

## Siglec 家族成员在免疫调控与免疫病理中作用的研究进展

### Advanced studies on the role of Siglecs during the immune regulation and pathology

王秦兰<sup>1</sup>, 综述; 王春梅<sup>2</sup>, 曹雪涛<sup>1,2</sup> 审阅(1. 浙江大学医学院 免疫学研究所 浙江 杭州 310002; 2. 中国医学科学院 北京协和医学院 基础医学研究所 北京 100005)

**[摘要]** 唾液酸结合性免疫球蛋白样凝集素(sialic acid-binding Ig-like lectins, Siglecs)是一类免疫球蛋白超家族(immunoglobulin superfamily, IgSF)成员,可通过识别含有唾液酸的糖链结构,介导细胞与细胞或病原体间的相互作用,在固有免疫和适应性免疫中发挥重要的调控作用。近年来研究表明,Siglec 家族成员参与免疫细胞活化、增殖以及凋亡的调控;同时,Siglec 家族成员也参与免疫耐受的调控,并在自身免疫病、炎症反应以及肿瘤发生中发挥重要的免疫调控作用;因此,越来越多的靶向 Siglecs 抗体或糖基化配体的治疗药物被相继研发并用于淋巴瘤、白血病和自身免疫疾病等多种 Siglecs 相关疾病的治疗。现就 Siglecs 参与免疫调控及其在抗自身免疫病和抗肿瘤发生中的研究进展作一综述。

**[关键词]** 唾液酸结合性免疫球蛋白样凝集素;免疫调控;免疫病理;自身免疫病;肿瘤;分子靶向治疗

**[中图分类号]** R392.1; R730.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2015)03-0388-05

唾液酸结合性免疫球蛋白样凝集素(sialic acid-binding Ig-like lectins, Siglecs)是一类经典的免疫球蛋白样凝集素,目前发现 15 种人源和 9 种鼠源的 Siglec 分子,Siglec 特异性表达于髓系细胞和免疫细胞表面。Siglec 家族分为两类:一类是序列保守的 Siglecs,包括唾液酸黏附素、CD22、MAG 和 Siglec-15;另一类是与 CD33 相关的序列可变的 Siglecs。Siglec 家族属于一次穿膜的 I 型膜蛋白,在结构上具有非常典型和保守的结构特征,其穿膜区由 2 ~ 17 个胞外 Ig 结构域组成,N 端由一个结合唾液酸的 V-set Ig 结构域和一定数目的 C2-set Ig 结构域组成。大多数 Siglecs 胞内段含有免疫受体酪氨酸活化基序(immunoreceptor tyrosine-based activation motifs, ITAMs),从而发挥免疫抑制功能;少数 Siglecs 如 Siglec-14-16 和 Siglec-H 通过其穿膜区荷正电的精氨酸与 ITAMs 的转化子 DAP12 相结合发挥免疫调控作用。近年来研究表明,Siglecs 通过调控固有免疫和适应性免疫应答,在机体自身免疫性疾病、炎症反应和肿瘤中发挥重要调控作用,并成为药物治疗的靶标。

### 1 Siglec 家族成员在免疫调控中的作用及机制

#### 1.1 Siglec 家族在免疫应答中的调节作用

Siglecs 通过结合细胞表面的唾液酸结构,发挥免疫调控作用。根据唾液酸结构来源不同,结合方式分为两种:(1)免疫细胞表面 Siglecs 与自身表面的唾液酸结合,称为顺式结合(cis interactions);(2)

Siglec 分子与其他细胞表面的唾液酸配体相结合,称为反式结合(trans interactions)<sup>[1]</sup>。正常情况下,顺式结合占优势,因此存在一种“遮蔽效应”,使得 Siglecs 不易与其他细胞表面的唾液酸配体相结合。顺式结合在一定程度上可以减弱反式结合,但不能阻止反式结合,二者之间存在着一种动态平衡关系,其平衡取决于配体的数量及其亲和力。研究<sup>[2]</sup>发现,Siglecs 主要通过反式结合方式发挥负向调节作用,如 CD22 (Siglec-2),作为抑制性辅助受体,对 BCR 介导信号起抑制作用,可遏制 B 细胞过度激活;CD22 敲除小鼠体内或体外免疫应答过度激活,CD22 顺式配体敲除小鼠表现为免疫抑制,而 CD22 及其配体双敲除的小鼠表现出过度的免疫激活。提示 CD22 必须与反式配体结合才可发挥负向免疫调节作用。

