



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.03.013
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2021.03.013
Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(3):343-348.

· 文献综述 ·

中性粒细胞胞外诱捕网与胰腺疾病的研究进展

谢学文, 费书珂

(南华大学附属第二医院 肝胆胰脾外科, 湖南 衡阳 421001)

摘要

中性粒细胞胞外诱捕网 (NETs) 是近年来研究的热点, 是中性粒细胞杀灭病原体的一种新的免疫机制。越来越多的研究表明, NETs 参与了心血管疾病、胆结石的形成、炎症、肿瘤等疾病的病理生理过程。研究显示, NETs 是急性胆源性胰腺炎 (ABP) 的发病机制之一、是急性胰腺炎 (AP) 病情进展的重要因素, 也是促进胰腺癌细胞的增殖、转移、以及参与胰腺癌患者静脉血栓的形成的关键因素, 笔者对此加以综述。

关键词

胰腺疾病; 中性粒细胞胞外诱捕网; 胰腺炎; 胰腺肿瘤; 综述
中图分类号: R657.5

Research progress of the role of neutrophil extracellular traps in pancreatic diseases

XIE Xuewen, FEI Shuke

(Department of Hepatobiliary, Pancreatic and Splenic Surgery, the Second Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

Abstract

A novel immune mechanism for neutrophil killing of pathogens, termed neutrophil extracellular traps (NETs), has become a hot topic of research in recent years. An increasing number of studies have shown that formation of NETs is involved in the pathophysiological processes of cardiovascular diseases, gallstone formation, inflammation, tumors and other diseases. Studies demonstrated that the presence of NETs is one of the pathogenesis of acute biliary pancreatitis (ABP) and an important factor in the progression of acute pancreatitis (AP), and furthermore, it is also a key factor in promoting the proliferation and metastasis of pancreatic cancer cells, as well as participating in the venous thrombus formation of pancreatic cancer patients. Here, the authors address the related topics.

Key words

Pancreatic Diseases; Neutrophil Extracellular Traps; Pancreatitis; Pancreatic Neoplasms; Review
CLC number: R657.5

中性粒细胞是外周血白细胞的一种细胞类

型, 是人体免疫系统的重要组成部分。中性粒细胞在机体病原感染部位募集多形核中性粒细胞, 通过吞噬作用、脱粒和形成中性粒细胞胞外诱捕网 (neutrophil extracellular traps, NETs) 的方式在免疫应答中发挥着重要作用。近年来, 越来越多的研究^[1-6]表明, NETs参与了心血管疾病、胆结石的形成、炎症、肿瘤等相关疾病的病理生理过

基金项目: 南华大学2020年研究生科研创新项目(203YXC026)。

收稿日期: 2020-06-30; **修订日期:** 2021-02-22。

作者简介: 谢学文, 南华大学附属第二医院硕士研究生, 主要从事肝胆胰疾病临床与基础方面的研究。

通信作者: 费书珂, Email: pretender8129@hotmail.com

程。本文主要阐述NETs在胰腺疾病中的最新研究进展。

1 NETs 的概述

1.1 NETs 的结构特征

NETs是一种纤维网络状结构。NETs在2004年首次被发现参与捕获并杀灭病原体，它是以去聚化的染色质DNA为骨架和多种蛋白颗粒构成的纤维网状结构，主要包括基质金属蛋白酶9（matrix metalloproteinase-9, MMP-9）、瓜氨酸化组蛋白（citrullinated histone H3, CitH3）、组织蛋白酶G（cathepsin G, CG）、中性粒细胞弹性蛋白酶（neutrophil elastase, NE）和髓过氧化物酶（marrow peroxide, MPO）、长正五聚蛋白、抗菌肽LL-37等30多种蛋白和酶。在高分辨率扫描电镜下，NETs是一个特殊的超微结构，可观察到NETs既可为线状、网状、膜状或点状结构，也可为破碎或棉样结构。NETs中DNA网状结构和附着蛋白的完整性为其捕获病原体功能提供保障^[7]。

