

盐霉素与CD47在神经胶质瘤治疗中的研究进展

陈 启¹, 刘嘉方¹, 喻 天², 曹相玫^{2*}

¹宁夏医科大学临床医学院, 宁夏 银川

²宁夏医科大学基础医学院, 宁夏 银川

收稿日期: 2025年5月27日; 录用日期: 2025年6月19日; 发布日期: 2025年6月30日

摘 要

神经胶质瘤是最常见的脑肿瘤, 占恶性脑肿瘤的80%, 尽管近来一直在不懈地探索神经胶质瘤的新治疗方法, 但在改善患者生存结果方面进展有限。许多障碍阻碍了神经胶质瘤的有效治疗, 包括免疫抑制性肿瘤微环境、血脑屏障和广泛的异质性。尽管存在这些挑战, 但免疫疗法正在成为一种有前途的途径, 可能为神经胶质瘤的治疗提供新的希望。巨噬细胞在肿瘤免疫治疗中发挥重要作用, CD47与巨噬细胞上的SIRP α 胞外结构域结合, 从而抑制巨噬细胞的吞噬作用。近来研究发现, 盐霉素在包括神经胶质瘤的各类肿瘤中具有抗肿瘤的效应。本文以此为目的, 对盐霉素与CD47在神经胶质瘤治疗中的研究进行综述, 旨在为盐霉素与CD47在神经胶质瘤的临床治疗过程中的应用和推广提供依据。

关键词

盐霉素, CD47, 神经胶质瘤, 肿瘤免疫, CD47-SIRP α 信号通路

Research Progress of Salinomycin and CD47 in the Treatment of Glioma

Qi Chen¹, Jiafang Liu¹, Tian Yu², Xiangmei Cao^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

²Basic Medical School, Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

Received: May 27th, 2025; accepted: Jun. 19th, 2025; published: Jun. 30th, 2025

Abstract

Glioma is the most common brain tumor, accounting for 80% of malignant brain tumors. Despite continuous exploration of new treatment methods for glioma, progress in improving patient survival outcomes has been limited. Many obstacles hinder effective treatment of glioblastoma,

*通讯作者。

文章引用: 陈启, 刘嘉方, 喻天, 曹相玫. 盐霉素与 CD47 在神经胶质瘤治疗中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 1899-1906. DOI: 10.12677/acm.2025.1561929

including immunosuppressive tumor microenvironment, blood-brain barrier, and widespread heterogeneity. Despite these challenges, immunotherapy is becoming a promising approach that may provide new hope for the treatment of glioblastoma. Macrophages play an important role in tumor immunotherapy, as CD47 binds to the extracellular domain of SIRP on macrophages, thereby inhibiting their phagocytic activity. Recent studies have found that salinomycin has anti-tumor effects in various types of tumors, including glioma. This article aims to review the research on the treatment of glioblastoma with streptomycin and CD47, providing a basis for the clinical application and promotion of streptomycin and CD47 in the treatment of glioblastoma.

Keywords

Salinomycin, CD47, Glioma, Tumor Immunity, CD47-SIRP α Signaling Pathway

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

神经胶质瘤是人体中枢系统中最常见的原发性肿瘤[1]。根据世界卫生组织的分类将胶质瘤分为四个等级,其中1级和2级胶质瘤表示低级别胶质瘤,3级和4级胶质瘤表示高级别胶质瘤。胶质母细胞瘤是最致命的神经胶质瘤形式,其中4级胶质瘤80%的病例为胶质母细胞瘤[2]。目前,神经胶质瘤的标准治疗方案包括最大程度的切除,并且在手术后30天内同时进行放疗和化疗与替莫唑胺治疗[1]。但由于神经胶质瘤的侵袭性高,呈浸润性生长,手术切除不易且易复发,患者的预后较差[3],因此需要开发更有效的治疗手段。

2. 神经胶质瘤的治疗困境

神经胶质瘤药物治疗的结果不佳的原因之一是循环和脑组织之间即血脑屏障的存在[3]。血脑屏障可以保护大脑免受血液中有毒物质的侵害,是保证大脑神经元正常功能的必要前提。然而,血脑屏障的存在阻碍了大多数大分子和小分子药物进入大脑,从而降低药物的有效性[4]。在脑肿瘤中,随着肿瘤的发展,血脑屏障的结构和功能受到不同程度的破坏,新的血脑肿瘤屏障逐渐形成。在低级别胶质瘤中,血脑肿瘤屏障在结构和功能上与正常血脑屏障相似,而在高级别胶质瘤中,可以在血脑肿瘤屏障上发现通透性增加的现象[5]。虽然有些药物可以穿过血脑屏障,如TMZ、紫杉醇、阿霉素等,但它们的疗效和穿越能力有限,并且通常需要大剂量。因此开发具有易于控制大小、形状和表面等特性的纳米药物递送系统是解决血脑肿瘤屏障问题的有效方案[6]。通过这些特性的设计,可以控制药物载体的药代动力学特性、血脑屏障穿越能力和脑肿瘤靶向能力,以达到最佳药物传递治疗效果。

