

中性粒细胞生理与病理生理作用再认识

孙炳伟 黄佳敏

南京医科大学附属苏州医院烧伤整形科, 苏州 215002

通信作者: 孙炳伟, Email: sunbinwe@hotmail.com



【摘要】 中性粒细胞一直被认为是先天免疫系统中一种短寿命的、同质的细胞类型, 具有有限的促/抗炎作用。然而最近 10 年, 随着研究的深入, 对中性粒细胞的了解正在经历着某种复兴。对中性粒细胞的异质性及其与其他免疫细胞相互作用机制的研究促进了研究者对中性粒细胞生理与病理生理作用的再认识。在接下来的数十年中, 随着单细胞测序技术、空间转录组测序技术以及多组学联合测序技术的发展, 研究者将对中性粒细胞的生物学行为认识得更为透彻。本文对近年来中性粒细胞的多种生物学行为及其在多种疾病中的作用进行简要评述。

【关键词】 细胞死亡; 趋化作用; 异质性; 中性粒细胞

基金项目: 国家自然科学基金重大项目(U21A20370); 国家自然科学基金面上项目(82072217、81772135); 江苏省基础研究计划(自然科学基金)专项(BK20201178)

Re-understanding the physiological and pathophysiological roles of neutrophils

Sun Bingwei, Huang Jiamin

Department of Burns and Plastic Surgery, Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou 215002, China

Corresponding author: Sun Bingwei, Email: sunbinwe@hotmail.com

【Abstract】 Neutrophils have always been considered as a short-lived and homogeneous cell type in the innate immune system, which have limited pro-inflammatory or anti-inflammatory effects. However, in recent 10 years, the understanding of neutrophils has been undergoing some kind of revival as researches progressed. The researches on the heterogeneity of neutrophils and the mechanism of their interaction with other immune cells have promoted the researchers to re-understand the physiological and pathophysiological roles of neutrophils. In the following decades, with the development of single-cell sequencing technology, spatial transcriptome sequencing technology, and multi-omics combined sequencing technology, researchers will have a better

understanding of the biological behaviors of neutrophils. This paper briefly reviews the biological behaviors of neutrophils and their roles in various diseases in recent years.

【Key words】 Cell death; Chemotaxis; Heterogeneity; Neutrophils

Fund program: Major Program of National Natural Science Foundation of China (U21A20370); General Program of National Natural Science Foundation of China (82072217, 81772135); Special Program of Basic Research Plan (Natural Science Foundation) of Jiangsu Province of China (BK20201178)

在 19 世纪后期, 保罗·埃利希开始利用新发展的细胞染色技术来检测白细胞的亚群。埃利希对一类具有分叶细胞核并且对中性染料具有倾向性的细胞进行命名, 就此揭开了中性粒细胞神秘的面纱^[1]。在随后的百年间, 虽然中性粒细胞的多种生物学功能被逐一发现, 例如趋化^[2]、凋亡^[3]、吞噬^[4]、活化、脱颗粒^[5]、产生活性氧和中性粒细胞外诱捕网(neutrophil extracellular trap, NET)^[6], 但是大多数研究者认为短寿命中性粒细胞的作用仅限于在先天免疫反应中消除入侵的病原体。近 10 年来, 随着研究的深入, 中性粒细胞在免疫系统中发挥的作用才逐渐受到重视^[7]。

1 中性粒细胞概述

中性粒细胞是最早来源于骨髓的造血干细胞^[8], 在骨髓中逐渐分化为不具备增殖功能的多能祖细胞, 随后又分化为粒细胞-单核细胞祖细胞(GMP)。在集落刺激因子的作用下, GMP 转化为成髓细胞。成髓细胞随后又经历早幼粒、中幼粒、晚幼粒以及杆状核粒细胞等阶段, 最后成为成熟的多形核粒细胞, 成熟的多形核粒细胞就是中性粒细

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20211122-00391

本文引用格式: 孙炳伟, 黄佳敏. 中性粒细胞生理与病理生理作用再认识[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2022, 38(2): 109-113. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20211122-00391.

Sun BW, Huang JM. Re-understanding the physiological and pathophysiological roles of neutrophils[J]. Chin J Burns Wounds, 2022, 38(2): 109-113. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20211122-00391.