1.2 NETs 的形成

NETs的形成过程是一种有别于细胞坏死和凋亡的特殊细胞死亡程序方式，将这种特殊的方式称为NETosis^[8]，这是一种全新的细胞免疫应答方式。NETosis被特定的刺激物作用而产生，其机理可能更多的是细胞因子环境的副作用，而不是对宿主有益。研究表明，脂多糖、干扰素、佛波酯、病原微生物、缺氧、促炎分子HMGB1、活化的血小板、全身炎症反应综合征等均可刺激中性粒细胞产生NETs。NETs是通过两种途径形成：一是细胞死亡途径，称为NETosis。二是非NETosis式，它可以独立于细胞死亡而发生。NETosis的经典途径需要由NADPH氧化酶产生活性氧（reactive oxygen species, ROS），然而在缺乏NADPH氧化酶的情况下，线粒体ROS产生也可以触发NETosis^[9]。此外，金黄色葡萄球菌可引起一种非常迅速并无需ROS的NETosis^[10-11]，在金黄色葡萄球菌的直接作用下，中性粒细胞的细胞核迅速变圆和浓缩，通过囊泡出芽的方式，释放出NETs的成分，这个未有ROS参与的过程说明NETs的形成并不一定依赖于ROS的触发作用，可以认为这是一种NETosis的特殊途径。一直以来，研究者都认为NETosis需要中性粒细胞的破裂死亡，

而相关研究观察到，在没有中性粒细胞死亡的情况下，机体也可以触发NETosis，这种不同途径的NETosis打破了中性粒细胞的死亡是NETosis必要条件的观点^[12-14]。当然，这种不同于经典途径的NETosis的具体机制和生理意义还有待阐明。

2 NETs 与胰腺疾病的相关性

急性胰腺炎（acute pancreatitis, AP）、胰腺癌是常见的胰腺疾病。多种因素参与胰腺疾病的发生发展，如胆结石、炎症和肿瘤等。这些相关因素导致的胰腺疾病与NETs有着密切的关系。

2.1 NETs 与急性胰腺炎

2.1.1 NETs 是急性胆源性胰腺炎的发病机制之一

急性胆源性胰腺炎（acute biliary pancreatitis, ABP）是临床上常见的一种胰腺炎。各种原因引起的胆胰管出口排空不畅是ABP发生的重要原因，常见的致病因素包括胆囊结石、胆管结石、胆道感染等。各种病因导致的胆胰管排流不畅及压力异常，胆汁向胰管反流，胰液引流受阻、胰酶异常活化是导致ABP发生的中心环节。最新发表在“免疫”杂志上的一项新研究^[5]表明，胆结石的组装需要NETs才能形成。作者通过荧光显微镜观察到胆汁污泥和胆结石含有胞外DNA（cfDNA）和中性粒细胞弹性蛋白酶，这表明了胆结石中含有NETs。作者进一步在体外实验中发现，胆固醇和钙晶体在与中性粒细胞共同培养时可以快速聚集形成胆结石。靶向治疗NETs的形成可能成为预防胆结石高发人群中胆结石的一种有吸引力的手段，也可从根源上阻止ABP的发生。相关研究^[15]表明，使用长期用于治疗高血压和心肌梗塞的药物，如美托洛尔，以及针对NETs形成的PAD4抑制剂能抑制胆结石的生长，表明预防胆结石形成和抑制其生长的药理学方法是可行的。最近的一项研究^[16]还发现，NETs可以在人和小鼠的胰管内部形成聚集体，从而阻塞胰管并促进AP的发生发展。其他相关研究^[17]也表明，NETs可能在ABP中起重要作用。综上所述，NETs可促进胆胰管结石的形成，从而阻塞胆胰管，引起胆汁和胰液反流，最终形成AP。由此可知，NETs是ABP的发病机制之一，抑制NETs的形成，可减少ABP的发生。NETs可作为胆结石和ABP的治疗靶点，为治疗胆结石和ABP提供了新的切入点。

