

中性粒细胞胞外诱捕网与结直肠癌关系的研究进展

党春萍, 岳红云(综述), 张百红(审校)

基金项目: 甘肃省自然科学基金项目(编号:22JR5RA007)

作者单位: 730000 兰州,甘肃中医药大学第一临床医学院(党春萍); 730050 兰州,中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院肿瘤科(党春萍,张百红),眼科(岳红云)

作者简介: 党春萍,在读硕士研究生,研究方向:消化道肿瘤的基础和临床研究。E-mail:1154582091@qq.com

通信作者: 张百红,医学博士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:消化道肿瘤的基础和临床研究。E-mail:bhzhzhang1999@126.com

[摘要] 中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)是中性粒细胞释放的一种纤维网状结构,其形成过程称为 NETosis。近年研究发现,NETs 能够促进结直肠癌的增殖、转移和复发,与结直肠癌的预后密切相关。该文对 NETs 与结直肠癌的关系作一综述,进一步了解 NETs 在结直肠癌中的作用机制和临床价值。

[关键词] 中性粒细胞胞外诱捕网; 胞外诱捕网形成; 结直肠癌

[中图分类号] R 73 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2023)03-0295-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2023.03.20

Research progress on the relationship between neutrophil extracellular traps and colorectal cancer DANG Chun-ping, YUE Hong-yun, ZHANG Bai-hong. First School of Clinical Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; Department of Oncology, 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Lanzhou 730050, China

[Abstract] Neutrophil extracellular traps(NETs) are a fibrous structure released by neutrophils. The formation process is called NETosis. Recent studies have found that NETs can promote the proliferation, metastasis and recurrence of colorectal cancer. They are closely related to the prognosis of colorectal cancer. In this paper, the relationship between NETs and colorectal cancer is systematically reviewed to further understand the mechanism and clinical value of NETs in colorectal cancer.

[Key words] Neutrophil extracellular traps(NETs); NETosis; Colorectal cancer

中性粒细胞是机体诱捕并杀死病原体的第一道防线,在先天免疫和适应性免疫反应中发挥重要作用^[1]。中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)是中性粒细胞激活后释放到胞外的一种纤维网格样结构,参与机体免疫应答反应^[2]。有研究表明,NETs 可促进多种恶性肿瘤的增殖和转移,与多种恶性肿瘤的预后密切相关^[3]。此外,NETs 还可以捕获循环中的肿瘤细胞,唤醒休眠状态的癌细胞,促进肿瘤复发^[4]。据研究统计显示,结直肠癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一,发病率在全世界位列第 3 位,是癌症相关死亡原因的第二大原因^[5]。而对于结直肠癌的治疗,特别是晚期结肠癌的治疗效果差,大部分研究者将关注点转向靶向治疗^[6]。因此,探索 NETs 与结直肠癌的关系也成了热点。本文就 NETs 的形成及其在结直肠癌中的研究进展进行综述。

1 NETs 概述

1.1 NETs 的结构 2004 年,Brinkmann 等^[2]首次发现并报道,当病原体入侵时,激活的中性粒细胞可以向胞外释放一种网格样的结构,将病原体捕获并杀灭,这种网格样的结构为 NETs。该结构的主要成分是染色质和多种颗粒蛋白质,多种颗粒蛋白围绕并镶嵌在疏松的 DNA 骨架上,包括组蛋白、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)、基质金属蛋白酶(matrix metalloprotein, MMP)-9、组织蛋白酶 G、白细胞蛋白酶 3、明胶酶、乳铁蛋白以及溶菌酶 C 等^[7]。在电镜下,NETs 是一种骨架直径为 15~17 nm,周围包绕颗粒蛋白的直径约为 50 nm 的超微网状结构。NETs 的骨架主要捕捉病原体,颗粒蛋白则杀灭病原体,这是一种潜在的杀菌机制^[8]。当 NETs 的 DNA 骨架被