胞。成熟的中性粒细胞通过上调 CXCR2 趋化因子受体 2(CXCR2)、下调 CXCR4, 从而促进成熟的中性粒细胞从骨髓释放到外周血中^[9]。

人类中性粒细胞占循环白细胞的 50%~70%, 而小鼠中性粒细胞占循环白细胞的 10%~25%^[10]。中性粒细胞被认为是短寿命的终末细胞, 这就要求机体每天生产 $5 \times 10^{10} \sim 10 \times 10^{10}$ 个中性粒细胞来应对细胞的损耗。有研究者认为, 中性粒细胞在小鼠和人类中的循环半衰期分别为 10、8 h^[11]; 也有研究者提出平均循环寿命的概念, 指出小鼠中性粒细胞平均循环寿命长达 12.5 h, 而人类中性粒细胞平均循环寿命为 5.4 d^[7]。与此同时, 随着中性粒细胞的激活, 其循环寿命也会延长数倍, 循环寿命的延长则意味着中性粒细胞能够执行更为复杂的生命活动。

2 中性粒细胞的异质性

中性粒细胞的异质性是一个广受关注的问题, 但是没有标准可以明确定义具有不同功能的中性粒细胞亚群。越来越多的证据表明, 小鼠和人在感染、炎症和癌症中存在具有不同作用的中性粒细胞亚群^[12-13]。在严重感染的情况下, 例如脓毒症, 具有干扰素刺激基因的一类中性粒细胞亚群(G5b-中性粒细胞)在感染早期急剧扩增, 发挥杀菌、抗感染作用^[14]。随着感染的加重, 中性粒细胞又将分化为具有免疫抑制功能的细胞, 即程序性死亡-配体 1 阳性的中性粒细胞和低密度中性粒细胞^[15]。当机体处于严重的炎症反应时, 例如大面积烧伤早期, G5b-中性粒细胞亚群的循环数量将减少, 取而代之的是过度活化和功能异常的 G3-中性粒细胞(骨髓中未成熟的中性粒细胞)和 G4-中性粒细胞(骨髓中成熟的中性粒细胞)大量涌入外周血, 从而对血管、组织及器官造成不可逆的损伤(另文发表)。在肿瘤微环境中也有 3 类中性粒细胞亚群, 分别是抗肿瘤的 N1 型中性粒细胞、促肿瘤的 N2 型中性粒细胞以及髓源抑制性中性粒细胞^[16]。

笔者团队尚未找到否认中性粒细胞是终末细胞的相关文献。但有研究表明, 与静息状态下的中性粒细胞相比, 活化的中性粒细胞的基因表达有广泛而显著的变化, 中性粒细胞在不同的状态下基因表达的差异提示染色质重塑。另有研究表明, 中性粒细胞在受刺激后, 常染色质和异染色质均质化^[17]。如此多中性粒细胞亚群的发现提醒研究者重新审视中性粒细胞是终末分化细胞这一理论。

3 中性粒细胞的死亡

在生理条件下, 中性粒细胞主要在肝、脾和骨髓中被清除^[18]。为探讨感染状态下中性粒细胞在什么部位被清除, 笔者课题组将 1 只小鼠核素标记的正常中性粒细胞和 LPS 刺激的中性粒细胞异体移植给另 1 只健康小鼠, 结果显示核素标记的中性粒细胞进入另 1 只健康小鼠静脉后, 先在肺部滞留约 2 h, 随后到达肝、脾以及骨髓中被清除(另文发表), 提示生理和感染状态下, 中性粒细胞被清除的部位并没有显著差别。但是不同条件下, 中性粒细胞不同死亡方式对机体的影响却是截然不同的。

中性粒细胞有多种死亡方式, 主要包括凋亡、坏死、NET 诱导的死亡(NETosis)以及巨噬细胞吞噬破坏(在肝脾或骨髓中)^[10]。其中巨噬细胞吞噬破坏可分为 2 种方式, 第 1 种是老化的中性粒细胞通过上调细胞膜表面 CXCR4 表达, 从而将中性粒细胞引导回骨髓进行清除^[19]; 第 2 种是巨噬细胞吞噬凋亡的中性粒细胞和抵抗感染后死亡的中性粒细胞^[20]。包含多种颗粒物质的中性粒细胞就像一个武器库, 细胞凋亡可以阻止有害分子的释放, 巨噬细胞在细胞膜破裂之前进行中性粒细胞的吞噬和清除对维持组织稳态至关重要^[3]。而中性粒细胞坏死是对机体有害的死亡方式, 坏死中性粒细胞内大量的杀菌物质涌入外周循环和脏器, 对组织和器官产生不利影响。适度的 NETosis 可有效网罗细菌并将其消灭, 但当中性粒细胞过度活化时, 过度的 NETosis 无法区分细菌和正常细胞, 就会给机体造成损伤^[21]。

