

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.12.019

· 综述 ·

白细胞免疫球蛋白样受体亚家族 B 在肿瘤发生发展中的作用

Role of leukocyte immunoglobulin like receptor subfamily B in tumorigenesis and development

何舰¹综述;许洁²,易祥华¹审阅(1. 同济大学附属同济医院病理科,上海 200065; 2. 新乡医学院公共卫生学院,河南 新乡 453003)

[摘要] 白细胞免疫球蛋白样受体亚家族 B(leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B, LILRB)在骨髓细胞、造血干细胞、神经细胞等多种机体细胞广泛表达。有研究发现, LILRB 受体可以与多种配体结合并具有多种生物学功能,包括调节炎症反应、免疫耐受、细胞分化和神经系统的可塑性等。近年来研究发现, LILRB 在多种实体瘤和血液系统肿瘤表达增高并与患者预后显著相关,同时 LILRB 与免疫抑制、肿瘤细胞生长和自我更新直接相关,具有肿瘤支持因子和免疫检查点分子的双重作用。此外,肿瘤细胞表达的 LILRB 与肿瘤微环境中的免疫细胞相互作用,调节机体对肿瘤的免疫反应,敲除小鼠的 LILRB 同源基因后,小鼠的正常造血功能未受到明显影响。上述研究结果提示, LILRBs 可能是肿瘤治疗的理想靶点。本文就 LILRB 与实体瘤和血液系统肿瘤的发生机制、LILRB 在肿瘤细胞中的信号转导方式、LILRB 与肿瘤的免疫治疗及需要解决的问题进行阐述,以期为后续的深入研究提供参考。

[关键词] 白细胞免疫球蛋白样受体亚家族 B; 肿瘤; 实体瘤; 血液系统肿瘤; 信号转导; 免疫治疗

[中图分类号] R732.23 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)12-1328-06

白细胞免疫球蛋白样受体亚家族 B(leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B, LILRB)在骨髓细胞和造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)中广泛表达,对多种免疫细胞具有抑制作用^[1]。有研究^[2-3]显示,由于 LILRB 的免疫抑制功能与程序性死亡受体 1(programmed cell death protein 1, PD-1)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4)等免疫检查点蛋白相似,因此, LILRB 可作为免疫检查点因子。LILRB 可以与多种配体结合并具有多种功能,包括调节炎症反应、免疫耐受、细胞分化和神经系统的可塑性等。近年来研究^[3]发现, LILRB 在多种肿瘤细胞中表达,其表达水平与肿瘤生长和患者预后显著相关,如 LILRB 具有维持肿瘤干细胞和造血干细胞干性中促进肿瘤进展的功能。同时,在一些肿瘤中也观察到 LILRB 可以抑制肿瘤的发展。此外,肿瘤细胞表达的 LILRB 与肿瘤微环境中的免疫细胞相互作用,调节机体对肿瘤的免疫反应,对 LILRB 的研究有助于从新的角度阐释肿瘤发病和诊治的相关机制,本文简要阐述了 LILRB 与肿瘤的发生机制、在肿瘤细胞中的信号转导方式及肿瘤的免疫治疗,以期为进一步研究提供参考。

1 LILRB 与实体瘤

1.1 LILRB 与 NSCLC

LILRB1 单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与区域淋巴结保护、避免淋巴结被肿瘤细胞浸润有关^[4]。有研究^[5]发现, LILRB1 与配体 HLA-G 的基因多态性与 NSCLC 易感性相关,在 NSCLC 标本中, LILRB1 与 HLA-G 表达增高, LILRB1 与 HLA-G 蛋白表达水平与肿瘤分期显著相关。有研究^[6]显示,在 NSCLC 组织中 LILRB2 表达增高,并且其表达水平与肿瘤进展密切相关。LILRB2/血管生成素样蛋白 2(angiopoietin-like protein 2, ANGPTL2)或 LILRB2/ANGPTL5 表达水平较高的 NSCLC 患者,其淋巴结转移水平较高,总体生存率较低^[7]。此外, LILRB2/ANGPTL2 促进肺癌细胞的增殖和迁移,抑制 LILRB2 的表达可以抑制肺癌细胞的增殖、集落形成和迁移^[6]。阻断 LILRB2 受体可诱导肺癌组织中的肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)转变为炎症表型巨噬细胞。小鼠配对免疫球蛋白样受体 B(paired immunoglobulin-like receptor B, PirB)与人 LILRB2 为同源基因,在 PirB 敲除

