

## CD47 在肾移植中的最新研究与展望

陈羽翔 李卓骋 高亮 朱许源 张宇 李涛 蒋鸿涛

**【摘要】** CD47 是一种广泛表达于细胞表面的跨膜蛋白，被认为是细胞发生免疫逃逸的关键分子。随着相关研究日益增多，CD47 及其配体参与的免疫调节作用逐渐被人们所知晓。近年来，多项研究探讨了 CD47 在同种异体肾移植缺血-再灌注损伤、排斥反应以及异种肾移植中的作用，但具体作用还有待明确，关键机制仍不清楚。因此，本文从 CD47 的结构和功能、CD47 的常见配体、CD47 与肾移植的关系以及 CD47 在肾移植中的应用进行综述，总结 CD47 在肾移植中的最新研究进展，分析现有研究的不足和未来研究的方向，以期为后续 CD47 在同种和异种肾移植中的应用提供参考。

**【关键词】** CD47; 肾移植; 异种移植; 排斥反应; 缺血-再灌注损伤; 免疫细胞; 信号调节蛋白; 血小板反应蛋白

**【中图分类号】** R617, R392 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 02-0018-07

**Latest research and prospect of CD47 in kidney transplantation** Chen Yuxiang, Li Zhuocheng, Gao Liang, Zhu Xuyuan, Zhang Yu, Li Tao, Jiang Hongtao. Department of Transplantation, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570100, China

Corresponding author: Jiang Hongtao, Email: jht20032003@163.com

**【Abstract】** CD47 is a transmembrane protein widely expressed on cell surface, which is considered as a key molecule for immune escape. With an increasing number of related studies, the role of CD47 and its ligands in immunomodulatory effects has been gradually understood. Recent studies have investigated the role of CD47 in ischemia-reperfusion injury of allogeneic kidney transplantation, rejection and xenotransplantation. Nevertheless, the specific role and the key mechanism remain elusive. In this article, the structure and function of CD47, common CD47 ligands, the relationship between CD47 and kidney transplantation, and the application of CD47 in kidney transplantation were reviewed, the latest research progress of CD47 in kidney transplantation was summarized, and the limitations of current research and subsequent research direction were analyzed, aiming to provide reference for subsequent application of CD47 in allogeneic and kidney xenotransplantation.

**【Key words】** CD47; Kidney transplantation; Xenotransplantation; Rejection; Ischemia-reperfusion injury; Immune cell; Signal regulatory protein; Thrombospondin

肾移植是终末期肾病最有效的治疗手段，然而由于缺血-再灌注损伤、术后排斥反应以及围手术期免疫微环境等因素，肾移植的成功之路仍显艰难。CD47 是一类普遍存在于细胞上的跨膜蛋白，与信号

调节蛋白（signal regulatory protein, SIRP）和血小板反应蛋白 1（thrombospondin 1, TSP1）等配体结合调节免疫功能，越来越多的研究表明 CD47 在肾移植中发挥重要作用。本文回顾 CD47 在肾移植中的最新

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024005

基金项目：海南省自然科学基金（820RC766、821QN413）；海南省临床医学中心建设项目；海南省研究生创新科研课题（Qhys2022-227）；海南医学院研究生创新科研课题（HY2022A07）

作者单位：570100 海口，海南医学院第二附属医院移植科

作者简介：陈羽翔（ORCID 0000-0002-7273-4658），硕士研究生，研究方向为肾移植，Email: chen4xi0402@126.com

通信作者：蒋鸿涛（ORCID 0000-0001-9716-3233），主任医师，医学硕士，硕士研究生导师，研究方向为肾移植，Email: jht20032003@163.com

研究进展,分析现有研究的不足和未来研究的方向,以期为后续研究提供思路。

## 1 CD47 的结构和功能

CD47 是一种分子量约 50 的 5 次跨膜蛋白,属于免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) 超家族的成员之一,由细胞膜外的氨基末端 V 型 Ig 样结构域 (immunoglobulins V, IgV)、1 个 5 次跨越细胞膜的片段和一个位于细胞膜内并具有剪接选择性的羧基末端结构域 (carboxyl-terminal domain, CTD) 组成<sup>[1]</sup>。因 IgV 可以和  $\beta_3$  整合素结合并调控其功能,1990 年 Brown 等将 CD47 命名为整合素相关蛋白。CD47 有两种不同的亚型,一种在 N 末端高度糖基化,另一种是第 64 和 79 位的丝氨酸被糖胺聚糖修饰<sup>[2]</sup>。根据 CTD 的不同又可将 CD47 分为 4 种信使 RNA 表型。CD47 在几乎所有细胞中均有表达,包括高度分化的血细胞和肿瘤细胞。不同组织的细胞表面表达的 CD47 分子有一定差异,例如 2 型在血细胞表面较多,而 4 型在神经细胞表面较多<sup>[2]</sup>。虽然 CD47 具有不同的亚型和表型,但是由于它们 IgV 相同,几乎所有 CD47 都能通过与整合素、SIRP 以及 TSP1 相互作用,传递细胞内外信号,参与自身识别、免疫细胞调控等生理活动<sup>[1]</sup>。

