

糖皮质激素对伤口愈合中巨噬细胞影响的研究进展

陈远洋 陈晓珊 周全红

摘要 围术期糖皮质激素 (glucocorticoids, GCs) 的使用具有抗炎、镇痛等优势,但其常规使用存在争议,焦点在于对伤口愈合的影响及机制尚未明确。巨噬细胞以其功能的多样性在伤口愈合各个阶段中扮演着重要且多面的角色,GCs 可通过调节巨噬细胞功能而调控组织稳态,影响着伤口愈合的各个阶段。现就 GCs 对伤口愈合中巨噬细胞功能的影响做一综述,以期为临床合理使用 GCs、解决伤口愈合不良问题提供新思路、新途径。

关键词 糖皮质激素 伤口愈合 巨噬细胞

中图分类号 R641

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.12.037

围术期使用糖皮质激素 (glucocorticoids, GCs) 能有效预防术后恶心、呕吐、减轻术后疼痛、缩短患者的住院时间^[1]。但目前,其常规使用还存在争议,焦点在于短期使用 GCs 对伤口愈合的影响及机制还不明确。伤口愈合是指组织在感染或被机械损伤后,修复并恢复到稳态的过程。该过程包括 4 个连续且重叠的阶段,即止血阶段、防御/炎症阶段、增殖阶段及成熟阶段。止血阶段血小板、凝血因子在损伤部位聚集,释放的趋化因子激活组织驻留的巨噬细胞并招募血液中的单核-吞噬细胞,启动伤口愈合的炎症阶段。在炎症阶段,巨噬细胞主要以促炎表型 M1 型存在,它们分泌大量促炎性细胞因子并吞噬伤口中的细菌、细胞碎片等,主导了炎症的起始与进展。在增殖阶段,巨噬细胞主要以 M2 型抗炎表型存在,在伤口愈合炎症-增殖的转换中起主导作用^[2]。伤口愈合的最终阶段,细胞凋亡/生成与细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的降解和重塑至关重要。此阶段需要多种细胞参与,其中巨噬细胞可吞噬 ECM 的主要成分胶原蛋白、分泌多种蛋白酶,参与 ECM 的降解和重塑。本文就 GCs 对伤口愈合防御/炎症阶段、增殖阶段以及成熟阶段中巨噬细胞功能的影响做一综述。

一、GCs 对炎症阶段中巨噬细胞迁移、吞噬及促炎性细胞因子分泌的影响

1. GCs 对巨噬细胞迁移的影响:组织损伤后,驻留在真皮的巨噬细胞参与启动炎症反应,同时招募血液中大量单核细胞到达伤口部位,招募的单核细胞在

随组织环境的变化而分化为巨噬细胞,在招募过程中,具有迁移能力的单核-吞噬细胞保证了后续炎症反应的顺利进行^[3]。GCs 对巨噬细胞的迁移有调控作用,此作用因巨噬细胞的亚型而异。Diaz-Jimenez 等^[4]研究发现,GCs 通过上调人巨噬细胞外肽酶二肽基肽酶 4 促进 M1 型巨噬细胞迁移,而不影响无处理 (M0 型) 或使用白细胞介素 (interleukin, IL) -4 处理的 (诱导 M2 型巨噬细胞) 巨噬细胞的迁移情况。

GCs 对巨噬细胞迁移的调控是双向的,当环境中诱导巨噬细胞迁移的因素过度堆积时,GCs 可抑制巨噬细胞迁移,以控制炎症。Kim 等^[5]开展的体外实验发现,脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 和 27-羟基胆固醇的处理显著诱导了人巨噬细胞的迁移及巨噬细胞迁移的关键因子 CCL2 (也称为单核细胞趋化蛋白-1, monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 的表达,地塞米松的处理可抑制此时巨噬细胞的迁移,并降低了 CCL2 的过度表达。当巨噬细胞的迁移功能缺陷时,GCs 可恢复巨噬细胞的迁移功能。Heming 等^[6]研究发现,过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ), 其调节许多生理过程,如脂质代谢、增殖等) 基因敲除的小鼠与野生型小鼠相比,巨噬细胞的迁移显著降低,GCs 的处理不影响野生型小鼠巨噬细胞的迁移,但可促进 PPAR- γ 基因敲除小鼠的巨噬细胞迁移。