脱氧核糖核酸酶 (deoxyribonuclease, DNase) 分解时,就基本失去了杀菌能力,这说明 DNA 的纤维骨架是形成 NETs 的重要成分^[2]。

1.2 NETs 的形成 NETs 的形成是一种不同于坏死与凋亡的特殊细胞死亡方式^[9]。中性粒细胞释放 NETs 有两种方式:一种方式是中性粒细胞受刺激后释放 NETs,同时伴随着中性粒细胞的溶解并死亡,这是最为经典的释放方式;另一种方式是中性粒细胞合成 NETs 后,通过囊泡排出细胞外,细胞膜闭锁形成无核的中性粒细胞,但仍保持着细胞膜的完整性,并发挥捕获并杀灭病原微生物的功能^[10]。中性粒细胞在佛波酯、脂多糖和白介素-8 等的刺激下,肽基精氨酸脱亚氨酶 4 (peptidyl arginine deiminase 4, PAD4) 通过使组蛋白瓜氨酸化,阻断 DNA 和组蛋白的结合,促进染色质的解聚;同时,细胞内的 NE 和 MPO 迁移至细胞核,进一步使得染色质解聚;解聚后的组蛋白、颗粒蛋白和 DNA 在细胞质内合成 NETs,然后被排出细胞外,这一过程称为 NETosis^[10-11]。染色质去聚化是 NETs 形成的最具特色的步骤,其与 NE 和 PAD4 的调节密切相关^[2]。研究显示,NE 可转移至细胞核,通过降解组蛋白促进染色质解聚,而 NE 缺陷小鼠不能形成 NETs^[12]。研究发现,在 NETs 的形成过程中,染色质去聚化需要组蛋白瓜氨酸化驱动,PAD4 能够催化组蛋白精氨酸残基瓜氨酸化导致染色质解聚。而 PAD4 基因敲除小鼠的中性粒细胞无法形成 NETs,如果给该小鼠重新输入野生型中性粒细胞,NETs 又可重新形成^[13]。这些研究结果提示 NETs 的形成需要 NE 和 PAD4 的调控。

2 NETs 与结直肠癌的关系

结直肠癌是常见的消化道恶性肿瘤之一,结直肠癌的预后与早期诊断密切相关,早期结直肠癌大多数 5 年生存率可达 90%,而晚期则不足 10%^[14]。有研究表明,在动物模型和癌症患者中,NETs 都参与了肿瘤的增殖和转移;NETs 还可以捕获循环中的肿瘤细胞,唤醒休眠状态的癌细胞,促进肿瘤复发。Tohme 等^[15]研究表明,NETs 能够促进结直肠癌的增殖、转移和复发,与结直肠癌患者的预后密切相关。

2.1 NETs 促进结直肠癌增殖 NETs 中的多种成分 (DNA 骨架、MMP-9、NE 等) 可以通过不同机制促进恶性肿瘤的增殖。在肺癌、胰腺癌、乳腺癌等小鼠模型组织中,中性粒细胞释放 NETs 的能力较强,NETs 呈现高表达状态^[16-18]。与此相似,在结直肠癌患者中,NETs 水平也是升高状态^[19]。Demers 等^[17]在小鼠 Lewis 肺癌模型中研究发现,敲除 PAD4 能够抑制 NETs 的

