

Siglec 家族与动脉粥样硬化相关性免疫细胞关系的研究进展

郑玉, 张颖贤 综述, 李晓辉, 贾乙 审校

(中国人民解放军第三军医大学药理学系药物研究所, 重庆市 400038)

[关键词] 唾液酸结合性免疫球蛋白样凝集素; 动脉粥样硬化; 炎症; 免疫细胞

[摘要] 动脉粥样硬化(As)是一种慢性炎症性血管疾病,各类免疫细胞的活性在其形成过程中均具有重要的作用。研究证实唾液酸结合性免疫球蛋白样凝集素(Siglec)家族与多种炎症免疫细胞的活性调节关系密切,如 Siglec-1,5 和 7 与单核/巨噬细胞活性显著相关, Siglec-2,10 参与 B 淋巴细胞活性调节, Siglec-5,9 和 14 能够调控中性粒细胞活性等,提示 Siglec 家族可能通过调节免疫细胞活性参与 As 形成的过程。尽管目前尚缺乏全面的直接证据,但已证实 Siglec-1 与 As 病变的形成显著相关,且抑制其表达能够显著减轻病变的程度。为从糖生物学的角度审视 As 形成中炎症免疫因素的作用机制,并探索防治 As 的可能新靶点,本文拟对 Siglec 家族与 As 相关性免疫细胞关系的研究进展作一综述。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Research progress of the relationship between Siglec families and atherosclerosis associated immune cells

ZHENG Yu, ZHANG Ying-Xian, LI Xiao-Hui, JIA Yi

(Institute of Materia Medica, College of Pharmacy, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

[KEY WORDS] Sialic acid binding immunoglobulin-like lectin; Atherosclerosis; Inflammation; Immune cell

[ABSTRACT] It has been widely accepted that atherosclerosis is a chronic inflammatory disease of blood vessels, and immune cells play an important role in atherosclerosis, but the specific mechanism of the inflammatory immune factors still need more comprehensive and in-depth discussion. With the development of technology, the importance of glycobiology in immune response has been found. Among them, sialic acid binding immunoglobulin-like lectin (Siglec) families is closely related to inflammatory immune cells and have higher species-specific. Siglec-1, 5 and 7 are associated with the activity of monocyte and macrophage, Siglec-2 and 10 modulate the activity of B lymphocyte, Siglec-5, 9 and 14 are associated with the activity of neutrophil. It is indicated that Siglec may take part in the formation of atherosclerosis through regulating the activity of immune cells. Although there is few direct evidence supporting the hypothesis, studies have shown that inhibition of Siglec-1 expression can attenuate atherogenesis in ApoE-deficient mice. The study tries to explore new mechanism of inflammatory immune factors in atherosclerosis and new potential targets to prevent the atherosclerosis through the perspective of glycobiology. Therefore, it discusses the advances in the relationship between Siglec and atherosclerosis associated immune cells.

目前心血管疾病所导致的死亡数量高居各类疾病榜首,而动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是多种致死性心血管疾病(如中风、心肌梗死等)发病的病理基础。目前研究认为 As 是一种血管的慢性炎症性疾病^[1],各类炎症细胞如单核巨噬细胞^[2]、中性粒细胞^[3]及淋巴细胞^[4-5]都在 As 的形成、发展和

转归中具有至关重要的作用,故对这些细胞具有调节作用的分子也受到了研究者的广泛关注。

免疫球蛋白样凝集素(immunoglobulin-like lectin, Ig-like lectin)是一类识别糖链结构的非分泌免疫球蛋白超家族成员。唾液酸结合性免疫球蛋白样凝集素家族(sialic acid binding Ig-like lectin, Siglec)是能够与唾

[收稿日期] 2016-08-21

[修回日期] 2017-01-24

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81673427);重庆市基础科学与前沿技术研究重点项目(cstc2015jcyjBX0093)

[作者简介] 郑玉,硕士研究生,研究方向为动脉粥样硬化的炎症免疫因素,E-mail 为 799840597@qq.com。通讯作者贾乙,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向为抗炎免疫药理学及新型药物递送系统,E-mail 为 jy@tmmu.edu.cn。

