

# CD47 蛋白的表达与非小细胞肺癌预后的相关性研究

张献方, 孟凡亮

(安徽医科大学附属巢湖医院呼吸内科, 安徽 巢湖 238000)

**摘要:**目的 研究 CD47 的表达与临床特征的相关性,揭示 CD47 在非小细胞肺癌中的预后意义,验证 CD47 和 PD-L1 的关系。方法 收集 2015 年 1 月 1 日-2019 年 10 月 1 日就诊于安徽医科大学附属巢湖医院的 50 例非小细胞肺癌患者的术后肿瘤组织以及 20 例癌旁组织进行 CD47 的免疫组化检测,分析 CD47 表达与患者临床病理特征和预后的相关性。TCGA 数据库用于识别 CD47 和 PD-L1 之间的关联。结果 CD47 在非小细胞肺癌组织的阳性表达率高于癌旁组织,差异有统计学意义( $P<0.05$ );CD47 蛋白在临床分期晚、有淋巴结转移的非小细胞肺癌患者中高于临床分期早、无淋巴结转移的非小细胞肺癌患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),而不同年龄、性别、吸烟史、病理类型、分化程度间 CD47 蛋白表达比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );CD47 阳性表达组无进展生存期短于 CD47 阴性表达组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且 CD47 蛋白表达水平和临床分期与 PFS 具有相关性( $P<0.05$ );CD47 和 PD-L1 在肺腺癌和肺鳞癌中高表达( $P<0.05$ )。结论 高 CD47 表达与 NSCLC 发生、转移及不良预后有关,对患者预后预测价值。CD47 和 PD-L1 联合检测是非小细胞肺癌联合免疫治疗的潜在靶点。

**关键词:**非小细胞肺癌;免疫组化;CD47;PD-L1;免疫疗法

中图分类号:R734.2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.12.018

文章编号:1006-1959(2023)12-0096-06

## Correlation Between the Expression of CD47 Protein and the Prognosis of Non-small Cell Lung Cancer

ZHANG Xian-fang, MENG Fan-liang

(Department of Respiratory Medicine, Chaohu Hospital of Anhui Medical University, Chaohu 238000, Anhui, China)

**Abstract: Objective** To study the correlation between the expression of CD47 and clinical features, to reveal the prognostic significance of CD47 in non-small cell lung cancer, and to verify the relationship between CD47 and PD-L1. **Methods** Collect the postoperative tumor tissues of 50 patients with non-small cell lung cancer and 20 adjacent tissues from January 1, 2015 to October 1, 2019 in Chaohu Hospital of Anhui Medical University for immunohistochemical detection of CD47, and the correlation between CD47 expression and clinicopathological features and prognosis of patients was analyzed. The TCGA database was used to identify the association between CD47 and PD-L1. **Results** The positive expression rate of CD47 in non-small cell lung cancer tissues was higher than that in adjacent tissues, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The expression of CD47 protein in non-small cell lung cancer patients with late clinical stage and lymph node metastasis was higher than that in non-small cell lung cancer patients with early clinical stage and no lymph node metastasis, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the expression of CD47 protein between different age, sex, smoking history, pathological type and differentiation degree ( $P>0.05$ ). The progression-free survival of CD47 positive expression group was shorter than that of CD47 negative expression group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ), while the expression level of CD47 protein and clinical stage were correlated with PFS ( $P<0.05$ ). CD47 and PD-L1 were highly expressed in lung adenocarcinoma and lung squamous cell carcinoma ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The high expression of CD47 is related to the occurrence, metastasis and poor prognosis of NSCLC, which is of prognostic value. The combined detection of CD47 and PD-L1 is a potential target for combined immunotherapy of NSCLC.

**Key words:** Non-small cell lung cancer; Immunohistochemistry; CD47; PD-L1; Immunotherapy

肺癌(lung cancer)是目前全世界发病率及死亡率最高的癌症类型之一,严重影响人类的健康与生命,临床上肺癌以非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer)为主,占据总数的 85%左右<sup>[1]</sup>。对于早期发现的非小细胞肺癌,手术切除是其首选的治疗方法<sup>[2]</sup>,

