

CD47-SIRP α 在食管癌中的研究进展

程迎华^{1*}, 刘 虎^{2#}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院心胸外科, 陕西 延安

收稿日期: 2025年3月1日; 录用日期: 2025年3月25日; 发布日期: 2025年4月2日

摘 要

食管癌的发生、发展与许多因素有关, 其中免疫系统发挥重要作用。CD47-SIRP α 是PD-1/PD-L1, CTLA4之后的又一个免疫检查点, 已经证明在多种血液系统肿瘤与实体瘤中高表达, 通过产生抑制性信号阻止巨噬细胞吞噬癌细胞。本文针对其在食管癌中的表达、与患者预后的关系、免疫治疗进行综述, 通过本文的阐述, 食管癌中的CD47-SIRP α 同样是高表达, 高CD47或高SIRP α 都是导致食管癌患者预后不良的因素, 抗CD47抗体与人源性食管癌细胞、人源性食管癌裸鼠模型有一定的结合活性。

关键词

CD47, SIRP α , 食管癌, 免疫治疗

Research Progress of CD47-SIRP α in Esophageal Cancer

Yinghua Cheng^{1*}, Hu Liu^{2#}

¹Medical School of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Cardiothoracic Surgery, The Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Mar. 1st, 2025; accepted: Mar. 25th, 2025; published: Apr. 2nd, 2025

Abstract

The occurrence and development of esophageal cancer are related to many factors, among which the immune system plays an important role. CD47-SIRP α is another immune checkpoint after PD-1/PD-L1 and CTLA4. It has been proved to be highly expressed in various hematological malignancies and

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 程迎华, 刘虎. CD47-SIRP α 在食管癌中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 434-441.
DOI: 10.12677/acm.2025.154951

solid tumors. It inhibits macrophage phagocytosis of cancer cells by generating inhibitory signals. This article reviews the expression of CD47-SIRP α in esophageal cancer, its relationship with the prognosis of patients, and immunotherapy. Through the elaboration of this article, CD47-SIRP α is also highly expressed in esophageal cancer. High CD47 or high SIRP α are both factors contributing to poor prognosis of patients with esophageal cancer, Anti-CD47 antibodies have certain binding activity with human esophageal cancer cells and human esophageal cancer nude mouse models.

Keywords

CD47, SIRP α , Esophageal Cancer, Immunotherapy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

中国是食管癌的高发区, 2020 年发病率 13.8/10 万与死亡率 12.7/10 万高于国际平均水平 6.3/10 万、5.6/10 万, 这与种族遗传、居民饮食习惯如饮用高温水, 食用腌制饮食, 低水果蔬菜摄入及吸烟饮酒、恶劣的生活工作环境有关[1]。食管鳞状细胞癌(Esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)占中国食管癌所有病例的 90%, 早期食管癌无明显症状致大多数患者晚期才就诊, 局部晚期的首选是手术, 新辅助放化疗是搭配的治疗手段[2]。免疫治疗如帕博利珠单抗、纳武利尤单抗针对 PD-1/PD-L1 进行了多项食管癌的临床试验, 延长了患者的总生存期和无进展生存期, 但也存在一些副作用如肌肉疼痛、皮疹、食欲减退、肺炎等[3], CD47-SIRP α 是另一种在多种实体癌和血液癌中表达的免疫检查点信号轴, 本文针对其在食管癌中的作用进行综述。

2. CD47 和 SIRP α

CD47 在 1990 年被发现, 50KD 大小, 是一种免疫球蛋白, 5 次跨膜蛋白, 在血小板和胎盘上与一种可以被抗 $\beta 3$ 抗体识别的整合素相联系又称为整合素相关蛋白, 不仅在癌细胞, 还在正常细胞细胞膜都有表达, 包括红细胞和血小板等造血细胞[4]。CD47 属于细胞膜受体糖蛋白, 由三个部分构成: 一个糖基化的 N 端 IgV 样细胞外结构域、一个跨螺旋束的 5 次跨膜结构相同的跨膜结构域和一个 C 末端结构域。信号调节蛋白 α (Signal Regulatory Protein α , SIRP α)、信号调节蛋白 γ (Signal Regulatory Protein γ , SIRP γ)、血小板反应蛋白(thrombospondin1, TSP-1)和整合素 $\alpha 2\beta 1$ 、 $\alpha v\beta 3$ 是 CD47 的主要结合配体[5]。CD47 与不同的配体结合有不同的功能, 与 SIRP α 结合是抑制吞噬作用, 与 SIRP γ 结合刺激 T 细胞增殖[6], 与 TSP-1 结合是调节细胞迁移、细胞黏附、血管生成、细胞凋亡, 与整合素作用可以调节平滑肌细胞趋化反应、促炎细胞因子合成、血小板活化[5] [7] [8]。