3. CD47 与巨噬细胞在肿瘤中的作用

3.1. CD47 的结构

CD47 是一种膜受体糖蛋白,它在细胞表面普遍表达,它由一个高度糖基化的 N 末端 IgV 结构域和五个具有短细胞质尾部的跨膜螺旋结构域组成[7]。它可与包括整合素和分泌的糖蛋白细胞外基质蛋白血小板反应蛋白-1 在内的多种配体结合。另外 CD47 还可与信号调节蛋白 α (signal regulatory protein alpha, SIRP α)结合[8],CD47 和 SIRP α 的结合是肿瘤细胞逃避先天免疫监视的关键机制。

3.2. CD47 与肿瘤微环境

3.2.1. CD47 阻断巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬作用机制

巨噬细胞是先天免疫系统的重要组成部分，在激活人体抵御感染和肿瘤的第一道防线防御方面具有不可或缺的作用[9]。有效激活巨噬细胞介导的免疫在肿瘤免疫治疗中具有巨大潜力。在肿瘤细胞中，其表面过表达的 CD47 与巨噬细胞上的 SIRP 胞外结构域结合，进而肿瘤细胞会触发对巨噬细胞的“不要吃我”信号，从而抑制巨噬细胞的吞噬作用[10]。因此，CD47 的过表达能够使肿瘤细胞能够通过阻断吞噬机制来避免免疫监视。

3.2.2. CD47 与肿瘤免疫疗法

近年来越来越多的研究表明，CD47-SIRP α 轴在恶性肿瘤的作用类似于 PD-1/PD-L1 免疫检查点。CD47-SIRP α 阻断已成为 PD-1/PD-L1 后各种恶性肿瘤的下一代免疫检查点破坏策略，CD47-SIRP α 检查点阻断可有效增强肿瘤免疫治疗的效果[11]。

研究表明，使用抗 CD47 抗体阻断 CD47-SIRP α 轴可显著增强巨噬细胞的吞噬作用并抑制肿瘤生长[12]。人源化抗 SIRP α 单克隆抗体与 SIRP α 的结合阻断了肿瘤细胞与 CD47 的相互作用，从而促进了巨噬细胞介导的癌细胞吞噬作用[13]。Qu 等[14]的研究表明，人源化 IgG4 抗 CD47 抗体 AK117 以高亲和力与 CD47 结合并阻断 CD47-SIRP α 相互作用，AK117 在血液癌和实体瘤细胞系中分别作为单一药物或与西妥昔单抗和利妥昔单抗联合体外增强巨噬细胞介导的吞噬作用。Biedermann 等[15]的研究表明，与健康的对照淋巴结相比，在弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者中，坦昔妥单抗和抗 CD47 阻断抗体的组合应用增强了体外产生的巨噬细胞的抗体依赖性细胞活性。冯彩团等[16]的研究表明，葫芦巴碱可降低胃癌细胞中 CD47 和 SIRP α 的表达，进而抑制胃癌细胞增殖和免疫逃逸，增强免疫细胞对其杀伤力，最终促使其凋亡，阻断 CD47/SIRP α 信号途径可能是其作用机制之一。总之，靶向 CD47-SIRP α 轴并促进巨噬细胞的吞噬作用是一种具有前景的新型肿瘤靶向治疗方案。

除了促进巨噬细胞吞噬肿瘤细胞之外，CD47 检查点抑制剂也被证明可以触发有效的 T 细胞免疫反应[17]。CD47-SIRP α 阻断的疗效受损可能是由免疫抑制性肿瘤微环境引起的。肿瘤细胞分泌集落刺激因子，这些因子将肿瘤相关巨噬细胞极化为 M2 表型。M2 肿瘤相关巨噬细胞可以募集调节性 T 细胞来阻碍 CD47 阻断诱导的 T 细胞免疫激活，因此，将肿瘤相关巨噬细胞从促瘤 M2 表型重新极化为抗肿瘤 M1 可能会重新获得 CD47 阻断的抗肿瘤免疫[18]。此外，全身输注的 CD47 拮抗剂可能会导致正常组织中的非特异性积累，产生副作用。因此，CD47-SIRP α 介导的抗肿瘤免疫治疗最好集中在 TME 上，同时避免其他部位的脱靶免疫激活。