2.1.2 NETs 是 AP 病情进展的重要因素 AP 是由多种病因引起胰酶大量分泌而导致的胰腺自身消化、水肿、出血及坏死的炎性疾病,目前尚无特效的治疗手段。引起炎症反应发生及加重的关键在于炎症介质和胰蛋白酶的释放不当^[18]。Murthy 等^[19]发现,通过检测 AP 患者与 AP 模型小鼠的血清,发现 NETs 是 AP 的重要介质,予以 NETs 抑制剂氯喹(chloroquine, CQ)处理 AP 小鼠模型,显著降低了小鼠血清 NETs 的 CitH3 和胞外游离 DNA 的水平,减轻了局部炎症和全身炎症以及提高了其存活率,以上实验结果说明,NETs 参与了 AP 的病情发展,抑制 NETs 的形成,可减轻 AP 的损伤。Merza 等^[20]制备动物 AP 模型,使用免疫荧光检测法检测到了大量 NETs 的产生,且从体内循环中检测到了 cfDNA 的浓度与 CitH3 的表达这二者的增加,也证明了 NETs 参与了 AP 的发病过程;脱氧核糖核酸酶(deoxyri bonuclease, DNase)干预处理,可减少 NETs 的产生,减轻了胰腺组织和腺泡细胞的损伤,这可能成为治疗 AP 新策略。Madhi 等^[21]研究发现,给予 Abelson 酪氨酸激酶(Abelson tyrosine kinase, c-Abl)抑制剂 GZD824 不仅能抑制 c-Abl 的激活,而且还能降低 AP 动物胰腺中 CitH3 和血浆中 DNA-组蛋白复合物的水平。此外,GZD824 还能降低血浆淀粉酶、IL-6 和 MMP-9 水平,减少炎症胰腺水肿、腺泡细胞坏死、出血、CXC 趋化因子形成和中性粒细胞浸润。综上所述,NETs 是 AP 病情进展的重要因素,抑制 NETs 的形成,可降低炎症因子的释放,减轻局部炎症和全身性炎症,同时可减轻胰腺组织的损伤。

2.2 NETs 与胰腺癌

2.2.1 NETs 促进胰腺癌的增殖 胰腺癌是恶性程度较高的消化道肿瘤之一,5 年总生存率仅约 9%^[22]。随着中国人口老龄化的进展以及居民生活方式、饮食结构的改变,胰腺癌的发病率将继续增长,成为威胁人类生命健康的重大公共卫生问题。胰腺癌细胞与其肿瘤微环境的互相调控促进胰腺癌细胞的侵袭、转移、复发和化疗耐药^[23]。为何胰腺癌会形成免疫抑制微环境以及如何解除其免疫逃逸状态,是近年来胰腺肿瘤免疫研究领域的一个热点。最新研究^[24]表明,NETs 可通过包裹肿瘤细胞,阻止免疫细胞与周围靶细胞之间的接触,使它们免受 CD8⁺T 细胞和自然杀伤(natural killer, NK)细胞介导的细胞毒性作用。相关研究

^[25]表明,NETs 的标记物在胰腺癌小鼠和胰腺癌患者中升高。胰腺癌的主要特点是由于胰腺星状细胞(stellate cells of the pancreas, PSC)活化而形成致密的纤维化基质。近来研究表明,NETs 释放的 DNA 可激活胰腺星状细胞并增强胰腺肿瘤的生长^[26],而已有研究表明,激活的 PSC 会隔离 T 细胞在肿瘤之外^[27-28],因此,NETs 介导的胰腺星状细胞纤维化激活可能是免疫抑制肿瘤微环境的关键组成部分,该环境可使肿瘤生长不受有效的适应性免疫应答的影响而减弱。综上所述,NETs 可促进胰腺癌的增殖,抑制 NETs 可促使 T 细胞和 NK 细胞能强有效的杀伤肿瘤细胞,从而抑制胰腺癌的增殖。NETs 也可作为胰腺癌的治疗靶点。