4 中性粒细胞的趋化与吞噬

在轻度感染的情况下, 骨髓中的中性粒细胞在多种介质, 特别是粒细胞集落刺激因子的作用下发育成熟, 并在组织微环境中的细胞因子(如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-8、补体 5a、白三烯 B4 等)的作用下向炎症部位迁移, 发挥先天免疫作用^[1]。严重感染时, 在多种细菌毒素及细胞因子的刺激下, 骨髓中的中性粒细胞趋化方向性受损, 无法正确趋化到感染灶, 在组织和脏器中大量浸润^[22], 且骨髓中大量未成熟中性粒细胞被释放入血^[12]。

笔者课题组先前的研究结果表明, 中性粒细胞的趋化功能不仅可以部分反映感染患者先天免疫系统的状态, 还可以反映感染的严重程度和器官的功能状态。为精准探讨中性粒细胞的趋化功能, 笔

者课题组纳入 142 名健康人的中性粒细胞,构建趋化模型,同时设计并开发了一种新的趋化原图分析系统,对中性粒细胞琼脂糖趋化的图像进行多层次分析,确定了趋化功能指标的正常范围:趋化距离 $\geq 1\ 755.85\ \mu\text{m}$ 、最大趋化速度 $\geq 14.63\ \mu\text{m}/\text{min}$ 、趋化指数 ≥ 39.63 、趋化细胞比例 $\geq 3.34\%$ 。另外,笔者课题组还检测了 53 例 ICU 中出现严重感染、MODS 或 MOF 的患者中性粒细胞趋化能力,得出所有患者中性粒细胞的趋化距离均较健康人显著缩短,且最大趋化速度、趋化指数以及趋化细胞比例显著降低。趋化原图分析系统的创建以及趋化功能指标正常范围的确立为临床患者病情严重程度的预估提供了新方法^[23]。

中性粒细胞可通过吞噬功能来清除病原体和细胞碎片。基础研究中常采用带荧光的细菌和中性粒细胞共孵育来检测中性粒细胞的吞噬能力,但这种方法的检测结果似乎是不准确的。在感染状态下,中性粒细胞会在体内进行吞噬病原菌的活动,但已经吞噬病原菌的中性粒细胞再次吞噬病原菌的能力明显降低。另外有研究显示,在吞噬细菌后,中性粒细胞启动多种有效机制,旨在杀死细胞内细菌^[24]。与此同时,中性粒细胞在吞噬过程中发生细胞内酸化,随后凋亡^[25]或坏死^[26],从而影响再吞噬。因此,当进行中性粒细胞吞噬能力检测时,直接认定中性粒细胞吞噬能力下降是不严谨的,中性粒细胞吞噬能力的降低可能是由于其已经吞噬了病原菌。希望未来有更为科学和先进的方法来精准评估疾病状态下中性粒细胞的吞噬能力。

5 中性粒细胞在临床疾病中的作用

5.1 在感染性疾病中的作用

感染根据进程的快慢,可以分为急性感染和慢性感染;根据程度,又可分为轻度感染和严重感染(脓毒症)。在任何一种感染中,单纯描述中性粒细胞是有利或者有害的观点似乎是片面的,因为中性粒细胞实际上是一种具有大量特殊功能的复杂细胞^[27]。以脓毒症为例,早期骨髓中的大量中性粒细胞在多种炎症因子的作用下发生动员;与此同时,在趋化因子的作用下,中性粒细胞精确抵达感染部位,通过吞噬有害病原体、释放有效抗菌物质等清除病原体。随着病程的进展,中性粒细胞在微循环和组织中大量淤积,并且寿命得以延长,寿命延长的中性粒细胞可持续释放杀菌物质及免疫抑制分