信号调节蛋白(signal-regulatory protein, SIRP)有 SIRP α 、SIRP $\beta 1$ 、SIRP $\beta 2$ 、SIRP γ 、SIRP δ 这几种主要类型, 信号调节蛋白 α 是目前研究最多的一种 CD47 配体, 主要表达于髓系细胞如单核细胞, 巨噬细胞, 中性粒细胞, 树突状细胞表面。SIRP α 属于 Ig 超家族跨膜糖蛋白, 细胞质区域在鼠和人类之间都很保守, 含有与抑制性免疫受体结合的酪氨酸残基协调其与酪氨酸磷酸酶 2 (tyrosine phosphatase-2, SHP2)、酪氨酸磷酸酶 1 (tyrosine phosphatase-1, SHP1)的联系, 其细胞外区域包含三个免疫球蛋白超家族样区域: 一个 NH2 末端 V 样结构域和两个 C1 样 IgSF 结构域, N 氨基末端结构域可与 CD47 相互作用, 胞质尾区与激

酶类以及衔接蛋白紧密联系,胞内结构域是免疫受体酪氨酸抑制性基序(tyrosine-based inhibitory motif, ITIM),该结构域可以被磷酸化,在生物信号转导如参与细胞增殖分化、胚胎发育及神经系统信号传递,免疫稳态维持和肿瘤发生、发展中有重要作用。SIRP β 细胞质有6个非常短的氨基酸,缺乏与磷酸酶结合的信号基序,胞外与DAP12蛋白结合,在SIRP β 的跨膜区具有碱性侧链的氨基酸传递刺激性信号。SIRP γ 是另一个与CD47结合的蛋白,亲和力较低,细胞质结构域由4个氨基酸组成,胞外无传递信号的蛋白[6][9][10]。

3. CD47与SIRP α 相互作用

CD47-SIRP α 相结合对免疫系统表现出负性作用,抑制含有SIRP α 的髓系细胞吞噬高表达CD47的细胞。CD47在正常细胞中高表达起保护作用,例如防止红细胞、血小板被脾巨噬细胞快速清除;在衰老和受损、凋亡细胞表面CD47表达降低促进吞噬和代谢;在癌细胞中更高表达[11],是正常细胞的3.3倍以上,阻止肿瘤细胞被清除,逃避免疫监视。这种“不要吃我”的信号是通过CD47的NH₂端与SIRP α 细胞质尾部的酪氨酸激酶抑制性序列(ITIM)结合,释放生长因子导致ITIM被磷酸化,随后在巨噬细胞内募集并激活SHP-1, SHP-2等磷酸酶,激活的磷酸酶抑制细胞吞噬过程中肌球蛋白IIA和肌动蛋白的结合,使肌动蛋白失去动力,吞噬被抑制[12]-[14]。SHP-1和SHP-2拥有不同的作用,但是都通过近端底物的去磷酸化不断调节细胞内信号通路及下游效应器的效应,调节细胞的生长与凋亡。SHP-1主要表达于造血细胞并负向调控这些细胞的功能,而且是CD47-SIRP α 抑制吞噬过程中被激活的主要的磷酸酶;而SHP-2表达范围相对广泛,在大多数细胞中都有表达并调节GTP结合蛋白Ras和Rho,对于细胞生长主要发挥正向调控作用如促进细胞生长和迁移,二者相互协作精细调控体内细胞的生长发育[15]。

