘤靶向抗体,直接激活中性粒细胞内的抗肿瘤程序,诱导其产生大量活性氧和白三烯 B4,从而杀伤肿瘤细胞,该策略在多种小鼠肿瘤模型中显示出广谱抗肿瘤活性[61]。

5.3 增强固有抗肿瘤功能与支持治疗的平衡应用 肿瘤细胞普遍高表达 CD47 分子,其与中性粒细胞等吞噬细胞表面的信号调节蛋白 α(signal regulatory protein alpha,SIRPα)结合后,会传递“别吃我”信号,从而逃避吞噬清除。阻断 CD47-SIRPα 相互作用不仅可增强巨噬细胞的吞噬功能,近年研究还证实其能显著提升中性粒细胞对肿瘤细胞的杀伤能力。Treffers 等[62]发现,CD47-SIRPα 检查点阻断可进一步增强 IgA 抗体包被的肿瘤细胞被人中性粒细胞杀伤的效果,提示该策略在中性粒细胞介导的抗体依赖性细胞毒性(ADCC)方面具有重要协同作用。此外,将 IgA 疗法与 CD47 阻断相结合,可增加中性粒细胞向肿瘤微环境的浸润,并在神经母细胞瘤模型中延长肿瘤特异性生存期。Behrens 等[63]的综述进一步系统总结了中性粒细胞在抗体治疗中的作用及 CD47-SIRPα 轴对这一过程的调控机制,指出阻断该通路可增强中性粒细胞介导的 ADCC,目前已有多种靶向该通路的抑制剂进入临床研究阶段。

在传统的肿瘤支持治疗领域,长效 G-CSF 主要用于预防和治疗化疗引起的中性粒细胞减少症,以降低感染风险、保障化疗足剂量按时进行。例如,新近获批的 Efbemalenograstim Alfa(F-627)[64]。值得注意的是,G-CSF 在提升中性粒细胞绝对计数的同时,也可能系统性改变骨髓造血和中性粒细胞的功能状态。因此,在免疫治疗时代,探索 G-CSF 与免疫检查点抑制剂等疗法联用时的最佳时序和潜在协同或拮抗效应,是一个重要且复杂的临床课题。

6 总结与展望

中性粒细胞已从被视为终末分化的短寿命细胞,转变为肿瘤免疫学中表型复杂、功能高度动态且可塑的关键调节者。其在 TME 中表现出的双重功能,深刻体现了肿瘤与免疫系统之间相互编辑、动态博弈的复杂性与多面性。

未来研究需致力于在多个维度上进行深化和整合。在基础研究层面,需借助单细胞多组学、空间转录组、高维蛋白质组及活体成像等前沿技术,在不同肿瘤类型、不同治疗阶段(初治、耐药、治疗后复发)的背景下,系统绘制中性粒细胞亚群的精细分子图谱、空间分布特征及其与肿瘤细胞和其他免疫细胞的互作网络,并解析其随疾病演进和治疗干预的动态演变规律。其次,需要更深入地理解调控中性粒细胞极化和功能转换的关键信号节点和代谢重编程机制,特别是肿瘤干细胞如何重塑中性粒细胞,以及如何逆转这一过程。

在治疗转化方面,鉴于中性粒细胞功能的双重性和复杂性,单一的全面激活或全局抑制策略均可能因干扰免疫稳态而导致严重感染、自身免疫或意外促进肿瘤等副作用。因此,下一代治疗策略的核心可以聚焦于精准调控和时空特异。开发能够特异性靶向并清除促肿瘤亚群(如表达特定标志物 CD300ld 的粒细胞样髓源性抑制细胞)而不影响抗肿瘤中性粒细胞亚群的新型抗体或细胞疗法;设计智能响应型纳米药物或生物材料,实现 TME 局部极化调节信号(如 IFN-β、TGF-β 抑制剂)的定点、可控释放,以在肿瘤局部实现功能重编程,同时避免全身副作用;深入探索中性粒细胞靶向治疗与现有标准疗法(放疗、化疗、靶向治疗)、免疫疗法(免疫检查点抑制剂、过继性细胞治疗、癌症疫苗)的协同组合方案。通过多机制、多靶点的联合干预,有望克服肿瘤的免疫抵抗,最终提高癌症患者的生存率和生活质量。

参考文献:

[1] Kraus R F,Gruber M A.Neutrophils-from bone marrow to first-line defense of the innate immune system[J].Front Immunol,2021(12):767175.