形成,并且 PAD4 敲除组小鼠的肿瘤生长缓慢,这说明 NETs 能够促进肿瘤细胞的增殖。Miller-Ocuin 等^[18]研究进一步表明,无论是小鼠胰腺癌细胞内 NETs 来源的 DNA 还是细胞外 NETs 来源的 DNA 都可以促进肿瘤细胞增殖,而在 PAD4 敲除的小鼠胰腺癌中,NETs 的形成、循环中的血浆中游离的 DNA、肿瘤的增殖都显著降低。即肿瘤细胞内 NETs 和细胞外 NETs 都可以促进肿瘤的增殖,而这种作用能被 NETs 的抑制剂所消除。除了 NETs 来源的 DNA,这种促进肿瘤增殖的机制还与 NETs 的多种活性蛋白酶有关。Mondal 等^[20]研究发现,MMP-9 不仅能促进恶性肿瘤的增殖,还能通过降解和重塑细胞外基质,促进肿瘤血管的生成。研究报道,NE 能够降解肿瘤细胞核内的胰岛素受体底物-1,使磷脂酰肌醇-3 激酶极度活化,从而诱导人和小鼠肺腺癌细胞的增殖,而该酶的缺失会导致肿瘤细胞的增殖减缓^[21]。这些研究结果提示 NETs 来源 DNA、NE 和 MMP-9 都能促进肿瘤细胞的增殖。Yazdani 等^[22]在小鼠结直肠癌模型中通过敲除 PAD4 抑制 NETs 形成,与对照组相比,PAD4 敲除组小鼠的肿瘤生长减缓;同样,在结直肠癌的肝转移模型中,PAD4 敲除组小鼠的肿瘤体积和表面的肝结节明显减少。该研究进一步证明,NETs 通过释放 NE 和激活癌细胞中的 TLR4-p38-PGC-1 α 轴来增加线粒体的生物合成和癌细胞中的氧化磷酸化,进而增加癌细胞的能量来促进肿瘤生长与增殖。NETs 还通过影响线粒体裂变、融合和线粒体自噬来维持线粒体的稳态。这些结果说明 NETs 不仅能促进结直肠癌细胞增殖,还能促进结直肠癌肝转移细胞的增殖,而这种作用都能被 NETs 抑制剂所消除。肿瘤的增殖需要新生血管为肿瘤细胞提供营养物质,NETs 通过诱导肿瘤血管生成来驱动肿瘤生长。NETs 的组分 MMP-9 不仅能降解和重塑细胞外基质,还能通过刺激血管内皮生长因子激活血管,促进肿瘤血管生成,从而促进肿瘤的增殖^[20]。

2.2 NETs 促进结直肠癌转移 肿瘤转移是造成癌症患者死亡的主要原因之一,循环肿瘤细胞是结直肠癌转移的前体细胞。Rayes 等^[23]在小鼠的结直肠癌模型中发现,循环肿瘤细胞与 NETs 关系密切,NETs 可以诱捕循环肿瘤细胞,使其黏附于肝脏,促进结直肠癌的肝转移。进一步的体外实验发现 NETs 上的癌胚抗原细胞黏附分子 1 是介导结肠癌-NETs 相互作用的重要黏附分子,有助于促进小鼠和人结肠癌细胞的体外转移。研究还发现在小鼠模型中敲除癌胚抗原细胞黏附分子 1 后,结肠癌细胞的黏附、迁移和

转移能力均显著降低。另一项研究显示,NETs 可以通过捕获循环肿瘤细胞并使其黏附于肺内皮细胞表面,促进结直肠癌的肺转移。这提示 NETs 不仅能捕获循环肿瘤细胞而且促使其黏附于肝或肺内皮细胞表面,从而驱动结直肠癌向肝或肺的转移^[24]。研究发现,NETs 的主要成分 NE 也可以促进结直肠癌的转移^[25]。这可能是由于 NE 上调血管内皮细胞表面黏附分子的表达,从而促进了肿瘤细胞对内皮细胞的黏附,为转移前微环境创造了有利条件;NE 还能够通过水解细胞外基质来激活尿激酶型纤维蛋白酶原,使细胞间连接破坏加速,从而促进肿瘤的转移^[26-27]。结直肠癌最常见的转移部位是肝,NETs 是结直肠癌肝转移的重要驱动因素,NETs 的释放是中性粒细胞促进结直肠癌肝转移的主要模式^[23,28]。Tohme 等^[15]研究发现,结直肠癌肝转移患者在进行治疗性肝切除术后,手术应激会导致肝脏内 NETs 的形成增加;在小鼠结直肠癌模型,分别利用 DNase I 水解 NETs 或 PAD4 抑制剂抑制 NETs 形成后,小鼠肝脏的转移病灶明显减少,说明手术应激下增加的 NETs 可促进结直肠癌肝转移,而这种转移作用可被 NETs 抑制剂所消除。进一步体外实验发现,NETs 在癌细胞中可以通过触发高速泳动簇蛋白 B1 的释放并激活 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)9 依赖的信号通路,促进癌细胞的黏附、增殖和迁移。另一项研究显示,NETs 通过激活 TLR4/9 依赖的信号通路上调环加氧酶-2 的表达,从而促进肝细胞癌的转移潜能^[29]。这些结果提示 NETs 能够通过某些途径促进结直肠癌肝转移,而 NETs 抑制剂能够抑制结直肠癌的肝转移,有望成为结直肠癌转移的治疗靶点。

