

· 综述 ·

Siglecs家族在脓毒症中的研究进展

褚萨萨¹ 尤娜² 汪茂荣¹

【摘要】 Siglecs家族是表达于免疫细胞表面的跨膜受体, 在感染性疾病中发挥调节免疫平衡的作用。脓毒症是炎症诱导的器官功能障碍, 其发病机理包括免疫调节紊乱、炎症反应以及凝血功能障碍等。本文主要就Siglecs家族在脓毒症发病机理中的作用进行综述。Siglec-1、Siglec-5和Siglec-14通过启动炎症反应和免疫反应发挥双向效应。Siglec-2通过调节B细胞和T细胞在脓毒症中调节免疫平衡。Siglec-9通过Toll样受体4 (TLR4) 的内吞作用调节巨噬细胞的极化现象, 进而抑制中性粒细胞的作用。Siglec-10抑制危险相关分子模式 (DAMP), 帮助T细胞启动抗原抗体反应, 减少B细胞数量从而减弱炎症反应。Siglecs在脓毒症不同阶段的功能具有潜在治疗意义。

【关键字】 Siglecs; 感染; 脓毒症; 炎症

Progress on Siglecs in sepsis Chu Sasa¹, You Na², Wang Maorong¹. Infection Department, University of Traditional Chinese Affiliated to 81 Hospital, Nanjing 210000, China; Infection Department, Bozhou People's Hospital, Bozhou 236800, China

Corresponding author: Wang Maorong, Email: maorongwang@126.com

【Abstract】 Siglecs are cell surface transmembrane receptor and are expressed on the immune cells, which regulated the immune balance in inflammation diseases. Sepsis is organ dysfunction induced by infection, the pathogenesis of sepsis contains the immune disorder, inflammatory reaction and coagulation dysregulation. In this article, we reviewed the role of Siglecs in the pathogenesis of sepsis was reviewed. Siglec-1, Siglec-5 and Siglec-14 play bidirectional role by regulating the inflammation and immunity. Siglec-2 modulates the immune balance in inflammation through regulating B cell and T cell response. Siglec-9 modulates macrophage polarization and restrain the function of neutrophils during infection through the endocytosis of toll-like receptor 4 (TLR4). Siglec-10 inhibits the danger-associated molecular pattern (DAMP) and helps T cells initiate antigen-antibody responses, and reduces the number of B cells, thus reducing inflammation. Modulation of Siglecs function in different stages of sepsis have potential therapeutic significance in the treatment of sepsis.

【Key words】 Siglecs; Infection; Sepsis; Inflammation

Siglecs细胞表面的 I 型跨膜受体, 分胞外段、跨膜区和胞内段, 胞外段含2~17个免疫球蛋白样结构域, 调节固有免疫和适应性免疫^[1]。通过识别聚糖结构, 调节脓毒症、自身免疫性疾病和肿瘤等疾病的免疫平衡^[2]。根据序列可变性, Siglecs家族可分为两类: 一类为保守Siglecs, 包括唾液酸黏附素、CD22、Siglec-4和Siglec-15; 另一类为CD33相关Siglecs, 因啮齿类Siglecs基因缺失, 人类Siglecs表达明显多于啮齿类动物^[3]。胞外段含有唾液酸识别位点的N端V区结构域, 胞质区含有免疫受体酪氨酸抑

制基序 (immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motifs, ITIMs), 通过募集酪氨酸磷酸酶, 如SH2结构域蛋白酪氨酸磷酸酶SHP1和SHP2调节免疫细胞功能^[2]。

脓毒症是由感染诱发的全身炎症反应综合征, 造成炎症与抗炎失衡导致病情快速进展为严重脓毒症或脓毒症休克。脓毒症的发病率和病死率较高, 是重症监护病房和急诊患者的主要死亡原因之一^[4]。部分患者死于细胞因子风暴引起的脓毒症休克伴随多器官功能衰竭, 部分患者幸存于脓毒症早期阶段, 脓毒症晚期多死于免疫抑制阶段的二次感染^[5]。因此, 免疫细胞功能失调导致脓症患者高病死率。Siglecs作为免疫细胞表面重要受体, 参与脓毒症的发病机理和治疗理论基础。现对脓毒症相关的Siglecs家族成员 (Siglec-1、Siglec-2、Siglec-5、Siglec-7、Siglec-9、Siglec-10和Siglec-14) 在免疫调节中的研究进展进行综述。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2018.05.001