子,从而加重重要脏器的损伤,破坏机体的免疫平衡^[15]。因此,临床上对于感染的治疗应根据疾病的不同阶段,制订相应的中性粒细胞精准调控措施。

5.2 在肿瘤中的作用

很多肿瘤不仅由癌细胞组成,还会在肿瘤内部和周围形成一个完整的细胞生态系统。肿瘤被描述为无法愈合的伤口,其微环境的特点是持续慢性炎症,而持续的中性粒细胞浸润是慢性炎症的重要标志^[16]。同为免疫细胞的 T 淋巴细胞已被用于临床癌症的治疗^[28],但是中性粒细胞的重要性却被忽略了,主要原因是研究者对中性粒细胞的促瘤或者抑瘤作用尚未达成共识。如研究者对中性粒细胞产生的活性氧和弹性蛋白酶在肿瘤中的作用就持完全相反的意见^[29-31]。癌细胞从原发肿瘤逃逸是肿瘤领域研究的热点,研究者对中性粒细胞促/抗肿瘤转移的作用展开了激烈争论。有研究表明,中性粒细胞被注射进裸鼠 24 h 内促进了黑色素瘤细胞在肺中的滞留能力^[32];内源性中性粒细胞的存在促进了血管生成,为癌细胞提供了更多逃逸途径^[33]。与上述研究形成鲜明对比的是,有其他研究结果表明,中性粒细胞的消耗会促进癌细胞的转移^[34-35]。或许在不久的将来,随着空间转录组测序技术的蓬勃发展,对中性粒细胞在肿瘤微环境中的作用将有更深层次的认识,从而探查到一些具有切实治疗肿瘤作用的中性粒细胞干预靶点。

5.3 在内分泌疾病中的作用

内分泌疾病是由相关激素分泌异常导致的。表面上看,中性粒细胞作为先天免疫细胞,似乎与内分泌疾病的发生和发展没有必然的联系。但最近有研究表明,糖尿病的发生、发展与中性粒细胞的功能异常有着相辅相成的关系。中性粒细胞中 NET 的产生,促进了 1 型糖尿病、2 型糖尿病和糖尿病相关并发症的发生^[36]。而糖尿病的存在又促使中性粒细胞发生功能障碍,包括趋化、吞噬和杀菌功能受损以及 NETosis 的增加,从而阻碍伤口愈合^[37]。笔者课题组最新研究表明,棕榈酸通过 CD36/p38 通路诱导糖尿病患者中性粒细胞趋化功能受损(另文发表)。也有研究表明,中性粒细胞减少症似乎是甲亢新发的危险因素之一^[38]。

5.4 在免疫衰老中的作用

免疫衰老是衰老过程中的一种病理生理事件,中性粒细胞则是免疫衰老中重要的效应细胞^[39]。中性粒细胞的衰老主要表现在中性粒细胞功能的

异常,包括吞噬能力下降、黏附趋化功能异常、凋亡增加、NET 释放异常以及 Toll 样受体功能异常^[40]。而免疫衰老的中性粒细胞又会诱发一系列老年疾病,包括心血管疾病、白内障、退行性疾病以及精神性疾病^[40]。与此同时,一些潜在的中性粒细胞靶点也逐渐被观察到,可通过调控这些中性粒细胞的靶点来缓解相应的疾病。磷脂酰肌醇 3-激酶被证实与衰老导致的中性粒细胞趋化障碍有关,而磷脂酰肌醇 3-激酶抑制剂可以在体外部分恢复中性粒细胞的趋化功能^[41]。另外,有研究证实,他汀类药物可通过恢复中性粒细胞的趋化功能,从而在感染期间对老年患者的预后产生积极影响^[42-43]。因此,未来通过改变中性粒细胞的功能来改善老年人健康的研究结果将有一定的应用前景。

5.5 在皮肤伤口修复中的作用

当机体皮肤屏障受到损伤时,中性粒细胞是首先被招募到损伤部位的先天免疫细胞,在该部位发挥清除伤口异物和抵御感染的作用^[44]。随后中性粒细胞被巨噬细胞吞噬清除,这一过程对于组织有效修复至关重要^[45]。中性粒细胞发挥正常功能似乎是机体伤口愈合的关键因素,中性粒细胞趋化和浸润减少可导致老年患者皮肤伤口感染的延迟消退^[46];而当中性粒细胞功能过强时,过度的活性氧爆发可导致慢性伤口进一步延迟愈合^[47]。因此,对于皮肤伤口中的中性粒细胞,应关注中性粒细胞的稳态,而非单一功能的变化,通过多方面的功能调节维持中性粒细胞的稳定,从而促进伤口愈合。