2.3 NETs 促进结直肠癌复发 结直肠癌有两种类型的复发:一种是术后残留癌细胞增殖所引起的复发,术后残留的癌细胞继续增殖和播散,当检测到复发病灶时,这已经成为一种综合性疾病,手术切除复发病灶并不能治愈这种疾病;另一种类型是休眠癌细胞被唤醒所引起的复发,癌细胞经历了一个休眠阶段,休眠癌细胞的重新激活是偶然或随机的,这可能是一种孤立的病灶,因此切除复发病灶更有可能治愈^[30]。在乳腺癌、前列腺癌等肿瘤中,虽然原发肿瘤已被有效治疗,但播散的肿瘤细胞长期处于休眠状态而不能被检测到,可在某些情况下被唤醒,造成肿瘤复发或远处转移^[31]。Albregues 等^[4]通过小鼠乳腺癌和前列腺癌模型发现,利用脂多糖或烟草刺激肺部产生持续性炎症后,NETs 中的 NE 和 MMP-9 两种酶可唤醒休眠中的肿瘤细胞,促进肿瘤的肺部

转移;而利用 PAD4 抑制剂抑制 NETs 形成或 DNase I 水解 NETs 后,这种转移作用可被消除。进一步研究发现,NETs 中的 DNA 骨架可与细胞外基质中的层黏连蛋白结合,同时 NETs 中的 NE 和 MMP-9 定位至 DNA 骨架,共同连续裂解层黏连蛋白,后者通过激活整合素 $\alpha 3 \beta 1$ 及下游 FAK/ERK/MLCK/YAP 信号通路唤醒休眠肿瘤细胞,从而促进肿瘤的复发转移。在结直肠癌中,休眠的癌细胞也可被重新激活而造成结直肠癌的复发或转移。Wang 等^[32]对 120 例非转移性结直肠癌患者的研究发现,术后感染产生的脂多糖能够诱导 NETs 形成,血清中 NETs 标志物 MPO-DNA 与结直肠癌的复发率显著相关。该研究还发现,在结直肠癌小鼠模型中,NETs 通过激活 TLR9 及 TLR9 依赖的下游通路,促进结直肠癌的进展;利用 DNase I 水解小鼠结直肠癌模型 NETs 后,术后的复发病灶明显减少,而基因敲除 TLR9 可明显抑制 NETs 的形成。另一项研究也证实了术后 NETs 的增加是导致结肠癌复发的主要原因^[33]。研究结果提示,NETs 的增加与结直肠癌的复发率升高显著相关,而利用 DNase I 水解 NETs 或基因敲除 TLR9 抑制 NETs 的形成后,可明显减少结直肠癌的复发病灶。NETs 中的 NE 和 MMP-9 两种酶可唤醒休眠中的肿瘤细胞,具有促进肿瘤复发的作用,这也为临床中延长肿瘤休眠期,减缓其复发提供了新的研究思路。