## 2 CD47 的常见配体

因为 CD47 复杂的构成,其生理功能显得尤为特殊。CD47 通常通过与整合素分子结合形成复合体,在免疫系统中产生一定功能。除整合素外,CD47 还与 SIRP 以及 TSP1 发生相互作用<sup>[3-4]</sup>。

### 2.1 CD47 与整合素

CD47 最早被发现可以与整合素结合,因此被称为整合素相关蛋白。已知 CD47 可以和  $\alpha_v\beta_3$  整合素、 $\alpha_2\beta_1$  整合素和  $\alpha_4\beta_1$  整合素结合,增强整合素在吞噬、血小板激活、细胞运动和白细胞黏附以及其他细胞功能中的活性,其机制与精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 (Arg-Gly-Asp, RGD) 三肽活性位点有关<sup>[5]</sup>。CD47 和整合素结合形成复合物后还可以激活几种异源三聚体 G 蛋白,诱导环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 活化 CD47<sup>[6]</sup>。

### 2.2 CD47 与 SIRP

SIRP 是在所有髓系细胞和神经元细胞表面均有表达的抑制性跨膜糖蛋白,一般包括细胞外 3 个

Ig 样结构域和细胞内 4 个酪氨酸磷酸化位点,以及 2 个免疫受体酪氨酸抑制基序 (immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM)<sup>[7]</sup>。SIRP 根据细胞内结构不同分为  $\alpha$ 、 $\beta_1$  和  $\gamma$  等亚型,相比于 SIRP $\alpha$ , SIRP $\beta_1$  缺乏胞内 ITIM,取而代之的是通过氨基酸残基与 DNAX 活化蛋白结合形成的二聚体<sup>[8]</sup>, SIRP $\gamma$  胞内结构较短,缺乏氨基酸残基<sup>[9]</sup>。

SIRP $\alpha$  是 CD47 最重要的配体之一。巨噬细胞表面 SIRP $\alpha$  的 ITIM 发生磷酸化时,会抑制肌球蛋白来阻止巨噬细胞的吞噬作用,因此 CD47 可以通过与巨噬细胞表面的 SIRP 结合传递抵抗吞噬信号。红细胞更新机制被证明与 CD47 的表达有关:当红细胞衰老时,细胞膜表面的 CD47 大量丢失,分布也更为稀疏,这导致衰老的红细胞被巨噬细胞吞噬,实现红细胞的更新;而红细胞表面的 CD47 表达异常时,可能引起红细胞过早被吞噬,导致溶血性贫血等疾病<sup>[10]</sup>。正常细胞上的 CD47 可以抑制巨噬细胞的吞噬;类似的,肿瘤细胞通过高表达 CD47 发生“免疫逃逸”,这种逃逸赋予肿瘤细胞利于生存的优势<sup>[11-12]</sup>,研究者们将 CD47 介导的信号称为“别吃我 (don't eat me)”信号。CD47 介导的免疫逃逸在病原体感染中也具有重要作用,抑制 CD47 功能并阻断“别吃我”信号,被认为是抗感染治疗的潜在方案<sup>[13]</sup>。

### 2.3 CD47 与 TSP1

TSP1 是血小板反应蛋白家族中的一种多功能细胞外基质糖蛋白,具有与其他母细胞蛋白相似的功能重塑性,由巨噬细胞、树突状细胞 (dendritic cell, DC) 等多种有核细胞产生。经典的 TSP1 由 N 末端的结构域、3 个正常蛋白 I 型序列、3 个表皮生长因子类的 II 型序列、1 个钙结合的 III 型序列、原胶原同源区以及促进细胞附着的 C 末端结构域构成,目前公认这种三聚体的形式是 TSP1 产生效应所必需的<sup>[14]</sup>。值得一提的是,经典 TSP1 三聚体中 C 末端对 CD47 有高度亲和力,具体而言,CD47 位于细胞外的 N 末端 IgV 与 TSP1 的 C 末端结构域 VMM 基序相结合,启动下游信号通路<sup>[15]</sup>,促进血小板的早期激活及其对胶原细胞的黏附,以此参与心血管疾病、肿瘤、炎症的病理生理过程<sup>[16-17]</sup>。