2.2.2 NETs 可促进 PDAC 的转移 肿瘤转移(tumor metastasis)是肿瘤细胞脱离原发部位,抵达远处组织或器官继续增殖生长的过程。肿瘤转移是肿瘤患者病情的恶性进展,对治疗癌症提出了巨大挑战。目前,越来越多的研究^[29-31]表明 NETs 可以促进肿瘤进展和转移。NETs 通过降解细胞外基质、捕获循环肿瘤细胞、破坏血管完整性、诱导上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)及促进血管生成等几个方面影响肿瘤侵袭及远处转移。在中国,胰腺癌的发病率逐年上升,在男性中已超过膀胱癌成为排名第 7 位的肿瘤,且其致死率在全人群癌症相关死亡中同样排名第 7 位^[32],这种高致死率可能由于其侵略性转移性质所致。相关研究表明,NETs 可以通过其特殊的蜘蛛网样结构在肿瘤细胞和免疫系统细胞之间形成物理屏障,从而起到抑制其他免疫细胞功能的作用,从而促进肿瘤的转移^[33]。癌症相关的成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAF)通过肿瘤与基质之间的相互作用促进胰腺导管腺癌的发展。CAF 是肿瘤微环境以及转移部位的主要组成部分。此外,研究^[34-36]表明,CAF 可通过分泌各种生长因子、细胞因子和趋化因子等来促进肿瘤的生长,侵袭和转移。相关研究^[37]表明,NETs 通过激活 CAF 促进 PDAC 中的肝微转移。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种具备多功能的促血管内皮细胞生长因子,能够加快血管内皮移动、提高血管渗透性及促进血管生成等,是参与肿瘤转移的重要因素。Bergers 等^[38]发现在胰腺癌的转基因小鼠中毛细血管的血管开关处于静止状态,实验结

果显示 MMP-9 通过刺激 VEGF 去激活血管开关, 促进血管生成, 从而促进胰腺癌的转移。最新研究^[39]表明, NETs 衍生的 HMGB1 似乎增强了癌细胞的恶性程度。血栓调节蛋白可降解 HMGB1, 抑制 NETs 的形成, 从而防止了胰腺癌向肝脏的转移。总之, NETs 与胰腺癌细胞相互作用, NETs 在胰腺癌细胞的相关转移中起关键作用。

2.2.3 NETs 促进胰腺癌的血栓形成 血栓形成是由于在诱因的作用下, 血液有形成分在血管中形成异常血凝块, 造成血管部分或全部堵塞, 引起相应部位血供障碍, 可发生在体内所有血管内, 静脉血栓发生率高于动脉血栓。血栓形成是肿瘤患者常见的并发症之一, 也是常见死亡原因, 恶性肿瘤患者的肿瘤相关性血栓形成严重影响患者的治疗和预后。与一般人群相比, 癌症患者的静脉血栓栓塞 (VTE) 的风险增加了 4% 至 7 倍^[40]。胰腺癌患者静脉血栓形成的风险增加, 其中高凝状态的确切机制仍不清楚。相关研究表明, NETs 可通过捕获血小板和促凝性细胞外囊泡来增强血栓形成^[41]。在人和动物的血栓中均发现了 NETs 成分, 通过敲除小鼠的 PAD4 基因证实 NETs 不仅是静脉血栓的组成部分, 而且还参与了血栓的形成和维持^[42-44]。近来研究表明, 在胰腺癌患者中, NETs 可增加其促血栓形成环境中的致病活性^[45]。因此, 在胰腺癌患者中, 抑制 NETs 可能是预防病理性血栓形成的可行方法。相关研究表明, 胰腺癌荷瘤小鼠与对照组相比, 中性粒细胞弹性蛋白酶, H3Cit 和无细胞 DNA 含量增加; 此外, 荷瘤小鼠的血栓中中性粒细胞标记 Ly6G 的含量增加, H3Cit 和 DNA 的含量也更高; 重要的是, 通过中性粒细胞耗竭或 DNase I 给药, 都可以减少荷瘤小鼠的血栓大小; 以上数据表明, NETs 有助于胰腺癌患者的静脉血栓形成^[46]。相关研究^[47]表明, NETs 可通过刺激血小板和释放组织因子促进小鼠 PDA 的高凝状态, 氯喹抑制 NETs 的形成, 降低其高凝状态, 以上结果说明了氯喹可降低胰腺癌患者的静脉血栓栓塞率。韩国学者^[48]在 62 例胰腺胆道恶性肿瘤患者和 30 例健康对照中评估了 NETs 标记物和高凝标记物的循环水平, 发现癌细胞诱导的 NETs 形成可增强血液的高凝性和促进癌症的进展, 并表明 NETs 抑制剂 (如 PGE1 和抗凝血酶) 可能是降低高凝性和癌症进展的潜在治疗剂。综述所述, NETs 是胰腺癌血栓形成的重要因素, 抑制 NETs 的形成可降