6 小结与展望

对中性粒细胞的评价,应该立足于宏观和微观 2 个角度。从宏观的角度来看,中性粒细胞作为机体免疫的第 1 道防线,与多种疾病的发生和发展都有着千丝万缕的关系,而非仅在炎症和感染中起作用。另外,中性粒细胞并不是孤立的免疫细胞,其与其他免疫细胞和实质细胞之间存在广泛的相互作用。从微观的角度来看,由于中性粒细胞的异质性,不同亚群的中性粒细胞在不同的疾病以及在疾病的不同阶段所发挥的功能都是大相径庭的。考虑到中性粒细胞在不同类型疾病中行为和反应的差异,针对某种疾病的中性粒细胞“一刀切”治疗是不可取的。比如临床对于中性粒细胞减少的患者采用集落刺激因子来诱导中性粒细胞的骨髓动员,临床医师不能仅停留在中性粒细胞数量恢复正常

的假象中,而不关注骨髓中释放出来的中性粒细胞是否能发挥作用。骨髓中释放出来的中性粒细胞能否发挥正常作用是值得深究的。虽然现在研究者逐渐意识到了中性粒细胞的重要性和复杂性,但关于这些神秘中性粒细胞究竟在各种疾病的发生和发展过程中发挥着怎样的作用仍然有待进一步研究。另外,将这些已经发现的中性粒细胞治疗靶点真正应用到临床中,仍然有很长的路要走。期待在不久的将来,可以根据中性粒细胞不同亚群的不同特性,对相关疾病进行精准干预治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Amulic B, Cazalet C, Hayes GL, et al. Neutrophil function: from mechanisms to disease[J]. *Annu Rev Immunol*, 2012, 30: 459-489. DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-074942.
- [2] Petri B, Sanz MJ. Neutrophil chemotaxis[J]. *Cell Tissue Res*, 2018,371(3):425-436. DOI: 10.1007/s00441-017-2776-8.
- [3] Fox S, Leitch AE, Duffin R, et al. Neutrophil apoptosis: relevance to the innate immune response and inflammatory disease[J]. *J Innate Immun*, 2010,2(3):216-227. DOI: 10.1159/000284367.
- [4] Roberts RE, Hallett MB. Neutrophil cell shape change: mechanism and signalling during cell spreading and phagocytosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019,20(6):1383. DOI:10.3390/ijms20061383.
- [5] Mollinedo F. Neutrophil degranulation, plasticity, and cancer metastasis[J]. *Trends Immunol*, 2019,40(3):228-242. DOI: 10.1016/j.it.2019.01.006.
- [6] Rosales C. Neutrophils at the crossroads of innate and adaptive immunity[J]. *J Leukoc Biol*, 2020,108(1):377-396. DOI: 10.1002/JLB.4MIR0220-574RR.
- [7] Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(3): 159-175. DOI: 10.1038/nri3399.
- [8] Navegantes KC, de Souza Gomes R, Pereira PAT, et al. Immune modulation of some autoimmune diseases: the critical role of macrophages and neutrophils in the innate and adaptive immunity[J]. *J Transl Med*, 2017,15(1):36. DOI: 10.1186/s12967-017-1141-8.
- [9] Rosales C. Neutrophil: a cell with many roles in inflammation or several cell types?[J]. *Front Physiol*, 2018,9:113. DOI: 10.3389/fphys.2018.00113.
- [10] Liew PX, Kubes P. The neutrophil's role during health and disease[J]. *Physiol Rev*, 2019,99(2):1223-1248. DOI: 10.1152/physrev.00012.2018.
- [11] Galli SJ, Borregaard N, Wynn TA. Phenotypic and functional plasticity of cells of innate immunity: macrophages, mast cells and neutrophils[J]. *Nat Immunol*, 2011,12(11):1035-1044. DOI: 10.1038/ni.2109.
- [12] Silvestre-Roig C, Fridlender ZG, Glogauer M, et al. Neutrophil diversity in health and disease[J]. *Trends Immunol*, 2019,40(7): 565-583. DOI: 10.1016/j.it.2019.04.012.
- [13] Hellebrekers P, Vrískoop N, Koenderman L. Neutrophil phenotypes in health and disease[J]. *Eur J Clin Invest*, 2018,48 Suppl 2(Suppl Suppl 2):e12943. DOI: 10.1111/eci.12943.
- [14] Xie X, Shi Q, Wu P, et al. Single-cell transcriptome profiling reveals neutrophil heterogeneity in homeostasis and infection[J].

