

免疫检查点抑制剂治疗相关的嗜酸性粒细胞组织浸润的现状和展望

兰芬 李周杨 李雯*, 浙江杭州 310009

浙江省呼吸疾病诊治及研究重点实验室, 浙江大学医学院附属二院呼吸与危重症医学科

关键词 免疫检查点抑制剂; 免疫相关不良事件; 嗜酸性粒细胞

中图分类号 R557+.3 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20210502

免疫检查点是在免疫应答过程中调节 T 细胞受体识别和处理抗原的一类分子,其在激活免疫细胞和因子,以及启动免疫自稳机制环节均发挥重要作用。免疫检查点抑制剂(immune-checkpoint inhibitors, ICIs)是近年来肿瘤治疗的新热点,目前靶向细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)以及程序性死亡受体-1及其配体(programmed death-1/ligand 1, PD-1/PD-L1)的免疫疗法已广泛应用于多种肿瘤的治疗,并在包括肺癌在内相当一部分实体癌患者中显示出具有临床意义的生存获益。然而,因其治疗衍生的免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs)所导致的治疗中断乃至终止,以及患者生活质量的降低甚至致死事件的发生,也对患者的临床管理构成了新的挑战^[1~4]。

与传统的化疗和分子靶向治疗相比,irAEs 在发生机制、出现时间、累及脏器和表现形式上都有许多不同,因此具有其独特性。目前 irAEs 的发生机制尚不明确,但可理解为主要与 PD-1/PD-L1 和 CTLA-4 受体阻断介导的 T 细胞活化,免疫机能过度或者不恰当的增强相关。同时,irAEs 的发生具有明确的个体差异性,不同遗传背景的人种通常 irAEs 表现不同,也有研究发现胃肠道微生物菌群与 irAEs 发生有关。

嗜酸性粒细胞在寄生虫感染、过敏性反应等疾病中起到重要的效应细胞的作用。现发现嗜酸性粒细胞还具有重要的免疫调节作用。上世纪 80 年代初,科学家就已经在包括肺癌在内的多种肿瘤中发现了肿瘤相关性组织嗜酸性粒细胞增多的现象,而且与患者的预后具有一定相关性,提示嗜酸性粒细胞可能参与了肿瘤的发生和进展^[5]。近年来嗜酸性粒细胞在肿瘤免疫微环境中的作用日益得到重视,其变化水平可能与免疫治疗的疗效存在一定相

关性,轻度无症状性嗜酸性粒细胞的增高往往提示较好的 ICIs 的治疗获益^[6]。

鉴于高嗜酸性粒细胞血症在 ICIs 治疗中疗效预测及 irAEs 监测中的潜在作用,我们进一步关注另一类临床工作中遇见的 ICIs 治疗后出现伴有嗜酸性粒细胞组织浸润的免疫不良事件。本文拟总结此类嗜酸性粒细胞组织浸润相关的 irAEs 的表型,以及它们在 ICIs 治疗的患者疗效预测及综合管理的提示作用。

皮肤黏膜反应

尽管 irAEs 可能出现在全身各个器官中^[7],但免疫相关皮肤不良事件(immune-related cutaneous adverse events, ircAEs)无疑是这其中最常见也通常是最早出现的。据研究统计,约有 72% 的 ICIs 治疗的患者,最终出现了 ircAEs^[8]。这其中包括轻症如瘙痒或斑丘疹,重症可出现 Stevens-Johnson 综合征,其中约 2%~10% 的 ICIs 治疗的患者出现 3~4 级严重的 ircAEs。

实际上,嗜酸性粒细胞因其在过敏反应中的作用,在多数 ircAEs 中可见嗜酸性粒细胞的浸润。嗜酸性粒细胞组织浸润为主的 irAEs 在以皮肤黏膜反应最为多见,其中又以嗜酸性粒细胞性筋膜炎报道最多^[9~11]。Chan 等^[9]报道并整理了近 15 例 ICIs 治疗后的嗜酸性粒细胞性筋膜炎,其 ICIs 包括常见的帕博利珠单抗(Pembrolizumab)、纳武利尤单抗(Nivolumab)、阿替利珠单抗(Atezolizumab)以及阿维鲁单抗(Avelumab)。而原发肿瘤也涉及黑色素瘤、晚期肺癌、膀胱癌、尿路上皮癌以及肾细胞癌等,这些患者通常以肌肉疼痛或者肢端水肿为首发表现,少数患者表现为乏力或发热等系统性症状,体征则多以水肿、皮肤僵化以及关节活动受限多见,组织