[2] 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.

[3] 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.

[4] Lawrence S M,Corriden R,Nizet V.The ontogeny of a neutrophil:mechanisms of granulopoiesis and homeostasis[J].Microbiol Mol Biol Rev,2018,82(1):e00057-17.

[5] Hidalgo A,Chilvers E R,Summers C,et al.The neutrophil life cycle[J].Trends Immunol,2019,40(7):584-597.

[6] Liu S,Wu W,Du Y,et al.The evolution and heterogeneity of neutrophils in cancers:origins,subsets,functions,orchestrations and clinical applications[J].Mol Cancer,2023,22(1):148.

[7] Zhang F,Xia Y,Su J,et al.Neutrophil diversity and function in health and disease[J].Signal Transduct Target Ther,2024,9(1):343.

[8] Casbon A J,Reynaud D,Park C,et al.Invasive breast cancer reprograms early myeloid differentiation in the bone marrow to generate immunosuppressive neutrophils[J].Proc Natl Acad Sci U S A,2015,112(6):E566-E575.

[9] Xu Y,Yan J,Tao Y,et al.Pituitary hormone α-MSH promotes tumor-induced myelopoiesis and immunosuppression[J].Science,2022,377(6610):1085-1091.

[10] Németh T,Sperandio M,Mócsai A.Neutrophils as emerging therapeutic targets[J].Nat Rev Drug Discov,2020,19(4):253-275.

[11] Tu T,Hong H,Alhousari D,et al.Proinflammatory macrophages release CXCL5 to regulate T cell function and limit effects of αPD-1 in steatosis-driven liver cancer[J].JHEP Rep,2025,7(6):101385.

[12] Pan J J,Xie S Z,Zheng X,et al.Acetyl-CoA metabolic accumulation promotes hepatocellular carcinoma metastasis via enhancing CXCL1-dependent infiltration of tumor-associated neutrophils[J].Cancer Lett,2024(592):216903.

[13] Yu P F,Huang Y,Han Y Y,et al.TNFα-activated mesenchymal stromal cells promote breast cancer metastasis by recruiting CXCR2$^+$ neutrophils[J].Oncogene,2017,36(4):482-490.

[14] SenGupta S,Cohen E,Serrenho J,et al.TGFβ1-TNFα-regulated secretion of neutrophil chemokines is independent of epithelial-mesenchymal transition in breast tumor cells[J].Mol Biol Cell,2025,36(10):ar122.

[15] Gershkovitz M,Fainsod-Levi T,Zelter T,et al.TRPM2 modulates neutrophil attraction to murine tumor cells by regulating CXCL2 expression[J].Cancer Immunol Immunother,2019,68(1):33-43.

[16] Wang S,Song R,Wang Z,et al.S100A8/A9 in inflammation[J].Front Immunol,2018(9):1298.

[17] Wang J,Li H,Liu Y,et al.CD24 recruits tumor-associated neutrophils to promote the progression of hepatocellular carcinoma[J].J Immunother Cancer,2025,13(8):e012118.

[18] Yan S,Zhao W,Du J,et al.C-FOS promotes the formation of neutrophil extracellular traps and the recruitment of neutrophils in lung metastasis of triple-negative breast cancer[J].J Exp Clin Cancer Res,2025,44(1):108.

[19] 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.

[20] Sun B,Qin W,Song M,et al.Neutrophil suppresses tumor cell proliferation via fas/fas ligand pathway mediated cell cycle arrested[J].Int J Biol Sci,2018,14(14):2103-2113.