但部分患者在手术后仍然会出现肿瘤复发,影响患者生存时间。因此,为了配合肺癌患者术后的临床治疗及评估患者预后,寻找合适的复发预后标志物至关重要。白细胞分化抗原 47 (cluster of differentiation, CD47) 是一种 50 kDa 的免疫球蛋白超家族成员,可与信号调节蛋白  $\alpha$  (signal regulatory protein  $\alpha$ , SIRP $\alpha$ )、血小板反应蛋白 1 (thrombospondin-1, TSP-1) 等配体结合<sup>[3]</sup>,通过信号转导通路调节细胞活动,如细胞凋亡、增殖、迁移<sup>[4]</sup>。病理情况下,一些肿瘤细胞上调 CD47 的表达,以增强 CD47-SIRP $\alpha$  信号轴抑制机体的巨噬细胞的吞噬作用,从而逃避

作者简介:张献方(1994.2-),女,安徽砀山人,硕士研究生,住院医师,主要从事肺癌方向的研究

通讯作者:孟凡亮(1971.3-),男,安徽砀山人,硕士,主任医师,主要从事肺癌及气道炎症病变的研究

免疫系统的清理<sup>[5]</sup>。研究表明<sup>[6-8]</sup>,在不同类型的恶性肿瘤如乳腺癌、胃癌、急性淋巴细胞白血病等癌组织中都发现 CD47 处于高表达状态。然而,关于 CD47 表达与非小细胞肺癌术后复发的临床结局的潜在关系数据仍然有限。因此,本研究检测了 CD47 蛋白表达情况,分析其与非小细胞肺癌临床病理特征和预后的相关性,以期 NSCLC 的抗 CD47 免疫治疗提供证据。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 1 月 1 日-2019 年 10 月 1 日于安徽医科大学附属巢湖医院心胸外科行肺癌手术切除且术后病理科确诊为非小细胞肺癌的患者癌组织标本 50 例及癌旁组织标本 20 例(癌旁组织距癌组织大于 3 cm)。50 例非小细胞肺癌患者临床病理参数如下:年龄<60 岁 20 例,≥60 岁 30 例;男 26 例、女 24 例;吸烟 23 例,不吸烟 27 例;临床分期[参照 2017 年美国癌症联合会和国际抗癌联盟(UICC)制定的第八版 TNM 分期标准为依据]:I 期 18 例,II 期 13 例,III 期 19 例;鳞癌 13 例,腺癌 37 例;高分化 21 例,中分化 15 例,低分化 14 例;有淋巴结转移 24 例,无淋巴结转移 26 例。本研究获得安徽医科大学附属巢湖医院伦理委员会批准。

### 1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 ①经病理学确诊为非小细胞肺癌患者;②所有患者确诊前均没有接受过任何抗肿瘤治疗(包括放疗、化疗、手术及靶向治疗等);③石蜡包埋病例肺癌组织标本保存完好;④有完整的临床病例资料患者。

1.2.2 排除标准 ①合并其他肿瘤患者;②合并严重的功能性或器质性疾病,如泌尿系统、心血管系统、风湿免疫系统和消化系统等疾病。

1.3 随访 随诊方式采用门诊随诊、住院复查及电话随诊,主要随访指标为无进展生存期(progression-free survival,PFS),即从自确诊之日至发现疾病进展(主要依据影像学表现)或死亡时间,以月单位,随访至 2022 年 10 月 1 日。

1.4 CD47 蛋白的检测方法 采用免疫组织化学染色检测 CD47 蛋白在非小细胞肺癌样本中的表达,具体方法:将包含有肺癌组织的石蜡块制作成石蜡切片,经二甲苯脱蜡、水化后,采用 pH 9.0 的 EDTA 抗

原修复液进行抗原修复,PBS 缓冲液冲洗后甩去切片上多余水分,滴加内源性过氧化物酶阻断剂孵育 10 min,PBS 缓冲液冲洗后,滴加适量的抗 CD47 抗体(抗体按 1:500 稀释),使其能完全覆盖肺癌组织,37℃孵育 1 h,PBS 冲洗后加酶标山羊抗兔 IgG 聚合物,室温下孵育 30 min,PBS 缓冲液冲洗后 DAB 显色 30 s~2 min,低倍镜下观察显色适中后,自来水终止显色,苏木素复染,梯度酒精脱水,烤片箱烘干切片,中性树胶封片。

