

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.18.010
文章编号: 1005-8982 (2026) 18-0068-07

综述

中性粒细胞胞外陷阱在卵巢癌中的作用与机制研究进展*

汪海燕¹, 王锦霞¹, 祁亚玲¹, 韩雪², 欧靖华², 刘会玲²

(1. 甘肃中医药大学 第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省人民医院
妇产科, 甘肃 兰州 730000)

摘要: 中性粒细胞胞外陷阱 (NETs) 是一种具有捕获和消灭病原体功能的复杂纤维网状结构, 由 DNA 染色质和多种颗粒蛋白构成。正常情况下, NETs 能够清除病原体起到防御作用, NETs 功能失调时可改变免疫微环境, 推动疾病的发生、发展。近年来研究发现, NETs 在卵巢癌 (OC) 中起到关键作用, 该文围绕 NETs 形成机制、诊断与预后评估生物标志物、NETs 在卵巢癌肿瘤免疫微环境 (TIME)、转移前生态位形成 (PMN)、血栓形成等方面的作用机制展开论述, 阐明 NETs 对卵巢癌病程进展的关键作用, 为卵巢癌的研究和治疗思路提供依据。

关键词: 卵巢癌; 中性粒细胞胞外陷阱; 免疫微环境

中图分类号: R737.31

文献标识码: A

Research progress on the role and mechanism of neutrophil extracellular traps in ovarian cancer*

Wang Hai-yan¹, Wang Jin-xia¹, Qi Ya-ling¹, Han Xue², Ou Jing-hua², Liu Hui-ling²

(1. The First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou, Gansu 730000, China)

Abstract: Neutrophil extracellular traps (NETs) are complex fibrous networks composed of DNA chromatin and various granule proteins that capture and eliminate pathogens. Under normal circumstances, NETs can clear pathogens and play a defensive role. When NET function is dysregulated, NETs can alter the immune microenvironment and promote the occurrence and development of diseases. Recent studies have found that NETs play a key role in ovarian cancer (OC). This article discusses the mechanisms of NET formation, biomarkers for diagnosis and prognostic assessment, and the roles of NETs in the tumor immune microenvironment (TIME), pre-metastatic niche (PMN) formation, and thrombosis in ovarian cancer, clarifying the key role of NETs in the progression of ovarian cancer and providing a basis for ovarian cancer research and treatment.

Keywords: neutrophil extracellular traps; ovarian cancer; immune microenvironment

卵巢癌好发于 50 岁以上的女性, 是最致命的妇科恶性肿瘤。早期临床表现缺乏特异性, 中晚期出现盆腔疼痛、腹水及恶病质等症状, 同时伴

有外周器官转移和侵袭^[1]。由于缺乏高特异性、敏感性及预测性的诊断标志物, 70% 卵巢癌患者诊断时已为晚期, 导致卵巢癌患者 5 年生存率仅 40%^[2]。

收稿日期: 2025-07-24

* 基金项目: 国家自然科学基金 (82260557); 甘肃省自然科学基金 (23JRRA1760)

[通信作者] 刘会玲, E-mail: zjl8015@126.com

卵巢癌的治疗方法主要包括手术、全身化疗、靶向治疗等综合治疗, 必要时结合免疫治疗和放疗, 但卵巢癌患者治疗存在局限性, 具体来说, 晚期患者手术治疗难以全部切除受累组织, 并且化疗过程中广泛出现药物耐药性, 导致卵巢癌患者预后较差, 其复发率高达 70%^[3]。近年来, 研究发现中性粒细胞及中性粒细胞胞外陷阱 (neutrophil extracellular traps, NETs) 在卵巢癌发展中起到关键作用, NETs 各组分过量释放与卵巢癌的诊断和预后评估相关, 此外, NETs 对不同时期的卵巢癌起着促肿瘤或抑制肿瘤的双重作用^[4]。本文拟综述 NETs 形成机制、诊断与预后评估生物标志物、NETs 在卵巢癌肿瘤免疫微环境 (tumor immune microenvironment, TIME)、转移前生态位形成 (pre-metastatic niche, PMN)、血栓形成等方面的作用机制, 为卵巢癌的实验研究和临床治疗开辟新的道路。