[21] Zhu M,Wang S,Qu K,et al.The trogocytosis of neutrophils on initial transplanted tumor in mice[J].iScience,2024,27(5):109661.

[22] Brinkmann V,Reichard U,Goosmann C,et al.Neutrophil extracellular traps kill bacteria[J].Science,2004,303(5663):1532-1535.

[23] Kong L,Hu S,Zhao Y,et al.Neutrophil extracellular traps induced by neoadjuvant chemotherapy of breast cancer promotes vascular endothelial damage[J].Breast Cancer Res,2025,27(1):61.

[24] Morawiec M L,Kubina R,Jabłońska E,et al.NETs-as predictors and targets of supportive therapy for cancer treatment[J].Front Immunol,2025(16):1666261.

[25] Riise R E,Bernson E,Aurelius J,et al.TLR-stimulated neutrophils instruct nk cells to trigger dendritic cell maturation and promote adaptive T cell responses[J].J Immunol,2015,195(3):1121-1128.

[26] Eruslanov E B,Bhojnagarwala P S,Quatromoni J G,et al.Tumor-associated neutrophils stimulate T cell responses in early-stage human lung cancer[J].J Clin Invest,2014,124(12):5466-5480.

[27] Wu Y,Ma J,Yang X,et al.Neutrophil profiling illuminates anti-tumor antigen-presenting potency[J].Cell,2024,187(6):1422-1439.

[28] 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.