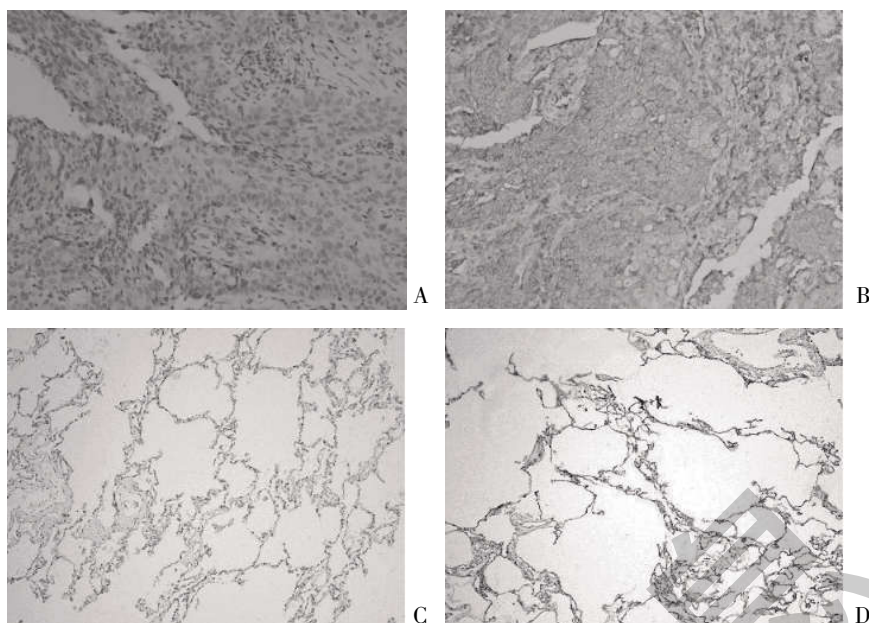
1.5 免疫组化结果判读 基于染色强度和膜和(或)细胞质染色评估肿瘤 CD47 表达。染色评分为 0:不存在或<10% 的肿瘤细胞染色;1+:>10% 的肿瘤细胞较弱;2+:>10% 的肿瘤细胞中度染色;3+:>10% 的肿瘤细胞强染色。染色评分为 0 或 1+为 CD47 阴性表达,2+或 3+为 CD47 阳性表达。由我院具有丰富免疫组化经验的病理科医师采取双盲法判读。

1.6 统计学方法 运用 SPSS 26.0 统计软件对本研究数据进行分析,计数资料以[n(%)]表示,采用 $\chi^2$ 检验;采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,并进行 Log-rank 检验;采用 Cox 比例风险回归模型进行多因素分析;使用 TCGA 数据库识别 CD47 与 PD-L1 之间的关联。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 CD47 蛋白在 NSCLC 组织及癌旁组织中的表达情况 免疫组化染色结果显示,CD47 主要位于肺癌细胞的细胞膜上,少量弥散分布于细胞质中。癌组织中 CD47 阳性表达率为 52.00%(26/50),CD47 阴性表达率为 48.00%(24/50)。癌旁组织中 CD47 阳性表达率为 20.00%(4/20),CD47 阴性表达率为 80.00%(16/20)。NSCLC 组织中 CD47 的阳性表达率高于癌旁组织,差异有统计学意义( $\chi^2=5.973$ , $P=0.015$ ),见图 1。

2.2 CD47 蛋白表达与 NSCLC 患者临床病理特征的关系 CD47 蛋白在临床分期晚、有淋巴结转移的非小细胞肺癌患者中高于临床分期早、无淋巴结转移的非小细胞肺癌患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),而不同年龄、性别、吸烟史、病理类型、分化程度间 CD47 蛋白表达比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。



注:A:癌组织(阴性);B:癌组织(阳性);C:癌旁组织(阴性);D:癌旁组织(阳性)

图 1 CD47 蛋白在 NSCLC 组织及癌旁组织中的表达情况( $\times 200$ )

表 1 CD47 蛋白表达与患者临床病理参数的关系( $n$ )