关于斑马鱼的研究显示,GCs 不影响巨噬细胞向伤口区域迁移的能力,这可能与斑马鱼中一些影响巨噬细胞迁移的基因对 GCs 不敏感有关。Chatzopoulou 等^[7]研究发现,将斑马鱼截去尾鳍后大量巨噬细胞向伤口迁移,而倍氯米松不影响巨噬细胞的迁移。使

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (面上项目) (81771933)

作者单位:200233 上海交通大学医学院附属第六人民医院

通信作者:周全红,主任医师,电子信箱:zhouanny@hotmail.com

用微阵列基因分析发现,巨噬细胞的迁移伴随众多基因的上调,其中 CD44、ALOX5AP、ANXA1 和 TLR4BB 对倍氯米松的处理不敏感。Xie 等^[8]研究发现,使用倍氯米松后,巨噬细胞向伤口迁移的数量无明显变化,且诱导巨噬细胞迁移的两个关键趋化因子 CCL2 和 CXCL11 的基因表达在截去尾鳍后显著增加,但倍氯米松不影响它们的表达。

2. GCs 对巨噬细胞吞噬功能的影响:伤口愈合早期,巨噬细胞可识别并吞噬细菌或真菌等病原体,并通过如清道夫受体(scavenger receptor, CD163)、甘露糖受体(mannose receptor, CD206)等受体对细胞碎片和凋亡的中性粒细胞进行吞噬和清除^[9]。GCs 对巨噬细胞的吞噬作用可能因机体的病理状态而异,在急性炎症时 GCs 促进巨噬细胞的吞噬。体外研究表明,GCs 可上调巨噬细胞 CD163、CD206 等受体,增强巨噬细胞对酵母多糖、热灭活酵母、凋亡中性粒细胞、结合珠蛋白、细菌等的吞噬作用^[10,11]。Garabuczi 等^[12]研究认为,GCs 可诱导 C/EBP β 调节核受体(肝 X 受体、类视黄醇 X 受体 α 和过氧化物酶体增殖物激活受体 δ)的表达,使小鼠骨髓来源巨噬细胞持续吞噬凋亡细胞。另外,GCs 对巨噬细胞吞噬的调节需要细胞间的相互作用,小鼠血清转移性关节炎模型中,GCs 通过作用于滑膜成纤维细胞而上调巨噬细胞 Axl、MerTK 和 CD163 的表达,以此增强巨噬细胞的吞噬作用^[13]。

但在慢性或感染相关的炎症中,GCs 通常抑制或不影响巨噬细胞的吞噬作用。Okada 等^[14]研究发现,地塞米松减少了股骨损伤的小鼠病灶中的巨噬细胞数量并抑制了巨噬细胞对红细胞碎片的吞噬,这可能是 GCs 延迟骨修复,导致炎症迁延不愈的原因。GCs 可能部分通过一种纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)介导此作用,在 PAI-1 基因敲除的小鼠中,GCs 的作用被削弱。Xie 等^[15]研究显示,倍氯米松抑制斑马鱼巨噬细胞对分枝杆菌的吞噬,致使感染情况恶化,这种作用是通过巨噬细胞膜上的 GR(糖皮质激素受体),GR 是一种配体调节的转录因子,它通过直接或间接与基因组结合来调节基因表达)介导的,并且与其抑制巨噬细胞吞噬相关基因(SPARCL1、UCHL1、MARCKSA、MARCKSB)的表达有关。而 Belchamber 等^[16]研究发现,GCs 不影响慢性阻塞性肺疾病患者外周血巨噬细胞对细菌的吞噬,Higham 等^[17]使用 GCs 处理人肺巨噬细胞时也未观察到 GCs 对巨噬细胞吞噬金黄色葡