## 3 CD47 与肾移植的关系

肾移植是终末期肾病最有效的治疗手段,但移植物流长期存活情况仍然不理想,其中 CD47 发挥了重要

作用。CD47 分子广泛存在于各种细胞，其配体与多种免疫细胞关系密切，CD47 也参与了肾移植后的免疫应答。

### 3.1 同种异体肾移植

3.1.1 CD47 与缺血-再灌注损伤 缺血-再灌注损伤 (ischemia-reperfusion injury, IRI) 是指在缺血基础上恢复血流后组织损伤反而加重的现象。与肾移植相关的缺血-再灌注分为热缺血、冷缺血和再灌注 3 个阶段，即使他们有相互重叠的部分。在这一过程中，首先由于血流缺乏，组织细胞氧供受到影响，不得不激活无氧呼吸途径以保证具有足够的能量用于合成三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP)，这一过程中很多生理活动失调，线粒体无法维持原有形态，最终导致细胞死亡。在后续血流再灌注时，会因为内皮细胞损伤等原因形成血栓，导致局部组织缺血进一步加重，同时产生  $O_2^-$  和其他活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS)，大量消耗了一氧化氮 (nitric oxide, NO)，而后者是维持血管扩张、减轻炎症所必须的<sup>[18]</sup>。

目前认为 CD47-TSP1 介导了肾移植 IRI。CD47-TSP1 可以通过影响内皮型 NO 合酶 (endothelial NO synthase, eNOS) 和 NO 的产生，或抑制血管内皮生长因子激活影响 NO 信号通路<sup>[18]</sup>。也有研究发现 CD47-TSP1 信号通路会加速肾损伤后的纤维化进程<sup>[19]</sup>。大鼠肾 IRI 模型的动物实验发现，使用 CD47 单克隆抗体进行灌注治疗，可以提高大鼠存活率，血清中肾损伤标记物和与凋亡相关的生物标志物的表达也显著降低<sup>[20]</sup>。类似的，在肝移植 IRI 巴马猪模型中，拮抗 CD47 被发现可以阻断 CD47-TSP1，保护肝功能，避免一系列炎症反应<sup>[21]</sup>。细胞自噬是 IRI 中肾功能的保护因素<sup>[22]</sup>，而活化的 CD47 抑制了自噬相关基因的表达，加重组织损伤<sup>[23]</sup>。

总之，CD47-TSP1 可抑制 NO 信号通路，使移植血管收缩、血流减少，最终导致坏死、凋亡、血栓形成和后续的炎症级联反应<sup>[17,19]</sup>，使用 CD47 单克隆抗体可以一定程度逆转这些损伤<sup>[24]</sup>。即使 CD47 可以抑制免疫应答，但在移植 IRI 过程中，CD47 与 TSP1 结合而不是 SIRP $\alpha$ ，说明在这过程中，CD47 主要的作用并非调节免疫，而是参与氧化还原信号的改变。

3.1.2 CD47 与排斥反应 CD47 在肾移植术后排斥反应中扮演重要角色。有研究发现，肾移植术后 CD47 表达水平下降，而发生抗体介导的排斥反应的

患者中，CD47 表达水平上升<sup>[25]</sup>。这说明 CD47 可能与移植后排斥反应的发生发展相关，并且似乎在不同类型的排斥反应中，CD47 表达水平存在差异。心脏移植小鼠模型的实验表明，CD47 敲除小鼠供心面对体液免疫时，损伤更轻、存活时间更长<sup>[26]</sup>。这与我们熟知的 CD47 抑制免疫的作用相反，推测可能是同种异体移植中 CD47 结合了 TSP1。髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cell, MDSC) 通过表达 SIRP $\alpha$  并与 CD47 结合，可以维持肾移植术后免疫稳态，使用 CD47 单克隆抗体阻断 CD47-SIRP $\alpha$  后，MDSC 被诱导分化为过表达 CD86 和促进 M1 型巨噬细胞招募的骨髓细胞，导致排斥反应和移植肾功能障碍<sup>[27]</sup>。总的来看，CD47 在同种异体肾移植术后排斥反应中的研究仍有空白之处，且具体作用及其机制尚未完全明确，但不可否认，CD47 有望成为一种潜在的治疗靶点，通过调节其表达或功能来改善移植肾的存活率，为未来的治疗策略提供新的思路。