CD47-SIRP α 的这种结合不仅在巨噬细胞吞噬中发挥作用,也对神经系统,代谢系统,正常免疫具有调节作用,在小鼠中,SIRP α 突变及CD47缺乏会导致Th17细胞或Th1细胞相关自身免疫性疾病;CD47缺乏与CD47-SIRP α 作用被阻断会显著减少破骨细胞生成、成骨细胞生成障碍;CD47缺乏还刺激小鼠棕色脂肪组织生成、脂肪消耗增加产热增加从而减少了高脂肪饮食小鼠的体重和脂肪含量,同时葡萄糖消耗减少和胰岛素分泌的调控也改善了小鼠的葡萄糖耐量;CD47-SIRP α 还参与小鼠神经细胞凋亡,神经突触生长和活动,CD47缺乏或降低减少了脑损伤后的局部梗死和肿胀,CD47增加则加重了脑卒中后血脑屏障的损伤等[15]-[17]。

4. CD47-SIRP α 轴在食管癌

4.1. 表达与预后

目前关于CD47-SIRP α 信号轴在食管癌中的表达与预后的研究较少。有学者[18]通过多组学分析发现,C1QA/B肿瘤相关巨噬细胞(Tumor associated macrophages, TAM)是食管鳞状细胞癌肿瘤微环境的中枢调节因子,CD47等多个免疫检查点均在C1QA/B巨噬细胞中呈阳性表达,CMTM2中性粒细胞与C1QA/B巨噬细胞在内的多种细胞相互联系同时也参与了肿瘤微环境中的免疫抑制作用。这说明在食管鳞癌的免疫微环境中包括巨噬细胞等吞噬细胞参与其中,而且这些细胞的吞噬作用受到了抑制,但他们检测的CD47表达在巨噬细胞等正常细胞上,并未对癌细胞上的表达进行检测。古等[19]通过95个食管鳞癌患者的基因图谱以及131个食管鳞癌患者的免疫组织化学分析出SIRP α mRNA在癌组织中的表达显著高于非癌组织($P < 0.001$),高表达组的总生存期(Overall survival, OS)及无病生存期(Disease-free survival, DFS)明显差于低表达组($P = 0.027$, $P = 0.035$),且浸润深度更深,通过多变量分析确定了SIRP α 表达是食管鳞癌患者总生存期的重要预后因素之一(风险比 = 1.988、95%置信区间 0.998~3.959、 $P = 0.04$)。此外,高SIRP α 的患者同时表达PD-L1的概率大大增加(多变量分析比值比 = 3.766、95%置信区间 1.148~12.35

$P = 0.024$), 生存分析中 $SIRP\alpha$ 与 PD-L1 共同表达的患者 OS 与 DFS 比单独表达或两者都不表达的患者更短($P = 0.14$, $P = 0.17$), 即使差异并不显著。他们的研究很好的说明了 $SIRP\alpha$ 在食管鳞癌免疫微环境中高表达, 众所周知, $SIRP\alpha$ 主要在巨噬细胞等髓系细胞中表达, 所以可以认为食管鳞癌免疫微环境中巨噬细胞高表达 $SIRP\alpha$, 且表达量越高, 患者预后越差。祖等[20]采集 12 例食管癌患者的肿瘤、瘤旁组织、邻近健康食管组织, 检测发现与瘤旁和邻近健康组织相比, 肿瘤和肿瘤旁 NK 细胞和 CD8+T 细胞都表达高水平的 CD47 ($P < 0.05$), 并且表达 CD47 的群体比例和对 CD47 特异性抗体的染色强度明显高于非淋巴细胞组分与邻近健康组织中的对应细胞($P < 0.05$), 这与前述学者[18]的研究类似, CD47 是在 NK 细胞与 T 细胞等正常细胞上高表达, 在癌细胞上的表达未知。于等[21]用野生型 C57BL/6 小鼠建立小鼠食管鳞癌细胞 AKR 皮下模型, 发现小鼠在多次顺铂周期治疗后 CD47 与 NLRP3 蛋白表达增多, 抑制肿瘤能力逐渐下降, 导致化疗药物抵抗, 随后注射抗 CD47 抗体, 结果显示顺铂与抗 CD47 抗体联用小鼠肿瘤体积比单用顺铂小鼠肿瘤体积更小, 说明联合瘤内注射抗 CD47 抗体可逆转顺铂化疗抵抗。这说明在食管鳞癌中 CD47- $SIRP\alpha$ 信号轴抑制了免疫吞噬功能, 与乳腺癌、血液癌等癌种的作用机制是一样的, 另外癌组织在化疗后 CD47 表达增多, 笔者认为这是食管鳞癌细胞的一种生存策略, 因为在化疗通路上被化疗药物“堵住”, 它开始尝试在免疫检查点通路上高表达 CD47 蛋白抑制吞噬作用, 以求在免疫通路上生存下来。同样, 谭等[22]将 CD47-siRNA 转染到人食管鳞癌细胞 Eca-109, 转染组癌细胞 CD47 蛋白含量明显低于对照组($P < 0.05$), 癌细胞增殖率显著低于对照组($P < 0.05$), 癌细胞中活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平显著高于对照组($P < 0.05$)。吴等[23]同样发现了 CD47-siRNA 转染可以降低食管腺癌细胞 SEG-1 中 CD47 蛋白水平并降低了癌细胞活力($P < 0.05$), 增加了癌细胞中促凋亡蛋白 Bax 水平表达($P < 0.05$), 降低了抗凋亡蛋白 Bcl-2 水平表达($P < 0.05$), 这些都是通过提高癌细胞内 ROS 水平实现的($P < 0.05$)。降低食管鳞癌或腺癌细胞膜 CD47 的表达抑制了癌细胞增殖和活力, 这也反过来证明了 CD47- $SIRP\alpha$ 确实抑制了免疫, 抑制了吞噬功能。