低胰腺癌患者的血液高凝性, 减少静脉血栓的并发症, 同时可抑制胰腺癌的发生发展。

3 总结与展望

NETs 是近年来研究的热点, 尤其在胰腺疾病中的作用值得关注。研究表明, NETs 是 ABP 的发病机制之一, 也是 ABP 病情进展的重要因素; NETs 可促进胰腺癌细胞的增殖、转移、以及参与癌静脉血栓的形成。在 AP 和胰腺癌的动物模型中应用 DNase 或 PAD4 抑制剂等药物, 能够阻止 NETs 的形成进而减轻 AP 的损伤, 以及消除 NETs 促进胰腺癌细胞的增殖、转移和静脉血栓形成等效应。因此, 深入探究 NETs 及其抑制剂在胰腺疾病治疗中的作用, 具有一定研究前景, 也能够为临床工作提供了新的思路, 新的切入点。但是, NETs 是否能够成为临床上治疗 AP 或胰腺癌的新靶点, 仍需要大量的实验进行研究和探讨。

参考文献

- [1] Bonaventura A, Vecchié A, Abbate A, et al. Neutrophil Extracellular Traps and Cardiovascular Diseases: An Update[J]. *Cells*, 2020, 9(1):231. doi: 10.3390/cells9010231.
- [2] Hilscher MB, Shah VH. Neutrophil Extracellular Traps and Liver Disease[J]. *Semin Liver Dis*, 2020, 40(2):171-179. doi: 10.1055/s-0039-3399562.
- [3] 曹维嘉, 邵子玮, 段孟洮, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网 (NETs) 及其在相关炎症性疾病的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(5):635-638. doi:10.3969/j.issn.1000-484X.2019.05.025. Cao WJ, Shao ZW, Duan MT, et al. Research progress of neutrophil extracellular trap (NETs) in related inflammatory diseases[J]. *Chinese Journal of Immunology*, 2019, 35(5):635-638. doi:10.3969/j.issn.1000-484X.2019.05.025.
- [4] O'Neil LJ, Kaplan MJ. NETched in Stone[J]. *Immunity*, 2019, 51(3):413-414. doi: 10.1016/j.immuni.2019.08.015.
- [5] Dickson I. Gallstones formed by NETs[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(10):582-583. doi: 10.1038/s41575-019-0205-z.
- [6] Muñoz LE, Boeltz S, Bilyy R, et al. Neutrophil Extracellular Traps Initiate Gallstone Formation[J]. *Immunity*, 2019, 51(3):443-450. doi:10.1016/j.immuni.2019.07.002.
- [7] Halverson TW, Wilton M, Poon KK, et al. DNA is an antimicrobial component of neutrophil extracellular traps[J]. *PLoS Pathog*, 2015, 11(1):e1004593. doi:10.1371/journal.ppat.1004593.