萄球菌的影响。

3. GCs 对巨噬细胞分泌促炎性细胞因子的影响:炎症阶段,巨噬细胞产生大量促炎性细胞因子,如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6、IL-1 β 、一氧化氮(NO)等以启动机体防御^[12]。GCs 可抑制炎症阶段巨噬细胞对促炎性细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、NO 的分泌。Espfrito-Santo 等^[18]研究发现,GCs 作用于 GR,降低了小鼠腹腔巨噬细胞中 NF- κ B 的转录活性以此抑制了促炎性细胞因子的分泌。GCs 对巨噬细胞分泌促炎性细胞因子的影响因剂量而异,Lim 等^[19]研究发现,较低剂量 GCs 可促进小鼠腹腔巨噬细胞 NO 的产生,而较高剂量的 GCs 则会抑制 NO 的产生,可能是介导不同剂量 GCs 的 GR 构象不同或 GCs 对 GR 的占有率不同而造成的差异。

二、GCs 对增殖阶段中巨噬细胞的影响

1. GCs 促进巨噬细胞 M1 型向 M2 型的转变:炎症-增殖的转换在伤口愈合过程中至关重要,促炎型巨噬细胞 M1 型逐渐向抗炎 M2 表型转化是这一阶段中的决定性事件,转化成为 M2 型巨噬细胞膜高表达膜标志物 CD206、CD163 和 CD169,并分泌 IL-10 和生长因子[如转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等],促进组织修复^[20]。M2 型巨噬细胞可进一步分化为 3 种不同亚型的巨噬细胞,即 M2a、M2b、M2c 型^[21]。3 种亚型的 M2 型巨噬细胞都可促进血管生成,成纤维细胞的增殖、迁移和分化。其中 M2c 型巨噬细胞还可通过促进调节性 T 细胞的活动,发挥组织修复、抗炎的功能^[22]。GCs 可促进巨噬细胞 M1 型向 M2 型的转换。研究表明,GCs 可上调单核-吞噬细胞 CD206、CD163 和 CD169 的表达,以促进单核-吞噬细胞向 M2 型巨噬细胞分化^[23,24]。Tu 等^[25]研究发现,使用 GCs 后,肺损伤小鼠的肺中 M2 型巨噬细胞数量增加,离体实验(小鼠肺巨噬细胞与 T 淋巴细胞共培养的体系)中,GCs 可诱导小鼠肺 M2 型巨噬细胞向 M2a、M2c 型分化,而 M2c 型巨噬细胞促进 T 淋巴细胞向调节型 T 细胞分化,以此促进炎症-增殖的转换及组织修复。

三、GCs 影响组织重塑阶段和再生阶段中巨噬细胞的吞噬及分泌作用

GCs 可影响巨噬细胞对胶原等的吞噬、对相关蛋

白酶的分泌,影响 ECM 的降解与转化。Galuppo 等^[26]研究证明 GCs 通过 GR 介导其调节作用,而 GR 缺陷的小鼠巨噬细胞会带来新血管形成、胶原蛋白降解和瘢痕组织形成等的失调,致使伤口愈合不良。

1. GCs 抑制巨噬细胞的吞噬作用:M2 型巨噬细胞可通过受体介导的途径将胶原内吞并通过溶酶体途径降解,从而影响胶原的转化^[27]。GCs 通过抑制 M2 型巨噬细胞的吞噬作用,影响组织的重塑过程。Gratchev 等^[11]研究发现,GCs 作用于巨噬细胞的 hMARCO 受体(一种清道夫受体),降低了人 M2 型巨噬细胞的吞噬活性,抑制了 ECM 的重塑。

2. GCs 抑制巨噬细胞分泌相关蛋白酶:M2 型巨噬细胞可分泌组织重塑相关蛋白酶[如弹性蛋白酶、胶原酶和纤溶酶原激活剂、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)等],促进损伤部位胶原沉积与组织重塑^[28]。但蛋白酶的过度分泌则会导致胶原、ECM 过度沉积,致使伤口愈合不良。GCs 可通过抑制巨噬细胞分泌组织重塑相关蛋白酶,改善伤口愈合。Werb 等^[29]的体外研究发现,GCs 可抑制小鼠巨噬细胞分泌弹性蛋白酶、胶原酶和纤溶酶原激活剂,以此调控组织重塑。Zhang 等^[30]使用人类单核-吞噬细胞系,发现 GCs 可以抑制巨噬细胞分泌 MMP2,而不影响组织金属蛋白酶抑制因子(tissue inhibitors of metalloproteinase 2, TIMP2)(与 MMP2 拮抗)的分泌,以此降低 MMP2/TIMP2 的比例,保护胶原蛋白和 ECM 免于过度降解,促进组织重塑。

