

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.13.025

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240301.1314.008\(2024-03-05\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240301.1314.008(2024-03-05))

Siglec 在肝移植免疫调控机制中的研究进展*

罗杰夫,龚建平,成名翔[△]

(重庆医科大学附属第二医院肝胆外科,重庆 400010)

[摘要] 在各种免疫调节系统中,存在着一种表达于免疫细胞表面的跨膜受体,可选择性地发挥作用,即唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素(Siglec)家族。抑制宿主 T 细胞抗原应答是诱导肝移植免疫耐受的关键因素,新近发现 Siglec-15 是重要的 T 细胞抑制分子,部分家族成员与其具有相似的结构及生物学特性,由此,推测 Siglec 家族的成员可能成为诱导肝脏免疫耐受的新靶点。该文对这一领域的相关文献进行综述,以 Siglec-15 为切入点,探讨 Siglec 家族在抑制宿主 T 细胞抗原应答及调控免疫反应中可能的作用和分子机制,为移植术后免疫调控和免疫耐受的建立提供新的思路。

[关键词] 唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素;肝脏移植;免疫耐受;免疫排斥;缺血再灌注;综述

[中图法分类号] R392.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)13-2059-06

Research progress of Siglec in immune regulatory mechanisms of liver transplantation*

LUO Jiefu, GONG Jianping, CHENG Mingxiang[△]

(Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] In various immunomodulatory systems, there exists a transmembrane receptor expressed on the surface of immune cells, which can play a role selectively, namely the sialic-binding immunoglobulin-like lectin (Siglec) family. Inhibition of host T cell antigen response is a key factor in inducing immune tolerance of liver transplantation. Recently, Siglec-15 has been found to be an important T cell suppressor molecule, and some of its family members have similar structure and biological characteristics. It is speculated that the members of Siglec family may be a new target for inducing liver immune tolerance. Therefore, this paper reviews the relevant literatures in this field, and takes Siglec-15 as the entry point to explore the possible role and molecular mechanism of Siglec family in inhibiting host T cell antigen response and regulating immune response in order to provide the new ideas for the establishment of immune regulation and tolerance after transplantation.

[Key words] sialic-binding immunoglobulin-like lectin; liver transplantation; immune tolerance; immune rejection; ischemia reperfusion; review

肝病引起的终末期器官衰竭是一个日益增长的死亡原因。在目前大多数情况下,终末期肝病患者,如失代偿期肝硬化、重型肝炎、晚期肝癌的唯一治疗方法是进行肝移植,然而,肝移植是一项复杂的工作,它的成功取决于许多因素,如在移植手术后的急性免疫排斥反应是对手术疗效产生重大影响的因素之一^[1]。长期服用免疫抑制剂所产生的一系列副作用,如全身细胞免疫抑制导致肿瘤的发生/复发等,同样是影响患者预后的重要问题。因此,如何诱导移植物的长期免疫耐受也是全世界肝移植研究领域探索的焦点问题之一。

宿主 T 细胞对移植物体抗原的识别和应答是实体器官移植发生排斥的关键因素^[2],受体 T 细胞的响应也是肝移植后免疫应答的关键因素^[3]。宿主 T 细胞被激活后可继续分化,成为辅助型 T 细胞(Th) 1、Th2 等^[4],在器官移植术后及有关肿瘤发生、发展的免疫调控过程中,Th 可以通过多种方式影响其他有可能调控免疫反应的细胞。Th1 可释放的参与免疫调控的细胞因子主要有白细胞介素(IL)-2、IL-3、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (IFN- γ)等,这些细胞因子都能够对免疫系统产生积极作用,能够大幅度促进周边炎性细胞的增殖和凝聚,加速肝细胞死亡。

* 基金项目:重庆市自然科学基金面上项目(cstc2020jcyj-msxmX0791);重庆市科卫联合医学科科研项目(2023MSXM020);重庆市教育委员会科学技术研究项目(KJQN202000405)。 [△] 通信作者, E-mail: 305258@hospital.cqmu.edu.cn。

