

本文引用:许洁,安珍,何舰.白细胞免疫球蛋白样受体亚家族 B 生物学功能研究进展[J].新乡医学院学报,2018,35(9):835-839. DOI:10.7683/xyxyxb.2018.09.021.

### 【综述】

# 白细胞免疫球蛋白样受体亚家族 B 生物学功能研究进展

许 洁<sup>1</sup>, 安 珍<sup>1</sup>, 何 舰<sup>2</sup>

(1. 新乡医学院公共卫生学院, 河南 新乡 453003; 2. 上海市同济医院 同济大学附属同济医院病理科, 上海 200065)

**摘要:**白细胞免疫球蛋白样受体亚家族 B (LILRB) 属于 I 型跨膜糖蛋白, 为免疫抑制性受体。目前, 已知的 LILRBs 受体包括 5 种类型, 分别为 LILRB1、2、3、4、5。LILRBs 在免疫细胞、破骨细胞、神经细胞和肿瘤细胞等多种细胞广泛表达, 并能够识别多种配体。LILRBs 具有调节炎症反应、免疫耐受、细胞分化和神经系统的可塑性等多种生物学功能, 并在炎症性疾病、自身免疫性疾病、传染性疾病、神经系统疾病和恶性肿瘤等多种疾病中发挥重要作用。本文就最近发现的 LILRBs 的表达部位、配体、生物学功能及其在相关疾病中的研究进展进行综述。

**关键词:** 白细胞免疫球蛋白样受体亚家族 B;配体;生物学功能

中图分类号: R593.22 文献标志码: A 文章编号: 1004-7239(2018)09-0835-05

白细胞免疫球蛋白样受体亚家族 B (leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B, LILRB) 也被称为免疫球蛋白样转录因子 (immunoglobulin-like transcript, ILT)、白细胞分化抗原 85 (cluster of differentiation 85, CD85) 等。LILRBs 属于 I 型跨膜糖蛋白, 为免疫抑制性受体, 目前已知的 LILRBs 包括 LILRB1、2、3、4、5。LILRBs 的分子结构由含有免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) 样结构域的胞外区、跨膜区和包含免疫受体酪氨酸抑制基序 (immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif, ITIM) 的胞内区组成。LILRB 在人类和灵长类动物特异性表达, 目前仅在小鼠发现人 LILRB2 和 LILRB4 的同源蛋白配对免疫球蛋白样受体 B (paired immunoglobulin-like receptor B, PirB) 和糖蛋白 49B1 (glycoprotein 49B1, gp49B1)。LILRBs 在人体细胞中广泛表达, 能够识别不同配体并发挥多种功能。本文总结了最近发现的 LILRBs 的生物学功能, 并讨论了它们在相关疾病中的作用, 以期为后续的深入研究和临床应用提供参考。

## 1 LILRBs

## 1.1 LILRB1

**1.1.1 LILRB1 的表达与配体** LILRB1 主要在嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞、树

突状细胞 (dendritic cells, DC)、自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞和淋巴细胞表达。祖肥大细胞可见 LILRB1 ~4 的表达, 成熟肥大细胞则不表达 LILRB1。最近有研究发现, LILRB1 在胎盘间质细胞表达<sup>[1]</sup>。研究证实, 在 NK 细胞中, 转录因子 JunD 激活 LILRB1 远端启动子, 对 LILRB1 的表达进行调节, JunD 衰竭导致 LILRB1 基因远端启动子转录减少, LILRB1 表达降低<sup>[2]</sup>。LILRB1 可与多种配体结合, 包括人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) I 类分子、人巨细胞病毒 (human cytomegalovirus, HCMV) UL18 蛋白、恶性疟原虫表面抗原重复穿插家族蛋白 (repetitive interspersed family proteins, RIFIN)、钙结合蛋白 S100A8 和 S100A9 等。此外, LILRB1 与 HLA I 类分子等位基因的多态性和构象特征决定了两者之间不同的亲和力<sup>[3]</sup>。