* 通信作者:李雯, E-mail:liwen@zju.edu.cn

病理及免疫荧光提示除了嗜酸性粒细胞外,淋巴细胞及浆细胞同样是浸润于筋膜的主要细胞类型。应用 ICI 治疗后,14 例报道了治疗效果,其中 8 例出现了完全缓解(complete response, CR)、1 例部分缓解(partial response, PR)、1 例疾病稳定(stable disease, SD),仅 4 例出现疾病进展(progressive disease, PD)。虽然未提及 irAEs 等级,无一例外的是在发生嗜酸性粒细胞性筋膜炎后,上述有报道后续治疗方案的病例,均停止了 ICI 的治疗,伴或不伴同步启动全身激素治疗,提示嗜酸性粒细胞性筋膜炎的严重程度。

大疱性类疱疹则是另一类未广泛报道的以嗜酸性粒细胞浸润为主的 ircAEs^[12, 13],尽管有部分病例同样报道其中伴有中性粒细胞浸润^[14];此外 Rossi 等^[15]报道 1 例在接受 Nivolumab 治疗后出现头皮的嗜酸性粒细胞性毛囊炎,其以扁平毛发苔癣为首发表现,在局部应用类固醇及夫西地酸乳膏后症状得以部分缓解,并未影响 ICI 的治疗方案;另外文献报道多见含嗜酸性粒细胞浸润的 ircAEs 包括瘙痒、斑丘疹、苔藓样变及银屑病^[16]等。以上 ircAEs 的共同点在于,虽然有别于常见 ircAEs 中性粒细胞及淋巴细胞浸润为主的组织病理特点,但其皮肤不良事件毒性均较低,局部使用糖皮质激素或口服抗组胺类药物均可得到较好的缓解,一般无需停用既有的 ICI 治疗。

消化系统反应

ICI 相关的肝脏损伤随着各种 ICI 的应用越来越多地被临床医师所认识到。其组织病理学主要提示为全小叶肝炎(约 70%)、孤立的中央带状坏死(约 20%)、原发性肉芽肿性肝炎(约 5%)以及其他少见的肝脏组织损伤(5%)^[17-19]。约 20% 的病例出现嗜酸性粒细胞浸润,其余则以淋巴细胞为主^[20]。Kopecký 等^[21]报道了 1 例单一剂量 Nivolumab 诱导的肝损伤病例,其病理提示混合性的嗜酸性粒细胞伴中性粒细胞浸润,同时伴有肝小叶水肿及肝内胆淤积,其总胆红素较基线水平增高 3 倍,而碱性磷酸酶水平高达 5 倍,出现明显黄疸瘙痒等症状。有别于其他嗜酸性粒细胞浸润的 irAEs 对激素的高敏感性,本例患者在停用 ICI,并使用甲泼尼龙 2 mg/(kg·d)治疗一周后,症状仍无改善,直至加量至 6 mg/(kg·d)并联合吗替麦考酚酯,才得以控制,继而引起一系列肺部感染、甲状腺功能减低、神经精神症状等免疫抑制相关不良反应。

胆管炎是另一类少见的消化道免疫不良事件, Sawada 等^[22]报道了 1 例成功应用泼尼龙治疗的 Nivolumab 治疗诱发的胆管炎,其主要表现为 3 度的碱性磷酸酶增高,同时组织病理学提示嗜酸性粒细胞及 T 淋巴细胞的浸润。但作者分析了其他 7 例 ICI 相关胆管炎,3 例报告了病理的病例均提示淋巴细胞的浸润,同时其对激素的反应性相对不甚满意。这提示临床医师在遇到上述情况时需甄别嗜酸性粒细胞的浸润是 irAEs,抑或是单纯过敏性药物性肝损伤^[23, 24]。