基金项目: 军队特需药品保密专项“十二五”计划 (No. 2013ZX09J13110-05B)

作者单位: 210000 南京市, 南京中医药大学附属八一医院感染科¹; 236800 亳州市, 亳州市人民医院感染科²

通信作者: 汪茂荣, Email: maorongwang@126.com

一、Siglec-1调节感染的免疫反应

Siglec-1, 又称为唾液酸黏附素, 是表达于巨噬细胞表面的髓系细胞受体, 识别病毒表面的神经节苷脂, 调节病原体感染特别是HIV感染的免疫反应^[6-7]。一方面, Siglec-1可控制感染的病理性免疫反应。研究表明疟原虫感染的小鼠敲除Siglec-1后炎症反应加重和血管通透性增加, 多器官功能障碍综合征的发病率也显著增加^[8]。另有研究表明, 当感染淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒时, 敲除Siglec-1后干扰素的表达量降低, 小鼠表现为强烈的病理性免疫反应, 并很快死亡^[9]。Siglec-1同样能够促进巨噬细胞产生转化生长因子 β (transforming growth factor-beta, TGF- β), 抑制固有免疫反应, 引起内毒素耐受性^[10]。另一方面, Siglec-1同样可以促进炎症扩散, 帮助病毒逃脱中和作用。一项关于引发白血病的相关病毒感染或HIV感染的小鼠模型显示, 巨噬细胞表面Siglec-1捕获病毒, 负载病毒的巨噬细胞与B-1细胞相互作用, 随后迁移至淋巴结, 此过程有助于炎症扩散^[11]。以上研究表明, Siglec-1通过增加IFN和TGF的产生而调控病理性免疫反应, 同时又能促进病毒感染的扩散。因此, Siglec-1在感染和作为潜在的脓毒症治疗靶点中发挥双向效应。

二、Siglec-2调节B细胞反应和控制趋化因子的产生

Siglec-2表达于B细胞表面受体, 调节B细胞增殖、活化、信号转导及抗体产生等^[12]。一项Siglec-2敲除小鼠模型研究表明敲除Siglec-2对类风湿性关节炎的严重性、患者生存率、细菌清除率以及耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的炎症反应不存在阻断效应^[13]。然而, 随着对Siglecs家族在脓毒症中作用研究的不断进展, 发现Siglec-2与脓毒症发展相关。首先, 血清可溶性CD22、Siglec-2于感染革兰阴性菌脓毒症患者中显著升高, 并与脓毒症患者严重程度相关^[14]。其次, 脓毒症患者B细胞miR-19a上调, 与Siglec-2形成负反馈反应, 为脓毒症恢复免疫系统动态平衡提供潜在治疗靶点^[15]。另外, Siglec-2表达缺失的小鼠模型实验表明Siglec-2通过CD8⁺ T细胞反应控制西尼罗病毒感染, 促进淋巴细胞迁移至淋巴结, 通过控制趋化因子产生而影响趋化作用^[16]。Siglec-2特异性免疫毒素已经用于多毛细胞白血病和自身免疫性疾病的临床研究^[17-18]。然而, 仍缺乏脓毒症相关研究。综上所述, Siglec-2通过调节B细胞反应和控制趋化因子的产生参与脓毒症的免疫平衡, Siglec-2可能成为新的脓毒症治疗靶点。

三、Siglec-7通过细胞因子介导炎症反应

Siglec-7主要表达于NK细胞、肥大细胞、嗜碱粒细胞和血小板。通过抑制NK细胞活化、调节细胞凋亡、影响IgE介导的肥大细胞和嗜碱粒细胞的活化, 进而调节免疫反应的作用已经得到证实。脓毒症中, Siglec-7作为细胞因子信号转导抑制因子 (suppressor cytokine signaling 3, SOCS3) 的靶