**1.1.2 LILRB1 的生物学功能与相关疾病** 作为免疫抑制性受体, LILRB1 通过控制炎症反应和细胞毒作用, 进行免疫调节和限制自身免疫反应。交联形式的 LILRB1 抑制 B 细胞活化和抗体生成。在 CD8<sup>+</sup> 细胞的分化和衰老过程中, LILRB1 作为免疫检查点分子影响 T 细胞的增殖, 抑制 LILRB1 的活性可以增强 CD8<sup>+</sup> T 细胞的免疫效应<sup>[4]</sup>。在妊娠期间, LILRB1/HLA-G 抑制 NK 细胞和巨噬细胞对胎盘滋养细胞的细胞毒作用和炎症反应, 从而抑制母体对胎儿的免疫反应。LILRB1、LILRB2 和 HLA-G 基因多态性与子宫内膜异位症易感性及严重程度相关<sup>[5]</sup>。LILRB1 与 HLA-G 的基因杂合性对自然流产具有保护作用, 是女性成功生育的有利因素<sup>[6]</sup>。此外, LILRB1、LILRB2 及它们的配体 HLA-C、HLA-G 的基因多态性与反复植入失败易感性相关, 并可作

DOI:10.7683/xxvxyxb.2018.09.021

收稿日期:2018-04-26

**基金项目:**国家自然科学基金资助项目(编号:81703182);河南省高等学校重点科研项目计划(编号:17A330004)。

作者简介:许洁(1982-),女,河南新乡人,硕士,助教,研究方向:免疫与疾病。

通信作者:何 舰(1983-),男,河南新乡人,博士,讲师,研究方向:  
免疫与疾病;E-mail:hejian634@126.com。

为反复植入失败的诊断标志物<sup>[1]</sup>。研究还发现, LILRB1 基因多态性影响其与配体的相互作用及移植后对 HCMV 的易感性。LILRB1 在 HCMV 感染者和男性中的表达随年龄的增长而增加<sup>[4]</sup>。HCMV UL18 蛋白与 LILRB1 结合可抑制 NK 细胞的功能<sup>[7]</sup>。RIFIN 与 LILRB1 结合可抑制 B 细胞和 NK 细胞功能并导致疟原虫的免疫逃逸<sup>[8]</sup>。LILRB1 在人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染后的免疫抑制中发挥重要作用<sup>[9]</sup>, LILRB1 与 S100A9 结合可刺激 NK 细胞的抗 HIV 活性<sup>[10]</sup>。此外, LILRB1、LILRB3、LILRB4 还可抑制破骨细胞分化。全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)及基因表达谱研究结果显示, LILRB1、HLA-A 和 HLA-C 与类风湿关节炎显著相关<sup>[11]</sup>。

## 1.2 LILRB2

**1.2.1 LILRB2 的表达与配体** LILRB2 主要在嗜碱性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞、DC 和造血干细胞(hemopoietic stem cells, HSC)中表达<sup>[12]</sup>。LILRB2 也表达于内皮细胞、蜕膜巨噬细胞、破骨细胞和神经细胞<sup>[13]</sup>。此外, 胎盘间质细胞和血管周围的平滑肌层可见 LILRB2 表达<sup>[1]</sup>。LILRB2 可与多种配体结合, 包括 HLA I 类分子、血管生成素样蛋白家族(angiotensin-like proteins, Angptls)、 $\beta$ -淀粉样蛋白 1-42 (amyloid  $\beta$ -protein 1-42, A $\beta$ 1-42) 及 CD1d 等<sup>[12]</sup>。结构分析发现, HLA 与 LILRB2 胞外区的 2 个 Ig 样结构域结合<sup>[14]</sup>, 而 Angptls 与 4 个 Ig 样结构域结合, 因此, Angptls 与 LILRB2 的亲和力更强<sup>[15]</sup>。最新研究发现, LILRB2 是脑信号蛋白-4A (semaforin-4A, SEMA4A) 在 CD4<sup>+</sup> T 细胞上的受体<sup>[16]</sup>。

**1.2.2 LILRB2 的生物学功能与相关疾病** LILRB2 是 HSC 体外扩增的必要条件<sup>[12]</sup>。LILRB2 表达上调可诱导 DC 介导的免疫耐受。LILRB2 与 FC $\gamma$ RI 受体交联可抑制单核细胞 Fc 受体介导的信号传导, 还可抑制 LILRB2 转染的嗜碱性白血病细胞 5-羟色胺的释放。在小鼠关节炎模型中, 人 LILRB2 同源蛋白 PirB 与 HLA-G2 结合并介导免疫抑制反应<sup>[17]</sup>。LILRB2/HLA-Class I 与 HIV-1 感染控制相关, 在 HIV 感染的早期阶段, LILRB2/HLA-I 在 DC 表达上调, 导致抗病毒免疫反应失调<sup>[18]</sup>。神经细胞表面的 LILRB2、PirB 与寡聚  $\beta$ -淀粉样蛋白和髓鞘相关抑制因子结合, 抑制神经细胞轴突再生, 导致中枢神经系统功能失调<sup>[13]</sup>。在颞叶癫痫患者和癫痫小鼠模型中, LILRB2 激活并参与颞叶癫痫的发病过程<sup>[19]</sup>。此外, LILRB2 还可促进阿尔茨海默病的发展, 与单体 A $\beta$ 1-42 和低分子量 A $\beta$ 1-42 相比, 高分子量 A $\beta$ 1-42 与 LILRB2 结合更易促进阿尔