嗜酸性粒细胞性肠炎是一种罕见的 irAEs,患者表现为腹痛、恶心、呕吐等症状,外周血嗜酸性粒细胞绝对值增高及在胃肠道中浸润而缺少确切的原发因素。Yang 等^[25]报道了 1 例晚期皮肤黑色素瘤患者应用伊匹木单抗(Ipilimumab)加 Nivolumab 双免方案,随即出现嗜酸性粒细胞绝对值增高,最高曾到达 $3.6 \times 10^9/L$,同时表现出腹痛、腹胀、恶心、腹泻等一系列消化道症状,最终十二指肠病理活检考虑嗜酸性粒细胞性肠炎,在予以激素治疗后症状得到显著的缓解,不影响免疫治疗的应用。此外, Cybulska-Stopa 等^[26]报道 1 例既往有嗜酸性粒细胞性肠炎病史、应用 Nivolumab 治疗的转移性黑色素瘤患者得到了几乎完全缓解的治疗效果,却因伴发包括甲状腺功能减低、皮损、肝炎以及结肠炎在内的多种免疫不良反应而暂停免疫治疗。这也提示我们嗜酸性粒细胞性肠炎患者或许可从 ICI 治疗中更多获益,因其伴随的不良反应均较轻,且对糖皮质激素治疗有效^[25]。

呼吸系统反应及其他

ICI 相关性肺炎是一种常见的肺部免疫不良反应,它通常表现为双侧磨玻璃影或结节,以机化性肺炎最为常见。组织病理上,可见非坏死性肉芽肿,以泡沫巨噬细胞以及空泡化的肺泡细胞多见,部分可见嗜酸性粒细胞的浸润^[27]。而近年来,因 ICI 治疗诱发的嗜酸性粒细胞性肺炎正逐渐进入临床医生的视野, Hara 等^[28]报道 1 例 78 岁接受 Nivolumab 联合 Ipilimumab 双免治疗的肾癌患者,在经过 4 个治疗周期以后,CT 提示新发的磨玻璃影,而外周血及支气管肺泡灌洗液中则见到嗜酸性粒细胞的显著增高。停用上述 ICI 后,嗜酸性粒细胞计数及肺部影像学均得到显著的改善,提示免疫相关嗜酸性粒细胞性肺炎的诊断。在机制上,目前研究倾向于认为肺内高表达 PD-L2 的树突状细胞在基础状态下可

抑制表面表达 PD-1 的 Th2 细胞活性,而应用 ICIs 抑制 PD-1 与 PD-L2 的结合,会导致 Th2 细胞的活化,从而诱发嗜酸性粒细胞性肺炎的发生^[28,29]。

Th2 型的 ICIs 相关不良反应还可以表现为嗜酸性粒细胞性慢性鼻窦炎。同样是接受 Nivolumab 联合 Ipilimumab 双免疫治疗的肾癌患者中,患者在经历 2 个治疗周期后开始出现咳嗽、鼻塞等一系列症状,辅助检查提示嗜酸性粒细胞计数的增高,呼出气一氧化氮水平增高,同时伴有双侧鼻腔嗜酸性粒细胞浸润的息肉;而所有的症状在应用鼻喷及吸入性激素后得以缓解^[30]。

当然,其他嗜酸性粒细胞相关性免疫不良反应还包括嗜酸性粒细胞性肉芽肿^[31]、无症状性嗜酸性粒细胞增多症^[32]、嗜酸性粒细胞性免疫超进展^[33]等,需要引起临床工作者在管理免疫治疗患者时高度重视。

总结与展望

以靶向 CTLA-4 和 PD-1 为代表的 ICIs 给各种晚期无法手术的肿瘤患者的治疗带来了巨大的获益,但其所引起的 irAEs 同样不可小视。irAEs 通常为暂时性,但有时可为重度或致死性。最常见、最重要的 irAEs 是皮肤病、腹泻/结肠炎、肝毒性和内分泌疾病,但也可累及肺部、肾脏等其他部位。快速识别 irAEs 并迅速启动局部或全身性免疫抑制可改善患者结局。一般而言,治疗中度或重度 irAEs 需要中断 ICIs 的治疗,并使用糖皮质激素进行免疫抑制。