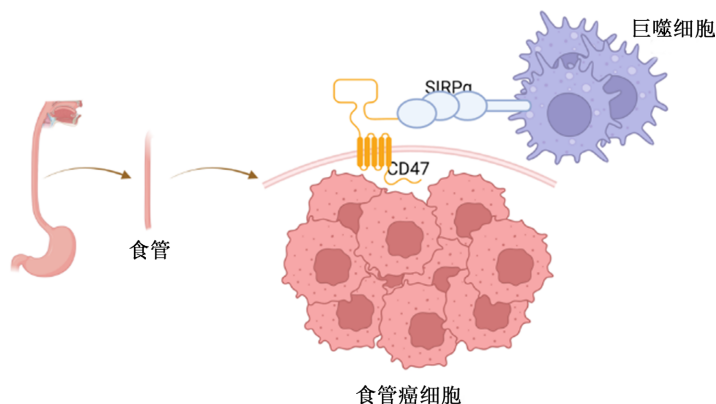
张等[24]通过收集 65 例食管鳞癌患者的临床及病理资料进行分析, CD47 主要在癌细胞膜和细胞质中表达, CD47 在癌组织中表达率 66.2%, 高于癌旁组织的 27.7%, 有明显差异($P < 0.05$)。CD47 的表达与肿瘤浸润深度($P = 0.002$)、淋巴结转移($P = 0.01$)及肿瘤分级分期($P < 0.02$)呈正相关, CD47 阳性的患者 5 年生存率 16.1%, 阴性患者为 48.3%, 两者之间的差异有统计学意义($P = 0.001$)。这说明 CD47 在食管鳞癌细胞膜高表达抑制免疫功能, 高 CD47 是患者预后不良的因素之一。同样, 赵等[25]收集 14 例食管鳞癌患者的癌组织和相应的非癌组织检测, 结果显示 CD47 在癌组织中的表达更高($P < 0.05$), 肿瘤组织与肿瘤细胞外基质高抗 CD68 染色, 而 CD68 蛋白主要表达于巨噬细胞。他们还检测出人食管鳞癌 TE-8 细胞系表达高水平的 CD47, KYSE-30 和 KYSE-270 细胞系表达有限量的 CD47, TE-1 和 TE-10 细胞系中 CD47 的水平检测不到, 在体外用抗 CD47 抗体处理 TE-8 细胞, 增加了 M2 巨噬细胞对 TE-8 细胞的浸润和活性, 而且是以剂量依赖型的方式促进吞噬。谭等[26]筛选出了与食管鳞癌放射敏感性相关的几个 miRNA 并间接预测出 CD47 等多个靶基因与肿瘤发生发展、肿瘤细胞凋亡及患者预后紧密相关($P < 0.05$)。