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81401882)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 81401882)

[作者简介] 何舰(1983-),男,博士生,主要从事肿瘤分子诊断与靶向治疗的研究, E-mail: hejian634@126.com

[通信作者] 易祥华(YI Xianghua, corresponding author),博士,教授,博士生导师,主要从事肿瘤分子诊断与靶向治疗的研究, E-mail: yixhxf@163.com

荷瘤小鼠模型体内,单核样骨髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)的免疫抑制活性降低,与野生型小鼠相比,PirB敲除荷瘤小鼠的肿瘤进展缓慢,生存期延长,表明LILRB2作为一种免疫检查点,阻断其信号转导可能终止肺癌细胞在肿瘤微环境中的免疫耐受^[8]。研究^[9]还发现,LILRB4在MDSCs的表达水平与NSCLC患者的生存期相关,LILRB4高表达的NSCLC患者的中位生存期短于LILRB4低表达的患者。

1.2 LILRBs与乳腺癌

有研究^[10]发现,乳腺癌组织中浸润的LILRB1⁺免疫细胞增多,同时HLA-G在乳腺癌组织中表达上调,LILRB1与HLA-G相互作用并促进肿瘤的发展。在肿瘤微环境中,表达于TAMs和肿瘤浸润性树突状细胞的配体与表达LILRB1的T细胞或NK细胞结合,可以抑制T细胞的活化和细胞毒作用。此外,乳腺癌细胞表面的HLA-G与表达LILRB1的T细胞结合,从而抑制T细胞的细胞毒作用^[11]。正常乳腺组织不表达LILRB2,但是在60.7%原发性乳腺癌以及乳腺癌细胞系中可见LILRB2高表达^[12]。LILRB3与乳腺癌坏死腺体上皮细胞暴露的配体相互作用。LILRB3具有高度的基因多态性,其等位基因LILRB3*12编码的LILRB3受体与这些坏死细胞具有较强的结合能力。利用免疫共沉淀实验^[13]证实,细胞裂解物中的细胞角蛋白8、18、19与LILRB3结合;从上皮细胞中获得的纯化细胞角蛋白8能够激活LILRB3*12报告细胞,此外在乳腺癌细胞中细胞角蛋白8与18共定位。坏死是肿瘤的常见特征,由于LILRB3具有高度的基因多态性,其与坏死相关配体的相互作用可能改变了肿瘤微环境中的免疫反应,同时可能影响机体对乳腺癌的免疫应答^[13]。

1.3 LILRB与消化系统肿瘤

LILRB1和LILRB4在胃癌组织和胃癌细胞系中均有不同程度的表达,并且LILRB1的表达与胃癌细胞的分化和肿瘤大小有关。LILRB1和LILRB4可以抑制NK细胞的活性,导致胃癌细胞免疫逃逸并促进肿瘤生长^[14]。有研究^[15]显示,LILRB2在食管鳞状细胞癌和食管腺癌中表达增高,并可作为潜在的食管癌早期诊断标志物。LILRB2还参与胰腺导管上皮癌变,并在肿瘤细胞上皮间充质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)过程中发挥关键作用^[16]。此外,在胰腺癌和结直肠癌患者血清样本中检测到可溶性LILRB4^[14]。对肿瘤组织和转移淋巴结的免疫组化染色发现,TAMs是胰腺癌患者血清中可溶性LILRB4的主要来源^[17]。以上研究发现,一方面膜结合型和可溶性LILRB4均可抑制同种异体肿瘤移植

排斥反应,另一方面LILRB4可诱导抑制性T细胞分化并抑制细胞毒T细胞的免疫反应,因此利用特异性抗体阻断细胞表面LILRB4的受体或减少血清中的可溶性LILRB4,可以抑制肿瘤的发展。在肿瘤微环境中,MDSCs、多形核MDSCs和经典单核细胞亚群可见LILRB4表达增高,与健康对照相比,结直肠癌患者的树突状细胞和浆细胞样树突状细胞的LILRB4表达增加^[18]。因此,LILRB4在肿瘤的发展中起促进作用,由LILRB4介导的免疫逃逸可能是肿瘤治疗失败的原因之一。