四、GCs 对巨噬细胞凋亡的影响

一定数量的巨噬细胞保证其功能的充分发挥,其过度增殖将对伤口愈合造成不良影响,M2 型巨噬细胞的持续激活将导致伤口瘢痕形成过度^[31]。因此,在正常生理伤口愈合的最后阶段,巨噬细胞的数量有所下降。

GCs 可诱导巨噬细胞凋亡,该作用与其剂量有关:Zeng 等^[32]研究发现,大剂量地塞米松促进大鼠肺泡巨噬细胞的凋亡。Geurtzen 等^[33]使用大剂量泼尼松龙诱导斑马鱼的免疫抑制,减少了斑马鱼全身巨噬细胞的数量。Wagner^[34]观察了巨细胞动脉炎患者的颞动脉组织切片,发现其中凋亡巨噬细胞的数量随 GCs 治疗的天数的增加而增加。而 Ai 等^[35]研究发现,GCs 通过上调小鼠巨噬细胞 Krüppel 样因子 9(在调节动物发育及各种细胞的分化中有重要作用)的表达以促进巨噬细胞凋亡。Achuthan 等^[36]用 GCs 处理人外周血巨噬细胞,并发现 GCs 通过抑制 ERK1/2

信号通路的活性,诱导了巨噬细胞的凋亡。

GCs 可增强巨噬细胞在凋亡诱导因素下的抗凋亡作用。体外条件下,巨噬细胞会出现自发凋亡,一定浓度的 LPS 也能诱导巨噬细胞凋亡。有研究发现,地塞米松处理后的小鼠巨噬细胞对自发/LPS 诱导的凋亡更具抵抗力,而这种作用是 GCs 通过腺苷受体 A3 诱导 ERK1/2 磷酸化介导的。总之,GCs 对巨噬细胞凋亡的调节也是双向的,它们可通过调控巨噬细胞的凋亡状态维持巨噬细胞数量的稳定,以此调控组织稳态。

综上所述,GCs 对伤口愈合中巨噬细胞功能的影响并不能简单地用促进或抑制来概括,这种影响涉及到伤口愈合多个阶段、巨噬细胞的各项功能,有时 GCs 对巨噬细胞同一种功能的影响也会因 GCs 的剂量、细胞/机体状态而异。GCs 与巨噬细胞对伤口愈合的重要性不言而喻,探索并完善 GCs 对伤口愈合中巨噬细胞功能的影响及相关机制,对促进 GCs 的合理使用、减少 GCs 对伤口愈合的不良影响仍有重大意义。

参考文献

- 1 Polderman JA, Farhang - Razi V, Van Dieren S, *et al.* Adverse side effects of dexamethasone in surgical patients [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 8(8): CD011940
- 2 Kloc M, Ghobrial RM, Wosik J, *et al.* Macrophage functions in wound healing [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2019, 13(1): 99 - 109
- 3 Burgess M, Wicks K, Gardasevic M, *et al.* Cx3CR1 expression identifies distinct macrophage populations that contribute differentially to inflammation and repair [J]. *Immunohorizons*, 2019, 3: 262 - 273
- 4 Diaz - Jimenez D, Petrillo MG, Busada JT, *et al.* Glucocorticoids mobilize macrophages by transcriptionally up - regulating the exopeptidase DPP4 [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(10): 3213 - 3227
- 5 Kim BY, Son Y, Lee J, *et al.* Dexamethasone inhibits activation of monocytes/macrophages in a milieu rich in 27 - oxygenated cholesterol [J]. *PLoS One*, 2017, 12(12): e0189643
- 6 Heming M, Gran S, Jauch SL, *et al.* Peroxisome proliferator - activated receptor - γ modulates the response of macrophages to lipopolysaccharide and glucocorticoids [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 893
- 7 Chatzopoulou A, Heijmans JP, Burgerhout E, *et al.* Glucocorticoid - induced attenuation of the inflammatory response in zebrafish [J]. *Endocrinology*, 2016, 157(7): 2772 - 2784
- 8 Xie Y, Tolmeijer S, Oskam JM, *et al.* Glucocorticoids inhibit macrophage differentiation towards a pro - inflammatory phenotype upon wounding without affecting their migration [J]. *Dis Model Mech*, 2019, 12(5): dmm037887
- 9 Keewan E, Naser SA. The role of notch signaling in macrophages during inflammation and infection: implication in rheumatoid arthritis? [J]. *Cells*, 2020, 9: 111
- 10 Desgeorges T, Caratti G, Mounier R, *et al.* Glucocorticoids shape macrophage phenotype for tissue repair [J]. *Front Immunol*, 2019, 9(10): 1591