有研究者[27]分析了癌症基因组图谱数据库中食管腺癌与正常样本之间免疫相关差异表达基因的表达, CD47 基因在低危组的表达高于高危组($P = 0.039$), Spearman 相关性分析其与 M2 巨噬细胞表达呈正相关。我们可以把这里的 CD47 基因当作 CD47 蛋白, 这就与前面所述 CD47 蛋白高表达导致预后不良相反, 食管腺癌与食管鳞癌中 CD47 蛋白的作用可能不同? 究其原因, 他们的分组中低危组与高危组是通过多变量 Cox 回归分析构建的生存分析模型来决定的, 相比于真实的实验还有一定的偏差, 所以食管腺癌细胞中 CD47 应该还是高表达的, 高表达的 CD47 大概率会缩短患者的生存期。王等[28]通过收集 136 例食管鳞癌患者的临床与病理资料发现 CD47 与 CD133 在癌细胞中的表达明显高于相邻的非癌组织($P < 0.0001$, $P = 0.011$), 癌细胞分化不良的患者其表达更多, 二者的表达量的多少变化一致, CD47/CD133

高表达的患者总生存期与无进展生存期都比低表达的患者短($P < 0.02$), 二者都可以作为预后不良的预测因子, 预测时二者合用效果更准确。同样, 铃等[29]收集 102 例食管鳞癌的癌组织与癌旁组织通过实时荧光定量(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)发现癌组织 CD47 表达高, CD47 表达高的患者 5 年生存率 35.4%明显低于表达少的 60.8%($P = 0.007$), 用单因素及多因素分析出肿瘤深度、淋巴结转移、CD47 表达是其独立预后因素($P < 0.05$)。她们随后又筛选出一种与 CD47 表达呈负相关的抑癌基因 miR-133a, 其与 CD47 基因的 3'-UTR 结合抑制 CD47 表达, 她们将其转染到裸鼠移植瘤模型中显著抑制了食管癌细胞 TE-8 的致瘤能力及肿瘤体积增长($P < 0.04$), 这也表明 CD47 蛋白是促进食管鳞癌发生发展的因素。

4.2. 免疫治疗

目前, 尽管 CD47-SIRP α 相关的免疫治疗尚未在临床食管癌患者中应用, 但已有临床前研究, 并且取得了一定的进展。华等[30]构建 C57BL/6 小鼠鼠源性食管鳞癌模型对其进行抗 CD47 抗体治疗, 观察发现抗 CD47 治疗正常免疫小鼠肿瘤组织浸润了更多的 CD8⁺ T 细胞, 更多的 TH1 细胞, 更低的 TH2 细胞, 增加了促炎细胞因子 IL-2、IFN- β 等表达。对比抗 CD47 治疗树突状细胞缺陷小鼠与免疫球蛋白治疗正常免疫小鼠则没有这种变化($P < 0.05$), 同时他们通过人食管鳞癌组织分析发现肿瘤组织中 CD47 表达与浸润的 CD8T 细胞数量也成负相关($P < 0.001$), 这说明抗 CD47 作用依赖于抗原提呈细胞增强炎症反应从而增强抗肿瘤免疫反应, 随后他们又发现抗 CD47 治疗正常免疫小鼠肿瘤组织浸润的 CD8⁺ T 细胞表达更多的 PD-1 和 CTLA-4($P < 0.001$), 用抗 CD47 抗体 + 抗 PD-1 + 抗 CTLA-4 抗体联合治疗的小鼠相比单用抗 CD47 抗体或抗 PD-1 + 抗 CTLA-4 抗体治疗的小鼠肿瘤生长速度最缓慢($P < 0.01$), 小鼠的总生存期最长($P = 0.003$), 这说明免疫检查点之间是相互影响的, 某个检查点被抑制其它的可能表达更多, 这也是癌细胞的一种生存策略, 提示了联合用药的重要性。李等[31]构建了重组蛋白 CD47 免疫新疆双峰骆驼, 从骆驼血清中通过免疫亲和层析获得一种天然的抗 CD47 特异性抗体, 其相比于全分子的单克隆抗体缺少轻链, 尺寸较小、渗透性更好, 在 20 $\mu\text{g/mL}$ 浓度时与人食管鳞癌细胞 EC9706 有明显的结合活性($P < 0.05$), 但还是比阳性对照 B6H12 鼠单克隆抗体的结合活性低的多, 大约是其六分之一。席等[32]用 DNA 合成法制备了抗 CD47 单链抗体 B6H12-scFv, 该抗体能与真核细胞膜表面的 CD47-Fc 重组蛋白结合, 浓度在 50 $\mu\text{g/ml}$ 时具有与人食管鳞癌细胞 EC9706 表面 CD47 的结合活性并且呈浓度依赖性, 在体外可以抑制 CD47-Fc 与 SIRP-His 的结合且呈剂量依赖性, 他们[33]随后用人食管鳞癌细胞 EC9706 建立皮下裸鼠模型, 用 B6H12-scFv 治疗, 最后发现其与注射杜氏磷酸盐缓冲液(Dulbecco's Phosphate-Buffered Saline, DPBS)的空白组无显著差异($P > 0.05$), 这可能是由于制备的单链抗体与 CD47 的结合活性还是较弱或抗体没有糖基化位点导致在体内代谢时间过短, 后续他们还要继续探索。