1 肿瘤相关中性粒细胞与 NETs

中性粒细胞是肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 的重要组成部分, 由骨髓干细胞分化而来, 可向肿瘤部位发生定向迁移, 在肿瘤发生发展、转移、血栓形成等各个阶段发挥重要调控作用^[5]。在肿瘤源性趋化因子、粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)、白细胞介素 (Interleukin, IL) 等刺激因子的作用下可驱动中性粒细胞进入外周血循环, 募集到肿瘤部位, 这些浸润在肿瘤部位的中性粒细胞被称为肿瘤相关中性粒细胞 (tumor-associated neutrophils, TANs)^[6]。TANs 在肿瘤发展的不同时期分化为抗肿瘤型 (N1 型) 和促肿瘤型 (N2 型), 研究发现两种表型的功能并不是固定不变的, 在转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、G-CSF、干扰素- β 、IL-8 等因子的作用下可通过极化过程进行相互转换。在肿瘤发生早期, N1 型细胞膜的受体与趋化因子相互作用促进过氧化氢 H_2O_2 释放, 导致瞬时受体电位 (transient receptor potential, TRP) 离子通道开放, Ca^{2+} 内流杀死肿瘤细胞, 此外, N1 型可通过其表面的 Fc 受体识别肿瘤抗原, 利用细胞毒性作用杀伤肿瘤细胞, N1 型除了直接作用于肿瘤细胞外, 还能够启动适

应性免疫反应募集 T 细胞、巨噬细胞、树突状细胞 (dendritic cell, DC) 等免疫细胞间接发挥抗肿瘤作用^[7]。随着肿瘤的发展, TME 中 N2 型的数量增加, N2 型释放 IL-6、IL-13、TGF- β 、基质金属蛋白酶等加剧炎症反应^[8]。另有研究发现, 乳腺癌中 TANs 通过 CCL20/程序性死亡蛋白配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 抑制 T 细胞, 导致肿瘤细胞发生免疫逃逸, 同时, T 细胞可促进 TANs N1 型向 N2 型极化, 加速肿瘤的生长与转移, 形成一个复杂的正反馈回路^[9]。肿瘤发生时炎症负荷增加, 大量浸润的 TANs 形成 NETs, NETs 过量释放造成肿瘤血管生成增加、血栓形成、器官定植, 为肿瘤发生、发展和远处转移创造了适宜的微环境。

NETs 是一种具有捕获和消灭病原体功能的复杂纤维网状结构, 核染色质和组蛋白是 NETs 的骨架, 表面镶嵌弹力蛋白酶 (Neutrophil elastase, NE)、组织蛋白酶 G、髓过氧化物酶 (Myeloperoxidase, MPO)、溶菌酶 C 等颗粒蛋白^[10]。虽然 NETs 对病原体起到防御作用, 但是在 TME 中 NETs 可通过抑制免疫细胞功能来逃避免疫监视, 导致肿瘤细胞对机体发起更具攻击性的反应, 这强调了 NETs 的双重作用^[11]。迄今为止, 发现 NETs 有溶解性 NETs、非溶解性 NETs 及线粒体相关 NETs 三种类型, 溶解性 NETs 最早被发现, 在佛波酯 (phorbol 12-myristate 13-acetate, PMA)、脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)、G-CSF、IL-8 等刺激因素的作用下激活蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)、丝裂原激活蛋白激酶、细胞外信号调控激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 等多种细胞内信号传导机制, 导致 NADPH 氧化酶 (reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, Nox) 复合物被磷酸化, 产生的高浓度活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 促进 Ca^{2+} 内流, 进一步活化肽酰基精氨酸脱亚胺酶 4 (protein arginine deiminase 4, PAD4), 诱导组蛋白上的精氨酸转化为瓜氨酸, 氨基酸失去静电吸引力后染色质结构被破坏, 与此同时, 活化的 NE 和 MPO 转运至细胞核能够活化消皮素 D (gasdermin D, GSDMD), NE 随后与 F-肌动蛋白结合并介导肌动蛋白丝降解, 引起核膜解体 and 细胞极化丧失, 导致染色体去致密化, 最终 NETs 进入细胞外液发挥作用, 在此过程中 ROS 和

GSDMD-NT 起到关键调节作用^[12-13]。值得注意的是, 细胞周期蛋白依赖性激酶 4 (cyclin-dependent kinase 4, CDK4) /CDK6 在溶解性 NETs 形成时被激活, 这可能与先前报道的缺乏 CDK6 的小鼠更易患感染性疾病有关^[14]。与溶解性 NETs 不同的是, 非溶解性 NETs 不依赖 ROS 和 Nox, 不会引起中性粒细胞破裂和死亡, 而是通过囊泡运输将 NETs 释放到细胞外, 在这一过程中, 某些微生物、活化的血小板等刺激因素通过 Toll 样受体 2 (toll-like repotor 2, TLR2) /TLR4 或补体受体来诱导 NETs 快速释放, 进入细胞外液的非溶解性 NETs 保留了吞