Siglec 家族成员在免疫细胞活化、增殖及其介导的生理、病理反应中发挥重要的调控作用:

Siglec 分子可通过识别模式识别受体调控病原体介导的病理反应。Siglecs 可以结合 TLRs,如人 Siglec-5/9 和小鼠 Siglec-3/E/F 可与 TLRs 结合,抑

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No. 31270931)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 31270931)

**[作者简介]** 王秦兰(1990-),女,陕西省宝鸡市人,博士生,主要从事天然免疫学研究,E-mail:wangq15@163.com

**[通信作者]** 曹雪涛(Cao Xuetao, corresponding author),E-mail:caoxt@immunol.org

制 TLR 介导的免疫反应。在 Siglec-E 表达缺失的树突状细胞中,TLRs 可触发更强烈的免疫反应<sup>[3]</sup>。单核细胞来源的未成熟树突状细胞(imature dendritic cell, imDC)用抗 CD33/Siglec-3 单克隆抗体处理后, LPS 触发的 IL-12 的分泌和 NF- $\kappa$ B 的磷酸化水平显著降低。研究<sup>[4]</sup>发现, CD14 是 CD33 的内源性配体,两者结合后,降低了 LPS 由 CD14 向 TLR4 的递呈,继而抑制了 TLR4 介导的信号通路,说明 Siglec 分子在 TLRs 介导的炎症反应中发挥负向调控作用。此外, Siglecs 在病毒免疫逃逸过程中发挥重要调控作用。研究<sup>[5]</sup>显示,水疱性口炎病毒(vesicular stomatitis virus, VSV)感染可显著上调 Siglec-G 的表达, Siglec-G 通过募集 SHP2 和 c-Cbl 降解 RIG-I,继而减少了 IFN- $\beta$  产生,从而实现了 RNA 病毒的免疫逃逸。

Siglec 分子可以通过识别胞内危险信号分子(damage-associated molecular patterns, DAMPs)调控免疫反应。DAMP-CD24-Siglec 轴控制机体对危险信号触发的免疫反应, Siglec G/10 结合 SHP1 抑制 DAMP 启动的 TLR/NLR 信号,抑制炎症细胞因子的产生<sup>[6]</sup>。在 APP 诱导的肝脏损伤模型中, CD24 与高迁移率族蛋白 B1(high motility group box-1, HMGB1)、热激蛋白 70(heat shock protein 70, HSP70)以及热激蛋白 90(heat shock protein 90, HSP90)相结合,抑制 NF- $\kappa$ B 的活化,从而发挥负向调控作用。这种结合是通过 CD24 与人 Siglec-10 或小鼠 Siglec-G 发生相互作用而形成<sup>[7]</sup>。研究揭示 CD24-Siglec-G-HMGB1/HSP70/HSP90 信号通路可以保护宿主抵御病理性细胞死亡所导致的致死免疫应答。

以往观点认为 Siglec 家族不会以配对受体形式相结合(即两个膜蛋白分子胞外段相似性很高,而穿膜段和胞内段相似性较低,一个发挥抑制性作用,而另一个发挥激活作用)。但最近研究<sup>[8]</sup>发现,抑制性受体 Siglec-5 可能和激活性受体 Siglec-14 结合并以配对受体形式发挥作用。Siglec-5 和 Siglec-14 分子胞外段前两个免疫球蛋白样区有 99% 序列相似性,而其他区域相似性较低。Siglec-14 穿膜区有一精氨酸残基和 DAP12 结合,通过其 ITAMs 发挥正调控作用,而 Siglec-5 通过 ITAMs 发挥负调控作用。