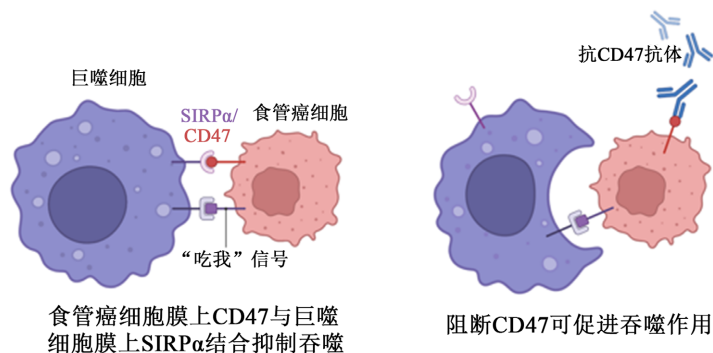


Figure 1. The CD47 on the cell membrane of esophageal cancer cells binds to SIRP α on the membrane of macrophages

图 1. 食管癌细胞膜上 CD47 与巨噬细胞膜上 SIRP α 结合

5. 总结与讨论

综上所述, CD47-SIRP α 在食管癌组织中的表达类似于血液系统肿瘤和乳腺癌等实体瘤[34] [35] (图 1), CD47 与 SIRP α 相比正常组织升高, 但不同种类食管癌细胞表达 CD47 的量不同, TE-8 细胞表达最高。CD47-SIRP α 信号轴在食管癌中的作用机制也是抑制巨噬细胞和中性粒细胞吞噬癌细胞, 高 CD47 或高 SIRP α 两者都是食管癌患者预后不良的因素, CD47 蛋白可作为预后不良的预测标志物之一。此外, 抗 CD47 抗体与顺铂等化疗药物联合使用时可以改善化疗药物抵抗, 增加治疗效果; 与抗 PD-1、抗 CTLA-4 抗体等免疫治疗药物联合使用效果也更好。最后, 可以预见, 随着更多试验的开展, 食管癌抗 CD47-SIRP α 轴免疫治疗药物将会出现在临床, 供患者选择。