ICIs 治疗的疗效预测及监测一直是目前恶性肿瘤免疫治疗的一个难题。目前临床上最常用的疗效预测标志物是利用免疫组化技术检测 PD-L1 表达,以及应用全外显子组测序获取肿瘤突变负荷 (tumor mutation burden, TMB) 水平。但免疫组化评分的主观性,瘤内异质性,TMB 昂贵的检测费用,使得临床急需发展更简便易行且相对廉价的疗效预测标志物。2016 年的一项研究发现,在应用 Ipilimumab 治疗的 209 例 4 期黑色素瘤患者中,嗜酸性粒细胞绝对计数与总生存率呈正相关^[34],随后在 Pembrolizumab 治疗转移性黑色素瘤患者^[35],Nivolumab 治疗经典霍奇金淋巴瘤患者也发现了嗜酸性粒细胞增多与疾病结果之间的正相关关系^[36]。提示针对部分群体,或许可以应用外周血中嗜酸性粒细胞比例在用药早期后的变化情况进行疗效预测,指导后续治疗。

一直以来,嗜酸性粒细胞都被作为在寄生虫感染或是哮喘等过敏反应性疾病中作为效应细胞被熟知及研究。然而,本团队近年来的研究表明,除作为炎症效应细胞,嗜酸性粒细胞还发挥多种免疫调节作用,与多种免疫细胞发生相互作用,在机体免疫反应中不可缺少。我们团队发现外周血嗜酸性粒细胞数高与临床急性呼吸窘迫综合征患者的存活具有相关性,而小鼠急性肺损伤模型中也发现了一过性升高的嗜酸性粒细胞,提示嗜酸性粒细胞具有潜在的调节炎症反应的作用,其细胞表面 CD101 阳性表达为鉴别致病性的重要分子标记^[37]。此外,我们团队的研究最早发现嗜酸性粒细胞分泌的趋化因子 6 (chemokine C-C motif ligand 6, CCL6) 可直接作用于骨髓造血干细胞 (hematopoietic stem cells, HSCs),破坏 HSCs 稳态并促进其向嗜酸性粒细胞谱系分化,导致更多嗜酸性粒细胞向肺部募集而形成正反馈的炎症调控机制^[38]。进一步借助 CCL6 敲除小鼠和嗜酸性粒细胞相关的多种基因编辑工具鼠,深入研究发现 CCL6 参与了 HSCs 的分化调节、肺部 Th2 型免疫反应调节等多个环节,具有重要的炎症免疫调控作用^[39]。最新的研究更是提示,嗜酸性粒细胞性炎症对肿瘤转移同样具有重要的调控作用^[40]。

越来越多的研究报道,免疫治疗后的肿瘤患者伴发 irAEs 时,局部组织有嗜酸性粒细胞的浸润,尽管大部分嗜酸性粒细胞组织浸润的 irAEs 对局部及全身激素治疗具有良好的治疗效果,不影响 ICIs 治疗的疗程;但部分对激素不敏感的嗜酸性粒细胞组织浸润的 irAEs 如上述肝损伤病例,需要引起临床及科研工作者更多的思考。嗜酸性粒细胞组织浸润诱导免疫治疗相关不良反应的机制目前尚不明确,部分研究者认为在免疫检查点相关肺炎中,肺内高表达 PD-L2 的树突状细胞在基础状态下可抑制表面表达 PD-1 的 Th2 的活性,而应用 ICIs 抑制 PD-1 与 PD-L2 的结合,会导致 Th2 细胞的活化,从而诱发嗜酸性粒细胞性肺炎的发生^[28,29],其余更深入的机制研究,有待进一步探索。

参考文献

- 1 Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA Oncol, 2018, 4 (12): 1721-1728.
- 2 Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial [J]. Lancet Oncol,