[29] 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.
[30] Liu Y, O'Leary C E, Wang L S, et al. CD11b+Ly6G+ cells inhibit tumor growth by suppressing IL-17 production at early stages of tumorigenesis[J]. Oncoimmunology, 2016, 5(1): e1061175.
[31] Butin-Israeli V, Bui T M, Wiesolek H L, et al. Neutrophil-induced genomic instability impedes resolution of inflammation and wound healing[J]. J Clin Invest, 2019, 129(2): 712-726.
[32] Grivennikov S I, Greten F R, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer[J]. Cell, 2010, 140(6): 883-899.
[33] 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.
[34] Zhou S L, Yin D, Hu Z Q, et al. A positive feedback loop between cancer stem-like cells and tumor-associated neutrophils controls hepatocellular carcinoma progression[J]. Hepatology, 2019, 70(4): 1214-1230.
[35] Bancaro N, Calì B, Troiani M, et al. Apolipoprotein E induces pathogenic senescent-like myeloid cells in prostate cancer[J]. Cancer Cell, 2023, 41(3): 602-619.
[36] Sheng Y, Peng W, Huang Y, et al. Tumor-activated neutrophils promote metastasis in breast cancer via the G-CSF-RLN2-MMP-9 axis[J]. J Leukoc Biol, 2023, 113(4): 383-399.
[37] 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 Carcinoma, 2021(8): 451-465.
[38] Adrover J M, Han X, Sun L, et al. Neutrophils drive vascular occlusion, tumour necrosis and metastasis[J]. Nature, 2025, 645(8080): 484-495.
[39] Szczerba B M, Castro-Giner F, Vetter M, et al. Neutrophils escort circulating tumour cells to enable cell cycle progression[J]. Nature, 2019, 566(7745): 553-557.
[40] Li P, Lu M, Shi J, et al. Lung mesenchymal cells elicit lipid storage in neutrophils that fuel breast cancer lung metastasis[J]. Nat Immunol, 2020, 21(11): 1444-1455.
[41] Albrengues 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): aao4227.
[42] Nozawa H, Chiu C, Hanahan D. Infiltrating neutrophils mediate the initial angiogenic switch in a mouse model of multistage carcinogenesis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(33): 12493-12498.
[43] Ardi V C, Kupriyanova T A, Deryugina E I, 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.
[44] Bui T M, Yalom L K, Ning E, et al. Tissue-specific reprogramming leads to angiogenic neutrophil specialization and tumor vascularization in colorectal cancer[J]. J Clin Invest, 2024, 134(7): 20.
[45] Ng M S F, Kwok I, Tan L, et al. Deterministic reprogramming of neutrophils within tumors[J]. Science, 2024, 383(6679): eadf6493.
[46] Xie P, Yu M, Zhang B, et al. CRKL dictates anti-PD-1 resistance by mediating tumor-associated neutrophil infiltration in hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2024, 81(1): 93-107.
[47] Ozel I, Sha G, Będzińska A, et al. Neutrophil-specific targeting of STAT3 impairs tumor progression via the expansion of cytotoxic $CD8^+$ T cells[J]. Signal Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 279.
[48] Shi J, Huang S, Zhou Y, et al. $SPP1^+$ neutrophils mediate resistance to immune checkpoint blockade in BAP1-inactivated tumors[J]. Cancer Res, 2025, 85(22): 4433-4449.
[49] Giese M A, Hind L E, Huttenlocher A. Neutrophil plasticity in the tumor microenvironment[J]. Blood, 2019, 133(20): 2159-2167.
[50] Comen E, Wojnarowicz P, Seshan V E, et al. TNF is a key cytokine mediating neutrophil cytotoxic activity in breast cancer patients[J]. NPJ Breast Cancer, 2016(2): 16009.
[51] Zhou G, Peng K, Song Y, et al. $CD177^+$ neutrophils suppress epithelial cell tumourigenesis in colitis-associated cancer and predict good prognosis in colorectal cancer[J]. Carcinogenesis, 2018, 39(2): 272-282.
[52] Millrud C R, Kågedal Å, Kumlien Georén S, et al. NET-producing CD16(high) CD62L(dim) neutrophils migrate to tumor sites and predict improved survival in patients with HNSCC[J]. Int J Cancer, 2017, 140(11): 2557-2567.
[53] 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.
[54] Wang L, Liu Y, Dai Y, 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.
[55] Xue R, Zhang Q, Cao Q, et al. Liver tumour immune microenvironment subtypes and neutrophil heterogeneity[J]. Nature, 2022, 612(7938): 141-147.
[56] Condamine T, Dominguez G A, Youn J I, 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.
[57] Wang C,Zheng X,Zhang J,et al.CD300ld on neutrophils is required for tumour-driven immune suppression[J]. Nature,2023,621(7980):830-839.
[58] Blidner A G,Bach C A,García P A,et al.Glycosylation-driven programs coordinate immunoregulatory and pro-angiogenic functions of myeloid-derived suppressor cells [J].Immunity,2025,58(6):1553-1571.
[59] Peng H,Shen J,Long X,et al.Local release of TGF-β inhibitor modulates tumor-associated neutrophils and enhances pancreatic cancer response to combined irreversible electroporation and immunotherapy[J]. Adv Sci(Weinh),2022,9(10):e2105240.
[60] Veglia F,Tyurin V A,Blasi M,et al.Fatty acid transport protein 2 reprograms neutrophils in cancer[J]. Nature, 2019,569(7754):73-78.
[61] Linde I L,Prestwood T R,Qiu J,et al. Neutrophil-activating therapy for the treatment of cancer[J].Cancer Cell,2023,41(2):356-372.
[62] Treffers L W,Ten Broeke T,Rösner T,et al.IgA-mediated killing of tumor cells by neutrophils is enhanced by CD47-SIRPα checkpoint inhibition[J].Cancer Immunol Res, 2020,8(1):120-130.
[63] Behrens L M,Van Den Berg T K,Van Egmond M. Targeting the CD47-SIRPα innate immune checkpoint to potentiate antibody therapy in cancer by neutrophils[J]. Cancers(Basel),2022,14(14):3366.
[64] Blair H A. Efbemalenograstim alfa: first approval [J]. Drugs,2023,83(12):1125-1130.