参考文献

- [1] Zhao, Y., Zhao, H., Zhao, M., Yu, Y., Qi, X., Wang, J., et al. (2024) Latest Insights into the Global Epidemiological Features, Screening, Early Diagnosis and Prognosis Prediction of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, **30**, 2638-2656. <https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i20.2638>
- [2] Deboever, N., Jones, C.M., Yamashita, K., Ajani, J.A. and Hofstetter, W.L. (2024) Advances in Diagnosis and Management of Cancer of the Esophagus. *BMJ*, **385**, e074962. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-074962>
- [3] 冷雪峰, 罗启余, 韩泳涛. 晚期食管癌免疫治疗药物及临床试验进展[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2020, 27(7): 834-839.
- [4] Brown, E., Hooper, L., Ho, T. and Gresham, H. (1990) Integrin-Associated Protein: A 50-Kd Plasma Membrane Antigen Physically and Functionally Associated with Integrins. *The Journal of cell biology*, **111**, 2785-2794. <https://doi.org/10.1083/jcb.111.6.2785>
- [5] Zhao, H., Song, S., Ma, J., Yan, Z., Xie, H., Feng, Y., et al. (2022) CD47 as a Promising Therapeutic Target in Oncology. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 757480. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.757480>
- [6] Brooke, G., Holbrook, J.D., Brown, M.H. and Barclay, A.N. (2004) Human Lymphocytes Interact Directly with CD47 through a Novel Member of the Signal Regulatory Protein (SIRP) Family. *The Journal of Immunology*, **173**, 2562-2570. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.4.2562>
- [7] Hayat, S.M.G., Bianconi, V., Pirro, M., Jaafari, M.R., Hatamipour, M. and Sahebkar, A. (2019) CD47: Role in the Immune System and Application to Cancer Therapy. *Cellular Oncology*, **43**, 19-30. <https://doi.org/10.1007/s13402-019-00469-5>
- [8] Liu, Y., Weng, L., Wang, Y., Zhang, J., Wu, Q., Zhao, P., et al. (2024) Deciphering the Role of CD47 in Cancer Immunotherapy. *Journal of Advanced Research*, **63**, 129-158. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2023.10.009>
- [9] Barclay, A.N. and Brown, M.H. (2006) The SIRP Family of Receptors and Immune Regulation. *Nature Reviews Immunology*, **6**, 457-464. <https://doi.org/10.1038/nri1859>
- [10] Logtenberg, M.E.W., Scheeren, F.A. and Schumacher, T.N. (2020) The CD47-SIRP α Immune Checkpoint. *Immunity*, **52**, 742-752. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.011>