## 1.2 Siglecs 对细胞凋亡的调节

研究<sup>[9]</sup>表明, Siglecs 与其配体结合后,会促进细胞的凋亡。Siglec-8 与 Siglec-F 分别表达于人类和小鼠嗜酸性粒细胞表面,均属于 I 型穿膜蛋白,它们结合相同的唾液酸样聚糖,当与抗体或者糖基配

体交叉结合时会导致嗜酸性粒细胞发生凋亡。其中, Siglec-8 通过与抗体交叉结合快速启动 caspase-3 的活性,诱导其发生凋亡并且降低嗜酸性粒细胞的生存能力。

血小板在组织损伤和天然免疫应答中发挥重要作用。血小板表面表达 Siglec-7,血小板活化后 Siglec-7 的表达上调。Siglec-7 与其配体神经节苷脂的交叉结合可以导致其发生凋亡。研究<sup>[10]</sup>发现,在人血小板中,神经节苷脂会引发 4 条重要的通路从而导致凋亡的发生:(1)线粒体内穿膜电位去极化;(2)抗凋亡 Bcl-2 蛋白表达降低的同时促凋亡 Bax 和 Bak 蛋白表达升高;(3)磷脂酰丝氨酸的暴露;(4)微观粒子的形成, NADPH 氧化酶、PI3K 或者 PKC 的抑制,降低 Siglec-7 诱导的血小板凋亡。表明血小板受体 P2Y1 和 GP IIb IIIa 在神经节苷脂诱导的血小板凋亡过程中有着极其重要的作用。

## 2 Siglec 家族成员在免疫病理中的作用

大多数 Siglecs 特异性表达于特定免疫细胞及造血细胞表面,形成一个复合体,且有部分重叠的表达模式。不同的免疫细胞, Siglec 表达水平和表达模式不同,其在免疫性疾病发生过程中的调控作用亦不同。

### 2.1 Siglecs 在免疫耐受及自身免疫病中的作用

免疫系统最重要的功能是识别自我与非我,对自身抗原物质形成免疫耐受,保护机体组织;如果对自身抗原物质产生免疫应答,严重时会导致自身免疫性疾病。唾液酸是一类九碳糖家族,是多种糖化合物中的关键成分,介导细胞表面的识别功能。Siglecs 通过反式结合的方式结合与细胞表面的唾液酸配体,因此, Siglec 分子可作为免疫系统的识别分子。

Siglec 分子在 B 细胞介导的免疫耐受和自身免疫性疾病中发挥重要作用。Siglec-2(CD22)与 Siglec-10(与小鼠 Siglec-G 同源)主要表达于 B 细胞表面,可抑制 BCR 信号,在 B 细胞介导的免疫耐受中发挥关键作用。Siglec-G 和 CD22 双缺陷的小鼠呈现出自发性免疫疾病。CD22 与其配体的顺式结合导致了同源寡聚物的形成,在膜结构域上与 BCR 有很大区别,对 B 细胞活化的阈值有所影响。而 Siglec-G 则是由唾液酸与 BCR 的结合募集而来,在 B1 细胞中, Siglec-G 特异性地与膜免疫球蛋白的结合,抑制 BCR 信号。CD22 与 Siglec-G 均调控 B 细胞耐受,此二者蛋白、唾液酸配体或信号通路的缺乏均会导致机体自身免疫疾病的发生<sup>[11]</sup>。CD22 不仅在 B 细胞介导自身免疫疾病,而且在 B 细胞白血病

和淋巴瘤中发挥作用。目前, 靶向 B 细胞表面 Siglecs 的抗体和化学合成的修饰唾液酸药物已投入临床测试<sup>[12]</sup>。近来研究<sup>[13]</sup>发现, 在 Siglec-G<sup>-/-</sup> 的小鼠体内, 浆细胞、生发中心 B 细胞以及活化的 CD4<sup>+</sup> T 细胞明显多于对照小鼠, 提示 Siglec-G 在免疫耐受和自身免疫性疾病预防中发挥重要作用。