1.4 LILRB与泌尿生殖系统肿瘤

对原发性肾细胞癌患者进行前瞻性研究结果^[19]发现,在同一肿瘤的不同区域,免疫检查点LILRB1/HLA-G、LILRB2/HLA-G和PD1/PDL1在肿瘤细胞和肿瘤组织内浸润的免疫细胞呈异质性表达,这种肿瘤组织内部的异质性提示免疫检查点的功能冗余和个体化综合免疫治疗的必要性。有研究^[20]显示,在前列腺癌微环境中,固有的和肿瘤介导的免疫耐受抑制NK细胞的抗肿瘤活性,将NK细胞与前列腺癌细胞共培养,结果发现前列腺癌细胞诱导NK细胞抑制性受体LILRB1的表达,同时下调激活性受体的表达。因此,在前列腺癌中LILRB1介导的免疫抑制对NK细胞功能的损害是多方面的,在肿瘤微环境中恢复NK细胞的功能,将会改善前列腺癌的治疗效果。

1.5 LILRBs与其他类型肿瘤

有研究^[21]显示,绒毛膜癌组织中LILRB1与HLA-G5结合,激活ERK信号通路,增加尿激酶(urokinase, uPA)和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的表达,从而诱导绒毛膜癌滋养细胞的侵袭。也有研究^[22]显示,LILRB3基因的拷贝数变化与鼻咽癌易感性显著相关,提示LILRB3可能在鼻咽癌的发生、发展过程中具有重要作用。SUCIU-FOCA等^[17]研究发现,超过40%的黑色素瘤患者血清样本中可检测到可溶性LILRB4,能够抑制T细胞反应并促进黑色素瘤的发展。

2 LILRB与血液系统肿瘤

2.1 LILRB1与血液系统肿瘤

大量研究^[23-25]证实,LILRB1在多种血液系统肿瘤中表达增高,如急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)、T细胞白血病、淋巴瘤及B细胞性肿瘤(B细胞白血病、B细胞淋巴瘤和多发性骨髓瘤细胞)等。LILRB1在原发性皮肤T细胞淋巴瘤细胞表达并抑制肿瘤细胞凋亡^[26]。有研究^[24]显示,LILRBs可以促进肿瘤细胞的增殖,但是在肿瘤性B细胞中,LILRB1/HLA-G抑制肿瘤细胞的增殖。LOZANO

等^[27]研究发现, 在多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)的前期病变, 即意义未明的单克隆丙种球蛋白病(monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS)患者的LILRB1表达降低, MM患者的LILRB1及其配体S100A9的表达水平同样显著降低, 这表明LILRB1的丢失可能是肿瘤免疫逃逸的早期事件。在LILRB1过表达的骨髓瘤细胞中, 多种MM发病的关键基因表达下调, LILRB1过表达可增强T细胞和NK细胞介导的杀伤作用。利用特异性抗体刺激LILRB1受体, 导致MGUS患者的异常PCs数量减少, 但是MM患者的PCs数量无明显变化。因此, 作为免疫检查点蛋白, LILRB1在MM恶性浆细胞的表达下调, 导致恶性浆细胞免疫逃逸。此外, 利用抗体阻断骨髓瘤或淋巴瘤细胞瘤细胞的LILRB1受体并没有改变NK细胞介导的细胞溶解^[28]。因此, LILRB1在不同肿瘤或细胞中的作用还需进一步研究。

2.2 LILRB2与血液系统肿瘤

LILRB2也可由一些慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)细胞诱导表达, LILRB2在AML-M5细胞表达增高^[23]。研究^[29]发现, 小鼠PirB支持小鼠白血病的发展并维持白血病干细胞(leukemic stem cell, LSC)的干性, PirB通过抑制MDSC分化为M1型巨噬细胞, 进而抑制调节性T细胞的活性并促进肿瘤的发展。也有研究^[8]发现, 通过激活LILRB2-钙/钙调素依赖性蛋白激酶(calcium/calmodulin-dependent protein kinases, CAMK)-环磷酸腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)信号轴, 可以促进AML的发展和维持LSCs的活性。CREB是亮氨酸拉链转录因子家族中成员, 可被CAMK通路激活^[30]。CREB通过募集共激活因子-组蛋白乙酰基转移酶p300, 与靶基因的启动子区结合, 从而调控基因的转录, 其靶基因可参与肿瘤的发生、发展和代谢等过程^[31]。此外, CAMK的表达水平与AML患者的生存期呈负相关, 阻断CAMK可延缓AML的进展, 提示CAMK支持AML的发展^[32]。