噬和迁移的功能^[15]。研究人员还观察到在 LPS、G-CSF、补体因子 5a 刺激下触发线粒体损伤相关分子模式, 其进一步释放线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 并激活 NETs, NETs 的形成过程主要依赖于线粒体呼吸链复合物 III 和 ROS, 其中 ROS 能够调控线粒体 DNA 结合蛋白的释放 (见图 1)^[16]。过去认为 NETs 主要与炎症和感染性疾病关系密切, 近年来大量的报道证实 NETs 在肿瘤的发生、发展过程中扮演重要的角色, 在未来通过调控 NETs 形成过程可能是防治肿瘤的有效策略。

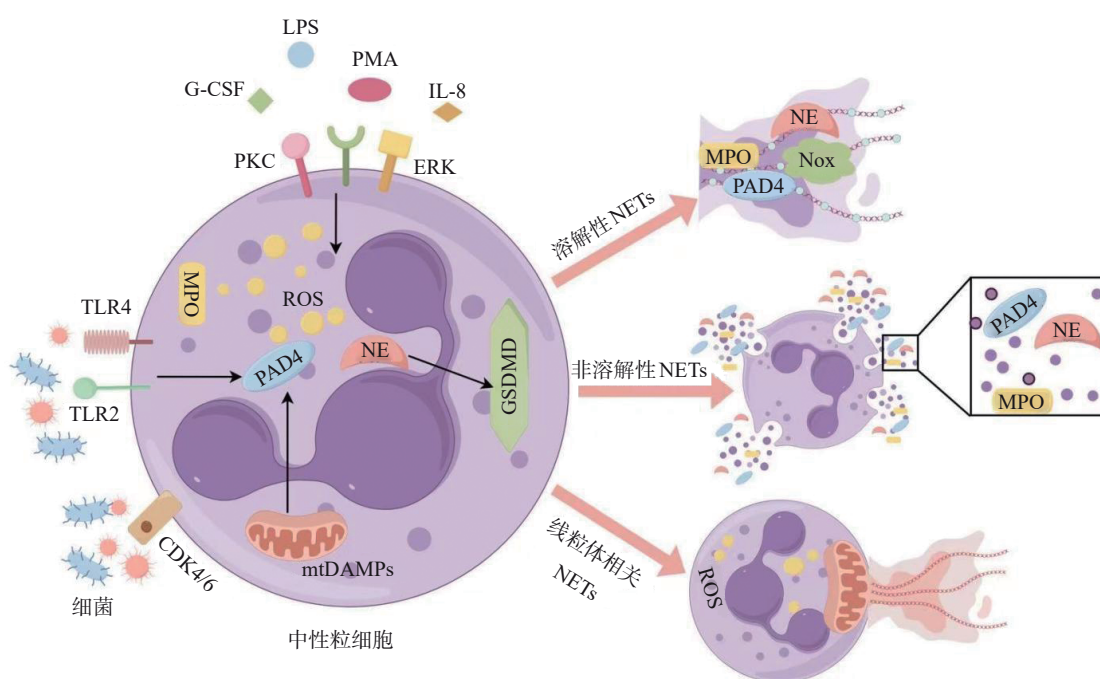


图 1 NETs 形成的分子机制

2 NETs 与卵巢癌诊断和预后评估

2.1 外周血 NETs 相关指标

卵巢癌临床常用诊断与预后评估标志物包括糖类抗原 125 (carbohydrate antigen 125, CA125)、人附睾分泌蛋白 4 (human epididymis protein 4, HE4) 和癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA), 联合检测 CA125 和 HE4 可提高卵巢癌的诊断率, 但是其敏感性不佳, 早期确诊率较低^[17]。研究发现 NETs 全程参与肿瘤发生、发展, 并且在肿瘤细胞增殖、远处转移、血栓形成、全身性炎症中发挥重要作用, Dobilas 等^[18]首次提出 NETs 的组成成分是否可作为卵巢癌诊断和预后评估的标志物, 随后收集

了 199 例附件肿块患者的外周血标本, 根据肿瘤类型和分期对患者进行分组, 测定血浆 CitH3、dsDNA 和 CA125 表达水平, 与良性组比较, 交界性和恶性卵巢癌患者血浆 CA125 含量升高, 而 CitH3 和 dsDNA 含量均未升高, 认为 NETs 相关指标与卵巢癌无相关性, 但 DOBILAS 的结论不久后被推翻。Wang 等^[19]临床试验发现卵巢癌患者外周血中 CitH3 和 cfDNA 的水平均显著高于对照组, 并且随着肿瘤的进展, NETs 相关指标呈现出逐渐上升的趋势, 与 CitH3 和 cfDNA 单独诊断相比, 两者联合诊断的曲线下面积和约登指数最高, 对卵巢癌的诊断更为准确, 此外, 卵巢癌患者外周血 cfDNA 水平与炎