此外, 研究<sup>[14]</sup>发现, 在类风湿性关节炎( RA )和系统性红斑狼疮( SLE )患者的外周血单核细胞中, TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  以及 II 型胶原均可以导致 Siglec-1 表达水平的上调, Siglec-1 抗体拮抗 Siglec-1 后, 胶原诱导的 RA 患者外周血单核细胞中产生的促炎性细胞因子明显降低, 提示 Siglec-1 在 RA 发生过程中发挥促炎性作用。因此, Siglec-1 可作为监测 RA 疾病进程的生物学标志物。

## 2.2 Siglecs 在感染性疾病中的免疫病理作用

哺乳动物免疫系统有着高度复杂的机制, 可以识别不同的病原体并对其做出应答, 进而清除。Siglecs 通过与细胞表面的多聚糖结合调控天然免疫和获得性免疫反应, 从而实现其抗病原体的功能。然而, 一些人类病原体例如 B 型链球菌( group B streptococcus, GBS )有可以被 Siglecs 的 ITIMs 所识别的唾液酸样非自身配体, 从而导致宿主免疫系统的破坏<sup>[8, 15]</sup>。在人类新生儿中 GBS 感染可导致侵袭性感染。近期研究<sup>[8]</sup>显示, GBS  $\beta$  蛋白可以通过与吞噬细胞的抑制性受体 Siglec-5 结合, 从而减弱免疫应答。人类羊膜上皮细胞特异性表达的 Siglec-5 和活化性受体 Siglec-14 是侵袭性的 GBS 与胎盘初始接触的位置, 二者的多态性可对 GBS 感染后母亲胎儿早产的风险有所影响, 首次证明了 Siglec 家族的双受体系统对宿主免疫的调节有多方面的影响。

Siglec-1( CD169 )可以增强人类免疫缺陷病毒( human immunodeficiency virus, HIV )的感染, 在 I 型人类免疫缺陷病毒( HIV-1 )感染过程中, 免疫活化信号如 IFN- $\alpha$  可调控这一环节。研究<sup>[16]</sup>发现, IFN- $\alpha$  活化的树突状细胞, 单核细胞和巨噬细胞表面的 Siglec-1 均可以通过识别病毒膜上的神经节苷脂而使得其捕获和感染 HIV-1 的能力增强。此外, 骨髓细胞表面的 Siglec-1 存在于可以介导病毒发生感染的淋巴组织中, 表明其可以促使一种新型的 CD4<sup>+</sup> T 细胞感染, 并且有助于 HIV-1 在体内传播。

## 2.3 Siglecs 在动脉粥样硬化中的作用

动脉粥样硬化是脂质代谢异常导致血管壁发生慢性炎症反应, 是急性冠脉综合征、脑卒中等心脑血管疾病的病理基础。有研究<sup>[17]</sup>发现, 动脉粥样硬化

患者外周血中单核细胞中 Siglec-1 mRNA 和蛋白表达水平明显上调, 与疾病严重程度 Gensini 评分及炎症活动度指标( hs-CRP、同型半胱氨酸 )呈正相关。有趣的是, Siglec-1 的表达与冠心病分组( 急性心肌梗死、稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛 )及血脂高低间无明显相关性。研究人员用慢病毒载体介导的 Siglec-1 小干扰 RNA 沉默 Siglec-1 表达后, 发现 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠的动脉粥样硬化发病有所减缓, 动脉斑块中 CD4、CD8 和巨噬细胞数量减少, 炎性细胞因子 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等的分泌也相应减少<sup>[17]</sup>。表明 Siglec-1 介导的免疫应答会导致 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠动脉粥样硬化病情加重。此外, 研究<sup>[18-19]</sup>发现, Siglec-1 有可能是潜在的脂质吞噬受体, 通过介导巨噬细胞的泡沫化, 从而激活巨噬细胞, 分泌 MIP-1 $\alpha$ 、MCP-1 和 IL-8 等趋化因子, 诱导更多的淋巴细胞活化, 进而参与粥样斑块中的炎症反应。