2.3 LILRB3与血液系统肿瘤

LILRB3在髓细胞性白血病、B细胞白血病和骨髓瘤细胞中高表达, 并与LSCs标记物CD34或MM标记物CD138共表达^[33]。研究^[23]发现, 抑制LILRB3的表达对白血病细胞的增殖产生抑制作用。此外, anti-LILRB3抗体可通过抗体依赖的细胞毒作用和补体依赖的细胞毒作用, 裂解表达LILRB3的细胞^[33]。

2.4 LILRB4与血液系统肿瘤

研究^[23]发现, LILRB4在白血病的发生发展中发

挥重要作用, 与正常细胞相比, LILRB4在AML细胞的表达水平较高, 单独沉默LILRB4或LILRB2, LILRB3可以抑制AML细胞的生长。敲除小鼠的PirB或gp49B1(与人LILRB4同源)基因后, 小鼠正常的造血功能未受到明显影响^[29,34]。LILRB4是AML-M5的标志物, 在50%的病例中可见LILRB4与LSCs标志物c-kit共表达, 在39%的病例中可见LILRB4与CD34共表达^[35]。LILRB4在正常B细胞不表达, 而在B-CLL细胞高表达, 并且LILRB4的表达水平可以帮助判断B-CLL患者的预后。活化白细胞黏附分子(CD166)作为配体与LILRB4结合, LILRB4.Fc/CD166诱导p70 S6激酶失活并抑制T细胞白血病细胞的生长, 降解CD166可以消除LILRB4.Fc对抑制性T细胞的诱导增殖作用, 并抑制LILRB4.Fc与肿瘤细胞的结合及其对肿瘤的抑制作用, 提示其潜在的免疫治疗价值^[36]。MM的恶性浆细胞在普通细胞培养条件下无法存活, 其需要与特定的骨髓细胞共培养或在免疫缺陷动物体内生长。研究^[37]发现, 在共培养体系中, 骨髓瘤的恶性浆细胞与健康供体造血骨髓共培养可长期生存, LILRB4和部分细胞外基质蛋白表达上调, 提示在MM患者体内肿瘤细胞与肿瘤微环境相互作用, 通过分泌LILRB4和细胞外基质, 使MM细胞获得长期生存的能力。

2.5 LILRB5与血液系统肿瘤

LILRB5是唯一未在AML-M5肿瘤细胞表达增高的LILRBs受体。使用TCGA数据库^[38]分析发现, LILRB5的表达水平与AML患者的总体生存期不相关。

3 LILRBs在肿瘤细胞中的信号转导

目前已知在免疫细胞中, LILRBs介导的信号转导过程, 首先是LILRBs与配体特异性结合或与其他受体相互作用后构象发生变化, LILRBs胞质区ITIMs中的酪氨酸在Src激酶的作用下发生磷酸化, 招募并激活具有Src同源结构域(src homology domain 2, SH2)的蛋白酪氨酸磷酸酶(SH2 containing phosphatase-1, SHP-1)。TAKAI等^[39]以小鼠PirB为研究对象, 验证了ITIMs中磷酸化的酪氨酸与SHP-1、SHP-2之间的相互作用, 表明SHP-1、SHP-2可以作用于多种底物, 包括ITAMs、Lyn、Src、PI3K、PLC、Syk、Vac1和ZAP70等。

在肿瘤细胞中, 作为细胞表面受体, LILRBs在不同的细胞中可能与不同的配体结合, 激活不同的信号传导网络并产生不同的效应。研究^[29]发现, 在人脐带血HSCs中, LILRB2与Angptls结合, 导致CaMK IV磷酸化(p-CAMKIV); 与此相反, 在小鼠PirB缺陷

的AML细胞p-CAMKIV水平降低,AML细胞的PirB与SHP-1或SHP-2结合,阻断或敲除PirB导致AML细胞内SHP-1、SHP-2的磷酸化水平降低^[29]。上述结果表明,在HSCs和AML细胞内CaMKIV、SHP-1及SHP-2参与LILRB2介导的信号转导。在NSCLC的研究^[5]中发现,LILRB2也可通过PI3K/Akt/mTOR信号通路促进B7-H3的表达,并且LILRB2/B7-H3表达水平较高的NSCLC患者预后较差。同时,也有研究^[6]报道,LILRB2/Angptl2通过SHP-2/CaMKI/CREB信号通路促进NSCLC的发展。上述研究表明,LILRBs受体与多条信号转导通路相关,其下游具体的信号转导机制仍需进一步研究。