症相关参数中性粒细胞、单核细胞、中性粒细胞与淋巴细胞比值、单核细胞与淋巴细胞比值、系统性免疫炎症指数、系统性免疫反应指数呈正相关,与淋巴细胞呈负相关,这些结果也为肿瘤 NETs 诱导全身炎症提供了确凿的证据。据报道,补体激活可通过化学吸引和激活中性粒细胞诱导产生 NETs,在多变量分析中,上皮性卵巢癌患者血清 gDNA、MPO 和 CitH3 与较差的总生存期 (overall survival, OS) 相关,而补体 C3b/c 水平与 OS 无关,进一步对血清 C3b/c 与 gDNA、MPO 和 CitH3 配对进行探索性分析,发现 C3b/c 和 CitH3 表达水平低的患者生存率为 87%,而其他患者的生存率为 46%,另外,观察到低 C3b/c 水平和高 FH 水平的患者 OS 明显改善, FH 是补体激活途径的负向调节因子,能够与受体 FHR 竞争结合配体,有效抑制 NETs 的形成^[20]。上述研究表明,外周血 NETs 相关指标在卵巢癌患者中存在差异性表达,当整合到定量临床分析中时,可能成为卵巢癌诊断和预后评估的生物标志物。

2.2 腹水 NETs 相关指标

卵巢癌的侵袭性腹膜播散是化疗耐药和预后不良的主要原因,而 NETs 被认为是肿瘤腹膜播散的先决条件^[21],研究人员观察到高级别浆液性卵巢癌 (high-grade serous ovarian carcinoma, HGSOC) 患者腹水中 cfDNA、核小体、CitH3、MPO、钙保护蛋白的水平均显著升高,并且 5 种标志物之间相互联系,强调了其作为 NETs 标志物的同源性和适用性,有趣的是血浆中只有 cfDNA、CitH3 和 MPO 的水平升高,腹水和血浆表现出的标志物变化差异可能与 NETs 在盆腔-腹腔微环境中发挥的作用有关^[22]。TANs 被认为是钙卫蛋白 S100 A8 的主要来源,而腹水中 S100 A8/C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 比值升高表明有益于 HGSOC 患者,这与以往的研究结果相矛盾,进一步研究发现腹水中脂氧合酶-5 表达水平降低,其被认为是中性粒细胞促肿瘤作用的主要原因,同样,在外周中性粒细胞释放的前列腺素 E2 促进肿瘤侵袭转移,但腹膜内局部释放的前列腺素 E2 可能刺激免疫系统发挥保护作用,说明 S100 A8/CRP 比值变化与特定位置密切相关,通常 TANs 引起腹水 S100 A8 水平升高,CRP 全身水平升高,因此,腹膜和全身炎症之间的平衡可能导致 S100 A8/CRP 比值有效预测 HGSOC 生存率^[23]。

卵巢癌释放 mtDNA 激活 NETs,腹水 mtDNA 的最高四分位数与原发性卵巢癌患者术后无进展生存期相关,考虑到腹水 NE 水平是连续变量,通过评估限制平均生存时间曲线显示较高水平 NE (1 200 ng/mL) 的生存时间为 8.5 个月,较低水平 NE (200 ng/mL) 生存时间为 11.5 个月,可见,腹水 mtDNA 和 NE 是晚期 EOC 患者潜在的预后生物指标^[24]。目前基于腹水 NETs 寻找卵巢癌的生物标志物仍处于起始阶段,在未来的研究中,通过与其他指标联合检测可进一步提升腹水 NETs 在卵巢癌预后评估中的效能。