4. CD47/SIRP α 在神经胶质瘤治疗中的应用

CD47 是神经胶质瘤的潜在治疗靶点。多项研究表明在神经胶质瘤中靶向 CD47-SIRP α 轴可影响巨噬细胞的吞噬能力，并抑制肿瘤发展。CD47 在神经胶质瘤中过表达。Gholamin 等[19]的研究表明，在胶质母细胞瘤中，放疗和替莫唑胺分别显著增强了胶质母细胞瘤细胞的抗 CD47 介导的吞噬作用。此外，与接受单一治疗的小鼠相比，接受抗 CD47 联合局部放疗或替莫唑胺治疗的荷瘤小鼠存活率显著增加。Martínez-Sanz 等[20]的研究表明，在神经胶质母细胞瘤中，达妥昔单抗与 CD47-SIRP α 检查点阻断的联合治疗增强了中性粒细胞对神经母细胞瘤的抗肿瘤疗效。Hsu 等[21]的研究表明，自噬诱导剂雷帕霉素和自噬抑制剂羟氯喹分别增加了巨噬细胞的吞噬能力，降低了胶质母细胞瘤细胞和巨噬细胞上 CD47 和 SIRP α 的体外表达水平，通过 CD47/SIRP α 相互作用促进吞噬。Du 等[22]的研究表明，表皮生长因子受体激活通过增加 c-Src 与 CD47 的结合来诱导 CD47 表达，从而导致 c-Src 介导的 CD47 Y288 磷酸化。这种磷酸

化抑制泛素 E3 连接酶 TRIM21 和 CD47 之间的相互作用,从而消除 TRIM21 介导的 CD47 K99/102 多泛素化和 CD47 降解。CD47 Y288F 的敲入表达可降低 CD47 表达,增加肿瘤细胞的巨噬细胞吞噬作用,并抑制小鼠胶质母细胞瘤生长。Hu 等[23]的研究表明,胶质母细胞瘤细胞分泌的 sLRIG2 作为募集巨噬细胞和维持肿瘤相关巨噬细胞的 M2 亚型的潜在化学引诱剂发挥作用。胶质母细胞瘤细胞中高 LRIG2 水平会增加 CD47 的丰度。肿瘤相关巨噬细胞的吞噬活性通过 CD47-SIRP α 轴受到抑制,从而导致胶质母细胞瘤细胞的免疫逃逸。通过下调 LRIG2 或抑制 sLRIG2 分泌与 CD47-SIRP α 相互作用的协同阻断可抑制胶质母细胞瘤进展。Jiang 等[24]研究表明,在对放疗有抗性的胶质母细胞瘤细胞中,对 FAO 重构的糖酵解可以通过 FAO 增强的乙酰辅酶 A 通过 CD47 介导的免疫逃避促进侵袭性生长。这种 FAO 驱动的内在生长潜力与逃避外源性免疫细胞攻击同时作用,在对放疗有抗性的胶质母细胞瘤细胞中被发现,并且在小鼠肿瘤和临床治疗中被再次证实,FAO 可介导 CD47 表达并可能有助于整体肿瘤产生耐药性,使得肿瘤具有侵袭性生长和抗吞噬作用的特征,FAO-CD47 轴是胶质母细胞瘤放射免疫治疗中消除放射抗性和抗吞噬性肿瘤细胞的潜在靶点。