3.1.3 CD47 与免疫细胞 CD47 桥接固有免疫和适应性免疫，在肾移植术后免疫耐受中发挥着关键作用，这种作用可能是通过调节不同免疫细胞来实现的<sup>[28]</sup>。

(1) 巨噬细胞：研究者在探究巨噬细胞对肿瘤的杀伤作用时发现，使用 CD47 单克隆抗体后，巨噬细胞的迁移和趋化受到了明显的抑制<sup>[29]</sup>。说明 CD47 除了与巨噬细胞表面 SIRP $\alpha$  结合表达“别吃我”信号之外，还调控巨噬细胞的活化。(2) DC 和抗原提呈细胞：CD47 可以调节 DC 活化和抗原提呈细胞提呈抗原的功能。Yuan 等<sup>[30]</sup> 构建了一种 CD47<sup>+</sup> 的细胞外囊泡，这种囊泡可以避免被巨噬细胞吞噬，并且通过与 DC 表面的 SIRP $\alpha$  结合，抑制了 DC 激活，同时也减少了后续炎症的级联反应。研究发现，接受这种 CD47<sup>+</sup> 囊泡治疗的小鼠肝脏 IRI 程度减轻。而 Nath 等<sup>[31]</sup> 的研究则证明了 CD47 和 TSP1 结合会抑制抗原提呈细胞的提呈抗原功能。(3) 自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞：在肿瘤微环境中，CD47-SIRP $\alpha$  的阻断会增强 NK 细胞的抗肿瘤反应和杀伤力，而 CD47 过表达可能会阻止 NK 细胞介导的异基因和异种组织的杀伤，减少 NK 细胞的细胞毒性<sup>[32]</sup>。具体而言，阻断细胞表面 CD47 可以激活 CD103<sup>+</sup> DC，导致 NK 细胞募集并激活；其次阻断 CD47 还可以增强 CD103<sup>+</sup> DC 对肿瘤细胞 DNA 的吞噬，同样促进 NK 细胞浸润和活化<sup>[33]</sup>。通过在人或小鼠多能干细胞表面过表达 CD47，在进行人-恒河猴或小鼠-恒

河猴异种干细胞移植后,恒河猴免疫系统的先天性免疫和适应性免疫的激活都受到了显著抑制<sup>[34]</sup>。而 Nath 等<sup>[31]</sup>研究也发现,细胞内 CD47 表达可以调节外周血中 NK 细胞的稳态和对外源性免疫刺激的应答。由此推测,肾移植术后 CD47 过表达或许可以抑制 NK 细胞免疫学效应<sup>[32]</sup>。(4) T 细胞: CD47 可以调控 T 细胞增殖、分化以及信号传导。Kim 等<sup>[35]</sup>发现 CD47<sup>-/-</sup>小鼠相比野生型个体,其脾脏中的辅助 T 细胞和细胞毒性 T 细胞数量显著减少,而在胸腺中则更难以发现,提示 CD47 在 T 细胞增殖中起着关键作用。使用 KWAR23 阻断 SIRP $\gamma$ -CD47 后,人 T 细胞分化被显著抑制<sup>[36]</sup>。CD47 还具有激活调节性 T 细胞的功能<sup>[37]</sup>。Nath 等<sup>[31]</sup>研究也证明了 CD47 和 TSP1 结合会抑制 T 细胞受体信号传导。由此可见 CD47 对 T 细胞的增殖、分化、功能通路具有调控作用,进一步可以推测这种调控作用在一定程度上会延续到移植后的免疫微环境中。(5) B 细胞: CD47 的配体之一是 SIRP $\alpha$ ,在巨噬细胞和神经细胞上表达<sup>[38]</sup>。根据 Upton 等<sup>[39]</sup>的研究,CD47 与 SIRP $\alpha$  相互作用除了表达“别吃我”信号以外,还可以通过内皮细胞募集 B 细胞,这也被认为是利妥昔单抗和曲妥珠单抗抗肿瘤的作用机制之一<sup>[40]</sup>。

### 3.2 异种肾移植

考虑到 CD47 对单核-巨噬细胞和 T 细胞活性有抑制作用,早在 2018 年,就有研究者认为用于异种肾或心脏移植最合适的供体猪应该表达人源化 CD47 (human CD47, hCD47),这也证实了 CD47 在异种移植中具有重要作用<sup>[41]</sup>。现有观点认为通过 SIRP $\alpha$ -CD47 通路可以抑制巨噬细胞对异种细胞的吞噬作用,但 CD47-SIRP $\alpha$  被认为具有种族特异性,不同物种之间的两种蛋白缺乏亲和性,会引起排斥反应,最终导致异种移植失败<sup>[41]</sup>。当供体猪的肾脏血管内皮细胞和足细胞表达 hCD47/hCD55 时,CD47 种间不相容介导的内源吞噬效应显著降低<sup>[42]</sup>。因此 hCD47 在供体猪细胞上的表达被认为是一种有效的应对措施,至少可以延长异种移植受体的存活时间<sup>[43]</sup>。除此之外,CD47-SIRP $\alpha$  信号通路还降低了抗体和补体调理细胞对吞噬作用的敏感性,说明 CD47-SIRP $\alpha$  对于异种移植具有保护作用。随着异种移植中 CD47-SIRP $\alpha$  通路的研究,对于这一通路的不同物种之间的亲和性问题引起了一些担忧。最近一项动物实验显示,CD47-SIRP $\alpha$  不相容不会影响受体血小板