4 LILRBs与肿瘤的免疫治疗

建立和维持抗肿瘤免疫反应是肿瘤免疫治疗的目标,尽管已取得不少进展,但这些方法的有效性受到肿瘤介导的多种免疫抑制的限制。在免疫治疗领域,最近关注能够对抗肿瘤介导的免疫抑制的治疗方法。如前列腺癌细胞表达的HLA I类分子可以直接保护肿瘤细胞免遭巨噬细胞吞噬,这种保护由LILRB1介导^[22]。LILRB1在巨噬细胞和TAMs表达上调,抑制LILRB1或HLA I类分子的表达可以增强巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬作用^[40]。上述研究表明,LILRB1/HLA I类分子是天然免疫细胞功能效应的重要调节因子,可能成为肿瘤免疫治疗的靶点。在单核细胞与DCs的体外分化过程中,LILRB1与经典HLA I类分子结合,导致NF- κ B的抑制因子ABIN1表达增高。在非霍奇金淋巴瘤患者的“免疫抑制”单核细胞群中ABIN1的表达增高,抑制ABIN1的表达,可增加NF- κ B迁移进入核内,使免疫抑制单核细胞和DCs对刺激做出反应,增加抗原提呈和共刺激分子的表达,增强刺激T细胞反应的能力,提高其吞噬能力并促进炎症细胞因子的分泌^[41]。上述研究表明,ABIN1在LILRB1介导的免疫抑制反应中发挥重要作用,抑制或阻断抗原提呈细胞的LILRB1-ABIN1通路可能是一种刺激肿瘤免疫反应的治疗方法。

5 需要解决的问题

在多种类型的肿瘤中,LILRBs的配体与肿瘤的发展、转移相关^[42-43]。因此,要阐明LILRBs的作用机制前需要确认并克隆出未知的LILRBs配体。LILRB1、LILRB2可以与多种配体结合,可以推测其他LILRB可能也存在多个配体或结合蛋白。此外,LILRB受体有多种类型,不同的受体在不同类型的肿瘤有不同的表达模式和作用,如作为肿瘤免疫抑制标志物,LILRB1/HLA-G抑制血液肿瘤细胞的增殖,在

实体瘤中却促进肿瘤细胞的免疫逃逸^[44]。众所周知,在正常造血系统中SHP-1起负调节作用,SHP-2起正调节作用。在病理情况下,SHP-1则抑制白血病细胞的分化和凋亡,对AML的发展起支持作用^[45]。除此以外,SHP-1过表达也可抑制肿瘤细胞生长,从而抑制肿瘤的发展^[46]。SHP-2的功能也具有肿瘤特异性,在不同的肿瘤中可发挥促癌或抑癌作用^[47]。因此,不同肿瘤LILRB的具体作用及机制仍需要深入研究。

综上所述,抑制LILRBs受体的信号转导,可以直接抑制肿瘤的生长并刺激机体对肿瘤的免疫反应,敲除小鼠的LILRB同源基因后,小鼠正常的造血功能未受到明显影响,因此这类受体可能是肿瘤治疗的理想靶标。同时,LILRB与免疫抑制、肿瘤细胞生长和自我更新直接相关,这为肿瘤的诊断和治疗开辟了一个新的路径。因此,对LILRB的深入研究将有助LILRB临床应用的开展,从而为肿瘤的早期诊断、预后评估和新药开发提供参考。

[参考文献]