目前也开发出了多种靶向 CD47 的纳米药物载体,可进入血脑屏障,提高对 CD47 的靶向能力,有效抑制神经胶质瘤的发生。Zhang 等[25]开发了一种具有抗 CD47/PD-L1 双靶向能力的桥接脂质纳米颗粒 (B-LNP),可同时阻断先天(CD47)和效应(PD-L1)检查点分子,该纳米颗粒不仅阻断检查点分子,而且还充当桥梁,迫使免疫抑制性肿瘤相关髓系细胞(通过 PD-L1)和肿瘤(通过 CD47)之间相互作用,从而促进吞噬能力和抗原呈递。同时还将 STING 激动剂 diABZ 递送到胶质母细胞瘤中的免疫抑制性肿瘤相关髓系细胞,从而促进其中的 STING 信号传导,增加随后的 T 细胞募集。Zhou 等[26]开发出一种可渗透血脑屏障的纳米胶囊 NAcP@CD47,能够有效地将治疗性货物递送到靶向胶质母细胞瘤进行免疫治疗。体外和体内研究表明,NAcP@CD47 可以增加 M1 表型免疫抑制性肿瘤相关巨噬细胞的极化,有助于减少肿瘤免疫抑制,并通过吞噬巨噬细胞和小胶质细胞来抑制肿瘤生长。NAcP@CD47 通过转换小胶质细胞和巨噬细胞的表型来协同增强吞噬作用,从而重塑免疫微环境,这种方法克服体内血脑屏障,是胶质母细胞瘤免疫治疗的有前途的策略。Ye 等[27]设计了一种温度敏感水凝胶系统,可将 α -CD47 和替莫唑胺封装为 α -CD47&TMZ@Gel,用于神经胶质瘤的术后原位腔给药。 α -CD47&TMZ@Gel 通过增强巨噬细胞的促吞噬作用、募集以及 CD8 T 细胞和 NK 细胞的活化,显著抑制切除术后神经胶质瘤的复发。综上所述,CD47/SIRP α 是神经胶质瘤的新靶点,将其阻断可促进巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬。

5. 盐霉素

盐霉素又称沙利霉素,是一种白链霉菌产生的聚醚单羧酸,通常用作农业抗生素[28]。盐霉素是亲脂性例子载体,可在细胞膜两侧自由穿梭并通过干扰细胞内外的阳离子(包括钠离子和钾离子)平衡并改变渗透压,导致细胞肿胀死亡[29]。目前的研究表明,盐霉素在肿瘤治疗中也具有作用,其抑癌作用是通过抑制肿瘤干细胞发生的。

目前,盐霉素抗肿瘤作用在乳腺癌中的研究较为广泛。在乳腺癌中,盐霉素对乳腺癌细胞的抑制作用是紫杉醇的 100 倍,盐霉素影响干细胞信号转导以抑制乳腺球群细胞形成、诱导细胞凋亡或抑制细胞增殖[30]。曹磊等[31]的研究表明,盐霉素能抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 并增强促凋亡蛋白 Bax 的表达,以此来调控乳腺癌干细胞凋亡,此外,盐霉素还能下调乳腺癌细胞中 β -catenin 和 Survivin 蛋白的表达。何朵等[32]的研究表明,盐霉素降低三阴性乳腺癌干细胞表面标志物 ALDH 的表达,进而促进 BCL-2 和 Bax 的相互作用,激活细胞凋亡蛋白,促进细胞凋亡过程。Cosialls 等[33]的研究表明,盐霉素对乳腺癌细胞的诱导死亡可以通过 mTOR 抑制来逆转,因为抑制 mTOR 会阻止盐霉素诱导的铁爆发水平,从而限制铁介导的氧化应激。除了乳腺癌细胞,盐霉素也对其他肿瘤细胞具有抑制作用。在前列腺癌中,盐霉素通

过作用于 PI3K/Akt 信号转导通路促进降低癌细胞活力并促进细胞凋亡[34]。除了直接抑制肿瘤细胞之外,盐霉素还可通过抑制 ATP 结合盒转运蛋白超家族的活性并阻断 Wnt/ β -catenin、Akt/NF- κ B 等的信号转导通路,逆转耐药性并增加化学药物的敏感性[35]。因此盐霉素是非常具有研究价值的潜在抗癌药物。

6. 盐霉素与巨噬细胞

盐霉素是一种聚醚抗生素,具有抑制肿瘤干细胞的作用。在神经胶质瘤治疗中,盐霉素的作用机制包括诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤干细胞增殖和自我更新能力等。然而,目前对于盐霉素与巨噬细胞在神经胶质瘤中的相互作用,研究还比较有限。在一些癌症研究中,盐霉素被发现可以影响肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)的功能。例如,Shen 等[36]研究表明,低剂量的盐霉素可以在体外和体内诱导乳腺癌相关巨噬细胞的 M1 极化,从而抑制乳腺癌的进展。这表明盐霉素可能通过调节巨噬细胞的极化状态来增强机体对肿瘤的免疫反应。在神经胶质瘤中,肿瘤相关巨噬细胞通常表现为促肿瘤的 M2 表型,这种表型的巨噬细胞会抑制抗肿瘤免疫反应并促进肿瘤生长。盐霉素可能通过类似机制,诱导巨噬细胞从 M2 表型向抗肿瘤的 M1 表型转换,从而增强对神经胶质瘤的免疫监视和清除。