(收稿日期:2026-03-20)

(上接第 966 页)

参考文献:

[1] Zhang J,Wang X,Shi X,et al.Combination of 15 lipid metabolites and motility into diagnosis of spleendeficiency FD[J].Chin Med,2019,14(1):16.
[2] Fernándezvizarra E,Tiranti V,Zeviani M.Assembly of the oxidative phosphorylation system in humans:what we have learned by studying its defects[J]. Biochim Biophys Acta,2009,1793(1):200-211.
[3] Berger E,Rath E,Yuan D,et al.Mitochondrial function controls intestinal epithelial stemness and proliferation [J].Nat Commun,2016(7):13171.
[4] Baechler B L,Bloemberg D,Quadrilatero J. Mitophagy regulates mitochondrial network signaling, oxidative stress,and apoptosis during myoblast differentiation[J]. Autophagy,2019,15(9):1606-1619.
[5] Dong Y,Li Y,Sun Y,et al.Bufei Jianpi granules improve skeletal muscle and mitochondrial dysfunction in rats with chronic obstructive pulmonary disease [J]. BMC Complement Altern Med,2015(15):51.
[6] Liu W J,Xu X Z,Duan Z Y,et al.Efficacy of Sijunzi decoction on limb weakness in spleen Qi deficiency model rats through adenosine monophosphateactivated protein kinase/unc51 like autophagy activating kinase 1 signaling [J].J Tradit Chin Med,2021,41(4):617-623.
[7] 尹文浩,张家瑞,王垒钞,等.脾气虚大鼠海马神经元线粒体自噬的初步研究[J].辽宁中医杂志,2019,46(12):2650-2652.
[8] 陈慧,陈燕,王丹,等.两种脾虚证大鼠肝脏线粒体自噬及细胞凋亡的比较研究[J].中国中西医结合杂志,2019,39(11):1359-1365.
[9] 董佳梓,薛亚楠,魏云涛,等.电针“足三里”对脾虚大鼠心肌细胞 AMPK 线粒体通路的影响[J].北京中医药大学学报,2020,43(6):522-528.
[10] 徐慧颖,丁奕辉,董昊,等.苍术多糖与正丁醇部位对脾虚大鼠线粒体自噬的影响[J].天然产物研究与开发,2023,35(8):1372-1379.
[11] 国家药典委员会.中华人民共和国药典 2020 年版(一部)[S].北京:中国医药科技出版社,2020.
[12] 凌嘉阳,柏阳,曲扬,等.基于药效学和代谢组学考察北苍术不同炮制品对脾虚大鼠的影响[J].中国实验方剂学杂志,2024,30(7):179-188.
[13] 王文凯,张正,翁萍,等.建昌帮米泔水漂苍术工艺研究[J].时珍国医国药,2015,26(9):2157-2159.
[14] 张声生,胡玲,李茹柳.脾虚证中医诊疗专家共识意见(2017)[J].中医杂志,2017,58(17):1525-1530.
[15] 李亚欢,张冬梅,王淑艳,等.脾虚证动物模型研制概况[J].中医药导报,2019,25(1):100-102.
[16] 徐慧颖,董昊,丁奕辉,等.苍术麸炒前后多糖与正丁醇部位对脾虚大鼠的调节作用[J].中国处方药,2023,21(2):21-24.
[17] 段志园,许欣竹,谢鑫,等.四君子汤对脾气虚证模型大鼠股四头肌线粒体自噬和细胞凋亡水平的影响[J].世界科学技术-中医药现代化,2020,22(11):3900-3905.
[18] Iguchi M,Kujuro Y,Okatsu K,et al. Parkincatalyzed ubiquitinester transfer is triggered by PINK1dependent phosphorylation[J].J Biol Chem,2013,288(30):22019-22032.
[19] Geisler S,Holmström K M,Skujat D,et al. PINK1/Parkinmediated mitophagy is dependent on VDAC1 and P62/SQSTM1[J].Nat Cell Biol,2010,12(2):119-131.
[20] Rüb C,Wilkening A,Voos W. Mitochondrial quality control by the Pink1/Parkin system[J].Cell Tissue Res, 2017,367(1):111-123.

(收稿日期:2026-07-07)