

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2026.08.013

· 综述 ·

中性粒细胞胞外陷阱调控非小细胞肺癌免疫微环境的机制及临床应用研究进展

Research progress on the mechanisms of neutrophil extracellular traps regulating the immune microenvironment in non-small cell lung cancer and their clinical applications

赵宗计^{1,2}, 李承道^{1,2}, 彭东阁^{2,3}, 孙伟²(1. 海南医科大学研究生院、第二附属医学院, 海南 海口 570100; 2. 海南医科大学第二附属医院胸外科二病区、肺移植科, 海南 海口 570100; 3. 新疆医科大学研究生院, 新疆 乌鲁木齐 830000)

[摘要] 肿瘤免疫微环境重塑是驱动非小细胞肺癌(NSCLC)恶性进展及治疗抵抗的核心机制。中性粒细胞胞外陷阱(NET)作为肿瘤微环境的关键组分,在NSCLC中异常富集,并通过调控免疫细胞功能影响肿瘤进展与治疗应答。本文系统综述NET的生物学基础及其在NSCLC中的分布特征,重点阐述其诱导T细胞耗竭、巨噬细胞M2型极化、自然杀伤细胞(NK)功能抑制及介导免疫治疗耐药的分子机制。同时,本文总结了基于NET的预后评估模型及靶向治疗策略的研究进展,探讨了NET作为联合免疫治疗新靶点的临床转化潜力,旨在为优化NSCLC精准免疫治疗策略提供理论依据。

[关键词] 非小细胞肺癌;中性粒细胞胞外陷阱;肿瘤免疫微环境;免疫抑制;生物标志物

[中图分类号] R734.2;R730.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2026)08-0922-07

全球流行病学数据显示,肺癌相关死亡占全球恶性肿瘤死亡总数的18.7%^[1];组织学分型中,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌的85%^[2]。靶向肿瘤免疫微环境中的关键组分已成为肿瘤免疫治疗领域的研究热点。中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular trap, NET)作为肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的核心功能性组分,近年来因其在肿瘤进展及免疫治疗抵抗中的关键作用而备受关注。在NSCLC中,NET异常富集于TME,不仅参与肿瘤生长与转移,还可通过诱导免疫抑制微环境参与免疫检查点抑制剂等治疗的耐药过程^[3]。本文系统综述NET在NSCLC中的分布特征、调控免疫微环境的分子机制,并探讨其作为预后生物标志物及联合免疫治疗新靶点的临床转化潜力。

1 NET的生物学基础

NET是中性粒细胞活化后释放的网状结构,以解聚的DNA为骨架,镶嵌中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)等颗粒蛋白,这些蛋白赋予NET调控炎症及免疫细胞功能的能力^[4-5]。在TME中,NET异常富集于NSCLC组织,其形成与疾病进展及免疫抑制密切相关^[6]。

2 NET在NSCLC中的表达特征及空间分布

2.1 NET在外周血和肿瘤组织中的分布

NET相关成分在NSCLC患者外周血及肿瘤组织中异常富集,患者血清瓜氨酸化组蛋白H3(citrullinated histone H3, CitH3)及循环游离DNA(cell-free DNA, cfDNA)水平显著高于健康对照^[7]。NSCLC患者组织学样本显示,肿瘤组织中中性粒细胞浸润及NET沉积显著高于正常组织^[8]。免疫组织化学分析进一步证实,中性粒细胞标志物Ly6G与NET组分CitH3在肿瘤部位呈共定位分布^[9]。

2.2 NET在血管及转移部位中的分布

NSCLC肿瘤微环境中,NET富集于肿瘤血管内及其周围。肺癌小鼠模型及临床研究均证实,肿瘤血管是NET的重要沉积部位,抑制NET可减少血管内网状结构生成并降低微血管密度^[10]。在转移灶中也观察到NET的募集现象。在同一患者的原发性肝癌组织与肺转移灶组织比较中,肺转移灶中NET标志物水平显著高于原发灶,且该富集与髓系细胞触发受体-1(triggering receptor expressed on myeloid cells-1, TREM-1)高表达相关^[11]。

2.3 NET在不同疾病阶段中的分布

除空间分布差异外,NET相关标志物水平也随

[基金项目] 海南省省级临床重点学科;海南医科大学2026年度学术提升支撑计划(XSTS2026141)

[作者简介] 赵宗计(2000—),男,硕士生

[通信作者] 孙伟(扫码获取作者通信方式)



肿瘤进展呈现动态变化。Tong等^[12]发现,NSCLC患者血浆中cfDNA和CitH3等NET标志物水平随分期进展而升高,III~IV期患者水平最高。然而,不同NET标志物的分期评估价值存在差异,在199例卵巢肿瘤患者中,血浆CitH3和cfDNA水平在肿瘤类型及分期组间无显著差异^[13]。这表明NET的分布特征可能存在肿瘤类型特异性。