所以,它们通常与器官移植术后的急性缺血性再灌注损伤、急性免疫排斥反应的出现紧密联系在一起。而 Th2 释放的其他细胞因子有 IL-4、IL-10、IL-13 等,都具有降低机体免疫应答能力的作用,与器官移植后机体免疫耐受的早期建立密切相关^[5]。

库普弗细胞(KC)的功能对宿主 T 细胞抗原应答也有重要影响,其激活的免疫反应与免疫耐受的建立密切相关。KC 是肝源性巨噬细胞,在人类肝脏的所有非实质性细胞中占 20%~35%^[6],它们是数量庞大的抗原提呈细胞群体。KC 表面存在一种丰富的异体抗原,即主要组织相容性复合体(MHC)分子,这种异体抗原有助于 T 细胞对其直接进行识别^[2]。其在人类先天免疫性和后天适应性免疫系统中至关重要,它负责迅速遏制和清除被机体认为是外来的或有可能产生对身体有害作用的外源性微粒,以及参与脂肪性肝病、肝炎、酒精性肝病及术后的各种免疫排斥反应等^[6],因此 KC 的功能状态也涉及多种肝脏疾病的发生,其中就对肝移植术后肝内微环境维持免疫抑制状态具有重要作用。

最近的研究表明,唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素(Siglec)-15 是巨噬细胞表达的 T 细胞抑制分子,作用机制可能是通过对 KC 的选择性调控来抑制抗原特异性 T 细胞反应^[7-8]。因此,探讨 Siglec-15 对 KC 及 T 细胞的作用,研究其抑制宿主 T 细胞抗原应答及减轻免疫排斥反应中的分子机制,可能提供一个在诱导肝移植免疫耐受领域中的全新靶点^[9]。

1 Siglec 家族概述

人类 Siglec 家族由 15 个成员组成,通常都在免疫细胞中表达(不同的免疫细胞如 T 细胞、B 细胞、树突状细胞等可以特异性地表达不同的 Siglec 家族成员)^[10]。Siglec 的细胞外结构由 2 个免疫球蛋白(Ig)样结构域、1 个 N 端 V-set 样结构域及 1 个 C₂-set 样结构域组成,其细胞内结构域则是一种短尾结构,主要成分是赖氨酸。

唾液酸是指由神经氨酸衍生而来的九碳(C₁~C₉)糖家族,然而,只有 N-乙酰神经氨酸存在于人类中,尽管所有 Siglec 都有一个共同的 N 端 V-set 样结构域,但 Siglec 对 N-乙酰神经氨酸的 C₅ 位置的 N-酰基类型却有不同敏感程度,所以不同 Siglec 的 N 端 V-set 样结构域可帮助其识别不同唾液酸配体,调控细胞质结构域的基序从而触发细胞的信号传导。同时,Siglec 还是一类 I 型 Ig 样跨膜蛋白,这种结构和性质是 Siglec 细胞质结构域上的信号基序调节免疫反应的关键^[11-12]。

Siglec 家族成员都有其各自的特点,根据它们发挥的作用可分为抑制性(如 Siglec-1、Siglec-7/9、Siglec-10 和 Siglec-15 等)与激活性(如 Siglec-14)两种类型。根据遗传同源性又可将其分为两个亚群:(1)经典 Siglec,包括唾液黏附素(Siglec-1)、CD22(Siglec-

2)、髓鞘相关糖蛋白(MAG)和 Siglec-15;(2)CD33 相关 Siglec,包括 CD33(Siglec-3)、Siglec-5、Siglec-6、Siglec-7、Siglec-8、Siglec-9、Siglec-10、Siglec-11、Siglec-12、Siglec-14 和 Siglec-16^[13-14]。不同 Siglec 家族成员的基因序列既有相似性,也有各自的特点。本文以 Siglec-15 为切入点,对部分有可能参与机体免疫调控及移植术后免疫耐受的 Siglec 家族成员进行综述,旨在为肝移植术后免疫耐受的建立提供新的方向。