和红细胞数量和功能,研究者也因此认为 CD47-SIRP $\alpha$  通路可能不会引起异种移植相关并发症<sup>[44]</sup>,这也为进一步探索 CD47 在异种肾移植中的应用提供了新的观点。

## 4 CD47 在肾移植中的应用

### 4.1 同种异体肾移植

目前 CD47 在同种肾移植中可以通过 TSP1 配体介导 IRI、排斥反应等,因此在适当时机阻断 CD47-TSP1 轴或许有助于减轻移植肾损伤<sup>[45]</sup>。另外根据笔者所在课题组前期研究,急性排斥反应是成人肾移植术后糖尿病的独立危险因素<sup>[46]</sup>,动物模型也证实部分情况下,升高的 TSP1 通过 CD47 导致线粒体功能障碍,影响代谢功能和内分泌功能,导致肥胖、脂肪肝和糖尿病<sup>[47]</sup>,因此阻断 CD47-TSP1 轴可能同时有助于预防肾移植术后糖尿病的发生。除此以外,CD47-TSP1 轴与内皮细胞衰老和生成有关<sup>[48]</sup>,因此调控 CD47-TSP1 可能还有助于维持移植肾血管内皮细胞功能。CD47-SIRP $\alpha$  通常介导免疫逃逸和免疫耐受,而 Shi 等<sup>[49]</sup>研究发现 CD47-SIRP $\alpha$  还与肝脏纤维化有关,阻断 CD47-SIRP $\alpha$  轴可以促进坏死细胞肝细胞清除并减少纤维化,因此移植肾发生慢性排斥反应时,阻断 CD47-SIRP $\alpha$  轴在减少 T 细胞、NK 细胞活化的同时可能有助于减轻或延缓移植肾纤维化的进程。

### 4.2 异种肾移植

上文提到巨噬细胞通过 SIRP $\alpha$  和 CD47 结合识别异体细胞,这种识别作用具有显著的种族效应,在异种肾移植中,CD47-SIRP $\alpha$  不相容会介导强烈的杀伤效应。当前应对手段主要是基因修饰:(1) 让供体表达受体的 CD47 分子,例如为供体猪转 hCD47, hCD47 可以与人 SIRP $\alpha$  结合,抑制人巨噬细胞对猪内皮细胞的杀伤作用,美国阿拉巴马大学使用的供体猪中也包含了 hCD47 的转入,以避免巨噬细胞的吞噬作用<sup>[50]</sup>。(2) 为供体 CD47 分子构建新嵌合体也不失为一种有潜力的方式。Shrestha 等<sup>[51]</sup>将 CD47 对应基因片段与链霉素亲和素基因片段结合,构建嵌合的 SA-CD47,包含了 CD47 细胞外的 IgV。这种嵌合结构可以有效表达在小鼠胰岛细胞表面,这样的胰岛细胞作为供体进行异种移植后不会被大鼠巨噬细胞识别并吞噬,进一步检测发现这种嵌合结构也不会影响胰岛细胞的活性和功能。

## 5 小 结

当前, CD47 被认为在肾移植中具有重要作用。在同种肾移植中, CD47 的作用似乎是矛盾的, 一方面 CD47 与 TSP1 结合加重 IRI 和排斥反应; 另一方面 CD47 又可调节各种免疫细胞的功能维持免疫微环境稳态。这种矛盾可能是因为同种异体肾移植的供体和受体具有同类型的 CD47, 这抑制了巨噬细胞导致的排斥反应。但同时这种矛盾也提示了未来需要对 CD47 及其配体功能更深入的研究。异种肾移植中, hCD47 可以与 SIRP $\alpha$  结合表达“别吃我”信号来抵抗巨噬细胞吞噬作用, 有助于减轻排斥反应, 表明供体猪表达 hCD47 提高异种肾移植成功率的策略有一定可行性。目前肾移植领域有关 CD47 作用机制的研究日益增多, 然而 CD47 及其配体的作用及调节机制仍未完全阐明, 因此未来还需要更多的研究来证实。其次使用 CD47 调节免疫耐受、减少免疫抑制药物依赖的治疗策略, 阻断 CD47 及其配体轴调控免疫状态的策略, 以及 CD47 联合常规免疫抑制方案的策略, 都有待临床中进一步研究和验证。但不论如何, 我们有理由相信, 随着新技术发展和临床研究不断推进, CD47 会成为肾移植领域的重要关注点之一, 能为移植受者提供更好的管理方案。