3 NETs 与卵巢癌 TIME

TIME 是免疫细胞和肿瘤细胞在各种细胞因子的作用下形成的复杂环境,从已有的研究中发现 NETs 可通过直接作用导致 T 细胞功能衰竭,从而改变 T 细胞的效应细胞因子、增殖能力和细胞代谢, T 细胞耗竭引起肿瘤细胞免疫逃逸,加速肿瘤的进展^[25]。Wang 等^[26]发现, NETs 与 T 细胞分化的能量代谢有关, TLR4 被敲除后初始 CD4⁺T 的耗氧率接近基线水平, NETs 介导的 CD4⁺T 细胞代谢重编程明显依赖于 TLR4,此外, NETs 可通过驱动线粒体氧化磷酸化来促进 CD4⁺T 细胞分化为调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg),其可通过细胞直接接触、分泌免疫抑制性细胞因子和介导靶细胞代谢紊乱等方式抑制 Th1 细胞免疫监视功能,进而将先天性免疫和适应性免疫联系起来。Zhang 等^[27]基于 CIBERSORT 算法评估卵巢癌组织中免疫细胞的组成,根据 NETs 相关特征将免疫细胞分为 2 个风险组,高危组滤泡辅助性 T 细胞、静息记忆性 CD4⁺T 细胞和中性粒细胞显著上调,低危组 M1 巨噬细胞和活化的记忆性 CD4⁺T 细胞上调,肿瘤细胞也可通过激活细胞外信号调节激酶促进 M0 型巨噬细胞分化为 M2 型,可见,在富含 NETs 的 TIME 中,大多数肿瘤浸润淋巴细胞显示功能衰竭表型,这有助于肿瘤细胞转移。在体外实验中发现, HGSOC 患者腹水上清的中性粒细胞能够抑制 T 细胞分化,从而导致抗肿瘤免疫力下降,但是腹水 mtDNA 能够通过激活 TLR9 来诱导主要组织相容性复合体 I、II 和共刺激分子 CD80 的表达水平上调,随后经过特异性信号传导和转录编程等一系列复杂的生理过程促进 DCs 逐渐发育成熟,进而诱导 T 细胞从外周组织迁移到次级淋巴组织的 T 淋巴区域,促进

naïve T 细胞激活, 这种作用可促进 T 细胞免疫^[24]。因此, 在 TIME 中 NETs 可抑制或者促进免疫应答, 经过分析发现, 卵巢癌晚期 NETs 对免疫的抑制作用更强, 最终表现出免疫抑制表型。

据报道, 在富含 NETs 的环境中 T 细胞线粒体数量减少, 伴随着 T 细胞糖酵解被抑制, 而糖酵解是 T 细胞激活、表型维持和迁移所必需的, 在体外实验中, 用 NETs 分别刺激 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞, CD4⁺T 细胞表现出功能衰竭表型, 而 CD8⁺T 细胞线粒体功能增强, 脂质和葡萄糖的摄入增加, 并且在代谢衰竭之前表现出过度活跃状态, 推测 CD8⁺T 细胞可能对慢性抗原刺激更具抵抗力^[26]。研究发现, 程序性细胞死亡受体-1 (programmed death-1, PD-1) /PD-L1 信号通路是 NETs 导致 T 细胞功能障碍的主要机制之一, 在体外实验中, NETs 抑制 T 细胞功能, 药物靶向抑制 PD-L1 有助于 T 细胞功能恢复, 同样, 在动物结直肠癌肝转移模型体内注射 PD-L1 抗体 3 周后, 观察到 CD8⁺T 细胞肿瘤浸润增加, 肿瘤体积明显缩小, 小鼠存活率升高^[28]。可见, 抑制 PD-L1/PD-1 信号通路是恢复肿瘤 T 细胞耗竭的重要途径, 以 PD-L1/PD-1 信号轴为研究靶点来寻找有效抑制 NETs 的药物可能是未来肿瘤治疗的主要研究方向。

4 NETs 与卵巢癌网膜 PMN

据统计, 70% 的卵巢癌患者存在腹腔转移, 严重影响患者的生存期, 然而导致卵巢癌细胞优先归巢且定植于网膜的机制尚不清楚^[29]。PMN 在 2005 年被 Kaplan 等^[30]首次提出, PMN 是指原发肿瘤通过分泌细胞因子改变远处器官微环境, 进而调节炎症水平、免疫抑制、血管生成、淋巴管生成和代谢重编程, 有利于循环肿瘤细胞定植。在卵巢癌中, TANs 及其产生的 NETs 可促进 PMN 产生, 帮助卵巢癌细胞逃脱机体的免疫监视而确保其后续不断地定植生长^[31]。Lee 等^[32]研究发现, 在早期卵巢癌患者和卵巢癌模型鼠的网膜中检测到 NETs 的标志物, 而在健康女性网膜中几乎检测不到, 推测网膜中 NETs 形成的卵巢癌细胞转移前的早期反应, 为了进一步验证, 敲除小鼠 PAD4 的基因表达, 导致 PAD4^{-/-}小鼠 NETs 形成缺陷, 但是不影响白细胞计数和中性粒细胞趋化反应, 与对照组相