在神经胶质瘤的免疫微环境中,巨噬细胞发挥着重要的作用。盐霉素可能通过影响巨噬细胞的吞噬功能、细胞因子分泌等机制来抑制神经胶质瘤的发展。例如,盐霉素可能增强巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬作用,或者通过调节巨噬细胞分泌的细胞因子来改变肿瘤微环境,从而抑制肿瘤细胞的生长和侵袭。

此外,盐霉素可能还会影响巨噬细胞与其他免疫细胞的相互作用。例如,在免疫检查点阻断治疗中,巨噬细胞可能与 T 细胞等协同作用,增强免疫治疗的效果。盐霉素可能通过调节这些细胞间的相互作用,进一步增强对神经胶质瘤的治疗效果。

7. 盐霉素在神经胶质瘤治疗中的应用

多项研究表明,盐霉素也具有治疗神经胶质瘤的潜力。乔建英等[37]的研究表明,盐霉素一种胶质母细胞瘤 U87 的集落形成能力,抑制细胞生长,并有浓度依赖性。盐霉素也可上调 AKT1 和 FOXO3 等凋亡相关基因并下调 CAT 和 CAMK2D 等凋亡抑制基因,说明盐霉素通过诱导胶质母细胞瘤细胞凋亡来发挥其抗肿瘤作用。Magrath 等[38]的研究表明,胶质母细胞瘤干细胞是胶质母细胞瘤中一个独特的细胞亚群,具有启动肿瘤生长和自我更新的能力,常规疗法不能充分靶向该细胞群,这可能导致肿瘤消除效率低下和癌症复发。盐霉素可靶向胶质母细胞瘤干细胞。盐霉素在转录和翻译水平上降低了胶质母细胞瘤干细胞标记物 SOX2 的表达,盐霉素能抑制胶质母细胞瘤干细胞的增殖。Asik 等[39]的研究表明,化合物 AZD3463 和盐霉素能够抑制胶质母细胞瘤的细胞活力。AZD3463 和盐霉素的 IC₅₀ 浓度分别为 529 nM 和 7.3 μ M, AZD3463 和盐霉素的组合浓度分别为 3.3 μ M 和 333 nM。二者组合处理对降低胶质母细胞瘤细胞活力显示出协同作用。AZD3463、盐霉素和二者组合均可分别诱导细胞凋亡。AZD3463 和组合处理可诱导细胞周期停滞在 G1 期。盐霉素和 AZD3463 治疗,单独及组合治疗会影响 Wnt 信号通路中 mRNA 表达水平。Lim 等[40]的研究表明,盐霉素诱导胶质母细胞瘤的毒性 DNA 损伤,并通过靶向同源重组修复来阻止后续肿瘤细胞的恢复。并且盐霉素对靶向放射抗性更强的 胶质母细胞瘤干细胞样群体作用更强,并与放疗协同作用,显著抑制体内肿瘤形成。

盐霉素也可通过纳米载体技术递送至神经胶质瘤细胞。Norouzi 等[41]合成了一种氧化铁纳米颗粒,可作为药物载体促进盐霉素递送到胶质母细胞瘤细胞。Liang 等[42]的研究表明,使用牛血清白蛋白结合盐霉素和 MnO₂ 可合成一种纳米颗粒 BMS,并在酸性和富含 H₂O₂ 的条件下分解。Mn²⁺和盐霉素都具有极化为 M1 巨噬细胞的能力,并可协同促进 M2 巨噬细胞的复极化,BMS 可抑制原位胶质母细胞瘤生长和改善免疫抑制微环境。Bozzato 等[43]的研究表明,将盐霉素与纳米药物的 Lauroyl-gemcitabine 脂质纳