| 临床特征      | $n$ | CD47 |    | $\chi^2$ | $P$   |
|-----------|-----|------|----|----------|-------|
|           |     | 阴性   | 阳性 |          |       |
| 年龄(岁)     |     |      |    | 0.654    | 0.419 |
| <60       | 20  | 11   | 9  |          |       |
| $\geq 60$ | 30  | 13   | 17 |          |       |
| 性别        |     |      |    | 0.703    | 0.402 |
| 男         | 26  | 11   | 15 |          |       |
| 女         | 24  | 13   | 11 |          |       |
| 吸烟史       |     |      |    | 1.342    | 0.247 |
| 有         | 23  | 9    | 14 |          |       |
| 无         | 27  | 15   | 12 |          |       |
| 临床分期      |     |      |    | 6.270    | 0.043 |
| I         | 18  | 12   | 6  |          |       |
| II        | 13  | 7    | 6  |          |       |
| III       | 19  | 5    | 14 |          |       |
| 病理类型      |     |      |    | 1.290    | 0.256 |
| 鳞癌        | 13  | 8    | 5  |          |       |
| 腺癌        | 37  | 16   | 21 |          |       |
| 分化程度      |     |      |    | 0.569    | 0.753 |
| 高分化       | 21  | 11   | 10 |          |       |
| 中分化       | 15  | 6    | 9  |          |       |
| 低分化       | 14  | 7    | 7  |          |       |
| 淋巴结转移     |     |      |    | 6.559    | 0.010 |
| 有         | 24  | 7    | 17 |          |       |
| 无         | 26  | 17   | 9  |          |       |

2.3 CD47 蛋白、各临床病理特征与预后的关系 采用 Kaplan-Meier 法进行单因素分析,并用 Log-rank 进行差异显著性检验,结果发现 CD47 的阳性表达组较 CD47 阴性表达组的无进展生存期短,差异有统计学意义( $P<0.05$ );此外,临床分期、淋巴结转移情况也与非小细胞肺癌患者的预后具有相关性( $P<0.05$ ),即分期晚、出现淋巴结转移的非小细胞肺癌患者术后 PFS 越短;而患者年龄、性别、吸烟史、病理类型、分化程度和非小细胞肺癌患者预后无相关

性( $P>0.05$ )。多因素分析显示,CD47 蛋白表达水平和临床分期与 PFS 具有相关性( $P<0.05$ ),而年龄、性别、吸烟史、病理类型、淋巴结转移、分化程度与 PFS 间无相关性( $P>0.05$ ),见表 2、图 2~图 4。

2.4 CD47 和 PD-L1 在 NSCLC 患者中的表达及相关性 从 TCGA 数据库中研究 CD47 与 PD-L1 在非小细胞肺癌中表达的相关性,结果显示 CD47 和 PD-L1 在非小细胞肺癌中的表达具有正相关性( $P=5.3e-08$ , $r=0.16$ ),见图 5。

表 2 CD47 蛋白、各临床病理特征与 NSCLC 患者预后的单因素及多因素分析

| 临床特征  |     | 单因素分析  |        |          |       | 多因素分析       |       |
|-------|-----|--------|--------|----------|-------|-------------|-------|
|       |     | 平均 PFS | 中位 PFS | $\chi^2$ | $P$   | 95%CI       | $P$   |
| 年龄(岁) | <60 | 34.3   | 26.2   | 0.599    | 0.439 | 0.994~1.070 | 0.101 |
|       | ≥60 | 28.4   | 16.0   |          |       |             |       |
| 性别    | 男   | 33.5   | 21.8   | 0.229    | 0.633 | 0.310~9.178 | 0.545 |
|       | 女   | 26.0   | 26.2   |          |       |             |       |
| 吸烟史   | 有   | 31.1   | 21.8   | 0.003    | 0.955 | 0.119~2.735 | 0.483 |
|       | 无   | 30.1   | 26.4   |          |       |             |       |
| 临床分期  | I   | 44.0   | 34.2   | 28.107   | 0.000 | 1.500~4.015 | 0.000 |
|       | II  | 29.3   | 20.1   |          |       |             |       |
|       | III | 15.8   | 15.4   |          |       |             |       |
| 病理类型  | 鳞癌  | 41.5   | 21.8   | 1.884    | 0.170 | 0.703~5.033 | 0.208 |
|       | 腺癌  | 25.0   | 25.0   |          |       |             |       |
| 分化程度  | 高分化 | 37.5   | 26.2   | 2.503    | 0.286 | 0.771~1.843 | 0.428 |
|       | 中分化 | 29.0   | 16.0   |          |       |             |       |
|       | 低分化 | 22.6   | 24.7   |          |       |             |       |
| 淋巴结   | 有转移 | 19.0   | 13.1   | 15.997   | 0.000 | 0.294~1.784 | 0.483 |
|       | 无转移 | 42.0   | 31.6   |          |       |             |       |
| CD47  | 阴性  | 39.8   | 31.6   | 8.552    | 0.003 | 1.009~3.929 | 0.047 |
|       | 阳性  | 20.3   | 14.6   |          |       |             |       |