2 Siglec 在肝移植免疫耐受中的作用原理

2.1 Siglec-15 概述

Siglec-15 基因位于人类第 18 号染色体,其基因结构主要包括 328 个氨基酸残基,由 9 个内含子与 8 个外显子共同构建^[15]。Siglec-15 的相对分子质量为 35×10^3 ,这种分子在多种肿瘤细胞^[16]及与肿瘤有关的巨噬细胞(TAMs)中得到了广泛表达^[17]。然而,值得注意的是,Siglec-15 分子并不具备 ITIM 样的基序,其跨膜部位只含有一个带正电荷的赖氨酸残余^[18]。这种结构能够与 DAP12 结合,二者的级联作用是其实现免疫抑制效果的核心^[18]。

2.1.1 Siglec-15 可以抑制 T 细胞增殖活化

以程序性死亡受体-1(PD-1)抗体为代表的肿瘤免疫疗法是肿瘤患者们的福音^[19],然而 PD-1 抗体对实体瘤只有约 20% 的有效率。近年的研究发现,Siglec-15 的基因序列及组成和 PD-1 高度相似^[20],二者有可能成为肿瘤细胞躲避免疫系统攻击的途径之一^[21-22],且 Siglec-15 有潜力成为新型的免疫疗法目标,其免疫抑制功能是独立于 PD-1/程序性死亡-配体 1(PD-L1)的^[23-24]。它在正常组织中表达很低,但在肿瘤细胞和肿瘤相关的髓系细胞及 M2 巨噬细胞中的表达是上调的。在小鼠黑色素瘤模型中观察到,Siglec-15 可以直接抑制 CD8⁺ T 细胞在肿瘤微环境中的浸润和功能,导致肿瘤微环境中严重的免疫抑制,Siglec-15 的这种直接影响 T 细胞功能的生物学特性使其可能成为找寻免疫抑制靶点的突破口^[25]。

此外,越来越多的证据显示,Siglec-15 可能通过多种通路调控 KC 功能从而间接抑制 T 细胞对抗原的应答能力,从而导致肿瘤细胞发生免疫逃逸^[26]。由于目前尚无有关 Siglec-15 在器官移植术后排斥免疫及免疫耐受作用机制中的基础研究,根据其负性调控免疫细胞的功能,探索 Siglec-15 在肝脏移植免疫中的作用及机制,可能为人们研究肝脏移植术后免疫耐受的建立方法提供全新的思路。

2.1.2 Siglec-15 介导的信号通路

一些 Siglec 在跨膜结构域都有一个带正电的氨基酸残基,与 DAP12 特异性结合后,可募集脾酪氨酸激酶活化受体。这些与 DAP12 相关的 Siglec 可以发挥不同的功能^[27-28]。如既往研究显示,Siglec-15 可以通过调节核因子- κ B 配体(RANKL)信号通路与 DAP12 来调节破骨细胞的发育和骨吸收^[29],还可参

与、介导下文所述的各种免疫相关的信号通路。

Siglec-15 可通过 DAP12-IRAK-M 信号通路负性调节细胞的免疫功能。跨膜蛋白 DAP12 是在髓样细胞中表达的同型二聚体,通过免疫受体酪氨酸活化基序(ITAM)与下游信号分子结合,参与调节细胞的免疫功能。IL-1 受体相关激酶-M(IRAK-M)是 DAP12 下游作用的分子之一。在树突状细胞中发现,DAP12 通过上调 IRAK-M 表达,对宿主 T 细胞抗原增殖有抑制作用^[30],并减轻了肝移植术后免疫排斥反应^[31]及缺血再灌注损伤^[32]。移植过程中产生的损伤相关分子模式(DAMP)可与 Toll 样受体(TLR)形成联系,这将触发 KC 释放 TNF- α 、INF- γ 等炎症因子,同时 KC 的抗原呈递能力增强,这也是肝移植术后持续激活宿主 T 细胞的重要因素。为确保 TLR 途径引发的免疫反应能够恰当地执行,机体内部存在一个精确的正向和逆向调节系统。如上文所述,其所含的 ITAM 磷酸化后可传递信号,激活蛋白激酶 B(Akt)通路,而 Akt 活化后可参与体内多条信号通路的调控,如促进肿瘤细胞增殖^[33-34],其中还包括对 TLR 通路的调控,从而影响 KC 的功能。