液酸末端聚糖结构特异性结合的免疫球蛋白样凝集素亚家族, Siglec 是最具特征的 I 型凝集素, 在各类免疫炎症细胞膜上均有表达, 参与外周组织中病原体的识别、免疫反应的调节以及细胞间的相互作用^[6]。现关于 Siglec 家族与动脉病变之间关系的研究主要集中在 Siglec-1 的作用上, 且已证实利用 siRNA 抑制 Siglec-1 的表达可以通过降低单核细胞黏附和巨噬细胞募集而显著减轻 As 病变程度^[7]。尽管目前尚缺乏 Siglec 家族其他成员与 As 形成之间关系的直接证据, 但结合炎症免疫细胞活性在 As 形成中的重要地位, 可以认为探索整个 Siglec 家族在 As 形成中的作用能够为审视 As 这一血管慢性炎症性疾病开辟一个全新的糖生物学视角, 并可能为防治 As 提供新的潜在治疗靶点。故本文对 Siglec 家族与 As 相关性免疫细胞关系的研究进展进行综述。

1 Siglec 家族的结构及表达

Siglec 是能够与唾液酸末端聚糖结构特异性结合的表在免疫细胞上的凝集素亚家族, Siglec 均为 I 型膜蛋白, 其 N 端具有一个特异性识别不同唾液酸结构配体的“V 型”Ig 域, 和使配体结合区远离膜表面的各异的“C2 型”Ig 域。现已在人体中鉴定出 14 种功能各异的 Siglec, 在小鼠中有 9 种。根据结构的相似性和进化保守性可以将 Siglec 分为两大类: (1) 一类是 CD33 相关的唾液酸结合免疫球蛋白类凝集素 (CD33-related Siglec, CD33rSiglec), 在人类中包括 Siglec-3, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 14, 16。这类 Siglec 在胞外的序列有高度的相似性, 其序列同源率为 50%~99%, 在不同哺乳动物中表达有所不同且进化非常迅速。通常在胞内有免疫受体酪氨酸抑制基序 (immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif, ITIM) 或者是 ITIM 样区域, 参与细胞信号的调节。(2) 另外一类包括 Siglec-1, 2, 4 和 Siglec-15, 它们在结构上差异较大^[8]。CD33rSiglec 还可以分为抑制性 Siglec (Siglec-5, 7, 8, 9, 10) 和激活性 Siglec (Siglec-14, 16)^[6, 8-9]。

目前对 CD33rSiglec 的研究较多, CD33rSiglec 主要表达在先天免疫系统的成熟细胞 [中性粒细胞、嗜酸性细胞、单核细胞、巨噬细胞、自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞、树突状细胞和肥大细胞] 上。Siglec-7, 8, 9, 10 均有 3 个胞外 Ig 功能区, Siglec-7 在 NK 细胞上高度表达, 单核细胞上少量表达; Siglec-8 主要表达在嗜酸性细胞、嗜碱性细胞和肥大细胞表面; Siglec-9 主要表达在中性粒细胞、单

核细胞和 NK 细胞表面; Siglec-10 主要由 B 细胞表达, 比 Siglecs-7, 8, 9 多一个细胞内生长因子受体结合蛋白 2 的结合域。Siglec-14 与 Siglec-5 的 ITIM 域序列高度相似, 在中性粒细胞上发现它们都有表达。另一类 Siglec, 例如 Siglec-1 是单核/巨噬细胞的标志, Siglec-2 则主要在 B 细胞上表达^[10]。

2 Siglec 的功能

每种 Siglec 通过识别特定结构的唾液酸末端聚糖配体, 发挥促进细胞间的相互作用、介导细胞间的信号传导和调节免疫细胞反应的功能, 还可介导病原体的识别, 同时参与免疫细胞活化、增殖以及凋亡的过程, 并能够在免疫耐受的调控和肿瘤发生中起免疫调节作用。