### 参考文献:

- [1] LECLAIR P, LIM CJ. CD47 (cluster of differentiation 47): an anti-phagocytic receptor with a multitude of signaling functions[J]. *Anim Cells Syst (Seoul)*, 2020, 24(5): 243-252. DOI: 10.1080/19768354.2020.1818618.
- [2] MORDUE KE, HAWLEY BR, SATCHWELL TJ, et al. CD47 surface stability is sensitive to actin disruption prior to inclusion within the band 3 macrocomplex[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2246. DOI: 10.1038/s41598-017-02356-1.
- [3] ERDEM N, CHEN KT, QI M, et al. Thrombospondin-1, CD47, and SIRP $\alpha$  display cell-specific molecular signatures in human islets and pancreata[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2023, 324(4): E347-E357. DOI: 10.1152/ajpendo.00221.2022.
- [4] MONTERO E, ISENBERG JS. The TSP1-CD47-SIRP $\alpha$  interactome: an immune triangle for the checkpoint era[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(9): 2879-2888. DOI: 10.1007/s00262-023-03465-9.
- [5] WANG Q, ONUMA K, LIU C, et al. Dysregulated integrin  $\alpha$ V $\beta$ <sub>3</sub> and CD47 signaling promotes joint inflammation, cartilage breakdown, and progression of osteoarthritis[J]. *JCI Insight*, 2019, 4(18): e128616. DOI: 10.1172/jci.insight.128616.
- [6] FRAZIER WA, GAO AG, DIMITRY J, et al. The thrombospondin receptor integrin-associated protein (CD47) functionally couples to heterotrimeric Gi[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(13): 8554-8560. DOI: 10.1074/jbc.274.13.8554.
- [7] HAYAT SMG, BIANCONI V, PIRRO M, et al. CD47: role in the immune system and application to cancer therapy[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2020, 43(1): 19-30. DOI: 10.1007/s13402-019-00469-5.
- [8] YU J, LI S, CHEN D, et al. Crystal structure of human CD47 in complex with engineered SIRP $\alpha$ . D1(N80A)[J]. *Molecules*, 2022, 27(17): 5574. DOI: 10.3390/molecules27175574.
- [9] XU C, JIN G, WU H, et al. SIRP $\gamma$ -expressing cancer stem-like cells promote immune escape of lung cancer via Hippo signaling[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(5): e141797. DOI: 10.1172/JCI141797.
- [10] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 中国成人自身免疫性溶血性贫血诊疗指南(2023年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2023, 44(1): 12-18. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.01.003. Red Blood Cell Disease (Anemia) Group of Branch of Hematology of Chinese Medical Association. Chinese guideline for the diagnosis and treatment of adult autoimmune hemolytic anemia (2023)[J]. *Chin J Hematol*, 2023, 44(1): 12-18. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.01.003.
- [11] 揭晓亮, 孔阳阳, 周光飏. CD47 在肿瘤免疫逃逸中的作用及靶向治疗策略研究进展[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2023, 54(3): 455-461. DOI: 10.12182/20230560101. JIE XL, KONG YY, ZHOU GB. Latest findings on the role of CD47 in tumor immune evasion and related targeted therapies[J]. *J Sichuan Univ (Med Sci)*, 2023, 54(3): 455-461. DOI: 10.12182/20230560101.
- [12] PAN L, WANG B, CHEN M, et al. Lack of SIRP-alpha reduces lung cancer growth in mice by promoting anti-tumour ability of macrophages and neutrophils[J]. *Cell Prolif*, 2023, 56(2): e13361. DOI: 10.1111/cpr.13361.
- [13] 陈婧, 黄泽宇, 周学东, 等. CD47 分子相关信号通路及 CD47 在病原感染中的研究进展[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2022, 53(3): 523-527. DOI: 10.12182/20220560501. CHEN J, HUANG ZY, ZHOU XD, et al. Research progress of CD47-related signaling pathway and the role