3 NET重塑免疫微环境驱动NSCLC恶性进展及免疫治疗耐药

3.1 NET塑造免疫抑制微环境

3.1.1 NET介导的T细胞抑制

临床证据表明,NSCLC中NET密度与CD8⁺T细胞浸润呈负相关,且高NET密度是免疫治疗疗效的独立负性预测因子,提示NET在T细胞免疫抑制中发挥重要作用^[14]。NET表面携带的程序性细胞死亡配体-1(programmed cell death ligand-1, PD-L1)可直接与T细胞表面的程序性细胞死亡蛋白1(programmed cell death protein 1, PD-1)结合,上调耗竭标志物淋巴细胞活化基因3(lymphocyte-activation gene 3, LAG-3)及T细胞免疫球蛋白黏蛋白3(T-cell immunoglobulin and mucin domain containing protein 3, TIM-3)表达,抑制CD8⁺T细胞增殖及细胞毒功能^[15]。肿瘤源性自噬体可通过高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1, HMGB1)激活Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)-髓样分化因子88(myeloid differentiation primary response 88, MyD88)-细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)信号通路诱导NET形成,且该类NET表面携带PD-L1,进一步增强对T细胞的抑制作用^[16]。NET还可通过表观遗传机制调控T细胞功能。在Lewis肺癌转移模型中,NET上调YTHDF2(YTH N6-methyladenosine RNA binding protein 2)蛋白表达,加速SLC2A3(solute carrier family 2 member 3)mRNA降解,进而抑制肿瘤浸润CD8⁺T细胞的活性,促进肺转移灶生长^[6]。肿瘤源性转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)能够诱导NET产生;NET释放的DNA片段可结合CD8⁺T细胞膜TMCO6(transmembrane and coiled-coil domains 6)蛋白,抑制其杀伤功能并促进细胞凋亡,同时刺激CD8⁺T细胞分泌更多TGF-β1,形成免疫抑制正反馈环路,持续诱导NET蓄积、加重T细胞耗竭^[17]。

3.1.2 NET与巨噬细胞相互作用

巨噬细胞是TME中最丰富的免疫细胞之一,与NET存在双向相互作用。一方面,NET可诱导巨噬细胞向M2型极化,从而促进免疫抑制微环境形成。苏莹等^[18]发现NET形成关键酶肽基精氨酸脱亚胺

酶4(peptidylarginine deiminase 4, PAD4)在NSCLC肿瘤组织中高表达,且其水平与M2型巨噬细胞标志物精氨酸酶1(arginase 1, Arg-1)表达呈正相关,提示NET可能通过诱导M2极化参与免疫抑制。另一方面,体外及动脉瘤组织研究发现,M1型巨噬细胞可通过巨胞饮和分泌DNase高效清除NET结构,清除活性显著优于M2型巨噬细胞^[19]。NSCLC肿瘤微环境以慢性持续性炎症为特征,大量促炎因子可诱导巨噬细胞向M2表型偏移,间接削弱组织内NET清除效率,推测该清除通路在肿瘤病灶中难以充分发挥作用。动脉粥样硬化体外细胞及动物模型研究显示,氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, oxLDL)能够刺激巨噬细胞分泌外泌体微小RNA-146a(microRNA-146a, miR-146a);该微小RNA可下调超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)表达、加重细胞氧化应激,最终驱动NET大量释放,构建持续性促炎恶性循环^[20]。

3.1.3 NET介导的NK细胞抑制

在TME中,NET可通过多种机制抑制自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)功能,促进免疫逃逸。NET可形成物理屏障包裹NSCLC细胞,阻挡NK细胞的识别与攻击。Lewis肺癌小鼠模型显示,NET沉积于肿瘤细胞周围,可显著削弱NK细胞的细胞毒性作用,并抑制其在TME中的浸润^[21]。除物理屏障外,NET也可通过可溶性介质介导的信号通路抑制NK细胞抗肿瘤活性。结肠肿瘤体内外实验证实,肿瘤细胞高表达Src激酶相关磷酸蛋白1(Src kinase-associated phosphoprotein 1, SKAP1)可激活活化T细胞核因子胞质1(nuclear factor of activated T cells cytoplasmic 1, NFATc1)/C-X-C基序趋化因子配体8(C-X-C motif chemokine ligand 8, CXCL8)通路,驱动中性粒细胞大量释放NET,进而削弱NK细胞对肿瘤的杀伤能力^[22]。肝细胞癌相关体内实验进一步证实,大量蓄积的NET会显著削弱NK细胞输注疗法的抗肿瘤效果,利用DNase I降解NET能够有效恢复NK细胞的肿瘤杀伤活性,提示NET大量堆积是诱发NK细胞免疫治疗耐药的关键因素^[23]。值得注意的是,NET与NK细胞存在双向相互作用关系。黄斑变性模型研究发现,NK细胞分泌干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)能够诱导中性粒细胞释放NET^[24]。

3.1.4 NET与肿瘤相关中性粒细胞的双向激活

肿瘤相关中性粒细胞(tumor-associated neutrophil, TAN)是NET的主要来源,二者在NSCLC微环境中形成正反馈调控通路,共同促进肿瘤进展。TAN可被TME信号激活并释放NET。在NSCLC中,NET水平升高与肿瘤进展密切相关,NET可下调