- [11] Ratnikova, N.M., Lezhnin, Y.N., Frolova, E.I., Kravchenko, J.E. and Chumakov, S.P. (2017) CD47 Receptor as a Primary Target for Cancer Therapy. *Molecular Biology*, **51**, 216-225. <https://doi.org/10.1134/s0026893317010150>
- [12] Chao, M.P., Weissman, I.L. and Majeti, R. (2012) The CD47-SIRP α Pathway in Cancer Immune Evasion and Potential Therapeutic Implications. *Current Opinion in Immunology*, **24**, 225-232. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2012.01.010>
- [13] Willingham, S.B., Volkmer, J., Gentles, A.J., Sahoo, D., Dalerba, P., Mitra, S.S., et al. (2012) The CD47-Signal Regulatory Protein Alpha (SIRP α) Interaction Is a Therapeutic Target for Human Solid Tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **109**, 6662-6667. <https://doi.org/10.1073/pnas.1121623109>
- [14] Olaoba, O.T., Ayinde, K.S., Lateef, O.M., Akintubosun, M.O., Lawal, K.A. and Adelusi, T.I. (2023) Is the New Angel Better than the Old Devil? Challenges and Opportunities in CD47-SIRP α -Based Cancer Therapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **184**, Article ID: 103939. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.103939>
- [15] Murata, Y., Kotani, T., Ohnishi, H. and Matozaki, T. (2014) The CD47-SIRP Signalling System: Its Physiological Roles and Therapeutic Application. *Journal of Biochemistry*, **155**, 335-344. <https://doi.org/10.1093/jb/mvu017>
- [16] Maimaitiyming, H., Norman, H., Zhou, Q. and Wang, S. (2015) CD47 Deficiency Protects Mice from Diet-Induced Obesity and Improves Whole Body Glucose Tolerance and Insulin Sensitivity. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 8846. <https://doi.org/10.1038/srep08846>
- [17] Zhang, H., Li, F., Yang, Y., Chen, J. and Hu, X. (2015) SIRP/CD47 Signaling in Neurological Disorders. *Brain Research*, **1623**, 74-80. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.03.012>
- [18] Zheng, F., Zhang, W., Yang, B. and Chen, M. (2022) Multi-Omics Profiling Identifies C1QA/B+ Macrophages with Multiple Immune Checkpoints Associated with Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC) Liver Metastasis. *Annals of Translational Medicine*, **10**, 1249-1249. <https://doi.org/10.21037/atm-22-5351>
- [19] Koga, N., Hu, Q., Sakai, A., Takada, K., Nakanishi, R., Hisamatsu, Y., et al. (2021) Clinical Significance of Signal Regulatory Protein Alpha (SIRP α) Expression in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Science*, **112**, 3018-3028. <https://doi.org/10.1111/cas.14971>
- [20] Strizova, Z., Vachtenheim, J., Snajdauf, M., Lischke, R., Bartunkova, J. and Smrz, D. (2020) Tumoral and Paratumoral NK Cells and CD8+ T Cells of Esophageal Carcinoma Patients Express High Levels of Cd47. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 13936. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70771-y>
- [21] 于爽. NLRP3 炎症小体参与食管鳞癌增殖、侵袭和迁移并介导荷瘤小鼠顺铂抵抗[D]: [博士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2020.
- [22] 谭健安. CD47 基因对食道癌细胞增殖的影响[J]. 基因组学与应用生物学, 2019, 38(1): 484-488.
- [23] 吴兵, 李世升, 肖商荣, 等. CD47-siRNA 通过调控 ROS 诱导食管癌细胞 SEG-1 凋亡[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(11): 2061-2065.
- [24] 张一鸣. CD47 和 SIRP α 在食管鳞状细胞癌中的表达及临床意义[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2019.
- [25] Zhao, C., Yu, S., Wang, S., Li, S., Wang, Z. and Han, S. (2017) Characterization of Cluster of Differentiation 47 Expression and Its Potential as a Therapeutic Target in Esophageal Squamous Cell Cancer. *Oncology Letters*, **15**, 2017-2023. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7447>
- [26] 谭晓琴. 食管鳞癌放射敏感性相关 miRNA 的筛选及验证[D]: [硕士学位论文]. 泸州: 泸州医学院, 2014.
- [27] Yang, C., Cao, F. and He, Y. (2023) An Immune-Related Gene Signature for Predicting Survival and Immunotherapy Efficacy in Esophageal Adenocarcinoma. *Medical Science Monitor*, **29**, e940157. <https://doi.org/10.12659/msm.940157>
- [28] Wang, J., Huang, S., Zhang, L., Liu, Z., Liang, R., Jiang, S., et al. (2019) Combined Prognostic Value of the Cancer Stem Cell Markers CD47 and CD133 in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Medicine*, **8**, 1315-1325. <https://doi.org/10.1002/cam4.1894>
- [29] Suzuki, S., Yokobori, T., Tanaka, N., Sakai, M., Sano, A., Inose, T., et al. (2012) CD47 Expression Regulated by the miR-133a Tumor Suppressor Is a Novel Prognostic Marker in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Oncology Reports*, **28**, 465-472. <https://doi.org/10.3892/or.2012.1831>
- [30] Tao, H., Qian, P., Wang, F., Yu, H. and Guo, Y. (2017) Targeting CD47 Enhances the Efficacy of Anti-Pd-1 and CTLA-4 in an Esophageal Squamous Cell Cancer Preclinical Model. *Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics*, **25**, 1579-1587. <https://doi.org/10.3727/096504017x14900505020895>
- [31] Li, N., Hembat, K., Ma, X., et al. (2019) Purification of Anti-CD47 Specific Antibody from Camel Serum by Immunoaffinity Chromatography. *Genomics and Applied Biology*, **38**, 1012-1017.
- [32] 席欧彦, 贾二珂, 赵婷, 等. 抗 CD47 单链抗体制备及抗原结合活性分析[J]. 生物技术, 2017, 27(4): 370-377.
- [33] 席欧彦. 抗 CD47 基因工程抗体对实验小鼠肿瘤治疗的研究[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆大学生物学, 2017.
- [34] Eladl, E., Tremblay-LeMay, R., Rastgoo, N., Musani, R., Chen, W., Liu, A., et al. (2020) Role of CD47 in Hematological

-
- Malignancies. *Journal of Hematology & Oncology*, **13**, Article No. 96. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00930-1>
- [35] Jia, X., Yan, B., Tian, X., Liu, Q., Jin, J., Shi, J., *et al.* (2021) CD47/SIRP α Pathway Mediates Cancer Immune Escape and Immunotherapy. *International Journal of Biological Sciences*, **17**, 3281-3287. <https://doi.org/10.7150/ijbs.60782>