比, 腹腔注射 PAD4 抑制剂 GSK484 的卵巢癌模型鼠和 PAD4^{-/-}小鼠腹腔液明显减少, 癌细胞丰度显著降低, 且没有累及小鼠网膜外其他器官, 说明中性粒细胞的募集和 NETs 的形成成为卵巢癌细胞在网膜的优先定植提供了有利的环境。Bun 等^[33]在体外实验证明 G-CSF 能够诱导中性粒细胞产生 NETs, G-CSF-NETs 与人卵巢癌细胞系 OVCAR 8 共培养构建卵巢癌腹腔播散模型, 观察到 TEM 中的 NETs 能够显著增强癌细胞的侵袭能力和黏附性, 一旦癌细胞进入腹腔漂浮在腹水中, NETs 的网状结构将癌细胞捕获定植于网膜, 体内实验表明产生 G-CSF 的荷瘤小鼠腹腔播散速度更快, 并且网膜播散性肿瘤灶周围 Cit-H3 表达水平显著增加, 表明由 G-CSF 刺激的中性粒细胞形成 NETs 并促进腹膜播散。Lee 等^[34]、Gajendran 等^[35]认为卵巢癌中 NETs 通过 TLR 信号通路诱导 B 淋巴细胞趋化因子配体 13 表达, 其是 B1 细胞有效化学引诱物, 能够在卵巢癌细胞转移前促进 B1-CD43⁺ B 细胞向网膜聚集, 同时, CD43⁺ B 细胞产生的 IL-10 可增加转移前网膜中的 Treg/Th1 比值, 而 IL-10 的产生似乎强烈依赖于 ROS, 此外, NETs 促进 CD43⁺ B 细胞中 CD22 聚集, 导致 CD22 与 Src 同源区 2 蛋白质酪氨酸磷酸酶 1 (src homology region 2 domain-containing phosphatase-1, SHP-1) 的相互作用减少, 失活的 SHP-1 降低 B 细胞受体 (B-cell receptor, BCR) 信号传导阈值, 从而增强 B 细胞的 BCR 的信号传导, 从而增强网膜肿瘤细胞转移, 这些发现揭示了 NET 改变了转移前网膜中的 B 细胞动力学, 使得 PMN 形成更有利于卵巢癌细胞定植。NETs 促进 PMN 形成可能解释了卵巢癌伴嗜中性粒细胞增多症患者出现晚期腹膜播散和预后不良的原因, 因此, NET 抑制剂对 TIME 的影响值得进一步研究。

5 NETs 与肿瘤相关性血栓形成

卵巢癌患者是发生血栓栓塞事件的高危人群, 在 Penfound 等^[36]研究中, 纳入了 4 491 例上皮性卵巢癌患者, 经统计学分析显示 1.74% 的患者发生动脉血栓栓塞, 9.44% 的患者出现静脉血栓栓塞, 可见卵巢癌患者血栓形成风险显著高于普通人群。最近有研究发现 NETs 可促进体内血液处于高凝状态, 在体外可促进血小板聚集和血栓形成, 一方

面, NETs 的网状结构为血小板聚集提供附着点, 并且 NETs 能够与纤维蛋白作用影响血栓的稳定性; 最重要的是, 血管内皮细胞可促进 NETs 释放, 活化的中性粒细胞可活化和损伤血管内皮细胞, 内皮细胞与 NETs 之间形成恶性循环, 脱落的内皮细胞与纤维蛋白和血小板黏附, 进而大量积累形成血栓^[37-38]。有研究报道, 胰岛素瘤小鼠体内出现 NETs 聚集和血管闭塞, 利用 PAD4 抑制剂 GSK484 和脱氧核糖核酸酶 1 干预可有效逆转血管闭塞的程度, 可见, NETs 的 DNA 骨架和 PAD4 在肿瘤血栓形成的过程中发挥关键作用^[39]。临床常用的抗凝剂增加出血风险, 而抑制 NETs 可能是减少肿瘤血栓且不影响凝血的一种合理方法, 在未来的研究中通过调节 NETs 途径或许是抑制卵巢癌血栓形成的有效策略, 试图找到调控 PAD4 的新靶标分子, 作为卵巢癌血栓防治药物筛选的依据, 为治疗卵巢癌提供新的思路。