茨海默病的发展<sup>[20]</sup>。实验证实, SEMA4A 与 T 细胞表面的 LILRB2 结合, 刺激 CD4<sup>+</sup> T 细胞反应, 并调控 Th2 细胞的分化<sup>[16]</sup>。LILRB2 在系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)患者 DC 的成熟过程中起关键作用, 并抑制 DC 的免疫功能, 但是 LILRB2 并不影响健康对照组 DC 的成熟和免疫功能<sup>[21]</sup>。此外, 小鼠人 LILRB2 同源蛋白 PirB 表达增高可诱导髓系细胞和 B 细胞分化。PirB 还可通过抑制肺泡巨噬细胞的促纤维化特性而抑制肺纤维化<sup>[22]</sup>。

## 1.3 LILRB3

**1.3.1 LILRB3 的表达与配体** LILRB3 主要在中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、单核细胞和破骨细胞中表达。LILRB3 也表达于神经细胞, 在中枢神经系统的不同部位具有明显不同的表达谱<sup>[23]</sup>。此外, LILRB3 和 LILRB2 在类风湿性关节炎患者滑膜组织中表达增高。在骨关节炎半月板中也发现 LILRB3 表达增高。磷酸枸橼酸盐可以下调 LILRB3 的表达。研究证实, 乳腺癌坏死腺上皮细胞角蛋白 8、18、19 可与 LILRB3 特异性结合<sup>[24]</sup>。LILRB3 不与 HLA I 类分子结合。

**1.3.2 LILRB3 的生物学功能与相关疾病** 研究发现, LILRB3 与 Fc $\epsilon$ RI 受体结合可抑制 Fc 受体介导的细胞活化<sup>[25]</sup>, LILRB3 还能抑制破骨细胞分化。LILRB3 与自闭症谱系障碍风险增高有关<sup>[26]</sup>。此外, 与健康对照相比, HIV 感染“精英控制者”DC 的 LILRB3 和 LILRB1 表达上调, DC 的抗原呈递功能显著增加, 而其分泌炎症因子的能力明显减弱。

## 1.4 LILRB4

**1.4.1 LILRB4 的表达与配体** LILRB4 主要表达于单核细胞、巨噬细胞、DC、内皮细胞、破骨细胞, 小胶质细胞<sup>[27]</sup>和骨髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)。LILRB4 在体内以膜结合型和可溶性 2 种形式存在。LILRB4 基因呈高度多态性, 目前已发现 15 个 LILRB4 的单核苷酸多态性。最近研究发现, 活化白细胞黏附分子(CD166)作为配体与 LILRB4 结合<sup>[28]</sup>。此外, 与 LILRB3 相似, LILRB4 也不与 HLA I 类分子结合。

**1.4.2 LILRB4 的生物学功能与相关疾病** LILRB4 和 LILRB2 在抗原呈递细胞中表达上调, 对 T 细胞的功能进行调控, 进而导致免疫耐受。LILRB4 对单核细胞和巨噬细胞具有激活和抑制双重调节作用, 这取决于其 ITIM 酪氨酸残基的位置和(或)刺激物的性质<sup>[29]</sup>。LILRB4 通过触发关键信号蛋白去磷酸化, 调节单核细胞的吞噬功能。DC 表达的 LILRB4 可抑制 Th2 细胞的适应性免疫应答和肺