- Nat Immunol, 2020,21(9):1119-1133. DOI: 10.1038/s41590-020-0736-z.
- [15] Qi X, Yu Y, Sun R, et al. Identification and characterization of neutrophil heterogeneity in sepsis[J]. Crit Care, 2021,25(1): 50. DOI: 10.1186/s13054-021-03481-0.
- [16] Giese MA, Hind LE, Huttenlocher A. Neutrophil plasticity in the tumor microenvironment[J]. Blood, 2019, 133(20): 2159-2167. DOI: 10.1182/blood-2018-11-844548.
- [17] Carvalho LO, Aquino EN, Neves AC, et al. The neutrophil nucleus and its role in neutrophilic function[J]. J Cell Biochem, 2015,116(9):1831-1836. DOI: 10.1002/jcb.25124.
- [18] Mortaz E, Alipoor SD, Adcock IM, et al. Update on neutrophil function in severe inflammation[J]. Front Immunol, 2018,9:2171. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02171.
- [19] De Filippo K, Rankin SM. CXCR4, the master regulator of neutrophil trafficking in homeostasis and disease[J]. Eur J Clin Invest, 2018,48 Suppl 2(Suppl Suppl 2):e12949. DOI: 10.1111/eci.12949.
- [20] Uderhardt S, Martins AJ, Tsang JS, et al. Resident macrophages cloak tissue microlesions to prevent neutrophil-driven inflammatory damage[J]. Cell, 2019, 177(3): 541-555. e17. DOI: 10.1016/j.cell.2019.02.028.
- [21] Saffarzadeh M, Juenemann C, Queisser MA, et al. Neutrophil extracellular traps directly induce epithelial and endothelial cell death: a predominant role of histones[J]. PLoS One, 2012,7(2): e32366. DOI: 10.1371/journal.pone.0032366.
- [22] Wang X, Qin W, Xu X, et al. Endotoxin-induced autocrine ATP signaling inhibits neutrophil chemotaxis through enhancing myosin light chain phosphorylation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017,114(17):4483-4488. DOI: 10.1073/pnas.1616752114.
- [23] Yang Y, Liu L, Guo Z, et al. A novel computer vision-based assessment of neutrophil chemotaxis in patients with severe infection[J]. Clin Transl Immunology, 2021, 10(8): e1333. DOI: 10.1002/cti2.1333.
- [24] Spaan AN, Surewaard BC, Nijland R, et al. Neutrophils versus Staphylococcus aureus: a biological tug of war[J]. Annu Rev Microbiol, 2013,67:629-650. DOI: 10.1146/annurev-micro-092412-155746.
- [25] Nowicka D, Grywalska E. Staphylococcus aureus and host immunity in recurrent furunculosis[J]. Dermatology, 2019,235(4): 295-305. DOI: 10.1159/000499184.
- [26] Curley G, Contreras MM, Nichol AD, et al. Hypercapnia and acidosis in sepsis: a double-edged sword? [J]. Anesthesiology, 2010,112(2):462-472. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181ca361f.
- [27] Metzemaekers M, Gouwy M, Proost P. Neutrophil chemoattractant receptors in health and disease: double-edged swords[J]. Cell Mol Immunol, 2020,17(5):433-450. DOI: 10.1038/s41423-020-0412-0.
- [28] Larson RC, Maus MV. Recent advances and discoveries in the mechanisms and functions of CAR T cells[J]. Nat Rev Cancer, 2021,21(3):145-161. DOI: 10.1038/s41568-020-00323-z.
- [29] Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, et al. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury[J]. Antioxid Redox Signal, 2014, 20(7):1126-1167. DOI: 10.1089/ars.2012.5149.
- [30] Benjamin JT, Plosa EJ, Sucre JM, et al. Neutrophilic inflammation during lung development disrupts elastin assembly and predisposes adult mice to COPD[J]. J Clin Invest, 2021, 131(1): e139481. DOI: 10.1172/JCI139481.
- [31] Cui C, Chakraborty K, Tang XA, et al. Neutrophil elastase selectively kills cancer cells and attenuates tumorigenesis[J]. Cell, 2021,184(12):3163-3177. e21. DOI: 10.1016/j.cell.2021.04.016.