2.4 NETs 与结直肠癌预后的关系 NETs 与结直肠癌的预后密切相关,血浆中游离的 DNA 和 MPO-DNA 是 NETs 形成的生物标志物,可以在血清中检测^[34-35]。Yazdani 等^[22]通过对 27 例结直肠癌肝转移患者的术前血清中 MPO-DNA 水平进行定量检测发现,与健康对照组相比,结直肠癌患者的术前血清 MPO-DNA 水平显著升高($P < 0.001$)。该研究进一步分析了术前血清中 MPO-DNA 水平与结直肠癌患者中位无病生存期和生存期的关系,单因素分析发现,与术前低 MPO-DNA 患者相比,高 MPO-DNA 患者的中位无病生存期显著降低(5.5 个月 vs 31.0 个月, $P < 0.001$),同样术后高 MPO-DNA 患者的中位总生存期显著降低(26.2 个月 vs 43.2 个月, $P < 0.001$);多变量分析发现,较高 MPO-DNA 水平与较差的总生存期显著相关($HR: 2.13, 95\% CI: 1.43 \sim 4.17, P < 0.01$)。该研究说明术前高水平的 MPO-DNA 是结直肠癌患者总生存期的独立预测因子,即 MPO-DNA 水平越高,结直肠癌预后越差。Tohme 等^[15]分析了 50 例接受肝切除治疗的结直肠癌患者,对其血清中的 NETs 标志物 MPO-DNA 复合物进行定量检测,发现与术前低

MPO-DNA 的患者相比,高 MPO-DNA 患者的无病生存期显著缩短。该研究还发现,利用 DNase I 或 PAD4 抑制剂等药物阻止 NETs 的形成能够消除这种效应。另外 Stehr 等^[36]的研究证实,NETs 大量存在于人类结肠癌组织中,与较差的肿瘤分期和淋巴结转移有关。这些结果提示 NETs 与结直肠癌患者的预后密切相关,NETs 水平越高,结直肠癌患者的预后越差。血浆 cfDNA 中主要来源于 NETs,由活化的中性粒细胞所释放。在结直肠癌患者中,cfDNA 水平升高与预后不良有关^[35]。通过检测 cfDNA,可以对结直肠癌进行实时监测,能为评估肿瘤负担和确定基因突变类型提供新的方法^[37]。这些结果表明 MPO-DNA 和 cfDNA 作为 NETs 的标志物,与结直肠癌的预后不良相关,且获取方便,易于检测,有望成为结直肠癌的诊断标志物和治疗靶点。

3 结语

近年来,NETs 已成为研究的热点,其在恶性肿瘤发生、发展、复发及预后等方面的作用值得关注。NETs 可促进结直肠癌的增殖、转移和复发,是结直肠癌预后的独立预测因子。在结直肠癌小鼠模型中,使用 DNase I 或 PAD4 抑制剂能够抑制结直肠癌增殖、转移和复发。因此,深入探讨 NETs 及其抑制剂在结直肠癌中的作用有重要意义。但 NETs 能否成为结直肠癌的治疗新靶点及预后生物标志物,仍需大量前瞻性研究进行验证。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria[J]. *Science*, 2004, 303(5663):1532–1535.
- [3] Masucci MT, Minopoli M, Del Vecchio S, et al. The emerging role of neutrophil extracellular traps (NETs) in tumor progression and metastasis[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:1749.
- [4] Albregues J, Shields MA, Ng D, et al. Neutrophil extracellular traps produced during inflammation awaken dormant cancer cells in mice [J]. *Science*, 2018, 361(6409):eaao4227.
- [5] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(5):584–590.
- [6] 黄杨媛,汪丽燕,陈彩煌. FOXA 在消化系统恶性肿瘤中的作用研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2022, 15(2):175–178.
- [7] 柯立晖,李 辉. 血细胞计数及功能与肿瘤患者静脉血栓栓塞症相关性研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2022, 15(4):292–297.
- [8] Halverson TW, Wilton M, Poon KK, et al. DNA is an antimicrobial component of neutrophil extracellular traps[J]. *PLoS Pathog*, 2015, 11(1):e1004593.