- 11 Gratchev A, Kzyshkowska J, Utikal J, *et al.* Interleukin - 4 and dexamethasone counterregulate extracellular matrix remodelling and phagocytosis in type - 2 macrophages [J]. *Scand J Immunol*, 2005, 61: 10 - 17
- 12 Garabuczi é, Sarang Z, Szondy Z. Glucocorticoids enhance prolonged clearance of apoptotic cells by upregulating liver X receptor, peroxisome proliferator - activated receptor - δ and UCP2 [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1853: 573 - 582
- 13 Koenen M, Culemann S, Vettorazzi S, *et al.* Glucocorticoid receptor in stromal cells is essential for glucocorticoid - mediated suppression of inflammation in arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77: 1610 - 1618
- 14 Okada K, Kawao N, Nakai D, *et al.* Role of macrophages and plasminogen activator inhibitor - 1 in delayed bone repair induced by glucocorticoids in mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(1): 478
- 15 Xie Y, Xie J, Meijer AH, *et al.* Glucocorticoid - induced exacerbation of mycobacterial infection is associated with a reduced phagocytic capacity of macrophages [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 618569
- 16 Belchamber KB, Thomas CM, Dunne AE, *et al.* Comparison of fluticasone propionate and budesonide on COPD macrophage and neutrophil function [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 2883 - 2897
- 17 Higham A, Scott T, Li J, *et al.* Effects of corticosteroids on COPD lung macrophage phenotype and function [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(7): 751 - 763
- 18 Espfrito - Santo RF, Meira CS, Costa RDS, *et al.* The anti - inflammatory and immunomodulatory potential of braylin: pharmacological properties and mechanisms by in silico, in vitro and in vivo approaches [J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0179174
- 19 Lim HY, Müller N, Herold MJ, *et al.* Glucocorticoids exert opposing effects on macrophage function dependent on their concentration [J]. *Immunology*, 2007, 122(1): 47 - 53
- 20 Landén NX, Li D, Ståhle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(20): 3861 - 3885
- 21 Varela P, Sartori S, Viebahn R, *et al.* Macrophage Immunomodulation: an indispensable tool to evaluate the performance of wound dressing biomaterials [J]. *J Appl Biomater Funct Mater*, 2019, 17: 2280800019830355
- 22 Tenspolde M, Zimmermann K, Weber LC, *et al.* Regulatory T cells engineered with a novel insulin - specific chimeric antigen receptor as a candidate immunotherapy for type 1 diabetes [J]. *J Autoimmun*, 2019, 103: 102289
- 23 Ikezumi Y, Kondoh T, Matsumoto Y, *et al.* Steroid treatment promotes an M2 anti - inflammatory macrophage phenotype in childhood lupus nephritis[J]. *Pediatr Nephrol*, 2021, 36(2): 349 - 359
- 24 Takenouchi T, Morozumi T, Wada E, *et al.* Dexamethasone enhances CD163 expression in porcine IPKM immortalized macrophages [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2021, 57(1): 10 - 16
- 25 Tu GW, Shi Y, Zheng YJ, *et al.* Glucocorticoid attenuates acute lung injury through induction of type 2 macrophage [J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1): 181
- 26 Galuppo P, Vettorazzi S, Hövelmann J, *et al.* The glucocorticoid receptor in monocyte - derived macrophages is critical for cardiac infarct repair and remodeling [J]. *FASEB J*, 2017, 31(11): 5122 - 5132
- 27 Lurier EB, Dalton D, Dampier W, *et al.* Transcriptome analysis of IL - 10 - stimulated (M2c) macrophages by next - generation sequencing [J]. *Immunobiology*, 2017, 222: 847 - 856
- 28 Simões FC, Cahill TJ, Kenyon A, *et al.* Macrophages directly contribute collagen to scar formation during zebrafish heart regeneration and mouse heart repair [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 600
- 29 Werb Z. Biochemical actions of glucocorticoids on macrophages in culture. Specific inhibition of elastase, collagenase, and plasminogen activator secretion and effects on other metabolic functions [J]. *J Exp Med*, 1978, 147(6): 1695 - 1712
- 30 Zhang L, Zhou J, Jing Z, *et al.* Glucocorticoids regulate the vascular remodeling of aortic dissection via the p38 MAPK - HSP27 pathway mediated by soluble TNF - RII [J]. *EBioMedicine*, 2018, 27: 247 - 257
- 31 Kim SY, Nair MG. Macrophages in wound healing: activation and plasticity [J]. *Immunol Cell Biol*, 2019, 97: 258 - 267
- 32 Zeng S, Qiao H, Lv XW, *et al.* High - dose dexamethasone induced LPS - stimulated rat alveolar macrophages apoptosis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 3097 - 3104
- 33 Geurtzen K, Vernet A, Freidin A, *et al.* Immune suppressive and bone inhibitory effects of prednisolone in growing and regenerating zebrafish tissues [J]. *J Bone Miner Res*, 2017, 32(12): 2476 - 2488
- 34 Wagner AD, Wittkop U, Thalmann J, *et al.* Glucocorticoid effects on tissue residing immune cells in giant cell arteritis: importance of GM - CSF [J]. *Front Med: Lausanne*, 2021, 8: 709404
- 35 Ai F, Zhao G, Lv W, *et al.* Dexamethasone induces aberrant macrophage immune function and apoptosis [J]. *Oncol Rep*, 2020, 43(2): 427 - 436
- 36 Achuthan A, Aslam ASM, Nguyen Q, *et al.* Glucocorticoids promote apoptosis of proinflammatory monocytes by inhibiting ERK activity [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 267