米胶囊水凝胶可以抑制胶质母细胞瘤肝细胞和胶质母细胞瘤细胞的增殖。因此, 盐霉素可用于神经胶质瘤的治疗。

8. 总结与展望

神经胶质瘤由于病灶发生位点的特殊性使得其手术治疗较为困难, 因此探究新型的治疗药物及方式是非常重要的。本综述全面讨论了 CD47 和盐霉素与神经胶质瘤治疗的相关性。总的来说, CD47 的表达抑制巨噬细胞的吞噬作用, 促进神经胶质瘤的发展, 阻断 CD47-SIRP α 信号轴是新型肿瘤治疗方案。盐霉素可以延缓包括神经胶质瘤在内的多种肿瘤的发展。然而, 由于血脑屏障的存在, 靶向 CD47 的药物和盐霉素难以进入病灶。纳米药物载体是一种很有前途的药物载体, 具有天然的通过血脑屏障的能力, 具有很高的生物相容性, 可以有效保护药物不被降解。就临床治疗而言, 目前 CD47 和盐霉素在胶质瘤中的具体作用机制仍然需要进一步研究, 并且开发新型药物载体将 CD47 和盐霉素递送至神经胶质瘤中也非常具有研究价值。虽然已有研究表明盐霉素在神经胶质瘤治疗中具有一定的潜力, 但目前的研究还存在一些局限性。例如, 对于盐霉素与巨噬细胞在神经胶质瘤中的相互作用机制, 仍然缺乏深入的研究和证据支持。此外, 许多研究主要集中于体外实验和动物模型, 对于盐霉素在人体内的治疗效果和安全性还需要更多的临床试验来验证。在已有的研究中, 样本量通常较小, 研究方法也存在一定的局限性。这些因素可能影响研究结论的可信度和普适性。因此, 未来需要更深入的研究来进一步探讨盐霉素在神经胶质瘤治疗中的应用前景和作用机制。同时, 针对盐霉素与巨噬细胞相互作用的研究, 也需要更多的实验数据来支持其在临床治疗中的应用价值。