- 2017,18(12):1600-1609.
- 3 Shoushtari AN, Friedman CF, Navid-Azarbaijani P, et al. Measuring toxic effects and time to treatment failure for nivolumab plus ipilimumab in melanoma [J]. *JAMA Oncol*,2018,4(1): 98-101.
 - 4 Malkhasyan KA, Zakharia Y, Milhem M. Quality-of-life outcomes in patients with advanced melanoma: a review of the literature [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*,2017,30(6): 511-520.
 - 5 Varricchi G, Galdiero MR, Loffredo S, et al. Eosinophils: the unsung heroes in cancer? [J]. *Oncoimmunology*,2018,7(2): e1393134.
 - 6 Nakamura Y, Tanaka R, Maruyama H, et al. Correlation between blood cell count and outcome of melanoma patients treated with anti-PD-1 antibodies [J]. *Jpn J Clin Oncol*,2019,49(5):431-437.
 - 7 Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group [J]. *J Immunother Cancer*,2017,5(1):95.
 - 8 Sibaud V. Dermatologic reactions to immune checkpoint inhibitors: skin toxicities and immunotherapy [J]. *Am J Clin Dermatol*,2018,9(3):345-361.
 - 9 Chan KK, Magro C, Shoushtari A, et al. Eosinophilic fasciitis following checkpoint inhibitor therapy: four cases and a review of literature [J]. *Oncologist*,2020,25(2):140-149.
 - 10 Bui AN, Nelson CA, Lian CG, et al. Eosinophilic fasciitis induced by nivolumab therapy managed without treatment interruption or systemic immunosuppression [J]. *JAAD Case Rep*,2020,6(8): 693-696.
 - 11 Salamaliki C, Solomou EE, Lioussis SC. Immune checkpoint inhibitor-associated scleroderma-like syndrome: a report of a pembrolizumab-induced "Eosinophilic Fasciitis-Like" case and a review of the literature [J]. *Rheumatol Ther*,2020,7(4):1045-1052.
 - 12 Zhao CY, Hwang SJE, Consuegra G, et al. Anti-programmed cell death-1 therapy-associated bullous disorders: a systematic review of the literature [J]. *Melanoma Res*,2018,28(6): 491-501.
 - 13 Lopez AT, Khanna T, Antonov N, et al. A review of bullous pemphigoid associated with PD-1 and PD-L1 inhibitors [J]. *Int J Dermatol*,2018,7(6): 664-669.
 - 14 Morris LM, Lewis HA, Cornelius LA, et al. Neutrophil-predominant bullous pemphigoid induced by checkpoint inhibitors: a case series [J]. *J Cutan Pathol*,2020,7(8): 742-746.
 - 15 Rossi A, Magri F, Caro G, et al. Eosinophilic folliculitis of the scalp associated with PD-1/PDL1 inhibitors [J]. *J Cosmet Dermatol*,2020,19(12): 3367-3370.
 - 16 Cutroneo P, Ingrassiotta Y, Isgrò V, et al. Psoriasis and psoriasiform reactions secondary to immune checkpoint inhibitors [J]. *Dermatol Ther*,2021,4(2): e14830.
 - 17 Zen Y, Yeh MM. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: a histology study of seven cases in comparison with autoimmune hepatitis and idiosyncratic drug-induced liver injury [J]. *Mod Pathol*,2018,1(6): 965-973.
 - 18 Jhncilla M, Misdraji J, Pratt DS, et al. Ipilimumab-associated hepatitis: clinicopathologic characterization in a series of 11 cases [J]. *Am J Surg Pathol*,2015,39(8): 1075-1084.
 - 19 LoPiccolo J, Brener MI, Oshima K, et al. Nodular regenerative hyperplasia associated with immune checkpoint blockade [J]. *Hepatology*,2018,68(6): 2431-2433.
 - 20 Zen Y, Yeh MM. Checkpoint inhibitor-induced liver injury: A novel form of liver disease emerging in the era of cancer immunotherapy [J]. *Semin Diagn Pathol*,2019,36(6): 434-440.
 - 21 Kopecký J, Kubeček O, Geryk T, et al. Hepatic injury induced by a single dose of nivolumab—a case report and literature review [J]. *Klin Onkol*,2019,32(2):133-138.
 - 22 Sawada K, Shonaka T, Nishikawa Y, et al. Successful treatment of nivolumab-related cholangitis with prednisolone: a case report and review of the literature [J]. *Intern Med*,2019,58(12):1747-1752.