点, 通过活化单核细胞扩大炎症反应^[19-21]。脓毒症时脾脏、肺和外周血淋巴细胞SOCS3表达上调^[22]。Siglec-7携带SOCS3结合磷酸化ITIMs, 抑制Siglec-7介导的细胞因子诱导的增殖作用, 同时可加重感染期间促细胞因子诱导的炎症反应^[23]。

部分病原体通过Siglec-7结合表达于细胞表面的唾液酸逃脱宿主免疫反应。Varchetta等^[24]证实识别病原体后, 通过磷酸化的细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 途径, Siglec-7活化单核细胞介导的炎症反应和产生高水平的促炎性细胞因子和趋化因子。此外, 当病原体不表达唾液酸化的聚糖结构时, Siglec-7同样参与单核细胞介导的炎症反应, 为Siglec-7参与脓毒症提供一定的理论依据。

四、Siglec-9抑制炎症反应

Siglec-9与鼠类Siglec-E同源, 主要表达于中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞^[25], 通过与TLR4相互作用参与脓毒症病理过程, 调节产生巨噬细胞极化现象, 抑制中性粒细胞激活。巨噬细胞的极化现象在脓毒症不同阶段发挥不同效应^[26-27]。最近研究显示, IL-4刺激Siglec-9通过丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) /ERK途径增加Arg-1表达^[28]。在人巨噬细胞, Siglec-9增加IL-4诱导的CD200R表达, 抑制LPS诱导的趋化因子受体7 (chemokine receptor 7, CCR7) 表达^[29]。然而, Siglec-E与巨噬细胞极化现象在脓毒症中的机制仍待明确。

Siglec-E与TLR4间存在直接和间接相互作用^[30]。鼠Siglec-E由TLR4以髓样分化因子88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 方式激活, 负向调节LPS激活TLR4引起的反应^[31]。最近一项研究发现Siglec-E参与大肠埃希菌 (*Escherichia coli*, *E. coli*) 诱导的TLR4内吞作用, 提供炎症反应过程中的免疫平衡。*E. coli*感染时, Siglec-E缺乏的树突状细胞难以内化TLR4, 通过核转录因子- κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 和p38 MAPK信号转导途径引起促炎性细胞因子高表达^[32]。总之, Siglec-E通过与TLR4相互作用在控制脓毒症进展中发挥重要作用, 并帮助维持感染状态下的细胞因子表达平衡。

作为中性粒细胞表面重要的表达受体, LPS刺激时Siglec-E为中性粒细胞表面的抑制性受体。McMillan等^[33]研究显示在LPS刺激下, Siglec-E抑制中性粒细胞以 β 2整联蛋白依赖方式募集到肺组织, 通过激活Akt增加去磷酸化烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 和活性氧的产生。此外, 有研究在鼠和中国仓鼠卵巢细胞发现Siglec-E/Siglec-9的新作用^[34]。Siglec-E/Siglec-9特异性结合血管黏附蛋白1 (vascular adhesion protein 1, VAP1), 参与粒细胞迁移至炎症部位的过程。

最近研究显示, Siglec-E靶向治疗脓毒症已取得一定进

展。Spence等^[35]构建了纳米微粒修饰的唾液酸,形成控制炎症的新策略。人单核细胞分化为巨噬细胞体外模型和肺功能损伤模型揭示了特异性纳米微粒以Siglec-E依赖方式,通过提高巨噬细胞表达Siglec-E受体的低聚反应,抑制LPS诱导的炎性介质产生。另有研究表明,抗-Siglec-9 Fab段以高亲和力和特异性结合由人外周血单核细胞分化为巨噬细胞表面的Siglec-9抗原,减弱LPS诱导的促炎性细胞因子产生^[36],以上研究表明Siglec-E或Siglec-9可抑制脓毒症的炎症反应。

五、Siglec-10于脓毒症中发挥抗炎作用

Siglec-10与鼠类Siglec-G同源,主要表达于B细胞、树突状细胞和巨噬细胞,属于CD33相关Siglecs成员^[37]。Siglec-10与CD24相互作用,抑制树突状细胞交叉递呈和减弱B细胞信号转导参与调节固有免疫和适应性反应,通过增加IL-10的表达在脓毒症中发挥抗炎作用。