- [1] MORI Y, TSUJI S, INUI M, et al. Inhibitory immunoglobulin-like receptors LILRB and PIR-B negatively regulate osteoclast development[J/OL]. *J Immunol*, 2008, 181(7): e4742[2018-08-10]. <http://www.jimmunol.org/content/181/7/4742.long>. DOI: DOI.org/10.4049/jimmunol.181.7.4742.
- [2] CAROSELLA E D, ROUAS-FREISS N, TRONIK-LE ROUX D, et al. HLA-G: an immune checkpoint molecule[J]. *Adv Immunol*, 2015, 127(2): 133-144. DOI: 10.1016/bs.ai.2015.04.001.
- [3] SHARMA P, ALLISON J P. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential[J]. *Cell*, 2015, 161(2): 205-214. DOI: 10.1016/j.cell.2015.03.030.
- [4] WISNIEWSKI A, KOWAL A, WYRODEK E, et al. Genetic polymorphisms and expression of HLA-G and its receptors, KIR2DL4 and LILRB1, in non-small cell lung cancer[J]. *Tissue Antigens*, 2015, 85(6): 466-475. DOI: 10.1111/tan.12561.
- [5] ZHANG P, YU S, LI H, et al. ILT4 drives B7-H3 expression via PI3K/AKT/mTOR signalling and ILT4/B7-H3 co-expression correlates with poor prognosis in non-small cell lung cancer[J]. *FEBS Lett*, 2015, 589(17): 2248-2256. DOI: 10.1016/j.febslet.2015.06.037.
- [6] LIU X, YU X, XIE J, et al. ANGPTL2/LILRB2 signaling promotes the propagation of lung cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(25): 21004-21015. DOI: 10.18632/oncotarget.4217.
- [7] WANG L, GENG T, GUO X, et al. Co-expression of immunoglobulin-like transcript 4 and angiopoietin-like proteins in human non-small cell lung cancer[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(4): 2789-2796. DOI: 10.3892/mmr.2014.3029.
- [8] MA G, PAN P Y, EISENSTEIN S, et al. Paired immunoglobulin-like receptor-B regulates the suppressive function and fate of myeloid-derived suppressor cells[J]. *Immunity*, 2011, 34(3): 385-395. DOI: 10.1016/j.immuni.2011.02.004.
- [9] DE GOEJE P L, BEZEMER K, HEUVERS M E, et al. Immunoglobulin-like transcript 3 is expressed by myeloid-derived suppressor cells and correlates with survival in patients with non-small cell