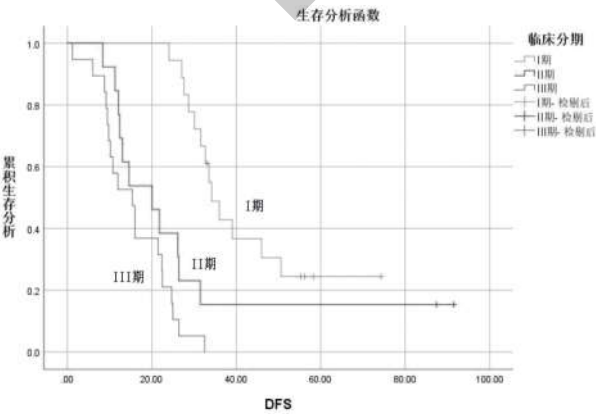


图 2 临床分期与 PFS 的关系

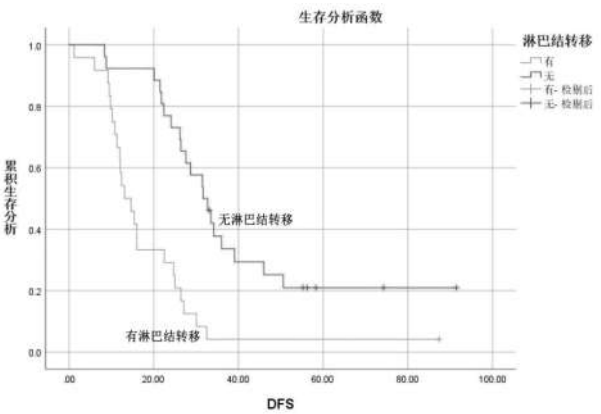


图 3 淋巴结转移与 PFS 的关系

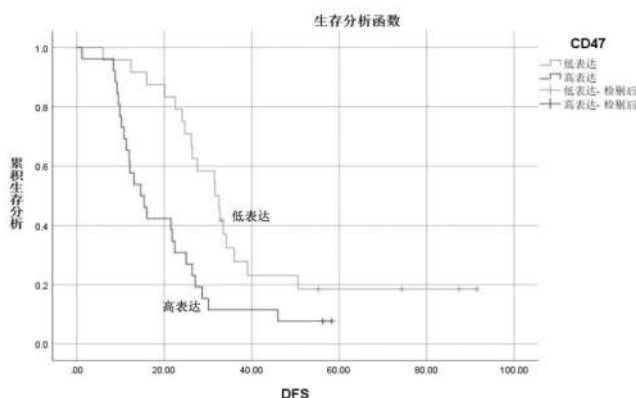


图4 CD47与PFS的关系

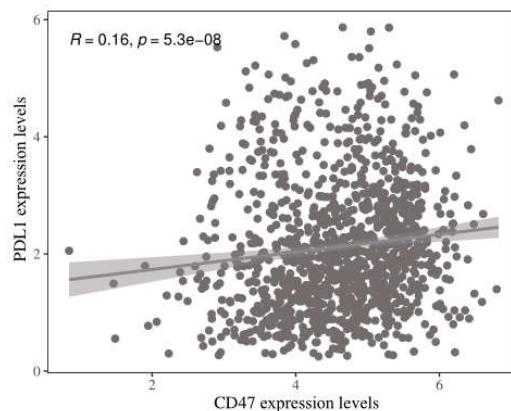


图5 CD47和PD-L1在NSCLC患者中表达的相关性

### 3 讨论

肺癌是全球恶性肿瘤相关死亡的主要原因,非小细胞肺癌是其临床上最常见的类型,传统的治疗方法有手术、放疗、化疗、靶向治疗<sup>[9]</sup>。近年来,随着对肿瘤免疫逃逸机制的不断深入研究,免疫疗法成为肺癌治疗的新兴领域。尽管肺癌的治疗手段多样化、个体化,较之前有明显提升,但多数患者的临床结局并不理想<sup>[10]</sup>。寻找非小细胞肺癌治疗过程中肿瘤复发转移及有效判断预后的生物标志物具有重要意义。