## 2.4 Siglecs 在慢性肺炎中的作用

嗜中性粒细胞在慢性肺炎病( chronic lung inflammatory diseases, COPD )形成中发挥重要的作用<sup>[20]</sup>。人嗜中性粒细胞表达抑制性分子 Siglec-5 和 Siglec-9 以及活化性分子 Siglec-14, 而小鼠嗜中性粒细胞则表达抑制性分子 Siglec-E 和低水平的 Siglec-F。在用  $\beta$ 2 整合素 CD11b 特异性抗体进行封闭的脂多糖诱导肺炎模型中, Siglec-E<sup>-/-</sup> 小鼠的嗜中性粒细胞向肺组织迁移的能力增强<sup>[21]</sup>。此外, 在 Siglec-E<sup>-/-</sup> 的嗜中性粒细胞中, CD11b 由外向内的信号传导, 包括 SYK 和丝裂原激活蛋白激酶类( mitogen-activated proteins kinases, MAPK )的磷酸化都明显增强。此外, 研究发现 Siglec-E 可促进嗜中性粒细胞中  $\beta$ 2 整合素依赖的活性氧的释放, 继而抑制嗜中性粒细胞向肺部的迁移<sup>[22]</sup>。这些研究说明 Siglec 分子抑制嗜中性粒细胞向肺部的迁移, 抑制肺部炎症的发生。

## 2.5 Siglecs 在神经退行性疾病中的作用

Siglec-11 和 Siglec-E 组成性表达于小神经胶质细胞, 并且通过与神经元细胞表面的唾液酸配体反式结合, 保护神经, 从而防止对凋亡神经元碎片的过量摄取而抑制炎症反应的发生<sup>[23]</sup>。亦有实验<sup>[23]</sup>表明, 在炎症环境下 Siglec-F 和 Siglec-H 有助于对小神经胶质细胞的功能进行调节。最近多项研究显示, 多个 Siglec 家族成员在神经退行性疾病的致病和预防中发挥重要作用, 但对于 Siglecs 是如何对居留或者活化的小神经胶质细胞以及神经退行性疾病中的炎症单核细胞进行调控的, 还需进一步的研究。

## 2.6 Siglecs 在抗肿瘤免疫中的作用

Siglecs 参与机体抗肿瘤免疫调节, 包括 Siglec-1

(CD169)、siglec-2(CD22)、siglec-3(CD33)、Siglec-7 以及 Siglec-10(Siglec-G)等。Siglecs 缺失可导致白血病和淋巴瘤发生<sup>[24]</sup>。Siglec-1 是表达于特定巨噬细胞(如淋巴结巨噬细胞)的一种唾液酸受体,促炎症细胞因子(如 I 型干扰素)可以诱发 Siglec-1 的显著表达。研究<sup>[25]</sup>发现,表达 Siglec-1 的巨噬细胞数量越多,结肠癌患者的存活期越长;多变量分析显示,Siglec-1 可作为结肠癌患者预后和存活的标志物;表达 Siglec-1 的巨噬细胞与局部浸润肿瘤的 CD8<sup>+</sup> T 细胞的数量正相关,提示表达 Siglec-1 的巨噬细胞可以促进 CD8<sup>+</sup> T 细胞介导的抗肿瘤免疫。

在人肿瘤样本中,髓单核细胞高表达 Siglec-9,并且伴有 Siglec-9 配体的高表达<sup>[26]</sup>。阻断 Siglec-9 可以增强嗜中性粒细胞抗肿瘤细胞的活性。Siglec-E<sup>-/-</sup>小鼠(与人 Siglec-9 同源)显示出更强的肿瘤免疫监视功能。此外,发现 Siglec-E 缺陷的巨噬细胞发生 M2 极化<sup>[26]</sup>,表明 Siglec-E 促进炎症发生,从而抑制肿瘤的生长。

### 3 Siglecs 与疾病的靶向治疗

Siglec 分子广泛表达于髓系来源的细胞(免疫细胞和造血细胞),发挥髓系抑制功能,因此 Siglecs 可作为有效的分子靶点用于免疫性疾病治疗。目前用于靶向 Siglecs 治疗的方式主要有两种:靶向 Siglecs 的抗体和靶向糖基化配体。