肺癌细胞中长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) MIR503HG 的表达, 进而激活核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)/NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 信号通路, NLRP3 炎症小体的过度激活可增强肿瘤细胞的侵袭与转移能力^[9,25]。此外, NET 也可通过招募并激活更多 TAN, 进一步促进 NET 生成, 形成恶性正反馈环路。这一环路放大了局部炎症反应, 加剧免疫抑制微环境, 最终驱动 NSCLC 恶性进展^[26]。

3.2 NET 通过免疫调控促进肿瘤转移

NET 不仅通过塑造免疫抑制微环境影响原发肿瘤生长, 还可通过调控免疫细胞功能, 在 NSCLC 转移前生态位形成及远处转移中发挥重要作用^[4]。NET 沉积发生于淋巴结转移形成之前, 并可促进肺癌小鼠模型中转移灶的建立^[27], 肿瘤来源的细胞外囊泡可刺激淋巴内皮细胞释放白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8) 和 C-X-C 基序趋化因子配体 2 (C-X-C motif chemokine ligand 2, CXCL2), 诱导 NET 形成, 进而促进淋巴结转移前生态位的建立^[28]。此外, NET 还可通过调控 B 细胞功能参与这一过程。Lee 等^[29]研究发现, NET 可通过抑制 SH2 结构域含蛋白酪氨酸磷酸酶 1 (SH2 domain-containing protein tyrosine phosphatase 1, SHP-1) 活性, 诱导 B 细胞产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 并分泌白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10), 进而促进网膜转移前生态位的形成。

3.3 NET 介导免疫治疗耐药

NET 不仅参与塑造免疫抑制微环境, 还可直接介导 NSCLC 对免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 的耐药^[30]。临床研究显示, NSCLC 患者中高 NET 密度者的中位无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和总生存期 (overall survival, OS) 均显著缩短, 且多因素分析证实高 NET 是免疫治疗疗效的独

立负性预测因子; 免疫治疗应答者中高 NET 密度的比例也显著低于非应答者, 揭示了 NET 在免疫治疗耐药中的潜在作用^[14]。在胰腺癌模型中, 白细胞介素-17 (interleukin-17, IL-17) 可通过招募中性粒细胞触发 NET 形成, 形成的 NET 降低 CD8⁺ T 细胞的细胞毒性并减少其数量, 从而削弱免疫疗法的疗效^[31]。此外, 多种可溶性介质可通过诱导 NET 生成介导 ICI 治疗抵抗。在三阴性乳腺癌中, C-X-C 基序趋化因子受体 1 (C-X-C motif chemokine receptor 1, CXCR1) 和 C-X-C 基序趋化因子受体 2 (C-X-C motif chemokine receptor 2, CXCR2) 的激动剂, 以及细胞因子 CHI3L1 能够招募中性粒细胞并启动 NETosis (NET 形成过程); NET 可形成物理屏障将 CD8⁺ T 细胞限制于肿瘤间质, 阻断其浸润肿瘤实质, 削弱抗 PD-1/PD-L1 抗体的杀伤效应。该研究同时利用多癌种组织芯片检测人 NSCLC 临床样本, 观察到 CHI3L1 高表达病灶伴随 NET 蓄积、T 细胞浸润减少的关联特征, 提示该调控模式可能同样参与肺癌 ICI 耐药进程^[32]。化疗诱导的 NET 也可参与免疫调节。化疗药物可刺激肿瘤细胞分泌白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β), 进而诱导 NET 形成, 而 NET 可通过激活 TGF- β 信号通路促进免疫抑制微环境, 间接削弱机体对肿瘤的免疫应答, 提示化疗与免疫治疗的联合应用需考虑 NET 可能介导的交叉耐药^[33]。

4 NET 的检测技术

NET 检测尚无统一金标准, 常用技术包括免疫荧光显微镜、流式细胞术、酶联免疫吸附试验, 以及基于高含量筛选成像的自动化定量平台等, 各方法特点见表 1。人工智能图像识别、单细胞测序等新兴技术为 NET 精准定量及异质性分析提供新可能, 有望推动其作为 NSCLC 预后标志物及治疗靶点的临床转化。

表 1 常用 NET 检测技术比较

检测技术类型	具体检测方法	优势	局限性	参考文献
传统检测技术	免疫荧光显微镜 ^[34] 、流式细胞术 ^[35] 、酶联免疫吸附试验 ^[36]	操作简便, 成本较低, 可初步检测 NET 相关成分	通量低, 存在操作员偏差, 缺乏早期动态信息, 多为间接检测	[34-36]
改进检测技术	自动化定量 NET 脱氧核糖核酸 ^[37] 、高含量筛选成像联合算法分析 ^[38] 、多色免疫荧光标记 ^[8] 、串联荧光 NET 形成报告系统 ^[39]	定量精准, 通量高, 可区分 NET 形成与其他细胞死亡形式, 适合动态研究	操作相对复杂, 成本较高, 部分技术缺乏大样本临床验证	[8,37-39]
新兴技术	人工智能图像识别、单细胞测序 ^[40] 、质谱分析、纳米技术 ^[41]	特异性和灵敏度较高, 可解析 NET 异质性, 有望推动检测技术标准	尚处探索阶段, 未广泛应用于临床	[40-41]