- of CD47 in pathogenic infection[J]. *J Sichuan Univ (Med Sci)*, 2022, 53(3): 523-527. DOI: 10.12182/20220560501.
- [14] ROBERTS DD. Thrombospondins: from structure to therapeutics[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65(5): 669-671. DOI: 10.1007/s00018-007-7483-2.
- [15] OLDENBORG PA. CD47: a cell surface glycoprotein which regulates multiple functions of hematopoietic cells in health and disease[J]. *ISRN Hematol*, 2013: 614619. DOI: 10.1155/2013/614619.
- [16] CHUNG EYM, TRINH K, LI J, et al. Biomarkers in cardiorenal syndrome and potential insights into novel therapeutics[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 868658. DOI: 10.3389/fcvm.2022.868658.
- [17] SINGLA B, AITHBATHULA RV, PERVAIZ N, et al. CD47 activation by thrombospondin-1 in lymphatic endothelial cells suppresses lymphangiogenesis and promotes atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, 43(7): 1234-1250. DOI: 10.1161/ATVBAHA.122.318904.
- [18] ISENBERG JS, ROBERTS DD. The role of CD47 in pathogenesis and treatment of renal ischemia reperfusion injury[J]. *Pediatr Nephrol*, 2019, 34(12): 2479-2494. DOI: 10.1007/s00467-018-4123-z.
- [19] JULOVI SM, SANGANERIA B, MINHAS N, et al. Blocking thrombospondin-1 signaling via CD47 mitigates renal interstitial fibrosis[J]. *Lab Invest*, 2020, 100(9): 1184-1196. DOI: 10.1038/s41374-020-0434-3.
- [20] WANG X, XU M, JIA J, et al. CD47 blockade reduces ischemia/reperfusion injury in donation after cardiac death rat kidney transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2018, 18(4): 843-854. DOI: 10.1111/ajt.14523.
- [21] WANG Z, GUO H, XU R, et al. The effects of cell surface CD47 downregulation on ischaemia-reperfusion injury during pig liver transplantation[J]. *Int J Exp Pathol*, 2021, 102(3): 140-147. DOI: 10.1111/iep.12391.
- [22] SHI L, SONG Z, LI C, et al. HDAC6 inhibition alleviates ischemia- and cisplatin-induced acute kidney injury by promoting autophagy[J]. *Cells*, 2022, 11(24): 3951. DOI: 10.3390/cells11243951.
- [23] EL-RASHID M, GHIMIRE K, SANGANERIA B, et al. CD47 limits autophagy to promote acute kidney injury[J]. *FASEB J*, 2019, 33(11): 12735-12749. DOI: 10.1096/fj.201900120RR.
- [24] GARCIA-AROZ S, XU M, AHMED O, et al. Improving liver graft function using CD47 blockade in the setting of normothermic machine perfusion[J]. *Transplantation*, 2022, 106(1): 37-47. DOI: 10.1097/TP.0000000000003688.
- [25] ŠVACHOVÁ V, KRUPIČKOVÁ L, NOVOTNÝ M, et al. Changes in phenotypic patterns of blood monocytes after kidney transplantation and during acute rejection[J]. *Physiol Res*, 2021, 70(5): 709-721. DOI: 10.33549/physiolres.934700.
- [26] CHEN M, WANG Y, WANG H, et al. Elimination of donor CD47 protects against vascularized allograft rejection in mice[J]. *Xenotransplantation*, 2019, 26(2): e12459. DOI: 10.1111/xen.12459.
- [27] PENGAM S, DURAND J, USAL C, et al. SIRP $\alpha$ /CD47 axis controls the maintenance of transplant tolerance sustained by myeloid-derived suppressor cells[J]. *Am J Transplant*, 2019, 19(12): 3263-3275. DOI: 10.1111/ajt.15497.
- [28] VAN DUIJN A, VAN DER BURG SH, SCHEEREN FA. CD47/SIRP $\alpha$  axis: bridging innate and adaptive immunity[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(7): e004589. DOI: 10.1136/jitc-2022-004589.
- [29] QU T, ZHONG T, PANG X, et al. Ligufalimab, a novel anti-CD47 antibody with no hemagglutination demonstrates both monotherapy and combo antitumor activity[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(11): e005517. DOI: 10.1136/jitc-2022-005517.
- [30] YUAN Z, YE L, FENG X, et al. YAP-dependent induction of CD47-enriched extracellular vesicles inhibits dendritic cell activation and ameliorates hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021: 6617345. DOI: 10.1155/2021/6617345.
- [31] NATH PR, GANGAPLARA A, PAL-NATH D, et al. CD47 expression in natural killer cells regulates homeostasis and modulates immune response to lymphocytic choriomeningitis virus[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2985. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02985.
- [32] DEUSE T, HU X, AGBOR-ENOH S, et al. The SIRP $\alpha$ -CD47 immune checkpoint in NK cells[J]. *J Exp Med*, 2021, 218(3): e20200839. DOI: 10.1084/jem.20200839.
- [33] WANG S, WU Q, CHEN T, et al. Blocking CD47 promotes antitumour immunity through CD103<sup>+</sup> dendritic cell-NK cell axis in murine hepatocellular carcinoma model[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(2): 467-478. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.03.011.
- [34] HU X, WHITE K, OLROYD AG, et al. Hypoimmune induced pluripotent stem cells survive long term in fully immunocompetent, allogeneic rhesus macaques[J]. *Nat Biotechnol*, 2023, DOI: 10.1038/s41587-023-01784-x [Epub ahead of print].
- [35] KIM JI, PARK JS, KWAK J, et al. CRISPR/Cas9-