- [8] Fuchs TA, Abed U, Goosmann C, et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps[J]. *J Cell Biol*, 2007, 176(2): 231–241. doi: 10.1083/jcb.200606027.
- [9] Douda DN, Khan MA, Grasmann H, et al. SK3 channel and mitochondrial ROS mediate NADPH oxidase-independent NETosis induced by calcium influx[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(9):2817–2822. doi:10.1073/pnas.1414055112.
- [10] Pilszczek FH, Salina D, Poon KK, et al. A novel mechanism of rapid nuclear neutrophil extracellular trap formation in response to *Staphylococcus aureus*[J]. *J Immunol*, 2010, 185(12):7413–7425. doi:10.4049/jimmunol.1000675
- [11] Parker H, Dragnow M, Hampton MB, et al. Requirements for NADPH oxidase and myeloperoxidase in neutrophil extracellular trap formation differ depending on the stimulus[J]. *J Leukoc Biol*, 2012, 92(4):841–849. doi:10.1189/jlb.1211601.
- [12] Yipp BG, Kubes P. NETosis: how vital is it?[J]. *Blood*, 2013, 122(16):2784–2794. doi:10.1182/blood-2013-04-457671.
- [13] Desai J, Mulay SR, Nakazawa D, et al. Matters of life and death. How neutrophils die or survive along NET release and is "NETosis" = necroptosis?[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(11/12):2211–2219. doi:10.1007/s00018-016-2195-0.
- [14] Byrd AS, O'Brien XM, Johnson CM, et al. An extracellular matrix-based mechanism of rapid neutrophil extracellular trap formation in response to *Candida albicans*[J]. *J Immunol*, 2013, 190(8):4136–4148. doi:10.4049/jimmunol.1202671.
- [15] García-Prieto J, Villena-Gutiérrez R, Gómez M, et al. Neutrophil stunning by metoprolol reduces infarct size[J]. *Nat Commun*, 2017, 8:14780. doi:10.1038/ncomms14780.
- [16] Leppkes M, Maueröder C, Hirth S, et al. Externalized decondensed neutrophil chromatin occludes pancreatic ducts and drives pancreatitis[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:10973. doi:10.1038/ncomms10973.
- [17] Cho SK, Jung S, Lee KJ. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio can predict the severity of gallstone pancreatitis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2018, 18(1):18. doi:10.1186/s12876-018-0748-4.
- [18] Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus[J]. *Gut*, 2013, 62(1):102–111. doi:10.1136/gutjnl-2012-302779.
- [19] Murthy P, Singhi AD, Ross MA, et al. Enhanced Neutrophil Extracellular Trap Formation in Acute Pancreatitis Contributes to Disease Severity and Is Reduced by Chloroquine[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:28. doi:10.3389/fimmu.2019.00028.
- [20] Merza M, Hartman H, Rahman M, et al. Neutrophil Extracellular Traps Induce Tryp-sin Activation, Inflammation, and Tissue Damage in Mice With Severe Acute Pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(7):1920–1931. doi:10.1053/j.gastro.2015.08.026.
- [21] Madhi R, Rahman M, Mörgelin M, et al. c-Abl kinase regulates neutrophil extracellular trap formation, inflammation, and tissue damage in severe acute pancreatitis[J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 106(2):455–466. doi:10.1002/JLB.3A0618-222RR.
- [22] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1):7–30. doi:10.3322/caac.21590.
- [23] Makohon-Moore A, Iacobuzio-Donahue CA. Pancreatic cancer biology and genetics from an evolutionary perspective[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(9):553–565. doi:10.1038/nrc.2016.66.
- [24] Teijeira 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. doi:10.1016/j.immuni.2020.03.001.
- [25] Boone BA, Orlichenko L, Schapiro NE, et al. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) enhances autophagy and neutrophil extracellular traps in pancreatic cancer[J]. *Cancer Gene Ther*, 2015, 22(6):326–334. doi:10.1038/cgt.2015.21.
- [26] Miller-Ocuin JL, Liang X, Boone BA, et al. DNA released from neutrophil extracellular traps (NETs) activates pancreatic stellate cells and enhances pancreatic tumor growth[J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(9):e1605822. doi:10.1080/2162402X.2019.1605822.
- [27] Ene-Obong A, Clear AJ, Watt J, et al. Activated pancreatic stellate cells sequester CD8+ T cells to reduce their infiltration of the juxtatumoral compartment of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(5):1121–1132. doi:10.1053/j.gastro.2013.07.025.
- [28] Garg B, Giri B, Modi S, et al. NF-κB in pancreatic stellate cells reduces infiltration of tumors by cytotoxic T cells and killing of cancer cells, via upregulation of CXCL12[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(3):880–891. doi:10.1053/j.gastro.2018.05.051.
- [29] Cools-Lartigue J, Spicer J, Najmeh S, et al. Neutrophil extracellular traps in cancer progression[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(21):4179–4194. doi: 10.1007/s00018-014-1683-3.
- [30] Spicer JD, McDonald B, Cools-Lartigue JJ, et al. Neutrophils promote liver metastasis via Mac-1-mediated interactions with circulating tumor cells[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(16):3919–3927. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-2393.
- [31] Cools-Lartigue J, Spicer J, McDonald B, et al. Neutrophil extracellular traps sequester circulating tumor cells and promote metastasis[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(8):3446–3458. doi: 10.1172/JCI67484.