#### 3.1 靶向 Siglecs 的抗体治疗

Siglecs 特异性抗体用于临床治疗淋巴瘤和白血病已有近 20 年的历史。CD33 表达于单核细胞,中性粒细胞和髓系前体细胞。一种特异性靶向 CD33 的单抗体药物 gemtuzumab ozogamicin(GO)在 2002 年被批准用于急性髓样白血病(AML)临床治疗<sup>[27]</sup>。靶向 Siglec-7 的抗体亦显示出 AML 的治疗效果<sup>[28]</sup>。CD22(Siglec-2)限制性表达于成熟 B 细胞表面,被视为 B 细胞淋巴瘤的标志物。目前有三种靶向 CD22 的抗体进入临床用于治疗 B 细胞淋巴瘤:CMC544 治疗非霍奇金淋巴瘤进入临床 II/III 期;BL22 治疗毛细胞白血病已进入临床 II 期;Epratuzumab 治疗毛细胞白血病进入临床 III 期。近来研究<sup>[29]</sup>发现,组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitors, HDACi)可以调节细胞表面 Siglecs 表达;AR42(HDAC 抑制剂)抑制 HB22.7(抗 CD22 单抗)介导的 CD22 内化,可降低 CD22 膜表达,从而增强 HB22.7 的疗效。

基于已有的研究表明,Siglecs 在自身免疫性疾病的调控中发挥重要的作用,那么靶向 Siglecs 的细

胞就可以用于自身免疫性疾病的防治。目前靶向 Siglecs 的 B 细胞清除疗法已用于治疗自身免疫性疾病的炎症反应。研究<sup>[30]</sup>发现,Epratuzumab 靶向 CD22 可治疗系统性红斑狼疮(SLE)。在小鼠动物模型中,靶向 Siglec-F 可成功地治疗嗜酸细胞性气道炎症和免疫性肠道黏膜炎症<sup>[31]</sup>。这些研究说明,靶向 Siglecs 可有效用于自身免疫性疾病的防治。

#### 3.2 靶向糖基化配体治疗

利用合成糖基化配体靶向 Siglec 成为一种新兴的治疗方式。合成的配体与 B 细胞表面 CD22 结合,并呈现类似于顺式结合方式,阻断与外源配体的结合。并且发现,合成的糖基化配体可与顺式配体竞争性结合 CD22。合成的配体多经聚丙烯酰胺交联聚合物微球或纳米粒子作为载体,其中,纳米粒子包裹 Siglecs 配体的方式比较引人注目。研究<sup>[32]</sup>发现,脂质体纳米粒子包裹 CD22 聚糖配体可选择性靶向 B 细胞,当脂质体同时装载毒性药物多柔比星,则延长了 Daudi B 细胞淋巴瘤小鼠模型的存活期。这些 B 细胞靶向纳米粒子可杀伤恶性 B 细胞、边缘区淋巴瘤和慢性淋巴细胞白血病。最近还有研究<sup>[33]</sup>发现,利用脂质体包裹 CD22 和 CD33 双配体,通过靶向表达 CD22 和 CD33 的外周血细胞,具有靶向治疗髓系淋巴瘤和 B 细胞淋巴瘤的潜能。因此,利用合成糖基化配体靶向 Siglecs 可以作为恶性淋巴瘤的一种替代疗法。

## 4 结 语

Siglecs 作为一种免疫识别受体,在天然免疫和适应性免疫反应中发挥重要调控作用。由于其在髓系细胞和免疫细胞的特异性表达,Siglec 家族成员在免疫系统的作用越来越备受关注。Siglec 分子参与了多种疾病的免疫调节和免疫病理过程,可作为一种有效的临床免疫性疾病的治疗靶点。对该家族免疫功能的深入研究,将进一步揭示 Siglec 家族在免疫调控中的作用机制,以及拓展其在免疫性疾病中的治疗潜能。

## [参 考 文 献]

- [1] Crocker PR, Paulson JC, Varki A. Siglecs and their roles in the immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(4): 255-266.
- [2] Poe JC, Fujimoto Y, Hasegawa M, et al. CD22 regulates B lymphocyte function in vivo through both ligand-dependent and ligand-independent mechanisms [J]. *Nat Immunol*, 2004, 5(10): 1078-1087.
- [3] Chen GY, Brown NK, Wu W, et al. Broad and direct interaction between TLR and Siglec families of pattern recognition receptors