虽然 Siglec-15 介导的 DAP12/IRAK-M 通路对宿主 T 细胞抗原应答有抑制作用,但其他细胞分子参与 Siglec-15 对宿主 T 细胞抗原应答的调节仍需要注意。如在此通路运作的过程中,DAP12 还可促进免疫抑制细胞因子如 IL-10 的产生,在此过程中,IL-6 和 TNF- α 等炎症细胞因子会被释放出来,而这些抗炎因子的产生对于肝脏移植手术后的免疫耐受性的建立大有裨益。此外,IL-10 也能够阻止核因子- κ B(NF- κ B)的激活,同时大幅度地抑制 TNF- α 、INF- γ 、IL-1 β 、IL-2 的产生^[35-36]。

2.2 Siglec-1 概述

在异体肝脏抗原提呈的过程中,树突状细胞是移植后免疫排斥反应发生的关键细胞,与机体免疫反应的产生、免疫平衡的维持及一些疾病的出现都有着紧密的联系,这或许是因为它们的表皮上存在丰富的 MHC 分子。现已证明,与 Siglec-15 类似,Siglec-1 也可抑制免疫细胞的活性,Siglec-1 的表达水平升高可抑制树突状细胞的抗原提呈作用从而降低机体对异体抗原的免疫应答,Siglec-1 表达可引起树突状细胞分泌 IL-35,IL-35 又会进一步激活调控宿主 T 细胞的形成(即 CD4⁺ T 细胞亚群),具备明显的免疫抑制效果,对于保持人体免疫均衡、预防免疫系统疾病及抵抗移植排斥都起到了关键的作用。

Siglec-1 在体内巨噬细胞抗原提呈的过程中扮演着重要的角色^[37]。巨噬细胞在 Siglec-1 的帮助下可将大量的抗原提呈给 CD8⁺ 树突状细胞,树突状细胞又可进一步将抗原提呈给宿主 T 细胞,最终引发细胞毒性 T 细胞的活化,其可高效特异识别和杀伤靶细胞,而人器官移植术后的急性排斥反应主要就是 T 细

胞等免疫细胞参与的,因此 Siglec-1 介导的细胞毒性 T 细胞的活化过程在肝移植术后发挥着重要的免疫排斥作用^[38]。

2.3 Siglec-7/9 概述

近年来有研究报道,自然杀伤(NK)细胞是一把“双刃剑”,即既可促使人体器官移植术后急性排斥反应的发生、发展,又可诱导机体产生移植后免疫耐受^[39]。主要原理可能是 NK 细胞能够通过产生细胞因子和效应分子等方式参与同种异体移植物的排斥反应。NK 细胞也能上调 MHC I、MHC II 等分子的表达水平,造成组织损伤^[40]。NK 细胞在人体中仅表达 Siglec 家族的 Siglec-7 和 Siglec-9 两个成员。它们虽然都包含 ITIM 基序,但其并非直接依赖 MHC,而是通过与富含唾液酸的目标细胞表面糖链的交互作用,以此来调控宿主细胞的免疫反应^[41-42]。尤其值得关注的是,Siglec-7 作为 NK 细胞上的一种免疫检查点样聚糖识别蛋白,Siglec-7 配体过表达的分子基础逐渐明确,该配体可保护 B 细胞免受 NK 细胞细胞毒性的影响^[43]。在多种细胞中,Siglec-7 和 Siglec-9 的配体也都有表达,当它们结合时,能够传递抑制信号,从而阻止免疫细胞的杀伤效应^[44],虽然具体分子机制尚不十分清楚,但这可能为研发抑制免疫排斥反应的药物提供新的研究方向。