基金项目

大学生创新创业训练计划项目(202410752001); 宁夏自然科学基金(2024AAC03248)。

参考文献

- [1] 曲琳卓, 关宏铜. 神经胶质瘤的免疫治疗[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2024, 31(6): 613-620.
- [2] 全津恺, 闫思翔, 张艳多, 等. 依赖于端粒延长替代机制的胶质瘤临床前模型及应用现状[J]. 生物化学与生物物理进展, 2024, 51(2): 269-275.
- [3] 郝悦, 杨艺辉, 李婉, 等. 神经胶质母细胞瘤靶点及相关药物研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(13): 2492-2497.
- [4] 任子阳, 赵亚宁, 王一鸣, 等. 免疫检查点抑制剂在胶质瘤治疗中的作用机制与临床应用进展[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2024, 18(5): 92-96.
- [5] 朱明微, 刘鹏飞, 陈耀东, 等. 通过开放血脑肿瘤屏障治疗胶质母细胞瘤[J]. 实用肿瘤杂志, 2020, 35(4): 371-377.
- [6] 叶镇宁, 吴正红, 张华清. 纳米递送系统介导的血脑屏障跨越策略和脑靶向药物递送研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2024, 55(5): 590-602.
- [7] 陈羽翔, 李卓骋, 高亮, 等. CD47 在肾移植中的最新研究与展望[J]. 器官移植, 2024, 15(2): 282-288.
- [8] 蒋曼, 郭君妍, 杜仲, 等. 靶向 CD47/SIRP α 信号轴免疫疗法联合治疗策略在恶性肿瘤治疗中的应用及其作用机制研究进展[J]. 山东医药, 2024, 64(9): 104-107.
- [9] 张丝雨, 周琼. 靶向肿瘤相关巨噬细胞在癌症免疫治疗中的研究进展[J]. 广西医科大学学报, 2024, 41(11): 1549-1557.
- [10] 张凯棋, 常绪生, 徐袁, 等. 基于 CD47/信号调节蛋白 α 信号轴的肿瘤联合治疗策略[J]. 海军军医大学学报, 2023, 44(5): 602-608.
- [11] Zhang, C., Xu, M., He, S., et al. (2023) Checkpoint Nano-PROTACs for Activatable Cancer Photo-Immunotherapy. *Advanced Materials*, 35, e2208553.
- [12] 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>
- [13] Liu, J., Xavy, S., Mihardja, S., Chen, S., Sompalli, K., Feng, D., *et al.* (2020) Targeting Macrophage Checkpoint Inhibitor SIRP α for Anticancer Therapy. *JCI Insight*, **5**, e134728. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.134728>
 - [14] Qu, T., Zhong, T., Pang, X., Huang, Z., Jin, C., Wang, Z.M., *et al.* (2022) Ligufalimab, a Novel Anti-CD47 Antibody with No Hemagglutination Demonstrates Both Monotherapy and Combo Antitumor Activity. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **10**, e005517. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-005517>
 - [15] Biedermann, A., Patra-Kneuer, M., Mougiakakos, D., Büttner-Herold, M., Mangelberger-Eberl, D., Berges, J., *et al.* (2024) Blockade of the CD47/SIRP α Checkpoint Axis Potentiates the Macrophage-Mediated Anti-Tumor Efficacy of Tafasitamab. *Haematologica*, **109**, 3928-3940. <https://doi.org/10.3324/haematol.2023.284795>
 - [16] 冯彩团, 陈卿奇, 郭殿华, 等. 葫芦巴碱调节 CD47/SIRP α 信号通路对胃癌细胞增殖、凋亡和免疫逃逸的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(13): 2346-2353.
 - [17] Yamada-Hunter, S.A., Theruvath, J., McIntosh, B.J., *et al.* (2024) Engineered CD47 Protects T Cells for Enhanced Antitumour Immunity. *Nature*, **630**, 457-465.
 - [18] Rao, L., Zhao, S.K., Wen, C., *et al.* (2020) Activating Macrophage-Mediated Cancer Immunotherapy by Genetically Edited Nanoparticles. *Advanced Materials*, **32**, e2004853.
 - [19] Gholamin, S., Youssef, O.A., Rafat, M., Esparza, R., Kahn, S., Shahin, M., *et al.* (2019) Irradiation or Temozolomide Chemotherapy Enhances Anti-Cd47 Treatment of Glioblastoma. *Innate Immunity*, **26**, 130-137. <https://doi.org/10.1177/1753425919876690>
 - [20] Martínez-Sanz, P., Hoogendijk, A.J., Verkuijlen, P.J.J.H., *et al.* (2021) CD47-SIRP α Checkpoint Inhibition Enhances Neutrophil-Mediated Killing of Dinutuximab-Opsonized Neuroblastoma Cells. *Cancers*, **13**, Article 4261.
 - [21] Hsu, S.P.C., Chen, Y.C., Chiang, H.C., *et al.* (2020) Rapamycin and Hydroxychloroquine Combination Alters Macrophage Polarization and Sensitizes Glioblastoma to Immune Checkpoint Inhibitors. *Journal of Neuro-Oncology*, **146**, 417-426.
 - [22] Du, L., Su, Z., Wang, S., Meng, Y., Xiao, F., Xu, D., *et al.* (2023) EGFR-Induced and c-Src-Mediated CD47 Phosphorylation Inhibits TRIM21-Dependent Polyubiquitylation and Degradation of CD47 to Promote Tumor Immune Evasion. *Advanced Science*, **10**, e2206380. <https://doi.org/10.1002/advs.202206380>
 - [23] Hu, J., Dong, F., He, Y., Xia, X., Cheng, F., Chen, S., *et al.* (2022) LRIG2 Promotes Glioblastoma Progression by Modulating Innate Antitumor Immunity through Macrophage Infiltration and Polarization. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **10**, e004452. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-004452>
 - [24] Jiang, N., Xie, B., Xiao, W., Fan, M., Xu, S., Duan, Y., *et al.* (2022) Fatty Acid Oxidation Fuels Glioblastoma Radioreistance with CD47-Mediated Immune Evasion. *Nature Communications*, **13**, Article No. 1511. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29137-3>
 - [25] Zhang, P., Rashidi, A., Zhao, J., *et al.* (2023) STING agonist-Loaded, CD47/PD-L1-Targeting Nanoparticles Potentiate Antitumor Immunity and Radiotherapy for Glioblastoma. *Nature Communications*, **14**, Article No. 1610.
 - [26] Zhou, Y., Guo, Y., Chen, L., Zhang, X., Wu, W., Yang, Z., *et al.* (2022) Co-Delivery of Phagocytosis Checkpoint and STING Agonist by a Trojan Horse Nanocapsule for Orthotopic Glioma Immunotherapy. *Theranostics*, **12**, 5488-5503. <https://doi.org/10.7150/thno.73104>
 - [27] Ye, L., Lv, W., He, W., Li, S., Min, Z., Gong, L., *et al.* (2023) Reduced Malignant Glioblastoma Recurrence Post-Resection through the Anti-CD47 Antibody and Temozolomide Co-Embedded *In-Situ* Hydrogel System. *Journal of Controlled Release*, **359**, 224-233. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.05.046>
 - [28] 郭松松, 孙羽, 杨怡萱, 等. 盐霉素在白色链霉菌中的生物合成及代谢调控研究进展[J]. 微生物学通报, 2024, 51(3): 732-742.
 - [29] 尹学青, 董哲斌, 邬恒淼, 等. 盐霉素通过 Na⁺, K⁺-ATP 酶诱导脂肪干细胞和肝癌干细胞胀亡的作用机制研究[J]. 浙江医学, 2024, 46(18): 1925-1932.
 - [30] Wang, H., Zhang, H., Zhu, Y., Wu, Z., Cui, C. and Cai, F. (2021) Anticancer Mechanisms of Salinomycin in Breast Cancer and Its Clinical Applications. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 654428. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.654428>
 - [31] 曹露, 吴开祥, 张亚, 等. 盐霉素对乳腺癌干细胞增殖和凋亡的影响及其作用机制[J]. 山东医药, 2021, 61(25): 41-45.
 - [32] 何朵, 吴博, 赵菊梅. 盐霉素通过靶向调控 ALDH 影响三阴性乳腺癌细胞 MDA-MB-231 增殖和凋亡[J]. 中国癌症防治杂志, 2020, 12(2): 162-168.
 - [33] Cosialls, E., Pacreau, E., Duruel, C., Ceccacci, S., Elhage, R., Desterke, C., *et al.* (2023) mTOR Inhibition Suppresses Salinomycin-Induced Ferroptosis in Breast Cancer Stem Cells by Ironing Out Mitochondrial Dysfunctions. *Cell Death*