CD47作为重要的免疫检查点,广泛表达于正常细胞和肿瘤细胞膜表面<sup>[11]</sup>。SIRP $\alpha$ 是CD47主要的配体之一,在巨噬细胞、树突状细胞等免疫细胞上均有表达,当CD47和SIRP $\alpha$ 结合形成CD47-SIRP $\alpha$ 信号复合体时,SIRP $\alpha$ 分子的细胞内部结构中免疫受体酪氨酸抑制基序(ITIM)发生磷酸化,从而传导抑制性信号通路,使巨噬细胞的吞噬功能以及树突状细胞的抗原呈递作用受到抑制<sup>[12]</sup>。机体通过这种方式维持自身抗原的免疫耐受,使健康细胞避免被免疫细胞杀伤,而肿瘤细胞通过上调CD47的表达,躲避巨噬细胞、T细胞的识别,降低机体的免疫应答强度,出现“免疫逃逸”。多种类型的癌细胞都出现了CD47蛋白的过度表达<sup>[4]</sup>,本研究结果显示CD47蛋白在非小细胞肺癌组织中的阳性表达率高于非肺癌组织,说明在NSCLC组织中也存在CD47的高表达,这与既往研究结果一致<sup>[13]</sup>。至于CD47蛋白在非小细胞肺癌中表达上调的具体机制有待进一步研究。

既往体外及动物实验证实<sup>[14,15]</sup>,CD47参与调节了肿瘤细胞生长、迁移和侵袭的过程。本研究结果

发现,非小细胞肺癌中CD47蛋白阳性表达与年龄、性别、吸烟史、病理类型、分化程度无关,而与临床分期、淋巴结转移有关,即临床分期晚、有淋巴结转移的非小细胞肺癌组织CD47阳性表达的概率越高,提示CD47的过度表达与非小细胞肺癌的侵袭和转移行为密切相关。此外,单因素以及多因素分析显示,CD47蛋白的过度表达与非小细胞肺癌患者预后不良相关。且研究中发现,CD47阳性表达组的平均和中位PFS较CD47阴性表达组缩短,多因素分析结果也证实了CD47阳性是NSCLC术后复发的独立风险因素,这与以往的临床实验研究结论一致<sup>[13,16]</sup>,表明高CD47表达可作为NSCLC预后不良的生物标志物,同时也意味着靶向阻断CD47将对NSCLC患者有很大的治疗潜力。

另有研究发现<sup>[17,18]</sup>,在靶向阻断CD47-SIRP $\alpha$ 信号轴后能增强巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬作用,抑制肿瘤细胞的生长、侵袭。目前针对某些恶性肿瘤的抗CD47抗体药物也进入临床实验阶段,并且取得初步疗效<sup>[19]</sup>。但鉴于CD47表达的普遍性,抗CD47抗体体内给药可能出现脱靶效应,例如贫血<sup>[20]</sup>。构建靶向CD47与其他肿瘤抗原的双特异性抗体,从而提高其对癌细胞的靶向性,是解决这一局限性的途径之一。抗PD-1/PD-L1免疫疗法已经应用于转移NSCLC的临床治疗,而PD-L1表达是免疫疗法的预测生物标志物。本研究中从TCGA数据库中研究CD47与PD-L1在非小细胞肺癌的表达的相关性,结果显示CD47和PD-L1在非小细胞肺癌中呈正相关表达,说明当CD47在NSCLC中出现过度的表达时,PD-L1也出现了表达的上调,这为CD47和PD-L1双靶向免疫治疗提供了思路。Casey SC等<sup>[21]</sup>

在小鼠实验中发现,高水平的 MYC 致癌转录因子致使 CD47 和 PD-L1 的表达增加,提示了 CD47 和 PD-L1 双靶向免疫治疗在理论上是可行的。因此,未来检测 CD47 和 PD-L1 在 NSCLC 患者中共表达状态能为更精准的联合免疫疗法提供依据,提高临床癌症患者的获益率。

综上所述,CD47 在 NSCLC 组织中的表达高于癌旁组织,其高表达与临床分期、淋巴结转移密切相关。CD47 阳性表达是 NSCLC 患者术后复发的独立风险因素,CD47 蛋白有望成为预测 NSCLC 患者预后的重要生物分子标志物。另外,CD47 的表达与 PD-L1 呈正相关,PD-L1/CD47 共表达可作为未来联合免疫疗法的标志物。本研究尚存不足之处,比如样本量较少、仅基于 TCGA 数据库的生物信息分析 CD47 和 PD-L1 间的关联等,需扩大样本量、使用免疫组化实验的方法更准确的验证 CD47 和 PD-L1 的相关性。