5 NET相关预后模型与临床转化价值

NET相关标志物在NSCLC预后评估中展现出重要价值。Han等^[42]整合癌症基因组图谱肺腺癌(The Cancer Genome Atlas-Lung Adenocarcinoma, TCGA-LUAD)及基因表达综合数据库(Gene Expression Omnibus, GEO)多组学数据,通过CoxBoost算法构建NET预后模型,在验证集中展现出良好的预测效能。随后,研究者建立了基于NET相关长链非编码RNA的12基因预后模型^[43],同样具有较强的风险分层能力。Zhang等^[44]通过分析3 298例NSCLC患者数据,构建了包含18个NETosis相关基因的风险评分体系(NET-related risk score, NETRS),发现低评分组患者预后显著优于高分组。部分预后模型已开始关联免疫微环境特征,进一步拓展了其应用价值。基于ATG7、BST1、CEACAM3及TNFRSF10C构建的NET特征显示,高风险组肺腺癌患者不仅预后较差,且与较高的肿瘤突变负荷及免疫治疗耐药相关^[45]。除基因模型外,临床血浆NET标志物也展现出预测免疫治疗疗效的潜力。Horaguchi等^[46]在185例接受ICIs治疗的晚期NSCLC患者中发现,治疗前血浆CitH3水平升高与更差的OS及PFS显著相关,治疗后高NET水平同样预示不良结局。

6 靶向NET的NSCLC治疗策略

鉴于NET在NSCLC免疫抑制微环境塑造及免疫治疗耐药中的关键作用,靶向NET已成为NSCLC治疗的新策略。目前干预策略主要分为抑制NET形成、促进NET降解及阻断下游效应三类。

6.1 抑制NET形成

靶向NET形成关键酶是主要策略之一。NE抑制剂GW311616A在肺癌临床前模型中显示出抗肿瘤作用^[47]。PAD4小分子抑制剂在肺癌模型中展现出抑制肿瘤生长和转移的潜力,如GSK199已被证实可靶向PAD4抑制NETosis^[48]。

阻断NET上游信号也可抑制其形成。二甲双胍可抑制HMGB1诱导的NETosis,降低循环NET水平^[49]。蛋白酶3(proteinase 3, PR3)-IL-1 β -p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38)信号轴是NET形成的关键通路^[50],但靶向该通路的III期CANOPY-A试验显示,抗IL-1 β 单抗卡那单抗未能显著延长NSCLC患者的无病生存期^[51],提示单纯阻断上游炎症因子可能不足以完全抑制NET介导的复发,未来需探索联合策略。Wang等^[52]在乳腺癌中发现NQO1-PPIA-CD147轴调控NET形成的新机制:醌氧化还原酶1(NAD(P)H quinone oxidoreductase 1, NQO1)通过稳定肽基脯氨酰顺反异构酶A(peptidylprolyl isomerase A,

PPIA)蛋白促进其分泌,分泌型PPIA激活中性粒细胞表面分化簇147(cluster of differentiation 147, CD147)分子,触发NET释放并促进肺转移;靶向PPIA可有效抑制该过程。该轴可能具有跨癌种普适性,为NSCLC靶向治疗提供了新思路。

6.2 促进NET降解

一些研究已利用DNase I降解NET。研究表明,编码L-DNase II的基因丝氨酸蛋白酶抑制剂B1(serine protease inhibitor B1, SERPINB1)可降解NET相关DNA^[53]。在乳腺癌肺转移模型中,研究者开发了一种锰掺杂纳米系统(DMMnSiO₃-PEG/DOX/DNase I),用于递送多柔比星(doxorubicin, DOX)和DNase I。DNase I在TME中降解细胞外DNA,减少DNA积累,提升化疗药物DOX的治疗效果^[54]。嵌入NET中的纳米系统颗粒会降解NET内部的DNA,释放的Mn²⁺作为DNase I的辅因子,进一步促进NET降解。

6.3 阻断NET下游效应

靶向IL-8、TGF- β 等NET下游效应分子可能成为逆转NET介导免疫抑制的新方向。有研究提出了靶向NET-DNA受体卷曲螺旋结构域蛋白25(coiled-coil domain containing 25, CCDC25)的抗NET策略。CCDC25是肿瘤细胞膜上的NET-DNA受体,介导肿瘤细胞感知NET并促进转移。在肺转移模型中,Liu等^[55]利用溶瘤细菌VNP20009构建携带靶向CCDC25的短发夹RNA(short hairpin RNA, shRNA)的重组工程菌VNP-shCCDC25,阻断下游整合素连接激酶(integrin-linked kinase, ILK)- β -辅肌动蛋白(parvin beta, Parvb)-Ras相关C3肉毒毒素底物1(Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, RAC1)-细胞分裂周期蛋白42(cell division cycle 42, CDC42)促转移信号,同时下调PAD4表达减少NET形成。该策略既可阻断CCDC25下游促转移信号,也可伴随PAD4表达下调和NET形成减少,为抗NET治疗提供了新思路。