2.4 Siglec-10 概述

Siglec-10 与 Siglec-15 有许多不同点,它是属于 CD33 相关的 Siglec 成员,可以通过多种途径削弱 MHC I 类肽复合物形成及促进 T 细胞受体相关激酶的磷酸化来抑制 T 细胞的活性,从而调节自身免疫性疾病^[45-46]。此外,Siglec-10 还可与从细胞表面脱落的可溶性 CD52 分子(CD52 可溶性糖蛋白是一种微小的蛋白质)结合,阻止宿主 T 细胞的激活和结合,从而限制宿主 T 细胞的活跃和增长^[47]。

值得注意的是,Siglec-10 在先天免疫细胞中能够与 CD24 产生交互和结合,从而阻止对感染、败血症、肝损伤及慢性移植物抗宿主疾病的损害性炎症反应的发生。同时,多家企业开发的用于调整免疫相关副作用(如移植物抗宿主病)的药品已经步入临床试验阶段^[48]。

3 Siglec 研究展望

目前全世界对 Siglec 家族调节人体免疫系统作用机制的研究正逐步深入,研究领域广泛。Siglec 作为免疫调控新发现的潜在靶点,目前,已有多种针对 Siglec 家族成员及其配体的药物和相关的免疫疗法正在进行临床试验^[48]。越来越多的证据表明其也是一些自我免疫性疾病,如原发性胆汁性肝硬化和移植物对宿主产生抵抗等的关键靶点^[49]。虽然急性和慢性抗体介导的排斥反应的定义已经提高了临床认识,但由于诊断和组织病理学的复杂性、缺乏治疗方案和不明确的长期结果,T 细胞介导的排斥反应的及时识别

和管理仍然很困难^[50-51]。相信随着研究的不断深入和技术的逐步成熟,未来会有更多针对抗移植后免疫排斥和免疫耐受建立的靶向药物出现。

4 小 结

在器官移植后的免疫应答过程中,宿主 T 细胞发挥着主要作用。针对移植术后参与免疫调节的各种细胞,本文综述了部分 Siglec 家族成员的研究现状。不同的 Siglec 家族成员能与不同的配体结合发挥不同的作用,不同的 Siglec 分子又可介导不同的信号通路,且涉及的信号通路同样有诸多细胞分子的参与,各种细胞因子之间也可以相互影响,构成了人体免疫调控的庞大网络^[52]。总的来说,Siglec 家族对人体免疫耐受调控的机制目前仍在不断的探索当中,还有许多问题等待回答,如尽管 Siglec-15 及其下 DAP12/IRAK-M 通路和自发耐受形成有关,但以 Siglec-15 为靶点的干预是否在急性排斥模型中起作用;Siglec-15 是否还存在其他角度负性调控 KC 免疫功能;KC 中 Siglec-15 是否在诱导和维持移植肝脏免疫耐受中起作用。相信随着 Siglec 在肝移植领域的研究不断深入,这些问题的答案将逐渐揭晓。