- [32] Huh SJ, Liang S, Sharma A, et al. Transiently entrapped circulating tumor cells interact with neutrophils to facilitate lung metastasis development[J]. Cancer Res, 2010,70(14):6071-6082. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4442.
- [33] Tazzyman S, Niaz H, Murdoch C. Neutrophil-mediated tumour angiogenesis: subversion of immune responses to promote tumour growth[J]. Semin Cancer Biol, 2013, 23(3): 149-158. DOI: 10.1016/j.semcancer.2013.02.003.
- [34] Granot Z, Henke E, Comen EA, et al. Tumor entrained neutrophils inhibit seeding in the premetastatic lung[J]. Cancer Cell, 2011,20(3):300-314. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.08.012.
- [35] López-Lago MA, Posner S, Thodima VJ, et al. Neutrophil chemokines secreted by tumor cells mount a lung antimetastatic response during renal cell carcinoma progression[J]. Oncogene, 2013,32(14):1752-1760. DOI: 10.1038/onc.2012.201.
- [36] Njeim R, Azar WS, Fares AH, et al. NETosis contributes to the pathogenesis of diabetes and its complications[J]. J Mol Endocrinol, 2020,65(4):R65-R76. DOI: 10.1530/JME-20-0128.
- [37] Wong SL, Demers M, Martinod K, et al. Diabetes primes neutrophils to undergo NETosis, which impairs wound healing[J]. Nat Med, 2015,21(7):815-819. DOI: 10.1038/nm.3887.
- [38] Scappaticcio L, Maiorino MI, Maio A, et al. Neutropenia in patients with hyperthyroidism: systematic review and meta-analysis[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2021, 94(3): 473-483. DOI: 10.1111/cen.14313.
- [39] Drew W, Wilson DV, Sapey E. Inflammation and neutrophil immunosenescence in health and disease: targeted treatments to improve clinical outcomes in the elderly[J]. Exp Gerontol, 2018, 105:70-77. DOI: 10.1016/j.exger.2017.12.020.
- [40] 邱雨璐, 刘牧, 王灵冰, 等. 中性粒细胞免疫衰老与老年病的相关性研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2019,39(8):2019-2023. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2019.08.072.
- [41] Sapey E, Greenwood H, Walton G, et al. Phosphoinositide 3-kinase inhibition restores neutrophil accuracy in the elderly: toward targeted treatments for immunosenescence[J]. Blood, 2014, 123(2):239-248. DOI: 10.1182/blood-2013-08-519520.
- [42] Sapey E, Patel JM, Greenwood HL, et al. Pulmonary infections in the elderly lead to impaired neutrophil targeting, which is improved by simvastatin[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 196(10):1325-1336. DOI: 10.1164/rccm.201704-0814OC.
- [43] Patel JM, Thickett DR, Gao F, et al. Statins for sepsis: distinguishing signal from the noise when designing clinical trials [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013,188(7):874. DOI: 10.1164/rccm.201302-0392LE.
- [44] Wang J. Neutrophils in tissue injury and repair[J]. Cell Tissue Res, 2018,371(3):531-539. DOI: 10.1007/s00441-017-2785-7.
- [45] Jun JI, Kim KH, Lau LF. The matricellular protein CCN1 mediates neutrophil efferocytosis in cutaneous wound healing[J]. Nat Commun, 2015,6:7386. DOI: 10.1038/ncomms8386.
- [46] Brubaker AL, Rendon JL, Ramirez L, et al. Reduced neutrophil chemotaxis and infiltration contributes to delayed resolution of cutaneous wound infection with advanced age[J]. J Immunol, 2013,190(4):1746-1757. DOI: 10.4049/jimmunol.1201213.
- [47] Nguyen KT, Seth AK, Hong SJ, et al. Deficient cytokine expression and neutrophil oxidative burst contribute to impaired cutaneous wound healing in diabetic, biofilm-containing chronic wounds[J]. Wound Repair Regen, 2013, 21(6): 833-841. DOI: 10.1111/wrr.12109.