- lung cancer[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2015, 4(7): e1014242[2018-07-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4485803/>. DOI: 10.1080/2162402x.2015.1014242.
- [10] LEFEBVRE S, ANTOINE M, UZAN S, et al. Specific activation of the non-classical class I histocompatibility HLA-G antigen and expression of the ILT2 inhibitory receptor in human breast cancer[J]. *J Pathol*, 2002, 196(3): 266-274. DOI: 10.1002/path.1039.
- [11] LESPORT E, BAUDHUIN J, SOUSA S, et al. Inhibition of human gamma delta [corrected] T-cell antitumoral activity through HLA-G: implications for immunotherapy of cancer[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2011, 68(20): 3385-3399. DOI: 10.1007/s00018-011-0632-7.
- [12] LIU J, WANG L, GAO W, et al. Inhibitory receptor immunoglobulin-like transcript 4 was highly expressed in primary ductal and lobular breast cancer and significantly correlated with IL-10[J/OL]. *Diagn Pathol*, 2014, 9: 85[2018-08-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4045966/>. DOI: 10.1186/1746-1596-9-85.
- [13] JONES D C, HEWITT C R, LOPEZ-ALVAREZ M R, et al. Allele-specific recognition by LILRB3 and LILRA6 of a cytokeratin 8-associated ligand on necrotic glandular epithelial cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(13): 15618-15631. DOI: 10.18632/oncotarget.6905.
- [14] ZHANG Y, LU N, XUE Y, et al. Expression of immunoglobulin-like transcript (ILT)2 and ILT3 in human gastric cancer and its clinical significance[J]. *Mol Med Rep*, 2012, 5(4): 910-916. DOI: 10.3892/mmr.2012.744.
- [15] WARNECKE-EBERZ U, METZGER R, HOLSCHER A H, et al. Diagnostic marker signature for esophageal cancer from transcriptome analysis[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(5): 6349-6358. DOI: 10.1007/s13277-015-4400-4.
- [16] CARBONE C, PIRO G, FASSAN M, et al. An angiopoietin-like protein 2 autocrine signaling promotes EMT during pancreatic ductal carcinogenesis[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(15): 13822-13834. DOI: 10.18632/oncotarget.2635.
- [17] SUCIU-FOCA N, FEIRT N, ZHANG Q Y, et al. Soluble Ig-like transcript 3 inhibits tumor allograft rejection in humanized SCID mice and T cell responses in cancer patients[J]. *J Immunol*, 2007, 178(11): 7432-7441. DOI: 10.4049/jimmunol.178.11.7432.
- [18] ORSINI G, LEGITIMO A, FAILLI A, et al. Quantification of blood dendritic cells in colorectal cancer patients during the course of disease[J]. *Pathol Oncol Res*, 2014, 20(2): 267-276. DOI: 10.1007/s12253-013-9691-4.
- [19] ROUAS-FREISS N, LEMAOULT J, VERINE J, et al. Intratumor heterogeneity of immune checkpoints in primary renal cell cancer: Focus on HLA-G/ILT2/ILT4[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(9): e1342023[2018-08-19]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5599087/>. DOI: 10.1080/2162402x.2017.1342023.
- [20] PASERO C, GRAVIS G, GUERIN M, et al. Inherent and tumor-driven immune tolerance in the prostate microenvironment impairs natural killer cell antitumor activity[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(8): 2153-2165. DOI: 10.1158/0008-5472.can-15-1965.
- [21] GUO Y, LEE C L, SO K H, et al. Soluble human leukocyte antigen-g5 activates extracellular signal-regulated protein kinase signaling and stimulates trophoblast invasion[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e76023[2018-08-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3787956/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0076023.
- [22] LOW J S, CHIN Y M, MUSHIRODA T, et al. A genome wide study of copy number variation associated with nasopharyngeal carcinoma in malaysian chinese identifies CNVs at 11q14.3 and 6p21.3 as candidate Loci[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0145774[2018-08-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4701378/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0145774.
- [23] KANG X, LU Z, CUI C, et al. The ITIM-containing receptor LAIR1 is essential for acute myeloid leukaemia development[J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(5): 665-677. DOI: 10.1038/ncb3158.
- [24] NAJI A, MENIER C, MAKI G, et al. Neoplastic B-cell growth is impaired by HLA-G/ILT2 interaction[J]. *Leukemia*, 2012, 26(8): 1889-1892. DOI: 10.1038/leu.2012.62.
- [25] HARLY C, PEYRAT M A, NETZER S, et al. Up-regulation of cytolytic functions of human Vdelta2-gamma T lymphocytes through engagement of ILT2 expressed by tumor target cells[J]. *Blood*, 2011, 117(10): 2864-2873. DOI: 10.1182/blood-2010-09-309781.
- [26] UROSEVIC M, KAMARASHEV J, BURG G, et al. Primary cutaneous CD8⁺ and CD56⁺ T-cell lymphomas express HLA-G and killer-cell inhibitory ligand, ILT2[J]. *Blood*, 2004, 103(5): 1796-1798. DOI: 10.1182/blood-2003-10-3372.
- [27] LOZANO E, DIAZ T, MENA M P, et al. Loss of the immune checkpoint CD85j/LILRB1 on malignant plasma cells contributes to immune escape in multiple myeloma[J]. 2018, 102(10): 1776-1784. DOI: 10.4049/jimmunol.1701622.
- [28] HEIDENREICH S, ZUEULENBURG C, HILDEBRANDT Y, et al. Impact of the NK cell receptor LIR-1 (ILT-2/CD85j/LILRB1) on cytotoxicity against multiple myeloma[J/OL]. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012: 652130[2018-08-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3400434/>. DOI: 10.1155/2012/652130.
- [29] ZHENG J, UMIKAWA M, CUI C, et al. Inhibitory receptors bind ANGPTLs and support blood stem cells and leukaemia development [J]. *Nature*, 2012, 485(7400): 656-660. DOI: 10.1038/nature11095.
- [30] STACHOWIAK M K, BIRKAYA B, ALETTA J M, et al. Nuclear FGF receptor-1 and CREB binding protein: an integrative signaling module[J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230(5): 989-1002. DOI: 10.1002/jcp.24879.
- [31] OH K J, HAN H S, KIM M J, et al. CREB and FoxO1: two transcription factors for the regulation of hepatic gluconeogenesis[J]. *BMB Rep*, 2013, 46(12): 567-574. DOI: 10.5483/bmbrep.2013.46.12.248.
- [32] KANG X, CUI C, WANG C, et al. CAMKs support development of acute myeloid leukemia[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 30-37. DOI: 10.1186/s13045-018-0574-8.
- [33] PFISTERSHAMMER K, LAWITSCHKA A, KLAUSER C, et al. Allogeneic disparities in immunoglobulin-like transcript 5 induce potent antibody responses in hematopoietic stem cell transplant recipients[J]. *Blood*, 2009, 114(11): 2323-2332. DOI: 10.1182/blood-2008-10-183814.
- [34] TANG X, TIAN L, ESTESO G, et al. Leukocyte-associated Ig-like receptor-1-deficient mice have an altered immune cell phenotype [J]. *J Immunol*, 2012, 188(2): 548-558. DOI: 10.4049/jimmunol.1102044.
- [35] DOBROWOLSKA H, GILL K Z, SERBAN G, et al. Expression of immune inhibitory receptor ILT3 in acute myeloid leukemia with monocytic differentiation[J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2013, 84(1): 21-29. DOI: 10.1002/cyto.b.21050.