参考文献

- [1] CUERVO FLOREZ M,BRUNER J,ZARRINPAR A. Progress and challenges in diagnosis and treatment of rejection following liver transplantation[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2021,26(6):669-674.
- [2] SIU J H Y,SURENDRAKUMAR V,RICHARDS J A,et al. T cell allorecognition pathways in solid organ transplantation[J]. *Front Immunol*, 2018,9: 2548.
- [3] JIANG Y,QUE W,ZHU P,et al. The role of diverse liver cells in liver transplantation tolerance[J]. *Front Immunol*, 2020,11:1203.
- [4] DOHERTY D G. Immunity, tolerance and autoimmunity in the liver: a comprehensive review[J]. *J Autoimmun*, 2016,66:60-75.
- [5] MORO-GARCÍA M A,MAYO J C,SAINZ R M, et al. Influence of inflammation in the process of lymphocyte differentiation: proliferative, metabolic, and oxidative changes[J]. *Front Immunol*, 2018,9:339.
- [6] LI P,HE K,LI J,et al. The role of Kupffer cells in hepatic diseases [J]. *Mol Immunol*, 2017,85:222-229.
- [7] SUN J,LU Q,SANMAMED M F,et al. Siglec-15 as an emerging target for next-generation cancer immunotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2021,27(3):680-688.
- [8] BRZEZICKA K A,PAULSON J C. Impact of Siglecs on autoimmune diseases [J]. *Mol Aspects Med*, 2023,90:101140.
- [9] VUCHKOVSKA A,GLANVILLE D G,SCURTI G M,et al. Siglec-5 is an inhibitory immune checkpoint molecule for human T cells[J]. *Immunology*, 2022,166(2):238-248.
- [10] BÜLL C,HEISE T,ADEMA G J,et al. Sialic acid mimetics to target the sialic acid-Siglec axis[J]. *Trends Biochem Sci*, 2016,41(6):519-531.
- [11] SCHMIDT E N,JUNG J,MACAULEY M S. Flow cytometry-based detection of Siglec ligands[J]. *Methods Mol Biol*, 2023,2657:181-193.
- [12] ISLAM M,ARLIAN B M,PFRENGLE F,et al. Suppressing immune responses using Siglec ligand-decorated anti-receptor antibodies[J]. *J Am Chem Soc*, 2022,144(21):9302-9311.
- [13] LÜBBERS J,RODRÍGUEZ E,VAN KOOYK Y. Modulation of immune tolerance via Siglec-sialic acid interactions [J]. *Front Immunol*, 2018,9:2807.
- [14] LENZA M P,ATXABAL U,OYENARTE I,et al. Current status on therapeutic molecules targeting Siglec receptors[J]. *Cells*, 2020,9(12): 2691.
- [15] RASHID S,SONG D,YUAN J,et al. Molecular structure, expression, and the emerging role of Siglec-15 in skeletal biology and cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2022,237(3):1711-1719.
- [16] XIAO X,PENG Y,WANG Z,et al. A novel immune checkpoint Siglec-15 antibody inhibits LUAD by modulating mφ polarization in TME [J]. *Pharmacol Res*, 2022,181:106269.
- [17] HUANG R,ZHENG J,SHAO Y,et al. Siglec-15 as multifunctional molecule involved in osteoclast differentiation, cancer immunity and microbial infection [J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2023,177:34-41.
- [18] ANGATA T. Siglec-15: a potential regulator of osteoporosis, cancer, and infectious diseases [J]. *J Biomed Sci*, 2020,27(1):10.
- [19] LÄUBLI H,KAWANISHI K,GEORGE VAZH-APPILLY C,et al. Tools to study and target the Siglec-sialic acid axis in cancer [J]. *FEBS J*, 2021, 288(21):6206-6225.
- [20] CAO H,NEERINCX A,DE BONO B,et al. Si-