(收稿日期: 2022 - 02 - 27)

(修回日期: 2022 - 04 - 13)

(上接第 57 页)

- 13 Song M, Wang X, Luo Y, *et al.* Cantharidin suppresses gastric cancer cell migration/invasion by inhibiting the PI3K/Akt signaling pathway via CCAT1[J]. *Chem Biol Interact*, 2020, 317: 108939
- 14 Iwai Y, Hamanishi J, Chamoto K, *et al.* Cancer immunotherapies targeting the PD - 1 signaling pathway[J]. *J Biomed Sci*, 2017, 24(1): 26
- 15 Qing Y, Li Q, Ren T, *et al.* Upregulation of PD - L1 and APE1 is associated with tumorigenesis and poor prognosis of gastric cancer[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 901 - 909
- 16 Aydın M, Demir D, Seymen N, *et al.* The crosstalk between H. pylori virulence factors and the PD1: PD - L1 immune checkpoint inhibitors in progression to gastric cancer[J]. *Immunology Letters*, 2021, 239: 1 - 11
- 17 Cimas FJ, Manzano A, Baliu - Piqué M, *et al.* Genomic mapping identifies mutations in RYR2 and AHNK as associated with favorable outcome in basal - like breast tumors expressing PD1/PD - L1 [J]. *Cancers*, 2020, 12(8): 2243
- 18 Cai J, Wang D, Zhang G, *et al.* The role of PD - 1/PD - L1 axis in trep development and function: implications for cancer immunotherapy [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 8437 - 8445
- 19 Jung HI, Jeong D, Ji S, *et al.* Overexpression of PD - L1 and PD - L2 is associated with poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Res Treat*, 2017, 49(1): 246 - 254

(收稿日期: 2022 - 03 - 08)

(修回日期: 2022 - 03 - 18)