6.4 NET靶向的联合治疗策略

基于NET在免疫治疗耐药中的核心作用,靶向NET与ICI联合应用已成为克服耐药的新方向。胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)类似物在这一领域展现出潜力。艾塞那肽(exenatide)单药可显著降低肺癌小鼠肿瘤浸润及外周血NET水平,与PD-1抑制剂联合可增强CD8⁺T细胞IFN- γ 分泌,疗效优于单一治疗^[56]。另一长效GLP-1类似物利拉鲁肽(liraglutide)在肺癌模型中同样证实可降低循环NET标志物,并通过抑制ROS减少NET形成;与PD-1抑制剂联合不仅显著增强抗肿瘤疗效,且可诱导长期抗肿瘤CD8⁺T细胞记忆反应,该效应依赖于NET抑制^[57]。

TME 响应型智能纳米递药系统为精准靶向 NET 提供了新工具,其优势在于依据 TME 特征(如低 pH、缺氧)实现精准释药。将 PAD4 抑制与声动力疗法及免疫治疗结合的多功能纳米药物,在肺癌模型中展现出显著的抗转移疗效^[58]。在乳腺癌及其肝、肺转移模型中,Lu 等^[59]开发的负载多柔比星的低分子量肝素-虾青素纳米粒子(low molecular weight heparin-astaxanthin/doxorubicin nanoparticles, LMWH-AST/DOX NPs),通过肝素阻断髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)在肺转移灶中的募集,虾青素抑制 NF-κB 及信号转导与转录激活因子 3(signal transducer and

activator of transcription 3, STAT3)信号通路,双重机制协同抑制 NET 形成。动物实验证实,该纳米系统可有效抑制肿瘤肺转移,并逆转肿瘤相关炎症及免疫抑制微环境。Jia 等^[60]构建氧化应激响应型纳米药物 K-CRGDV-4B,将 PAD4 抑制剂 4B 共价结合于精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(arginine-glycine-aspartic acid, RGD)肽修饰的壳聚糖,可实现肿瘤主动靶向及微环境响应释药。该纳米系统通过抑制 PAD4 活性阻断 NET 形成,并上调 IFN-γ、干扰素-β(interferon-β, IFN-β)表达,抑制 PD-1,从而重塑肿瘤免疫微环境,在相关肿瘤模型中显示出抗肿瘤及抗转移作用。

表 2 NSCLC 中 NET 靶向治疗策略及研究进展汇总

靶向策略类型	具体药物/靶点/方法	作用靶点/机制	参考文献
抑制 NET 形成	GW311616A、GSK199、二甲双胍、卡那单抗(抗 IL-1β 单抗)、NQO1-PPIA-CD147 轴	抑制 NE;抑制 PAD4;抑制 HMGB1 诱导 NET 形成;阻断 caspase-3/IL-1β-p38 信号轴;靶向 NQO1-PPIA-CD147 通路抑制 NET 形成上游信号	[47-52]
促进 NET 降解	DNase I、SERPINB1、DMMnSiO ₃ -PEG/DOX/DNase I 纳米系统	降解 NET 中的 DNA;Mn ²⁺ 作为 DNase I 辅因子增强降解效果	[53-54]
阻断下游效应	VNP-shCCDC25(溶瘤细菌递送靶向 CCDC25 的 shRNA)	阻断 NET-DNA 与肿瘤细胞表面受体 CCDC25 结合,抑制下游 ILK-Parvb-RAC1-CDC42 促转移信号,减少 NET 形成	[55]

7 总结与未来展望

目前,针对 NET 的研究大多集中在其生物学特征及基础调控机制方面。值得注意的是,多项肿瘤研究表明,NET 异常形成引发的肿瘤免疫微环境重塑参与了 NSCLC 的恶性进展及免疫治疗抵抗过程。尽管目前对 NET 调控 NSCLC 免疫微环境的部分通路已有一定认识,但其与各类免疫细胞的分子相互作用网络、不同病理亚型中的特异性作用机制尚需进一步研究。此外,针对 NET 的靶向治疗药物多处于临床前研究阶段,检测技术的标准化及人体药效学、安全性有待系统评估。综上,NET 作为 NSCLC 免疫治疗的潜在靶点具有研究与临床转化潜力,深入解析 NET 在 NSCLC 免疫微环境中的时空特异性调控网络,并开发基于 NET 的联合免疫治疗策略,可能成为未来实现 NSCLC 精准免疫治疗的研究方向。

[利益冲突] 作者声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for

36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263. DOI:10.3322/caac.21834.

[2] Smolarz B, Łukasiewicz H, Samulak D, et al. Lung cancer-epidemiology, pathogenesis, treatment and molecular aspect (review of literature) [J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(5): 2049. DOI: 10.3390/ijms26052049.

[3] 李承道, 彭东阁, 孙伟. 中性粒细胞胞外诱捕网在肺癌中的双重角色: 机制探讨与治疗前景[J]. 中国肺癌杂志, 2025, 28(1): 63-68. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2025.101.01.

[4] Shahzad M H, Rayes R F, Cools-Lartigue J, et al. Neutrophil extracellular traps in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2026, 26(2): 104-117. DOI:10.1038/s41568-025-00888-7.