- alic acid-binding immunoglobulin-like lectin (Siglec)-15 is a rapidly internalised cell-surface antigen expressed by acute myeloid leukaemia cells[J]. *Br J Haematol*, 2021, 193(5): 946-950.
- [21] JIANG W, PAN S, CHEN X, et al. The role of lncRNAs and circRNAs in the PD-1/PD-L1 pathway in cancer immunotherapy [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 116.
- [22] WANG J, SUN J, LIU L N, et al. Siglec-15 as an immune suppressor and potential target for normalization cancer immunotherapy [J]. *Nat Med*, 2019, 25(4): 656-666.
- [23] SHAFI S, AUNG T N, XIROU V, et al. Quantitative assessment of Siglec-15 expression in lung, breast, head, and neck squamous cell carcinoma and bladder cancer [J]. *Lab Invest*, 2022, 102(10): 1143-1149.
- [24] LI B, ZHANG B, WANG X, et al. Expression signature, prognosis value, and immune characteristics of Siglec-15 identified by pan-cancer analysis [J]. *Oncoimmunology*, 2020, 9 (1): 1807291.
- [25] VAN HOUTUM E J H, BÜLL C, CORNELISSEN L A M, et al. Siglec signaling in the tumor microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 790317.
- [26] KANG F B, CHEN W, WANG L, et al. The diverse functions of Siglec-15 in bone remodeling and antitumor responses [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 155: 104728.
- [27] DU H, TANG J, LI X, et al. Siglec-15 is an immune suppressor and potential target for immunotherapy in the pre-metastatic lymph node of colorectal cancer [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 691937.
- [28] SMITH B A H, DEUTZMANN A, CORREA K M, et al. MYC-driven synthesis of Siglec ligands is a glycoimmune checkpoint [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120 (11): e2215376120.
- [29] LIN C H, YEY Y C, YANG K D. Functions and therapeutic targets of Siglec-mediated infections, inflammations and cancers [J]. *J Formos Med Assoc*, 2021, 120(1): 5-24.
- [30] WANG J, MANNI M, BÄRENWALDT A, et al. Siglec receptors modulate dendritic cell activation and antigen presentation to T cells in cancer [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 828916.
- [31] ONO Y, PEREZ-GUTIERREZ A, NAKAO T, et al. Graft-infiltrating PD-L1hi cross-dressed dendritic cells regulate antidonor T cell responses in mouse liver transplant tolerance [J]. *Hepatology*, 2018, 67(4): 1499-1515.
- [32] NAKAO T, ONO Y, DAI H, et al. DNAX activating protein of 12 kDa/triggering receptor expressed on myeloid cells 2 expression by mouse and human liver dendritic cells: functional implications and regulation of liver ischemia-reperfusion injury [J]. *Hepatology*, 2019, 70 (2): 696-710.
- [33] YU Y, FANG L, WANG S, et al. Amphiregulin promotes trophoblast invasion and increases MMP9/TIMP1 ratio through ERK1/2 and Akt signal pathways [J]. *Life Sci*, 2019, 236: 116899.
- [34] WANG Q, CHEN X, HAY N. Akt as a target for cancer therapy: more is not always better (lessons from studies in mice) [J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(2): 159-163.
- [35] WANG H, XI Z, DENG L, et al. Macrophage polarization and liver ischemia-reperfusion injury [J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(5): 1104-1113.
- [36] XU X S, FENG Z H, CAO D, et al. SCARF1 promotes M2 polarization of Kupffer cells via calcium-dependent PI3K-AKT-STAT3 signaling to improve liver transplantation [J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(4): e13022.
- [37] ZHANG E, WEN S, QUAN J, et al. Installation of high-affinity Siglec-1 ligand on tumor surface for macrophage-engaged tumor suppression [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2021, 50: 128328.
- [38] LENDE S S F, PAHUS M H, MONRAD I, et al. CD169 (Siglec-1) as a robust human cell biomarker of Toll-like receptor 9 agonist immunotherapy [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 919097.
- [39] CALABRESE D R, LANIER L L, GREENLAND J R. Natural killer cells in lung transplantation [J]. *Thorax*, 2019, 74(4): 397-404.
- [40] LIN C M, PLENTER R J, COULOMBE M, et al. Interferon gamma and contact-dependent cytotoxicity are each rate limiting for natural killer cell-mediated antibody-dependent chronic rejection [J]. *Am J Transplant*, 2016, 16 (11): 3121-3130.