- mediated knockout of CD47 causes hemolytic anemia with splenomegaly in C57BL/6 mice[J]. *Lab Anim Res*, 2018, 34(4): 302-310. DOI: 10.5625/lar.2018.34.4.302.
- [36] DEHMANI S, NERRIÈRE-DAGUIN V, NÉEL M, et al. SIRP $\gamma$ -CD47 interaction positively regulates the activation of human T cells in situation of chronic stimulation[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 732530. DOI: 10.3389/fimmu.2021.732530.
- [37] HU Y, ZHOU H, GAO B, et al. Role of regulatory T cells in CD47/donor-specific transfusion-induced immune tolerance in skin-heart transplantation mice[J]. *Transpl Infect Dis*, 2019, 21(1): e13012. DOI: 10.1111/tid.13012.
- [38] GHEIBIHAYAT SM, CABEZAS R, NIKIFOROV NG, et al. CD47 in the brain and neurodegeneration: an update on the role in neuroinflammatory pathways[J]. *Molecules*, 2021, 26(13): 3943. DOI: 10.3390/molecules26133943.
- [39] UPTON R, BANUELOS A, FENG D, et al. Combining CD47 blockade with trastuzumab eliminates HER2-positive breast cancer cells and overcomes trastuzumab tolerance[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(29): e2026849118. DOI: 10.1073/pnas.2026849118.
- [40] EVERS M, RÖSNER T, DÜNKEL A, et al. The selection of variable regions affects effector mechanisms of IgA antibodies against CD20[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(19): 3807-3820. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004598.
- [41] MAEDA A, KOGATA S, TOYAMA C, et al. The innate cellular immune response in xenotransplantation[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 858604. DOI: 10.3389/fimmu.2022.858604.
- [42] NOMURA S, ARIYOSHI Y, WATANABE H, et al. Transgenic expression of human CD47 reduces phagocytosis of porcine endothelial cells and podocytes by baboon and human macrophages[J]. *Xenotransplantation*, 2020, 27(1): e12549. DOI: 10.1111/xen.12549.
- [43] SINGIREDDY S, TULLY A, GALINDO J, et al. Genetic engineering of donor pig for the first human cardiac xenotransplantation: combatting rejection, coagulopathy, inflammation, and excessive growth[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2023, 25(11): 1649-1656. DOI: 10.1007/s11886-023-01978-4.
- [44] LI T, LV Y, SUN R, et al. Incompatibility between recipient CD47 and donor SIRP $\alpha$  is not a key risk factor for thrombocytopenia or anemia following rat liver xenotransplantation in mice[J]. *Xenotransplantation*, 2021, 28(3): e12657. DOI: 10.1111/xen.12657.
- [45] BOUWSTRA R, VAN MEERTEN T, BREMER E. CD47-SIRP $\alpha$  blocking-based immunotherapy: current and prospective therapeutic strategies[J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(8): e943. DOI: 10.1002/ctm2.943.
- [46] 罗登科. 成人肾移植术后糖尿病的危险因素单中心分析[D]. 海口: 海南医学院, 2022.
- [47] ROBERTS DD, ISENBERG JS. CD47 and thrombospondin-1 regulation of mitochondria, metabolism, and diabetes[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2021, 321(2): C201-C213. DOI: 10.1152/ajpcell.00175.2021.
- [48] ZHAO W, SHEN B, CHENG Q, et al. Roles of TSP1-CD47 signaling pathway in senescence of endothelial cells: cell cycle, inflammation and metabolism[J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50(5): 4579-4585. DOI: 10.1007/s11033-023-08357-w.
- [49] SHI H, WANG X, LI F, et al. CD47-SIRP $\alpha$  axis blockade in NASH promotes necroptotic hepatocyte clearance by liver macrophages and decreases hepatic fibrosis[J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(672): eabp8309. DOI: 10.1126/scitranslmed.abp8309.
- [50] KUEHN BM. First pig-to-human heart transplant marks a milestone in xenotransplantation[J]. *Circulation*, 2022, 145(25): 1870-1871. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060418.
- [51] SHRESTHA P, BATRA L, TARIQ MALIK M, et al. Immune checkpoint CD47 molecule engineered islets mitigate instant blood-mediated inflammatory reaction and show improved engraftment following intraportal transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2020, 20(10): 2703-2714. DOI: 10.1111/ajt.15958.

(收稿日期: 2023-12-28)

(本文编辑: 方引超 鄢加佳)