大量的研究表明 CD33rSiglec 在抑制白细胞增殖, 诱导其凋亡, 抑制细胞活化和诱导抑制性细胞因子的分泌中都扮演着重要的角色^[8]。CD33rSiglec 的作用机制与其结合配体后的跨膜信号转导相关, 它的识别域与配体结合后发生多聚化, 酪氨酸残基在 Src 家族磷酸激酶的作用下被磷酸化, 为募集含 Src 同源区 2 磷酸酶 1 (Src homology region 2 domain-containing phosphatase-1, SHP-1) 和 SHP-2 提供停靠位点, 而 SHP-1 和 SHP-2 通过不同途径抑制激活信号的传导, 提高激活信号所需的阈值, 从而发挥抑制作用。例如 Siglec-9 通过募集 SHP-1, 减少了 T 细胞受体信号传导激活所需的关键酶 ZAP-70 的酪氨酸磷酸化, 从而抑制了炎症反应^[11]; 研究也证实呼吸道中 Siglec-8 和 Siglec-9 配体的表达水平参与了炎症反应水平的调控^[12]。CD33rSiglec 还可以介导细胞凋亡, 例如 Siglec-9 通过沉默 PI3K/AKT 抗凋亡信号通路, 最后导致中性粒细胞的凋亡^[13]或降低其活性^[14]。而另一类中的 Siglec-2 通过介导 B 细胞受体的信号转导调节免疫反应^[15], Siglec-1 通过调节细胞间的黏附作用而影响巨噬细胞的促炎反应^[16]。

所以, Siglec 在参与细胞间相互作用, 以及作为抑制性炎症因子在调节免疫细胞功能, 维持机体炎症免疫稳态, 防止由免疫细胞介导的过度炎症等方面都具有重要的作用。

3 Siglec 与 As 相关免疫炎症细胞的关系

近来的研究已经广泛认同 As 是一种血管的慢性炎症性疾病, 其中多种炎症免疫细胞在其起始、

发展和转归中发挥重要作用^[17]。

3.1 Siglec 与单核/巨噬细胞

单核细胞滚动并黏附于血管壁,在趋化因子的作用下穿入内皮细胞成为巨噬细胞,巨噬细胞吞噬氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)形成泡沫细胞是 As 的早期病变和重要标志^[18]。同时巨噬细胞将脂质抗原处理并呈递给 T 细胞,导致 T 细胞在斑块位置聚集^[19],导致该部位的炎症进一步增强,促进了 As 的病理过程。

Siglec-1 作为巨噬细胞活性的重要生物标记,在循环单核细胞和冠心病患者的粥样硬化斑块中都显著性表达^[20]。有研究认为 Siglec-1 可以刺激血管内皮细胞,激活单核细胞趋化蛋白和其他炎症趋化因子的表达,然后募集单核细胞和 T 细胞,最后激发炎症反应^[21]。另有研究证实,冠状动脉粥样硬化心脏病患者单核细胞 Siglec-1 表达显著增加,与高敏 C 反应蛋白和同型半胱氨酸呈正相关^[22],可能是 Siglec-1 识别血管内皮上的唾液酸结构域,使单核细胞更容易通过内皮细胞,促进了 As 的形成。其他研究还发现,ox-LDL 能够刺激 Siglec-1 和清道夫受体 BI(scavenger receptor-BI, SR-BI)、植物血凝素样氧化低密度脂蛋白受体 1、Toll 样受体 4、CD64 和 CD32B 等受体的表达,可能是巨噬细胞吞噬 ox-LDL 时, Siglec-1 与 SR-BI 发生相互作用导致^[19]。研究表明 Siglec-1 表达增加,可以促进 T 细胞的增殖和冠心病病人促炎细胞因子的分泌,从而影响了 As 的病理形成过程^[20];而抑制 Siglec-1 的表达能够显著减少 As 病变的形成^[7]。

还有研究发现单核细胞上的 Siglec-7 与相应配体结合后,会选择性地引起单核细胞促炎因子的表达^[23],可能会加重 As 的炎症反应。而 P-选凝素糖蛋白配体 1(P-selectin glycoprotein ligand 1, PSGL1)同时也是 Siglec-5 的配体,研究发现可溶性 Siglec-5 蛋白能够封闭 PSGL1 与 P-选凝素的结合,从而减少单核细胞在内皮细胞上的滚动和黏附^[24]。