Siglec-10结合空肠弯曲菌的鞭毛通过MyD88和MAPK信号途径增加IL-10表达量,从而发挥抗炎作用^[38]。Siglec-G同样介导RNA病毒的免疫逃逸。Chen等^[39]发现通过维甲酸诱导基因1 (retinoic acid induced gene 1, RIG-I) 或NF- κ B依赖机制, RNA病毒可上调巨噬细胞的Siglec-G表达。Siglec-G募集细胞SH2结构域酪氨酸磷酸化酶2 (SH2 domain-containing protein tyrosine phosphatase 2, SHP-2) 和E3泛素连接酶c-Cbl到RIG-I, 通过K48泛素化导致RIG-I降解。通过抑制IFN-I的产生, Siglec-G表达增加引起持续性RNA病毒感染以及严重的免疫病理反应。

CD24帮助机体阻止脓毒症的炎症反应发展^[40]。CD24是一种糖基化磷脂酰肌醇黏附蛋白,通过细胞信号转导途径将信号传递至T细胞。脓毒症炎症反应中, CD24与DAMP相互作用,例如高迁移率蛋白1 (high-mobility group box 1, HGMB1)、热休克蛋白70 (heat shock protein 70, HSP 70)、HSP90,通过与Siglec-G相互作用负向调控启动效应和NF- κ B活化^[41]。另外,微生物唾液酸酶阻断Siglec-G-CD24途径加重炎症反应。唾液酸酶抑制剂阻断唾液酸识别分子模式,保护小鼠抵抗盲肠结扎穿孔术引起的脓毒症,此过程依赖于Siglec-G与CD24的相互作用^[42-43]。脓毒症的发病机理包括多种炎症介质和Siglec-G与CD24的相互作用调节炎症介质。因此,唾液酸酶抑制剂触发Siglec-G与CD24的相互作用对脓毒症治疗具有潜在意义。

Siglec-G表达于树突状细胞,同样有助于启动T细胞介导的抗原抗体反应。通过组织相容性复合物I形成Siglec-G抑制胞外抗原呈递到CD8T细胞。此过程包括Siglec-G募集磷酸化SHP-1, NADPH氧化酶成分p47以及吞噬体NADPH氧化酶2 (NADPH oxidase 2, NOX2) 活化^[44]。磷酸化酶C释放可溶性CD52结合至Siglec-10、T细胞受体相关激酶Lck和Zap70磷酸化激活T细胞。上述过程不同于常规T细胞激活过程^[45]。

Siglec-G同样表达于B细胞,在负向调节B细胞受体 (B cell receptor, BCR) 介导的信号途径发挥重要作用。通过与唾液酸配体相互作用, Siglec-G结合到BCR,调节B细胞免疫耐受^[46]。Siglec-G敲除的B细胞改变BCR表型,表达高水平转化因子,并有部分细胞自发性凋亡和延长生长周期^[47]。因此, Siglec-G通过减少B-1a细胞的数量、减弱B-1细胞信号转导以及转换B细胞分泌的免疫球蛋白分型负向调节炎症反应。

六、Siglec-5和Siglec-14调节宿主免疫反应

Siglec-5和Siglec-14为表达于单核细胞和中性粒细胞表面的成对受体,具有相似的配体结合结构域,但在调节宿主免疫反应的作用却不相同。研究B型链球菌 (group B *Streptococcus*, GBS) 感染发现, Siglec-5和Siglec-14在调节宿主免疫反应时发挥不同作用。早期研究显示GBS β 蛋白结合Siglec-5,通过白细胞吞噬作用、氧暴发和胞外诱捕网的形成,从而使细菌得以生存^[48]。随后Ali等^[49]发现Siglec-4与Siglec-5配对同样参与GBS感染。GBS的 β 蛋白结合中性粒细胞表面Siglec-5和Siglec-14,通过激活p38 MAPK和Akt信号途径, Siglec-14抑制由病原体诱导的宿主免疫抑制效应。研究表明纯合Siglec-14空表达的中性粒细胞更易于免疫监视GBS^[49]。以上结论已在慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 中得到证实^[50]。Siglec-14缺失可能会阻止COPD进一步加重,根据Siglec-5和Siglec-14表型不同,吸入糖皮质激素发挥相反的作用^[51]。危险相关分子模式HSP70可结合Siglec-15和Siglec-14在免疫调节中发挥双向作用^[51],从而解释了HSP在炎症中的功能。