- [9] Chen T, Li Y, Sun R, et al. Receptor-mediated NETosis on neutrophils[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:775267.
- [10] Thiam HR, Wong SL, Wagner DD, et al. Cellular mechanisms of NETosis[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2020, 36:191–218.
- [11] Cahilog Z, Zhao H, Wu L, et al. The role of neutrophil NETosis in organ injury: novel inflammatory cell death mechanisms[J]. *Inflammation*, 2020, 43(6):2021–2032.
- [12] Papayannopoulos V, Metzler KD, Hakkin A, et al. Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps[J]. *J Cell Biol*, 2010, 191(3):677–691.
- [13] Li P, Li M, Lindberg MR, et al. PAD4 is essential for antibacterial innate immunity mediated by neutrophil extracellular traps[J]. *J Exp Med*, 2010, 207(9):1853–1862.
- [14] 郑 莹,王泽洲. 全球结直肠癌流行数据解读[J]. *中华流行病学杂志*, 2021, 42(1):149–152.
- [15] Tohme S, Yazdani HO, Al-Khafaji AB, et al. Neutrophil extracellular traps promote the development and progression of liver metastases after surgical stress[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(6):1367–1380.
- [16] Zhu B, Zhang X, Sun S, et al. NF- κ B and neutrophil extracellular traps cooperate to promote breast cancer progression and metastasis [J]. *Exp Cell Res*, 2021, 405(2):112707.
- [17] Demers M, Wong SL, Martinod K, et al. Priming of neutrophils toward NETosis promotes tumor growth[J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(5):e1134073.
- [18] Miller-Ocun 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.
- [19] Zenlander R, Havervall S, Magnusson M, et al. Neutrophil extracellular traps in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):18025.
- [20] Mondal S, Adhikari N, Banerjee S, et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and its inhibitors in cancer: a minireview[J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 194:112260.
- [21] Gong L, Cumpian AM, Caetano MS, et al. Promoting effect of neutrophils on lung tumorigenesis is mediated by CXCR2 and neutrophil elastase[J]. *Mol Cancer*, 2013, 12(1):154.
- [22] Yazdani HO, Roy E, Comerici AJ, et al. Neutrophil extracellular traps drive mitochondrial homeostasis in tumors to augment growth[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(21):5626–5639.
- [23] Rayes RF, Mouhanna JG, Nicolau I, et al. Primary tumors induce neutrophil extracellular traps with targetable metastasis promoting effects [J]. *JCI Insight*, 2019, 5(16):e128008.
- [24] Mizuno R, Kawada K, Itatani Y, et al. The role of tumor-associated neutrophils in colorectal cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3):529.
- [25] Ho AS, Chen CH, Cheng CC, et al. Neutrophil elastase as a diagnostic marker and therapeutic target in colorectal cancers[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(2):473–480.
- [26] Huang H, Zhang H, Onuma AE, et al. Neutrophil elastase and neutrophil extracellular traps in the tumor microenvironment[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1263:13–23.
- [27] Yu L, Zhong L, Xiong L, et al. Neutrophil elastase-mediated pro-

teolysis of the tumor suppressor p200 CUX1 promotes cell proliferation and inhibits cell differentiation in APL[J]. Life Sci, 2020,242: 117229.

[28] Yang L, Liu Q, Zhang X, et al. DNA of neutrophil extracellular traps promotes cancer metastasis via CCDC25[J]. Nature,2020,583(7814): 133 – 138.

[29] Yang LY, Luo Q, Lu L, et al. Increased neutrophil extracellular traps promote metastasis potential of hepatocellular carcinoma via provoking tumorous inflammatory response[J]. J Hematol Oncol, 2020,13(1):3.