3.2 Siglec 与 B 细胞

B1 细胞主要功能是产生天然的 IgM 抗体 Nab, Nab 能够促进自身抗原,例如死细胞、氧化型脂质的清除,降低 ox-LDL 所导致的炎症反应^[25]。Siglec-10 作为 B1 细胞的一个负性调节者,通过抑制依赖于 B 细胞受体的信号转导调节 B1 细胞的功能,诱导 B 细胞耐受^[26];Siglec-G 也具有类似能力^[27]。研究发现在 Siglec-G 缺陷的小鼠中, B1 细胞数量增加了 10 倍,且在血浆中的氧化特异性表位的特定 IgM 抗体

显著增加,减弱了 As 病变的形成和高脂饮食所导致的肝脏炎症^[28],提示 Siglec-G/10 能够通过抑制 B1 细胞的功能而促进 As 的发展。此外,在 B 细胞上高度表达的 Siglec-2 能通过胞内磷酸化作用,募集 SHP-1 或者 SHP-2,从而抑制 B 细胞的信号转导,且能设定 B 细胞活化的阈值和存活状态^[15],所以 Siglec-2 也可能通过调节 B 细胞激活状态而参与 As 形成的过程。

3.3 Siglec 与中性粒细胞

在 As 病变早期, ApoE 敲除小鼠模型中病变区内皮和内膜检测到大量的中性粒细胞^[29]。最新的研究还发现在 As 的斑块中有中性粒细胞分泌的炎症介质出现,中性粒细胞还可能与血栓的形成有关^[30]。而 Siglec-9 能够诱导中性粒细胞的凋亡^[13],抑制 FcεpsilonRI 介导的 5-羟色胺的释放^[31],抑制单核/巨噬细胞浸润^[32],通过 CD11b β2-整合素途径抑制急性炎症反应^[33]和上调白细胞介素 10 水平等^[34]。另外,引人注意的是,其抗炎活性在被炎症激活的细胞中更强^[13],提示 Siglec-9 可能在 As 的形成、发展及转归中也会产生重要作用。近些年研究发现,在 B 族链球菌所导致的感染中,中性粒细胞上 Siglec-5 和 Siglec-14 扮演着相对的角色, Siglec-14 通过激活 MAPK 和 AKT 信号通路平衡 Siglec-5 的抑制效应,共同调节中性粒细胞和单核细胞的免疫反应^[35];提示两者在维持中性粒细胞的免疫平衡稳态中具有重要作用,故可能会在 As 形成中起到一定作用。

3.4 Siglec 与树突状细胞和 T 细胞

树突状细胞是体内最重要的专职抗原提呈细胞,最近的研究表明树突状细胞也是泡沫细胞的来源之一^[36],其能够以一种未成熟的形式存在于正常动脉血管壁,在 As 病变区域中被激活^[37];而且在斑块易破裂区分布较多,推测还可能与斑块稳定性有关^[38]。有研究发现末端唾液酸以 α-2,8 连接的脂寡糖能够和树突状细胞膜上的 Siglec-7 相互作用,进而能够影响 T 细胞的增殖、分化^[39],而 Siglec-G 能够显著抑制树突状细胞的活性^[40],提示该过程可能会参与 As 形成过程中的炎症反应,但暂缺乏直接的证据。

4 展 望

近年来的基础和临床研究结果均表明炎症免疫因素在 As 的形成中具有非常重要的作用,且已成为研究的热点,但对其机制的研究仍需进一步的深

入。随着对糖生物学相关免疫调节机制研究的深入,炎症免疫调节的糖生物学机制已然成为 As 形成机制探索的一个新领域而受到研究者的重视,但尚缺乏全面和有深度的探索。例如,尽管有研究证实 Siglec 表达变化能够通过抑制氧化应激水平增加动物的寿命^[41],但该变化致模型心血管系统改善的程度,及其对寿命延长的贡献及机制仍缺乏深入的研究。基于目前已经了解的 Siglec 与免疫细胞的相互作用,以及这些免疫细胞在 As 形成中的关键作用,可以认为深入探索 Siglec 在 As 形成中的作用能够为审视 As 这一血管慢性炎症性疾病开辟一个全新的糖生物学视角,并可能为防治 As 提供新的潜在治疗靶点。