七、结语

免疫紊乱贯穿脓毒症不同阶段, Siglecs在免疫调节方面发挥重要作用。Siglec-1、Siglec-5和Siglec-14通过调节炎症反应和免疫反应发挥双向效应。Siglec-2参与B细胞和T细胞反应,调节免疫平衡。Siglec-9参与TLR4内吞作用,调节巨噬细胞极化,抑制中性粒细胞的功能。Siglec-10抑制DAMP诱导的炎症反应,启动T细胞对抗原做出应答,通过减少B细胞数量进而减弱炎症反应。

然而,目前对Siglecs在脓毒症的发病机理及其在脓毒症治疗中发挥的具体作用仍然了解尚少;除盲肠结扎穿孔术 (cecal ligation and puncture, CLP) 模型外,大部分研究主要集中于脓毒症发病机理,其参与治疗脓毒症的应用研究相对较少。因此,使用CLP模型进一步研究Siglecs仍具有重要作用。目前,研究主要集中于Siglecs参与T细胞和NK细胞的功能, Siglecs在免疫反应过程中发挥作用的研究,不仅对探讨脓毒症发病机理及治疗具有重要意义,同样为其他感染性疾病的发病机制及治疗奠定一定的理论基础。

参 考 文 献

- [1] Schauer R. Sialic acids as regulators of molecular and cellular interactions[J]. *Curr Opin Struct Biol*,2009,19(5):507-514.
- [2] Macauley MS, Crocker PR, Paulson JC. Siglec-mediated regulation of immune cell function in disease[J]. *Nat Rev Immunol*,2014,14(10):653-666.
- [3] Cao H, de Bono B, Belov K, et al. Comparative genomics indicates the mammalian CD33rSiglec locus evolved by an ancient large-scale inverse duplication and suggests all Sigeles share a common ancestral region[J]. *Immunogenetics*,2009,61(5):401-417.
- [4] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016[J]. *Crit Care Med*,2017,45(3):486-552.
- [5] Boomer JS, To K, Chang KC, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure[J]. *JAMA*,2011,306(23):2594-2605.
- [6] Izquierdo-Useros N, Lorizate M, Contreras FX, et al. Sialyllactose in viral membrane gangliosides is a novel molecular recognition pattern for mature dendritic cell capture of HIV-1[J]. *PLoS Biol*,2012,10(4):e1001315.
- [7] Gummuluru S, Pina RNG, Akiyama H. CD169-dependent cell-associated HIV-1 transmission: a driver of virus dissemination[J]. *J Infect Dis*,2014,210 (Suppl 3):S641-S647.
- [8] Gupta P, Lai SM, Sheng J, et al. Tissue-resident CD169(+) macrophages form a crucial front line against plasmodium infection[J]. *Cell Rep*,2016,16(6):1749-1761.
- [9] Shaabani N, Duhan V, Khairnar V, et al. CD169⁺ macrophages regulate PD-L1 expression via type I interferon and thereby prevent severe immunopathology after LCMV infection[J]. *Cell Death Dis*,2016,7(11):e2446.
- [10] Wu Y, Lan C, Ren D, et al. Induction of siglec-1 by endotoxin tolerance suppresses the innate immune response by promoting TGF- β 1 production[J]. *J Biol Chem*,2016,291(23):12370-12382.
- [11] Sewald X, Ladinsky MS, Uchil PD, et al. Retroviruses use CD169-mediated trans-infection of permissive lymphocytes to establish infection[J]. *Science*,2015,350(6260):563-567.
- [12] Walker JA, Smith KG. CD22: an inhibitory enigma[J]. *Immunology*, 2008,123(3):314-325.
- [13] Gjertsson I, Nitschke L, Tarkowski A. The role of B cell CD22 expression in *Staphylococcus aureus* arthritis and sepsis[J]. *Microbes Infect*,2004,6(4):377-382.
- [14] Jiang YN, Cai X, Zhou HM, et al. Diagnostic and prognostic roles of soluble CD22 in patients with Gram-negative bacterial sepsis[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*,2015,14(5):523-529.
- [15] Jiang Y, Zhou H, Ma D, et al. MicroRNA-19a and CD22 comprise a feedback loop for B cell response in sepsis[J]. *Med Sci Monit*,2015,21:1548-1555.
- [16] Ma DY, Suthar MS, Kasahara S, et al. CD22 is required for protection against West Nile virus infection[J]. *J Virol*,2013,87(6):3361-3375.
- [17] Nitschke L. Suppressing the antibody response with Siglec ligands[J]. *N Engl J Med*,2013,369(14):1373-1374.
- [18] Kreitman RJ, Squires DR, Stetler-Stevenson M, et al. Phase I trial of recombinant immunotoxin RFB4 (dsFv)-PE38 (BL22) in patients with B-cell malignancies[J]. *J Clin Oncol*,2005,23(27):6719-6729.