6 结语

综上所述, NETs 是中性粒细胞一种新的作用机制, 最初认为是病原体的防御机制, 近年来发现 NETs 在肿瘤的发生、发展过程中扮演重要的角色。NETs 释放的 CitH3、dsDNA、MPO 与卵巢癌进展密切相关, 与其他指标联合检测可能成为卵巢癌诊断和预后评估的生物标志物。NETs 能够改变 TIME, 导致 T 细胞功能衰竭, 肿瘤细胞逃避机体免疫监视, 促进卵巢癌细胞转移前网膜 PMN, 进而导致晚期腹膜播散和预后不良。此外, NETs 是促进肿瘤血栓形成的关键因素之一, 且抑制 NETs 可能是减少肿瘤血栓且不影响凝血的一种合理方法。目前对于 NETs 在肿瘤中的机制研究较为零散, 未能阐明 NETs 与肿瘤细胞之间的详细作用机制, 因此, 有必要进行更多研究来探索 NETs 的机制。本综述证实抑制 NETs 的药物是治疗卵巢癌的有效途径, 在不影响其他免疫细胞的情况下, 通过选择合理的时间节点来靶向抑制 NETs 值得未来研究。

参 考 文 献 :

- [1] 张利玲, 霍晓燕, 王艳. 卵巢癌患者术后发生静脉血栓栓塞的危险因素分析[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(10): 80-85.
- [2] Qi G H, Ma H L, Teng K, et al. SHCBP1 promotes cisplatin

- resistance of ovarian cancer through AKT/mTOR/autophagy pathway[J]. Apoptosis, 2025, 30(1/2): 83-98.
- [3] Hasan A A, Kalinina E, Zhdanov D, et al. Re-sensitization of resistant ovarian cancer SKOV3/CDDP cells to cisplatin by curcumin pre-treatment[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(2): 799.
- [4] Surendran V, Rutledge D, Colmon R, et al. A novel tumor-immune microenvironment (TIME) -on-chip mimics three dimensional neutrophil-tumor dynamics and neutrophil extracellular traps (NETs) -mediated collective tumor invasion[J]. Biofabrication, 2021, 13(3): 10.
- [5] Si Q, Wang Y H, Lu W Q, et al. Transferrin receptor uptakes iron from tumor-associated neutrophils to regulate invasion patterns of OSCC[J]. Cancer Immunol Immunother, 2025, 74(2): 43.
- [6] Wu X L, Chen J F, Chen Y R, et al. Targeting Deltex E3 ubiquitin ligase 2 inhibits tumor-associated neutrophils and sensitizes hepatocellular carcinoma cells to immunotherapy[J]. Adv Sci (Weinh), 2025, 12(7): e2408233.
- [7] Koenderman L, Vrisekoop N. Neutrophils in cancer: from biology to therapy[J]. Cell Mol Immunol, 2025, 22(1): 4-23.
- [8] Xie P Y, Yu M C, 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.
- [9] Kwantwi L B, Wang S J, Zhang W J, et al. Tumor-associated neutrophils activated by tumor-derived CCL20 (C-C motif chemokine ligand 20) promote T cell immunosuppression via programmed death-ligand 1 (PD-L1) in breast cancer[J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 6996-7006.
- [10] 李林霜, 刘旭东, 刘容, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网在肝细胞癌中的作用[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(16): 43-48.
- [11] Kuang L J, Wu Y J, Shu J X, et al. Pyroptotic macrophage-derived microvesicles accelerate formation of neutrophil extracellular traps via GSDMD-N-expressing mitochondrial transfer during sepsis[J]. Int J Biol Sci, 2024, 20(2): 733-750.
- [12] Wang H, Kim S J, Lei Y, et al. Neutrophil extracellular traps in homeostasis and disease[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 235.
- [13] Chu C N, Wang X Y, Chen F, et al. Neutrophil extracellular traps aggravate intestinal epithelial necroptosis in ischaemia-reperfusion by regulating TLR4/RIPK3/FUNDC1-required mitophagy[J]. Cell Prolif, 2024, 57(1): e13538.
- [14] Amulic B, Knackstedt S L, Abu Abed U, et al. Cell-cycle proteins control production of neutrophil extracellular traps[J]. Dev Cell, 2017, 43(4): 449-462.e5.
- [15] Edwards N J, Hwang C, Marini S, et al. The role of neutrophil extracellular traps and TLR signaling in skeletal muscle ischemia reperfusion injury[J]. FASEB J, 2020, 34(12): 15753-15770.
- [16] Zhan X, Wu R, Kong X H, et al. Elevated neutrophil extracellular traps by HBV-mediated S100A9-TLR4/RAGE-ROS cascade facilitate the growth and metastasis of hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Commun (Lond), 2023, 43(2): 225-245.