[5] Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria[J]. Science, 2004, 303(5663): 1532-1535. DOI:10.1126/science.1092385.

[6] Xu L, Kong Y, Li K, et al. Neutrophil extracellular traps promote growth of lung adenocarcinoma by mediating the stability of m⁶A-mediated SLC2A3 mRNA-induced ferroptosis resistance and CD8⁺ T cell inhibition[J]. Clin Transl Med, 2025, 15(2): e70192. DOI: 10.1002/ctm2.70192.

[7] Wang M, Lv X Y, Wang Y, et al. Biomarkers of peripheral blood neutrophil extracellular traps in the diagnosis and progression of malignant tumors[J]. Cancer Med, 2024, 13(3): e6935. DOI: 10.1002/cam4.6935.

[8] De Andrea C E, Ochoa M C, Villalba-Esparza M, et al. Heterogenous presence of neutrophil extracellular traps in human

- solid tumours is partially dependent on IL-8[J]. *J Pathol*, 2021, 255(2): 190-201. DOI:10.1002/path.5753.
- [9] 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: 867516. DOI: 10.3389/fimmu.2022.867516.
- [10] Zhou H, Zhu C Y, Zhao Q, et al. Wrecking neutrophil extracellular traps and antagonizing cancer-associated neurotransmitters by interpenetrating network hydrogels prevent postsurgical cancer relapse and metastases[J]. *Bioact Mater*, 2024, 39: 14-24. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2024.05.022.
- [11] Luo Y, Cai J, Yin Y Z, et al. Clinical prognostic value of TREM1 in patients with liver cancer lung metastasis[J]. *Transl Cancer Res*, 2024, 13(10): 5446-5457. DOI:10.21037/tcr-24-492.
- [12] Tong D X, Gao Y, Sun W H, et al. Neutrophil extracellular traps, platelets and endothelial cells cooperatively contribute to hypercoagulability in non-small cell lung cancer[J]. *Thromb Haemost*, 2025, 125(10): 998-1009. DOI:10.1055/a-2493-2499.
- [13] Dobilas A, Thalin C, Wallen H, et al. Circulating markers of neutrophil extracellular traps (NETs) in patients with ovarian tumors [J]. *Anticancer Res*, 2022, 42(2): 965-971. DOI: 10.21873/anticancer.15556.
- [14] Lv J C, Chen X, Zhang R, et al. Neutrophil extracellular traps predict poor response and prognosis in non-small cell lung cancer immunotherapy[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2025, 17: 17588359251387551. DOI:10.1177/17588359251387551.
- [15] Lei Q Y, Zhen S S, Zhang L, et al. A2AR-mediated CXCL5 upregulation on macrophages promotes NSCLC progression via NETosis[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2024, 73(6): 108. DOI: 10.1007/s00262-024-03689-3.
- [16] Zhou X H, Wu C D, Wang X R, et al. Tumor cell-released autophagosomes (TRAPs) induce PD-L1-decorated NETs that suppress T-cell function to promote breast cancer pulmonary metastasis[J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(6): e009082. DOI: 10.1136/jitc-2024-009082.
- [17] Song M J, Zhang C Q, Cheng S Y, et al. DNA of neutrophil extracellular traps binds TMCO6 to impair CD8⁺ T-cell immunity in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2024, 84(10): 1613-1629. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-23-2986.
- [18] 苏莹, 马丽丽, 柳江, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网通过诱导巨噬细胞 M2 型极化促进非小细胞肺癌增殖和侵袭[J]. *中国免疫学杂志*, 2023, 39(3): 472-477. DOI:10.3969/j.issn.1000-484X.2023.03.004.
- [19] Zhang L M, Yi H F, Chen J H, et al. Neutrophil extracellular traps facilitate A549 cell invasion and migration in a macrophage-maintained inflammatory microenvironment[J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 8316525. DOI:10.1155/2022/8316525.
- [20] Zhang Y G, Song Y, Guo X L, et al. Exosomes derived from oxLDL-stimulated macrophages induce neutrophil extracellular traps to drive atherosclerosis[J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(20): 2674-2684. DOI:10.1080/15384101.2019.1654797.