#### 参考文献:

[1]Jonna S,Subramaniam DS.Molecular diagnostics and targeted therapies in non-small cell lung cancer (NSCLC): an update[J]. Discov Med,2019,27(148):167-170.  
[2]Imai H,Onozato R,Kaira K,et al.Course of postoperative relapse in non-small cell lung cancer is strongly associated with post-progression survival[J].Thorac Cancer,2021,12(20):2740-2748.  
[3]Bouwstra R,van Meerten T,Bremer E.CD47-SIRPα blocking-based immunotherapy: Current and prospective therapeutic strategies[J].Clin Transl Med,2022,12(8):e943.  
[4]Dizman N,Buchbinder EI.Cancer Therapy Targeting CD47/SIRPα[J].Cancers (Basel),2021,13(24):6229.  
[5]Zhou F,Feng B,Yu H,et al.Tumor Microenvironment-Activatable Prodrug Vesicles for Nanoenabled Cancer Chemotherapy Combining Immunogenic Cell Death Induction and CD47 Blockade[J].Adv Mater,2019,31(14):e1805888.  
[6]Chen C,Wang R,Chen X,et al.Targeting CD47 as a Novel Immunotherapy for Breast Cancer [J].Front Oncol,2022,12: 924740.  
[7]Zhou Y,Zeng J,Zhou W,et al.Prognostic significance of CKS2 and CD47 expression in patients with gastric cancer who underwent radical gastrectomy [J].Scand J Immunol,2022,96(4): e13198.  
[8]Yang K,Xu J,Liu Q,et al.Expression and significance of

CD47,PD1 and PDL1 in T-cell acute lymphoblastic lymphoma/leukemia[J].Pathol Res Pract,2019,215(2):265-271.  
[9]Duma N,Santana-Davila R,Molina JR.Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology,Screening,Diagnosis,and Treatment [J]. Mayo Clin Proc,2019,94(8):1623-1640.  
[10]Baran K,Brzezińska-Lasota E.Proteomic biomarkers of non-small cell lung cancer patients [J].Adv Respir Med, 2021,89(4):419-426.  
[11]Jia X,Yan B,Tian X,et al.CD47/SIRPα pathway mediates cancer immune escape and immuno-therapy [J].Int J Biol Sci, 2021,17(13):3281-3287.  
[12]Liu X,Kwon H,Li Z,et al.Is CD47 an innate immune checkpoint for tumor evasion?[J].J Hematol Oncol,2017,10(1):12.  
[13]Xu Y,Li J,Tong B,et al.Positive tumour CD47 expression is an independent prognostic factor for recurrence in resected non-small cell lung cancer[J].ESMO Open,2020,5(4):e000823.  
[14]Zhao H,Wang J,Kong X,et al.CD47 Promotes Tumor Invasion and Metastasis in Non-small Cell Lung Cancer[J].Sci Rep, 2016,6:29719.  
[15]Song G,Yang L.Inhibited CD47 gene affects the clearance of acute myelogenous leukemia stem cells [J].J Cell Biochem, 2019,120(6):10303-10309.  
[16]Fu F,Zhang Y,Gao Z,et al.Combination of CD47 and CD68 expression predicts survival in eastern-Asian patients with non-small cell lung cancer [J].J Cancer Res Clin Oncol, 2021,147(3):739-747.  
[17]Wang X,Wang Y,Hu J,et al.An antitumor peptide RS17-targeted CD47,design,synthesis,and antitumor activity [J].Cancer Med,2021,10(6):2125-2136.  
[18]Rao L,Wu L,Liu Z,et al.Hybrid cellular membrane nanovesicles amplify macrophage immune responses against cancer recurrence and metastasis[J].Nat Commun,2020,11(1):4909.  
[19]Zhang W,Huang Q,Xiao W,et al.Advances in Anti-Tumor Treatments Targeting the CD47/SIRPα Axis[J].Front Immunol, 2020,11:18.  
[20]Yang Y,Yang Z,Yang Y.Potential Role of CD47-Directed Bispecific Antibodies in Cancer Immunotherapy [J].Front Immunol,2021,12:686031.  
[21]Casey SC,Tong L,Li Y,et al.MYC regulates the antitumor immune response through CD47 and PD-L1 [J].Science, 2016,352(6282):227-231.

收稿日期:2022-11-07;修回日期:2022-11-25

编辑/杜帆