- [17] 方婷, 施晓黎. 铜死亡及铜代谢在卵巢癌中的研究进展[J]. 中国妇产科临床杂志, 2024, 25(4): 358-360.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Ricciuti J, Liu Q, Khan A N M N H, et al. Prognostic significance of serum complement activation, neutrophil extracellular traps and extracellular DNA in newly diagnosed epithelial ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2025, 193: 49-57.
- [21] Zhu T, Zou X M, Yang C F, et al. Neutrophil extracellular traps promote gastric cancer metastasis by inducing epithelial-mesenchymal transition[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 48(1): 127.
- [22] TomáS-PéRez S, Oto J, Aghababian C, et al. Increased levels of NETosis biomarkers in high-grade serous ovarian cancer patients' biofluids: potential role in disease diagnosis and management[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1111344.
- [23] Muqaku B, Pils D, Mader J C, et al. Neutrophil extracellular trap formation correlates with favorable overall survival in high grade ovarian cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(2): 505.
- [24] Singel K L, Grzankowski K S, Khan A N M N H, et al. Mitochondrial DNA in the tumour microenvironment activates neutrophils and is associated with worse outcomes in patients with advanced epithelial ovarian cancer[J]. *Br J Cancer*, 2019, 120(2): 207-217.
- [25] 郭芸, 陈后平. 骨肉瘤肺转移的作用机制及其临床治疗策略[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(5): 39-45.
- [26] Wang H, Zhang H J, Wang Y, et al. Regulatory T-cell and neutrophil extracellular trap interaction contributes to carcinogenesis in non-alcoholic steatohepatitis[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(6): 1271-1283.
- [27] Zhang Y, Wang C, Cheng S S, et al. A neutrophil extracellular traps - related signature predicts clinical outcomes and identifies immune landscape in ovarian cancer[J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(24): e70302.
- [28] Fang Q, Stehr A M, Naschberger E, et al. No NETs no TIME: crosstalk between neutrophil extracellular traps and the tumor immune microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1075260.
- [29] Tecchio Borsoi F, Ferreira Alves L, Neri-Numa I A, et al. A multi-omics approach to understand the influence of polyphenols in ovarian cancer for precision nutrition: a mini-review[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2025, 65(6): 1037-1054.
- [30] Kaplan R N, Riba R D, Zacharoulis S, et al. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche[J]. *Nature*, 2005, 438(7069): 820-827.
- [31] Murgai M, Ju W, Eason M, et al. KLF4-dependent perivascular cell plasticity mediates pre-metastatic niche formation and metastasis[J]. *Nat Med*, 2017, 23(10): 1176-1190.
- [32] Lee W J, Ko S Y, Mohamed M S, et al. Neutrophils facilitate ovarian cancer premetastatic niche formation in the omentum[J]. *J Exp Med*, 2019, 216(1): 176-194.
- [33] Bun M, Kawano M, Yamamoto G, et al. G-CSF induces neutrophil extracellular traps formation and promotes ovarian cancer peritoneal dissemination[J]. *J Leukoc Biol*, 2024, 116(5): 1157-1168.
- [34] Lee W J, 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.
- [35] Gajendran C, Fukui S, Sadhu N M, et al. Alleviation of arthritis through prevention of neutrophil extracellular traps by an orally available inhibitor of protein arginine deiminase 4[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 3189.
- [36] Penfound S, Lukey A, Hodgson J, et al. Incidence and risk factors of venous and arterial thromboembolic events among patients with ovarian cancer- data from a large Canadian database[J]. *Gynecol Oncol*, 2024, 185: 116-120.
- [37] Zhou Y L, Xu Z D, Liu Z Q. Impact of neutrophil extracellular traps on thrombosis formation: new findings and future perspective[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 910908.
- [38] Li J C, Zou X M, Yang S F, et al. Neutrophil extracellular traps participate in the development of cancer-associated thrombosis in patients with gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(26): 3132-3149.
- [39] Cedervall J, Zhang Y Y, Huang H, et al. Neutrophil extracellular traps accumulate in peripheral blood vessels and compromise organ function in tumor-bearing animals[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(13): 2653-2662.

(李科 编辑)

本文引用格式: 汪海燕, 王锦霞, 祁亚玲, 等. 中性粒细胞胞外陷阱在卵巢癌中的作用与机制研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2026, 36(18): 68-74.

Cite this article as: Wang H Y, Wang J X, Qi Y L, et al. Research progress on the role and mechanism of neutrophil extracellular traps in ovarian cancer[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2026, 36(18): 68-74.