- [21] Teixeira Á, Garasa S, Gato M, et al. CXCR1 and CXCR2 chemokine receptor agonists produced by tumors induce neutrophil extracellular traps that interfere with immune cytotoxicity[J]. *Immunity*, 2020, 52(5): 856-871. e8. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.03.001.
- [22] Gao J, Liu J, Lu J L, et al. SKAP1 expression in cancer cells enhances colon tumor growth and impairs cytotoxic immunity by promoting neutrophil extracellular trap formation via the NFATc1/CXCL8 axis[J]. *Adv Sci*, 2024, 11(41): 2403430. DOI: 10.1002/adv.202403430.
- [23] Cheng Y S, Gong Y H, Chen X X, et al. Injectable adhesive hemostatic gel with tumor acidity neutralizer and neutrophil extracellular traps lyase for enhancing adoptive NK cell therapy prevents post-resection recurrence of hepatocellular carcinoma[J]. *Biomaterials*, 2022, 284: 121506. DOI:10.1016/j.biomaterials.2022.121506.
- [24] Dong X, Song Y T, Liu Y M, et al. Natural killer cells promote neutrophil extracellular traps and restrain macular degeneration in mice[J]. *Sci Transl Med*, 2024, 16(760): eadi6626. DOI: 10.1126/scitranslmed.adi6626.
- [25] Li Y N, Gong H W, Chen X L, et al. Synergistic effects of neutrophil extracellular traps and NF- κ B on promoting tumor progression and immune evasion in lung adenocarcinoma[J]. *Int Immunopharmacol*, 2026, 169: 116032. DOI:10.1016/j.intimp.2025.116032.
- [26] Zhang J, Miao C H, Zhang H. Targeting neutrophil extracellular traps in cancer progression and metastasis[J]. *Theranostics*, 2025, 15(12): 5846-5869. DOI:10.7150/thno.111096.
- [27] Su X, Brassard A, Bartolomucci A, et al. Tumour extracellular vesicles induce neutrophil extracellular traps to promote lymph node metastasis[J]. *J Extracell Vesicles*, 2023, 12(8): 12341. DOI: 10.1002/jev2.12341.
- [28] Bojmar L, Zambirinis C P, Hernandez J M, et al. Multi-parametric atlas of the pre-metastatic liver for prediction of metastatic outcome in early-stage pancreatic cancer[J]. *Nat Med*, 2024, 30(8): 2170-2180. DOI:10.1038/s41591-024-03075-7.
- [29] 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.e11. DOI:10.1016/j.ccell.2024.12.004.
- [30] Yan Y L, Sun D Q, Hu J J, et al. Multi-omic profiling highlights factors associated with resistance to immuno-chemotherapy in non-small-cell lung cancer[J]. *Nat Genet*, 2025, 57(1): 126-139. DOI: 10.1038/s41588-024-01998-y.
- [31] Zhang Y, Chandra V, Riquelme Sanchez E, et al. Interleukin-17-induced neutrophil extracellular traps mediate resistance to checkpoint blockade in pancreatic cancer[J]. *J Exp Med*, 2020, 217(12): e20190354. DOI:10.1084/jem.20190354.
- [32] Taifour T, Attalla S S, Zuo D M, et al. The tumor-derived cytokine Chi311 induces neutrophil extracellular traps that promote T cell exclusion in triple-negative breast cancer[J]. *Immunity*, 2023, 56(12): 2755-2772.e8. DOI:10.1016/j.immuni.2023.11.002.
- [33] Mousset A, Lecorgne E, Bourget I, et al. Neutrophil extracellular traps formed during chemotherapy confer treatment resistance via TGF- β activation[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(4): 757-775.e10. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.03.008.
- [34] Wagnies M, Rommelaere G, Candiracci J, et al. Quantification of H3.1-nucleosomes using a chemiluminescent immunoassay: a reliable method for neutrophil extracellular trap detection[J]. *PLoS One*, 2025, 20(8): e0329352. DOI:10.1371/journal.pone.0329352.
- [35] Rinaldi G, Cheng K K W, Mccann C, et al. Simplified flow