 - 23 Kawakami H, Tanizaki J, Tanaka K, et al. Imaging and clinicopathological features of nivolumab-related cholangitis in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Invest New Drugs*,2017,35(4): 529-536.
 - 24 Gelsomino F, Vitale G, D'Errico A, et al. Nivolumab-induced cholangitic liver disease: a novel form of serious liver injury [J]. *Ann Oncol*,2017,28(3): 671-672.
 - 25 Yang J, Lagana SM, Saenger YM, et al. Dual checkpoint inhibitor-associated eosinophilic enteritis [J]. *J Immunother Cancer*,2019,7(1):310.
 - 26 Cybulska-Stopa B, Kamińska-Winciorek G, Dyduch G. Immune-related adverse events in a patient with eosinophilic enteritis treated with immune checkpoint inhibitors (anti-PD-1) [J]. *Melanoma Res*,2020,30(6):619-624.
 - 27 Larsen BT, Chae JM, Dixit AS, et al. Clinical and histopathologic features of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis [J]. *Am J Surg Pathol*,2019,43(10):1331-1340.
 - 28 Hara K, Yamasaki K, Tahara M, et al. Immune checkpoint inhibitors-induced eosinophilic pneumonia: a case report [J]. *Thorac Cancer*,2021,12(5):720-724.
 - 29 Jodai T, Yoshida C, Sato R, et al. A potential mechanism of the onset of acute eosinophilic pneumonia triggered by an anti-PD-1 immune checkpoint antibody in a lung cancer patient [J]. *Immun Inflamm Dis*,2019,7(1): 3-6.
 - 30 Watanabe H, Asada K, Shirai T, et al. Eosinophilic airway inflammation and eosinophilic chronic rhinosinusitis during nivolumab and ipilimumab [J]. *Respirol Case Rep*,2020,8(7): e00638.
 - 31 Harada M, Naoi H, Yasuda K, et al. Programmed cell death-1 blockade in kidney carcinoma may induce eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a case report [J]. *BMC Pulm Med*,2021,21(1):6.
 - 32 Lou Y, Marin-Acevedo JA, Vishnu P, et al. Hypereosinophilia in a patient with metastatic non-small-cell lung cancer treated with anti-programmed cell death 1 (anti-PD-1) therapy [J]. *Immunotherapy*,2019,11(7): 577-584.
 - 33 Occhipinti M, Falcone R, Onesti CE, et al. Hyperprogressive disease and early hypereosinophilia after anti-PD-1 treatment: a case report [J]. *Drug Saf Case Rep*,2018,5(1):12.
 - 34 Martens A, Wistuba-Hamprecht K, Foppen MG, et al. Baseline peripheral blood biomarkers associated with clinical outcome of advanced melanoma patients treated with ipilimumab [J]. *Clin Cancer Res*,2016,22(12):2908-2918.
 - 35 Moreira A, Leisgang W, Schuler G, et al. Eosinophilic count as a biomarker for prognosis of melanoma patients and its importance in the response to immunotherapy [J]. *Immunotherapy*,2017,9(2):115-121.
 - 36 Hude I, Sasse S, Bröckelmann PJ, et al. Leucocyte and eosinophil counts predict progression-free survival in relapsed or refractory classical hodgkin lymphoma patients treated with PD1 inhibition [J]. *Br J Haematol*,2018,181(6):837-840.
 - 37 Zhu C, Weng QY, Zhou LR, et al. Homeostatic and early-recruited CD101(-) eosinophils suppress endotoxin-induced acute lung injury [J]. *Eur Respir J*,2020,56(5): 1902354.
 - 38 Zhang C, Yi W, Li F, et al. Eosinophil-derived CCL6 impairs hematopoietic stem cell homeostasis [J]. *Cell Res*,2018,28(3):323-335.
 - 39 Du X, Li F, Zhang C, et al. Eosinophil-derived chemokine (hCCL15/23, mCCL6) interacts with CCR1 to promote eosinophilic airway inflammation [J]. *Signal Transduct Target Ther*,2021,6(1): 91.
 - 40 Li F, Du X, Lan F, et al. Eosinophilic inflammation promotes CCL6-dependent metastatic tumor growth [J]. *Sci Adv*,2021,7(22): eabb5943.