- [32] Sun D, Cao M, Li H, et al. Cancer burden and trends in China: A review and comparison with Japan and South Korea[J]. *Chin J Cancer Res*, 2020, 32(2):129–139. doi:10.21147/j.issn.1000-9604.2020.02.01.
- [33] McAllister SS, Weinberg RA. The tumour-induced systemic environment as a critical regulator of cancer progression and metastasis[J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(8):717–727. doi:10.1038/ncb3015.
- [34] Malanchi I, Santamaria-Martínez A, Susanto E, et al. Interactions between cancer stem cells and their niche govern metastatic colonization[J]. *Nature*, 2011, 481(7379):85–89. doi:10.1038/nature10694.
- [35] Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis[J]. *Nat Med*, 2013, 19(11):1423–1437. doi:10.1038/nm.3394.
- [36] Erler JT, Bennewith KL, Cox TR, et al. Hypoxia-induced lysyl oxidase is a critical mediator of bone marrow cell recruitment to form the premetastatic niche[J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(1):35–44. doi:10.1016/j.ccr.2008.11.012.
- [37] Takesue S, Ohuchida K, Shinkawa T, et al. Neutrophil extracellular traps promote liver micrometastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma via the activation of cancer associated fibroblasts[J]. *Int J Oncol*, 2020, 56(2):596–605. doi: 10.3892/ijo.2019.4951.
- [38] Bergers G, Brekken R, McMahon G, et al. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis[J]. *Nat Cell Biol*, 2000, 2(10):737–744. doi: 10.1038/35036374.
- [39] Kajioka H, Kagawa S, Ito A, et al. Targeting neutrophil extracellular traps with thrombomodulin prevents pancreatic cancer metastasis[J]. *Cancer Lett*, 2021, 497:1–13. doi:10.1016/j.canlet.2020.10.015.
- [40] Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis[J]. *Blood*, 2013, 122(10):1712–1723. doi:10.1182/blood-2013-04-460121.
- [41] Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(36):15880–15885. doi:10.1073/pnas.1005743107.
- [42] Brill A, Fuchs TA, Savchenko AS, et al. Neutrophil extracellular traps promote deep vein thrombosis in mice[J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(1):136–144. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04544.x.
- [43] Fuchs TA, Brill A, Wagner DD. Neutrophil extracellular trap (NET) impact on deep vein thrombosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(8):1777–1783. doi:10.1161/ATVBAHA.111.242859.
- [44] Noubouossie DF, Reeves BN, Strahl BD, et al. Neutrophils: back in the thrombosis spotlight[J]. *Blood*, 2019, 133(20):2186–2197. doi:10.1182/blood-2018-10-862243.
- [45] Yu M, Li T, Li B, et al. Phosphatidylserine-exposing blood cells, microparticles and neutrophil extracellular traps increase procoagulant activity in patients with pancreatic cancer[J]. *Thromb Res*, 2020, 188:5–16. doi:10.1016/j.thromres. 2020.01.025.
- [46] Hisada Y, Grover SP, Maqsood A, et al. Neutrophils and neutrophil extracellular traps enhance venous thrombosis in mice bearing human pancreatic tumors[J]. *Haematologica*, 2020, 105(1):218–225. doi:10.3324/haematol. 2019.2170–83.
- [47] Boone BA, Murthy P, Miller-Ocuin J, et al. Chloroquine reduces hypercoagulability in pancreatic cancer through inhibition of neutrophil extracellular traps[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):678. doi:10.1186/s12885-018-4584-2.
- [48] Jung HS, Gu J, Kim JE, et al. Cancer cell-induced neutrophil extracellular traps promote both hypercoagulability and cancer progression[J]. *PLoS One*, 2019, 14(4):e0216055. doi:10.1371/journal.pone.0216055.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 谢学文, 费书珂. 中性粒细胞胞外诱捕网与胰腺疾病的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(3):343–348. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.03.013

Cite this article as: Xie XW, Fei SK. Research progress of the role of neutrophil extracellular traps in pancreatic diseases[J]. *Chin J Gen Surg*, 2021, 30(3):343–348. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.03.013