- and its regulation by Neu1 [ J ]. *Elife*, 2014, 3: e04066.
- [ 4 ] Ishida A, Akita K, Mori Y, et al. Negative regulation of Toll-like receptor-4 signaling through the binding of glycosylphosphatidylinositol-anchored glycoprotein, CD14, with the sialic acid-binding lectin, CD33 [ J ]. *J Biol Chem*, 2014, 289( 36 ): 25341-25350.
- [ 5 ] Chen WL, Han CF, Xie B, et al. Induction of Siglec-G by RNA viruses inhibits the innate immune response by promoting RIG-I degradation [ J ]. *Cell*, 2013, 152( 3 ): 467-478.
- [ 6 ] Liu Y, Chen GY and Zheng P. CD24-Siglec G/10 discriminates danger- from pathogen- associated molecular patterns [ J ]. *Trends Immunol*, 2009, 30( 12 ): 557-561.
- [ 7 ] Chen GY, Tang T, Zheng P, et al. CD24 and Siglec-10 selectively repress tissue damage- induced immune responses [ J ]. *Science*, 2009, 323( 5922 ): 1722-1725.
- [ 8 ] Ali SR, Fong JJ, Carlin AF, et al. Siglec-5 and Siglec-14 are polymorphic paired receptors that modulate neutrophil and amnion signaling responses to group B Streptococcus [ J ]. *J Exp Med*, 2014, 211( 6 ): 1231-1242.
- [ 9 ] Nutku E, Aizawa H, Hudson SA, et al. Ligation of Siglec-8: A selective mechanism for induction of human eosinophil apoptosis [ J ]. *Blood*, 2003, 101( 12 ): 5014-5020.
- [ 10 ] Nguyen KA, Hamzeh-CH, Palle S, et al. Role of Siglec-7 in apoptosis in human platelets [ J ]. *PLoS ONE*, 2014, 9( 9 ): e106239.
- [ 11 ] Nitschke L. CD22 and Siglec-G regulate inhibition of B-cell signaling by sialic acid ligand binding and control B-cell tolerance [ J ]. *Glycobiology*, 2014, 24( 9 ): 807-817.
- [ 12 ] Wallace DJ, Kalunian K, Petri MA, et al. Efficacy and safety of epratuzumab in patients with moderate/severe active systemic lupus erythematosus: results from EMBLEM, a phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study [ J ]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73( 1 ): 183-190.
- [ 13 ] Muller J, Lunz B, Schwab I, et al. Siglec-G deficiency leads to autoimmunity in aging C57BL/6 mice [ J ]. *J Immunol*, 2015, [ Epub ahead of print ].
- [ 14 ] Xiong YS, Cheng Y, Lin QS, et al. Increased expression of Siglec-1 on peripheral blood monocytes and its role in mononuclear cell reactivity to autoantigen in rheumatoid arthritis [ J ]. *Rheumatology ( Oxford )*, 2014, 53( 2 ): 250-259.
- [ 15 ] Chang YC, Olson J, Beasley FC, et al. Group B streptococcus engages an inhibitory siglec through sialic acid mimicry to blunt innate immune and inflammatory responses in vivo [ J ]. *PLoS Pathog*, 2014, 10( 1 ): e1003846.
- [ 16 ] Pino M, Erkizia I, Benet S, et al. HIV-1 immune activation induces Siglec-1 expression and enhances viral trans-infection in blood and tissue myeloid cells [ J ]. *Retrovirology*, 2015, 12: 37.
- [ 17 ] Xiong YS, Zhou YH, Rong GH, et al. Siglec-1 on monocytes is a potential risk marker for monitoring disease severity in coronary artery disease [ J ]. *Clin Biochem*, 2009, 42( 10 ): 1057-1063.
- [ 18 ] Xiong YS, Yu J, Li C, et al. The role of Siglec-1 and SR-BI interaction in the phagocytosis of oxidized low density lipoprotein by macrophages [ J ]. *PLoS ONE*, 2013, 8( 3 ): e58831.