- [19] Shao JY, Yin WW, Zhang QF, et al. Siglec-7 defines a highly functional natural killer cell subset and inhibits cell-mediated activities[J]. *Scand J Immunol*,2016,84(3):182-190.
- [20] Mizrahi S, Gibbs BF, Karra L, et al. Siglec-7 is an inhibitory receptor on human mast cells and basophils[J]. *J Allergy Clin Immunol*,2014,134(1):230-233.
- [21] Nguyen KA, Hamzeh-Cognasse H, Palle S, et al. Role of Siglec-7 in apoptosis in human platelets[J]. *PLoS One*,2014,9(9):e106239.
- [22] Grutkoski PS, Chen Y, Chung CS, et al. Sepsis-induced SOCS-3 expression is immunologically restricted to phagocytes[J]. *J Leukoc Biol*,2003,74(5):916-922.
- [23] Orr SJ, Morgan NM, Buick RJ, et al. SOCS3 targets Siglec 7 for proteasomal degradation and blocks Siglec 7-mediated responses[J]. *J Biol Chem*,2007,282(6):3418-3422.
- [24] Varchetta S, Brunetta E, Roberto A, et al. Engagement of Siglec-7 receptor induces a pro-inflammatory response selectively in monocytes[J]. *PLoS One*,2012,7(9):e45821.
- [25] Siddiqui S, Schwarz F, Springer S, et al. Studies on the detection, expression, glycosylation, dimerization, and ligand binding properties of mouse Siglec-E[J]. *J Biol Chem*,2017,292(3):1029-1037.
- [26] Liu YC, Zou XB, Chai YF, et al. Macrophage polarization in inflammatory diseases[J]. *Int J Biol Sci*,2014,10(5):520-529.
- [27] Liu YC, Yao FH, Chai YF, et al. Xuebijing injection promotes M2 polarization of macrophages and improves survival rate in septic mice[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*,2015,2015:352642.
- [28] Higuchi H, Shoji T, Murase Y, et al. Siglec-9 modulated IL-4 responses in the macrophage cell line RAW264[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*,2016,80(3):501-509.
- [29] Higuchi H, Shoji T, Iijima S, et al. Constitutively expressed Siglec-9 inhibits LPS-induced CCR7, but enhances IL-4-induced CD200R expression in human macrophages[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*,2016,80(6):1141-1148.
- [30] 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.
- [31] Boyd CR, Orr SJ, Spence S, et al. Siglec-E is up-regulated and phosphorylated following lipopolysaccharide stimulation in order to limit TLR-driven cytokine production[J]. *J Immunol*, 2009,183(12):7703-7709.
- [32] Wu Y, Ren D, Chen GY. Siglec-E negatively regulates the activation of TLR4 by controlling its endocytosis[J]. *J Immunol*,2016,197(8): 3336-3347.
- [33] McMillan SJ, Sharma RS, Richards HE, et al. Siglec-E promotes β 2-integrin-dependent NADPH oxidase activation to suppress neutrophil recruitment to the lung[J]. *J Biol Chem*,2014,289(29):20370-20376.
- [34] Aalto K, Autio A, Kiss EA, et al. Siglec-9 is a novel leukocyte ligand for vascular adhesion protein-1 and can be used in PET imaging of inflammation and cancer[J]. *Blood*,2011,118(13):3725-3733.
- [35] Spence S, Greene MK, Fay F, et al. Targeting Sigeles with a sialic acid-decorated nanoparticle abrogates inflammation[J]. *Sci Transl Med*,2015,7(303):303ra140.
- [36] Chu S, Zhu X, You N, et al. The Fab fragment of a human anti-Siglec-9 monoclonal antibody suppresses LPS-induced inflammatory responses in human macrophages[J]. *Front Immunol*,2016,7:649-661.
- [37] Chen GY, Brown NK, Zheng P, et al. Siglec-G/10 in self-nonself discrimination of innate and adaptive immunity[J]. *Glycobiology*,