[41] TAO L,WANG S,YANG L,et al. Reduced Siglec-7 expression on NK cells predicts NK cell dysfunction in primary hepatocellular carcinoma[J]. Clin Exp Immunol, 2020, 201(2): 161-170.

[42] IBARLUCEA-BENITEZ I, WEITZENFELD P, SMITH P, et al. Siglecs-7/9 function as inhibitory immune checkpoints in vivo and can be targeted to enhance therapeutic antitumor immunity[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(26): e2107424118.

[43] CHANG L Y, LIANG S Y, LU S C, et al. Molecular basis and role of Siglec-7 ligand expression on chronic lymphocytic leukemia B cells[J]. Front Immunol, 2022, 13: 840388.

[44] DELAVERIS C S, CHIU S H, RILEY N M, et al. Modulation of immune cell reactivity with cis-binding Siglec agonists[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(3): e2012408118.

[45] LI Y, ZHOU J, ZHUO Q, et al. Malignant ascite-derived extracellular vesicles inhibit T cell activity by upregulating Siglec-10 expression[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 7123-7134.

[46] BANDALA-SANCHEZ E, G BEDIAGA N, GODDARD-BORGER E D, et al. CD52 glycan binds the proinflammatory B box of HMGB1 to engage the Siglec-10 receptor and suppress human T cell function[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(30): 7783-7788.

[47] ZHAO Y, SU H, SHEN X, et al. The immunological function of CD52 and its targeting in organ transplantation[J]. Inflamm Res, 2017, 66(7): 571-578.

[48] 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.

[49] Siglec-15: an attractive immunotherapy target[J]. Cancer Discov, 2020, 10(1): 7-8.

[50] LEE B T, FIEL M I, SCHIANO T D. Antibody-mediated rejection of the liver allograft: an update and a clinico-pathological perspective[J]. J Hepatol, 2021, 75(5): 1203-1216.

[51] 田国欣, 孙萌, 刘庚, 等. 活体肝移植术后服药依从性影响因素分析[J]. 重庆医学, 2022, 51(2): 297-300.

[52] LÄUBLI H, NALLE S C, MASLYAR D. Targeting the Siglec-sialic acid immune axis in cancer: current and future approaches[J]. Cancer Immunol Res, 2022, 10(12): 1423-1432.

(收稿日期: 2023-12-22 修回日期: 2024-03-22)

(编辑: 袁皓伟)

(上接第 2058 页)

[43] STRATI P, NASTOUPIL L J, DAVIS R E, et al. A phase 1 trial of alisertib and romidepsin for relapsed/refractory aggressive B-cell and T-cell lymphomas[J]. Haematologica, 2020, 105(1): e26-28.

[44] AGBEDIA O O, PRAKASH R, XU J, et al. Updated results of an investigator-initiated phase II study of pembrolizumab and romidepsin for patients with relapsed or refractory T-cell lymphoma (TCL) with survival analysis[J]. Blood, 2022, 140(Suppl. 1): 2313-2315.

[45] DUCHMANN M, ITZYKSON R. Clinical update on hypomethylating agents[J]. Int J Hematol, 2019, 110(2): 161-169.

[46] RUAN J, MOSKOWITZ A, MEHTA-SHAH N, et al. Multicenter phase 2 study of oral azacitidine (CC-486) plus CHOP as initial treatment for PTCL[J]. Blood, 2023, 141(18): 2194-2205.

[47] YOON S E, CHO J, KIM Y J, et al. Real-world efficacy of 5-azacytidine as salvage chemotherapy for angioimmunoblastic T-cell lymphoma[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2022, 22(11): e972-980.

[48] WONG J, GRUBER E, MAHER B, et al. Integrated clinical and genomic evaluation of guadecitabine (SGI-110) in peripheral T-cell lymphoma[J]. Leukemia, 2022, 36(6): 1654-1665.

(收稿日期: 2023-12-24 修回日期: 2024-03-29)

(编辑: 冯 甜)