- [ 19 ] Xiong YS, Wu AL, Lin QS, et al. Contribution of monocytes Siglec-1 in stimulating T cells proliferation and activation in atherosclerosis [ J ]. *Atherosclerosis*, 2012, 224( 1 ): 58-65.
- [ 20 ] Pappas K, Papaioannou AI, Kostikas K, et al. The role of macrophages in obstructive airways disease: Chronic obstructive pulmonary disease and asthma [ J ]. *Cytokine*, 2013, 64( 3 ): 613-625.
- [ 21 ] McMillan SJ, Sharma RS, McKenzie EJ, et al. Siglec-E is a negative regulator of acute pulmonary neutrophil inflammation and suppresses CD11b beta2-integrin-dependent signaling [ J ]. *Blood*, 2013, 12( 11 ): 2084-2094.
- [ 22 ] McMillan SJ, Sharma RS, Richards HE, et al. Siglec-E promotes beta2-integrin-dependent NADPH oxidase activation to suppress neutrophil recruitment to the lung [ J ]. *J Biol Chem*, 2014, 289( 29 ): 20370-20376.
- [ 23 ] Linnartz-Gerlach B, Kopatz J and Neumann H. Siglec functions of microglia [ J ]. *Glycobiology*, 2014, 24( 9 ): 794-799.
- [ 24 ] Simonetti G, Bertilaccio MT, Rodriguez TV, et al. Siglec-G deficiency increases susceptibility to develop B-cell lymphoproliferative disorders [ J ]. *Haematologica*, 2014, 99( 8 ): 1356-1364.
- [ 25 ] Ohnishi K, Komohara Y, Saito Y, et al. CD169-positive macrophages in regional lymph nodes are associated with a favorable prognosis in patients with colorectal carcinoma [ J ]. *Cancer Sci*, 2013, 104( 9 ): 1237-1244.
- [ 26 ] Laubli H, Pearce OM, Schwarz F, et al. Engagement of myelomonocytic Siglecs by tumor-associated ligands modulates the innate immune response to cancer [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111( 39 ): 14211-14216.
- [ 27 ] Bross PF, Beitz J, Chen G, et al. Approval summary: Gemtuzumab ozogamicin in relapsed acute myeloid leukemia [ J ]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7( 6 ): 1490-1496.
- [ 28 ] Scott CJ, Marouf WM, Quinn DJ, et al. Immunocolloidal targeting of the endocytotic siglec-7 receptor using peripheral attachment of siglec-7 antibodies to poly( lactide-co-glycolide ) nanoparticles [ J ]. *Pharm Res*, 2008, 25( 1 ): 135-146.
- [ 29 ] Kong Y, Barisone GA, Abuhay M, et al. Histone deacetylase inhibition enhances the lymphomacidal activity of the anti-CD22 monoclonal antibody HB22.7 [ J ]. *Leuk Res*, 2014, 38( 11 ): 1320-1326.
- [ 30 ] Jacobi AM, Goldenberg DM, Hiepe F, et al. Differential effects of epratuzumab on peripheral blood B cells of patients with systemic lupus erythematosus versus normal controls [ J ]. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67( 4 ): 450-457.
- [ 31 ] Song DJ, Cho JY, Miller M, et al. Anti-Siglec-F antibody inhibits oral egg allergen induced intestinal eosinophilic inflammation in a mouse model [ J ]. *Clin Immunol*, 2009, 131( 1 ): 157-169.
- [ 32 ] Chen WC, Sigal DS, Saven A, et al. Targeting B lymphoma with nanoparticles bearing glycan ligands of CD22 [ J ]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53( 2 ): 208-210.
- [ 33 ] Rillahan CD, Macauley MS, Schwartz E. Disubstituted sialic acid ligands targeting siglecs CD33 and CD22 associated with myeloid leukaemias and B cell lymphomas [ J ]. *Chem Sci*, 2014, 5( 6 ): 2398-2406.

[ 收稿日期 ] 2015 -01 -23

[ 修回日期 ] 2015 -03 -07

[ 本文编辑 ] 阮芳铭