- 2014;24(9):800-806.
- [38] Stephenson HN, Mills DC, Jones H, et al. Pseudaminic acid on *Campylobacter jejuni* flagella modulates dendritic cell IL-10 expression via Siglec-10 receptor: a novel flagellin-host interaction[J]. J Infect Dis, 2014;210(9):1487-1498.
- [39] Chen W, Han C, 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.
- [40] Parlato M, Souza-Fonseca-Guimaraes F, Philippart F, et al. CD24-triggered caspase-dependent apoptosis via mitochondrial membrane depolarization and reactive oxygen species production of human neutrophils is impaired in sepsis[J]. J Immunol, 2014;192(5):2449-2459.
- [41] Chen GY, Tang J, Zheng P, et al. CD24 and Siglec-10 selectively repress tissue damage-induced immune responses[J]. Science, 2009;323(5922):1722-1725.
- [42] Chen GY, Chen X, King S, et al. Amelioration of sepsis by inhibiting sialidase-mediated disruption of the CD24-Siglec-G interaction[J]. Nat Biotechnol, 2011;29(5):428-435.
- [43] Paulson JC, Kawasaki N. Sialidase inhibitors DAMPen sepsis[J]. Nat Biotechnol, 2011;29(5):406-407.
- [44] Ding Y, Guo Z, Liu Y, et al. The lectin Siglec-G inhibits dendritic cell cross-presentation by impairing MHC class I-peptide complex formation[J]. Nat Immunol, 2016;17(10):1167-1175.
- [45] Bandala-Sanchez E, Zhang Y, Reinwald S, et al. T cell regulation mediated by interaction of soluble CD52 with the inhibitory receptor Siglec-10[J]. Nat Immunol, 2013;14(7):741-748.
- [46] Nitschke L. Siglec-G is a B-1 cell inhibitory receptor and also controls B cell tolerance[J]. Ann N Y Acad Sci, 2015;1362:117-121.
- [47] Jellusova J, Düber S, Gückel E, et al. Siglec-G regulates B1 cell survival and selection[J]. J Immunol, 2010;185(6):3277-3284.
- [48] Carlin AF, Chang YC, Areschoug T, et al. Group B *Streptococcus* suppression of phagocyte functions by protein-mediated engagement of human Siglec-5[J]. J Exp Med, 2009;206(8):1691-1699.
- [49] 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.
- [50] Angata T, Ishii T, Motegi T, et al. Loss of Siglec-14 reduces the risk of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation[J]. Cell Mol Life Sci, 2013;70(17):3199-3210.
- [51] Wielgat P, Mroz RM, Stasiak-Barmuta A, et al. Inhaled corticosteroids increase siglec-5/14 expression in sputum cells of COPD patients[J]. Adv Exp Med Biol, 2015;839:1-5.

(收稿日期: 2018-01-30)

(本文编辑: 孙荣华)

褚萨萨, 尤娜, 汪茂荣. Siglecs家族在脓毒症中的研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2018;12(5):417-421.