- & Disease, **14**, Article No. 744. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-06262-5>
- [34] Savaee, M., Bakhshi, A., Yaghoubi, F., Pourrajab, F. and Goodarzvand Chegini, K. (2022) Evaluating the Effects of Separate and Concomitant Use of MK-2206 and Salinomycin on Prostate Cancer Cell Line. *Reports of Biochemistry and Molecular Biology*, **11**, 157-165. <https://doi.org/10.52547/rbmb.11.1.157>
- [35] He, D., Wu, B., Du, J., Li, L. and Zhao, J. (2022) Synergistic Inhibition of the Growth of MDA-MB-231 Cells in Triple-Negative Breast Cancer by Salinomycin Combined with 17-AAG and Its Mechanism. *Oncology Letters*, **23**, Article No. 138. <https://doi.org/10.3892/ol.2022.13258>
- [36] Shen, H., Sun, C.C., Kang, L., Tan, X., Shi, P., Wang, L., et al. (2021) Low-Dose Salinomycin Inhibits Breast Cancer Metastasis by Repolarizing Tumor Hijacked Macrophages toward the M1 Phenotype. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **157**, Article ID: 105629. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105629>
- [37] 乔健英, 田金成, 曹相玖. 盐霉素对胶质母细胞瘤 U87 细胞抑制作用的研究[J]. 生物医学, 2021, 11(2): 55-62.
- [38] Magrath, J., Raney, W. and Kim, Y. (2020) *In Vitro* Demonstration of Salinomycin as a Novel Chemotherapeutic Agent for the Treatment of Sox2-Positive Glioblastoma Cancer Stem Cells. *Oncology Reports*, **44**, 777-785. <https://doi.org/10.3892/or.2020.7642>
- [39] Asik, A., Ay, N.P.O., Bagca, B.G., Caglar, H.O., Gunduz, C. and Avci, C.B. (2020) Combination of Salinomycin and AZD3463 Reveals Synergistic Effect on Reducing the Viability of T98G Glioblastoma Cells. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, **20**, 2267-2273. <https://doi.org/10.2174/1871520620666200721121517>
- [40] Lim, Y.C., Ensbeys, K.S., Offenhäuser, C., et al. (2020) Simultaneous Targeting of DNA Replication and Homologous Recombination in Glioblastoma with a Polyether Ionophore. *Neuro-Oncology*, **22**, 216-228.
- [41] Norouzi, M., Firouzi, J., Sodeifi, N., Ebrahimi, M. and Miller, D.W. (2021) Salinomycin-Loaded Injectable Thermosensitive Hydrogels for Glioblastoma Therapy. *International Journal of Pharmaceutics*, **598**, Article ID: 120316. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120316>
- [42] Liang, F., Zhu, L., Wang, C., Yang, Y. and He, Z. (2021) BSA-MnO₂-SAL Multifunctional Nanoparticle-Mediated M₁ Macrophages Polarization for Glioblastoma Therapy. *RSC Advances*, **11**, 35331-35341. <https://doi.org/10.1039/d1ra06705b>
- [43] Bozzato, E., Tsakiris, N., Paquot, A., Muccioli, G.G., Bastiancich, C. and Pr  at, V. (2022) Dual-Drug Loaded Nanomedicine Hydrogel as a Therapeutic Platform to Target Both Residual Glioblastoma and Glioma Stem Cells. *International Journal of Pharmaceutics*, **628**, Article ID: 122341. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122341>