- [36] XU Z, CHANG C C, LI M, et al. ILT3.Fc-CD166 Interaction induces inactivation of p70 s6 kinase and inhibits tumor cell growth[J]. 2018, 200(3): 1207-1219. DOI: 10.4049/jimmunol.1700553.
- [37] BAM R, KHAN S, LING W, et al. Primary myeloma interaction and growth in coculture with healthy donor hematopoietic bone marrow[J/OL]. BMC Cancer, 2015, 15: 864[2018-08-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4636897/>. DOI: 10.1186/s12885-015-1892-7.
- [38] ZHANG F, ZHENG J, KANG X, et al. Inhibitory leukocyte immunoglobulin-like receptors in cancer development[J]. Sci China Life Sci, 2015, 58(12): 1216-1225. DOI: 10.1007/s11427-015-4925-1.
- [39] TAKAI T, NAKAMURA A, ENDO S. Role of PIR-B in autoimmune glomerulonephritis[J/OL]. J Biomed Biotechnol, 2011, 2011: 275302[2018-08-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2952822/>. DOI: 10.1155/2011/275302.
- [40] BARKAL A A, WEISKOPF K, KAO K S, et al. Engagement of MHC class I by the inhibitory receptor LILRB1 suppresses macrophages and is a target of cancer immunotherapy[J]. Nat Immunol, 2018, 19(1): 76-84. DOI: 10.1038/s41590-017-0004-z.
- [41] KHANOLKAR R C, KALOGEROPOULOS M, LAWRIE A, et al. Leukocyte Ig-like receptor B1 restrains dendritic cell function through increased expression of the NF-kappaB regulator ABIN1/TNIP1[J]. J Leukoc Biol, 2016, 100(4): 737-746. DOI: 10.1189/jlb.1A0915-420RRR.
- [42] WANG P F, LI H L, QI X, et al. Clinical significance of angiopoietin-like protein 3 expression in patients with glioblastoma[J]. Neoplasma, 2016, 63(1): 93-98. DOI: 10.4149/neo_2016_011.
- [43] GAO L, GE C, FANG T, et al. ANGPTL2 promotes tumor metastasis in hepatocellular carcinoma[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30(2): 396-404. DOI: 10.1111/jgh.12702.
- [44] WLASIUK P, PUTOWSKI M, GIANOPOULOS K. PD1/PDL1 pathway, HLA-G and T regulatory cells as new markers of immunosuppression in cancers[J/OL]. Postepy Hig Med Dosw (Online), 2016, 70(10): 1044-1058[2018-08-19]. <https://doi.org/10.5604/17322693.1220994>. DOI: 10.5604/17322693.1220994.
- [45] TIBALDI E, BRUNATI A M, ZONTA F, et al. Lyn-mediated SHP-1 recruitment to CD5 contributes to resistance to apoptosis of B-cell chronic lymphocytic leukemia cells[J]. Leukemia, 2011, 25(11): 1768-1781. DOI: 10.1038/leu.2011.152.
- [46] WU C, GUAN Q, WANG Y, et al. SHP-1 suppresses cancer cell growth by promoting degradation of JAK kinases[J]. J Cell Biochem, 2003, 90(5): 1026-1037. DOI: 10.1002/jcb.10727.
- [47] BARD-CHAPEAU E A, LI S, DING J, et al. Ptpn11/Shp2 acts as a tumor suppressor in hepatocellular carcinogenesis[J]. Cancer Cell, 2011, 19(5): 629-639. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.03.023.

[收稿日期] 2018-07-13

[修回日期] 2018-10-15

[本文编辑] 王映红