[参考文献]

- [1] Libby P. Inflammation in atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(9): 2 045-051.
- [2] Koenen RR, Weber C. Chemokines: established and novel targets in atherosclerosis [J]. *EMBO Mol Med*, 2011, 3(12): 713-725.
- [3] Soehnlein O. Multiple roles for neutrophils in atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2012, 110(6): 875-888.
- [4] Profumo E, Buttari B, Saso L, et al. T lymphocyte autoreactivity in inflammatory mechanisms regulating atherosclerosis [J]. *Sci World J*, 2012, 2012(6): 157 534.
- [5] Ait-Oufella H, Herbin O, Bouaziz JD, et al. B cell depletion reduces the development of atherosclerosis in mice [J]. *J Exp Med*, 2010, 207(8): 1 579-587.
- [6] Crocker PR, Paulson JC, Varki A. Siglecs and their roles in the immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(4): 255-266.
- [7] Xiong YS, Wu AL, Mu D, et al. Inhibition of Siglec-1 by lentivirus mediated small interfering RNA attenuates atherogenesis in apoE-deficient mice [J]. *Clin Immunol*, 2016, 174: 32-40.
- [8] Crocker PR, Mcmillan SJ, Richards HE. CD33-related Siglecs as potential modulators of inflammatory responses [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2012, 1253(1): 102-111.
- [9] Varki A, Gagneux P. Multifarious roles of sialic acids in immunity [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2012, 1253(1): 16-36.
- [10] Bochner BS, Zimmermann N. Role of Siglecs and related glycan-binding proteins in immune responses and immunoregulation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135(3): 598-608.
- [11] Ikehara Y, Ikehara SK, Paulson JC. Negative regulation of T cell receptor signaling by Siglec-7 (p70/AIRM) and Siglec-9 [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(41): 43 117-125.
- [12] Schleimer RP, Schnaar RL, Bochner BS. Regulation of airway inflammation by Siglec-8 and Siglec-9 sialoglycan ligand expression [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2016, 16(1): 24-30.
- [13] von Gunten S, Yousefi S, Seitz M, et al. Siglec-9 transduces apoptotic and nonapoptotic death signals into neutrophils depending on the proinflammatory cytokine environment [J]. *Blood*, 2005, 106(4): 1 423-431.
- [14] Secundino I, Lizcano A, Roupé KM, et al. Host and pathogen hyaluronan signal through human Siglec-9 to suppress neutrophil activation [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2016, 94(2): 219-233.
- [15] Dörner T, Shock A, Goldenberg DM, et al. The mechanistic impact of CD22 engagement with epratuzumab on B cell function; Implications for the treatment of systemic lupus erythematosus [J]. *Autoimmun Rev*, 2015, 14(12): 1 079-086.
- [16] Hartnell A, Steel J, Turley H, et al. Characterization of human sialoadhesin, a sialic acid binding receptor expressed by resident and inflammatory macrophage populations [J]. *Blood*, 2001, 97(1): 288-296.
- [17] 刘俊, 李建军. 动脉粥样硬化中的免疫调节 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(11): 957-962.
- [18] Stoger JL, Gijbels MJ, van der Velden S, et al. Distribution of macrophage polarization markers in human atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 225(2): 461-468.
- [19] Barral P, Polzella P, Bruckbauer A, et al. CD169⁺ macrophages present lipid antigens to mediate early activation of iNKT cells in lymph nodes [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(4): 303-312.
- [20] Xiong Y, Wu A, Lin Q, et al. Contribution of monocytes Siglec-1 in stimulating T cells proliferation and activation in atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 224(1): 58-65.
- [21] Crocker PR, Freeman S, Gordon S, et al. Sialoadhesin binds preferentially to cells of the granulocytic lineage [J]. *J Clin Invest*, 1995, 95(2): 635-643.
- [22] Xiong Y, Zhou Y, Rong G, et al. Siglec-1 on monocytes is a potential risk marker for monitoring disease severity in coronary artery disease [J]. *Clin Biochem*, 2009, 42(10-11): 1 057-063.
- [23] 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): e45 821.
- [24] Pepin M, Mezouar S, Pegon J, et al. Soluble Siglec-5 associates to PSGL-1 and displays anti-inflammatory activity [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 37 953.
- [25] Tsiantoulas D, Gruber S, Binder CJ. B1 cell immunoglobulin directed against oxidation-specific epitopes [J]. *Front*