- cytometric quantification of human neutrophil extracellular traps (NETs)[J]. *J Inflamm*, 2026, 23(1): 6. DOI: 10.1186/s12950-026-00490-0.
- [36] Hayden H, Ibrahim N, Klopff J, et al. ELISA detection of MPO-DNA complexes in human plasma is error-prone and yields limited information on neutrophil extracellular traps formed in vivo[J]. *PLoS One*, 2021, 16(4): e0250265. DOI:10.1371/journal.pone.0250265.
- [37] Brinkmann V, Goosmann C, Kühn L I, et al. Automatic quantification of in vitro NET formation[J]. *Front Immunol*, 2013, 3: 413. DOI:10.3389/fimmu.2012.00413.
- [38] Singhal A, Yadav S, Chandra T, et al. An imaging and computational algorithm for efficient identification and quantification of neutrophil extracellular traps[J]. *Cells*, 2022, 11(2): 191. DOI:10.3390/cells11020191.
- [39] Cheng P H, He S S, Zhang C, et al. A tandem-locked fluorescent NETosis reporter for the prognosis assessment of cancer immunotherapy[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2023, 62(26): e202301625. DOI:10.1002/anie.202301625.
- [40] Chen B, Kiang K M, Liu F K, et al. Neutrophil extracellular trap reprograms cancer metabolism to form a metastatic niche promoting non-small cell lung cancer brain metastasis[J]. *Adv Sci*, 2026, 13(5): e08478. DOI:10.1002/advs.202508478.
- [41] Li H S, Li C, Fu C, et al. Innovative nanoparticle-based approaches for modulating neutrophil extracellular traps in diseases: from mechanisms to therapeutics[J]. *J Nanobiotechnol*, 2025, 23(1): 88. DOI:10.1186/s12951-025-03195-3.
- [42] Han A X, Long B Y, Li C Y, et al. Machine learning framework develops neutrophil extracellular traps model for clinical outcome and immunotherapy response in lung adenocarcinoma[J]. *Apoptosis*, 2024, 29(7): 1090-1108. DOI:10.1007/s10495-024-01947-4.
- [43] Wang H, Shi Y L, Xu X, et al. A novel neutrophil extracellular traps-related lncRNA signature predicts prognosis in patients with early-stage lung adenocarcinoma[J]. *Ann Med*, 2023, 55(2): 2279754. DOI:10.1080/07853890.2023.2279754.
- [44] Zhang L Y, Zhang X, Guan M H, et al. In-depth single-cell and bulk-RNA sequencing developed a NETosis-related gene signature affects non-small-cell lung cancer prognosis and tumor microenvironment: results from over 3,000 patients[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1282335. DOI:10.3389/fonc.2023.1282335.
- [45] Bai Y Q, Gao Y, Xu H, et al. Neutrophil extracellular trap-related signature predicts the prognosis and immunotherapy outcome of lung adenocarcinoma[J]. *Genomics*, 2025, 117(6): 111147. DOI: 10.1016/j.ygeno.2025.111147.
- [46] Horaguchi S, Nakahara Y, Igarashi Y, et al. Prognostic significance of plasma neutrophil extracellular trap levels in patients with non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Biomedicine*, 2024, 12(8): 1831. DOI:10.3390/biomedicine12081831.
- [47] Rayes R F, Mouhanna J G, Nicolau I, et al. Primary tumors induce neutrophil extracellular traps with targetable metastasis promoting effects[J]. *JCI Insight*, 2019, 5(16): e128008. DOI: 10.1172/jci.insight.128008.
- [48] Zhu D, Lu Y, Gui L, et al. Self-assembling, pH-responsive nanoflowers for inhibiting PAD4 and neutrophil extracellular trap formation and improving the tumor immune microenvironment[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(5): 2592-2608. DOI:10.1016/j.apsb.2021.11.006.
- [49] Chen C J, Wu C C, Chang C Y, et al. Metformin mitigated obesity-driven cancer aggressiveness in tumor-bearing mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 9134. DOI:10.3390/ijms23169134.
- [50] Kulawik A, Engesser R, Ehling C, et al. IL-1 β -induced and p38 (MAPK) -dependent activation of the mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2 (MK2) in hepatocytes: Signal transduction with robust and concentration-independent signal amplification[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(15): 6291-6302. DOI: 10.1074/jbc.M117.775023.
- [51] Garon E B, Lu S, Goto Y, et al. Canakinumab as adjuvant therapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer: results from the CANOPY-a double-blind, randomized clinical trial [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(2): 180-191. DOI:10.1200/jco.23.00910.
- [52] Wang X Z, Qu Y, Xu Q Q, et al. NQO1 triggers neutrophil recruitment and NET formation to drive lung metastasis of invasive breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2024, 84(21): 3538-3555. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-24-0291.
- [53] Demkow U. Molecular mechanisms of neutrophil extracellular trap (NETs) degradation[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4896. DOI: 10.3390/ijms24054896.
- [54] Hao Y W, Li X, Liu Y F, et al. Manganese doped nanosystem for degrading neutrophil extracellular traps and improving chemotherapy efficiency to synergistically inhibit lung metastasis of breast cancer[J]. *Chem Eng J*, 2023, 466: 142957. DOI:10.1016/j.cej.2023.142957.
- [55] Liu L N, Chen C, Xin W J, et al. The oncolytic bacteria-mediated delivery system of CCDC25 nucleic acid drug inhibits neutrophil extracellular traps induced tumor metastasis[J]. *J Nanobiotechnol*, 2024, 22(1): 69. DOI:10.1186/s12951-024-02335-5.
- [56] Chen D, Li Q X, Liang H X, et al. Exenatide enhanced the antitumor efficacy on PD-1 blockade by the attenuation of neutrophil extracellular traps[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 619: 97-103. DOI:10.1016/j.bbrc.2022.06.052.
- [57] Chen D, Liang H X, Huang L Y, et al. Liraglutide enhances the effect of checkpoint blockade in lung and liver cancers through the inhibition of neutrophil extracellular traps[J]. *FEBS Open Bio*, 2024, 14(8): 1365-1377. DOI:10.1002/2211-5463.13499.
- [58] Zhu D, Lu Y, Yang S Q, et al. PAD4 inhibitor-functionalized layered double hydroxide nanosheets for synergistic sonodynamic therapy/immunotherapy of tumor metastasis[J]. *Adv Sci*, 2024, 11(26): 2401064. DOI:10.1002/advs.202401064.
- [59] Lu Z Z, Long Y, Li J X, et al. Simultaneous inhibition of breast cancer and its liver and lung metastasis by blocking inflammatory feed-forward loops[J]. *J Control Release*, 2021, 338: 662-679. DOI: 10.1016/j.jconrel.2021.08.047.
- [60] Jia Y J, Taledaohan A, Jia R B, et al. Chitosan nanomedicine containing RGD peptide and PAD4 inhibitor based on phenyl boronate coupling inhibition of primary tumor growth and lung metastasis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 168: 115826. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115826.

[收稿日期] 2026-03-12

[修回日期] 2026-08-12

[本文编辑] 黄静怡