[30] Wang R, Su Q, Yan ZP. Reconsideration of recurrence and metastasis in colorectal cancer[J]. World J Clin Cases, 2021,9(24): 6964 – 6968.

[31] Sosa MS, Bragado P, Aguirre-Ghiso JA. Mechanisms of disseminated cancer cell dormancy: an awakening field[J]. Nat Rev Cancer, 2014, 14(9):611 – 622.

[32] Wang WW, Wu L, Lu W, et al. Lipopolysaccharides increase the risk of colorectal cancer recurrence and metastasis due to the induction of neutrophil extracellular traps after curative resection[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2021,147(9):2609 – 2619.

[33] Al-Haidari AA, Algethami N, Lepsenyi M, et al. Neutrophil extra-

cellular traps promote peritoneal metastasis of colon cancer cells[J]. Oncotarget, 2019,10(12):1238 – 1249.

[34] Donkel SJ, Wolters FJ, Ikram MA, et al. Circulating myeloperoxidase (MPO)-DNA complexes as marker for neutrophil extracellular traps (NETs) levels and the association with cardiovascular risk factors in the general population[J]. PLoS One, 2021,16(8):e0253698.

[35] Alekseeva L, Mironova N. Role of cell-free DNA and deoxyribonucleases in tumor progression[J]. Int J Mol Sci, 2021,22(22):12246.

[36] Stehr AM, Wang G, Demmler R, et al. Neutrophil extracellular traps drive epithelial-mesenchymal transition of human colon cancer[J]. J Pathol, 2022,256(4):455 – 467.

[37] Rivas-Delgado A, Nadeu F, Enjuanes A, et al. Mutational landscape and tumor burden assessed by cell-free DNA in diffuse large B-cell lymphoma in a population-based study[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(2):513 – 521.

[收稿日期 2022 – 07 – 02][本文编辑 韦 颖]

本文引用格式
党春萍,岳红云,张百红.中性粒细胞胞外诱捕网与结直肠癌关系的研究进展[J].中国临床新医学,2023,16(3):295 – 299.

新进展综述

地中海贫血的临床治疗进展

龙喜贵, 黎洪棉, 覃 婷(综述), 黎君君(审校)

基金项目: 广西科技基地与人才专项项目(编号:桂科 AD20238042); 广西卫生健康委课题(编号:Z20190791)

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院(广西医学科学院)医学遗传与产前诊断中心
作者简介: 龙喜贵,医学博士,副主任医师,研究方向:遗传病诊断与产前诊断。E-mail:longxg621@126.com
通信作者: 黎君君,医学学士,主任医师,研究方向:医院管理、医政管理、卫生应急保障和处置、妇幼健康管理及疾病预防控制等。
E-mail:lijunjun6225@163.com

[摘要] 地中海贫血是我国南方地区最常见的单基因隐性遗传病,其发病机制为基因变异导致血红蛋白 α 链及非 α 链合成比例失衡,临床表现为慢性溶血性贫血及铁过载等异常。目前地中海贫血的治疗方法包括输血结合去铁治疗、药物治疗、造血干细胞移植、基因治疗和铁调素相关治疗等,该文对其临床治疗进展作一综述。

[关键词] 地中海贫血; 输血治疗; 造血干细胞移植; 中医药; 铁调素

[中图分类号] R 556.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674 – 3806(2023)03 – 0299 – 05
doi:10.3969/j.issn.1674 – 3806.2023.03.21

Progress in clinical treatment of thalassemia LONG Xi-gui, LI Hong-mian, QIN Ting, et al. Center for Medical Genetics and Prenatal Diagnosis, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region (Guangxi Academy of Medical Sciences), Nanning 530021, China

[Abstract] Thalassemia is the most common autosomal recessive inheritance disease in southern parts of China. The pathogenesis of thalassemia is the genetic variation leading to an imbalance in the synthesis ratio of hemoglobin α chain and non- α chain, and the clinical manifestations of thalassemia are abnormalities such as chronic hemolytic anemia