- Immunol, 2012, 3: 415.
- [26] Hoffmann A, Kerr S, Jellusova J, et al. Siglec-G is a B1 cell-inhibitory receptor that controls expansion and calcium signaling of the B1 cell population[J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(7): 695-704.
- [27] Nitschke L. Siglec-G is a B1 cell inhibitory receptor and also controls B cell tolerance[J]. *Ann NY Acad Sci*, 2015, 1362(1): 117-121.
- [28] Gruber S, Hendriks T, Tsiantoulas D, et al. Sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin G promotes atherosclerosis and liver inflammation by suppressing the protective functions of B1 cells[J]. *Cell Rep*, 2016, 14(10): 2348-361.
- [29] Drechsler M, Megens RT, van Zandvoort M, et al. Hyperlipidemia-triggered neutrophilia promotes early atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2010, 122(18): 1837-845.
- [30] Chavez-Sanchez L, Espinosa-Luna JE, Chavez-Rueda K, et al. Innate immune system cells in atherosclerosis[J]. *Arch Med Res*, 2014, 45(1): 1-14.
- [31] Avril T, Floyd H, Lopez F, et al. The membrane-proximal immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif is critical for the inhibitory signaling mediated by Siglecs-7 and -9, CD33-related Siglecs expressed on human monocytes and NK cells[J]. *J Immunol*, 2004, 173(11): 6841-849.
- [32] Mcmillan SJ, Sharma RS, Richards HE, et al. Siglec-E promotes beta 2-integrin-dependent NADPH oxidase activation to suppress neutrophil recruitment to the lung[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(29): 20370-376.
- [33] Mcmillan SJ, Sharma RS, Mckenzie EJ, et al. Siglec-E is a negative regulator of acute pulmonary neutrophil inflammation and suppresses CD11b beta 2-integrin-dependent signaling[J]. *Blood*, 2013, 121(11): 2084-094.
- [34] Shoji T, Higuchi H, Nishijima K, et al. Effects of Siglec on the expression of IL-10 in the macrophage cell line RAW264[J]. *Cytotechnology*, 2015, 67(4): 633-639.
- [35] 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): 1231-242.
- [36] Paulson KE, Zhu SN, Chen M, et al. Resident intimal dendritic cells accumulate lipid and contribute to the initiation of atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2010, 106(2): 383-390.
- [37] Butcher MJ, Galkina EV. Phenotypic and functional heterogeneity of macrophages and dendritic cell subsets in the healthy and atherosclerosis-prone aorta[J]. *Front Physiol*, 2012, 3: 44.
- [38] Bobryshev YV. Dendritic cells and their role in atherogenesis[J]. *Lab Invest*, 2010, 90(7): 970-984.
- [39] Bax M, Kuijf ML, Heikema AP, et al. Campylobacter jejuni lipooligosaccharides modulate dendritic cell-mediated T cell polarization in a sialic acid linkage-dependent manner[J]. *Infect Immun*, 2011, 79(7): 2681-689.
- [40] 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): 1167-175.
- [41] Schwarz F, Pearce OM, Wang X, et al. Siglec receptors impact mammalian lifespan by modulating oxidative stress[J]. *Elife*, 2015, 7(4): 4.
- (此文编辑 曾学清)