部炎症反应<sup>[30]</sup>,LILRB4 还可抑制破骨细胞分化。作为免疫抑制性受体,LILRB4 在老年小鼠皮质小胶质细胞的表达上调且明显活化,提示其在中枢神经系统发挥免疫抑制和免疫耐受作用<sup>[27]</sup>。LILRB4 在母胎界面发挥重要的免疫调节作用,在弓形虫感染的异常妊娠中,LILRB4 对蜕膜巨噬细胞的功能极化起重要作用<sup>[31]</sup>。在未治疗的 SLE 中,LILRB4 对产生致病性自身抗体的浆母细胞和浆细胞进行异常标记<sup>[32]</sup>。在动脉粥样硬化病变中,骨髓源性细胞的 LILRB4 缺失,并通过核转录因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B,NF- $\kappa$ B)信号通路介导巨噬细胞的炎症反应,促进动脉粥样硬化的发展。此外,LILRB4 是非酒精性脂肪肝的负调控因子,LILRB4 通过蛋白酪氨酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatase,non-receptor type 6,PTPN6/SHP-1)-肿瘤坏死因子受体相关因子 6(TNFR-associated factors,TRAF6)信号传导途径导致 NF- $\kappa$ B-丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)级联失活<sup>[33]</sup>。

### 1.5 LILRB5

**1.5.1 LILRB5 的表达与配体** LILRB5 主要在单核细胞、NK 细胞、肥大细胞颗粒和 T 淋巴细胞中表达<sup>[34]</sup>。研究证实,HLA-Class I 的重链可作为配体与 LILRB5 结合<sup>[35]</sup>。在暴露于结核分枝杆菌后,单核细胞来源的 DC 中 LILRB5 转录明显上调。此外,LILRB5 与结核分枝杆菌直接接触,能够触发报告细胞 LILRB5 介导的信号转导。单核细胞表面的 LILRB5 受体与结核分枝杆菌直接接触并触发 LILRB5 的信号传导,提示了 LILRB5 与结核分枝杆菌识别的潜在相关性<sup>[34]</sup>。

#### 1.5.2 LILRB5 的生物学功能与相关疾病

LILRB5 在 T 淋巴细胞上交联能够促进细胞毒 T 淋巴细胞的增殖<sup>[34]</sup>。LILRB5 与 IgE 受体交联后,肥大细胞产生脱颗粒反应,提示 LILRB5 参与肥大细胞引起的炎症反应。LILRB5 在肝脏单核巨噬细胞系统对肌酸激酶灭活的过程中起重要作用。LILRB5 基因突变与他汀类药物不耐受和肌痛相关,GWAS 研究显示,LILRB5 与血清肌酸激酶和乳酸脱氢酶水平相关<sup>[36]</sup>。

## 2 LILRB 与肿瘤

LILRB 直接影响肿瘤的发展并调节肿瘤微环境中免疫细胞的功能。研究发现,LILRB 和 PirB 在血液系统肿瘤表达并促进白血病的发展<sup>[12,37]</sup>。与正常细胞相比,LILRB1~4 在急性髓细胞性白血病(acute myeloid leukemia,AML)细胞中表达增高,特别是在急性单核细胞白血病细胞中呈高表达,并与患

者生存期呈负相关,单独沉默 LILRB2、LILRB3 或 LILRB4 可以抑制 AML 细胞的生长<sup>[38]</sup>。敲除小鼠 PirB 或 gp49B1 基因后,小鼠正常的造血功能未受到明显影响<sup>[12,39]</sup>。研究还发现,CD166 与 LILRB4 结合,诱导 p70 S6 激酶失活并抑制 CD166<sup>+</sup> 恶性 T 细胞淋巴瘤细胞的生长。敲除肿瘤细胞的 CD166,可以抑制 LILRB4 与 Fc 受体的复合体 LILRB4.Fc 与肿瘤细胞的结合及其肿瘤抑制作用<sup>[28]</sup>。此外,LILRB 在多种实体瘤中表达增高并促进肿瘤的生长和发展,如 LILRB1、2、4 在胃癌、乳腺癌和肺癌细胞中高表达<sup>[40-43]</sup>。目前,在肿瘤研究中部分 LILRB 的配体及其介导的信号通路已被确认<sup>[12,15,35,40-41]</sup>。在肿瘤组织中,肿瘤细胞与肿瘤微环境中的肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages,TAMs)、MDSC 和耐受性树突状细胞(tolerogenic DC,tDC)之间相互作用。多项研究证实,LILRB 的配体非经典 HLA I 类分子在多种肿瘤细胞和组织中表达,如喉癌、肺癌、乳腺癌、结直肠癌和脑胶质瘤等<sup>[44-48]</sup>。由肿瘤细胞表达或分泌的配体与 LILRB 受体结合,导致 MDSC 增殖,肿瘤组织的免疫抑制活性增强,最终导致肿瘤的进展和转移。此外,LILRB 激活后可以抑制抗原提呈细胞的功能,导致抗原特异性免疫无应答和免疫耐受,从而使肿瘤细胞逃避免疫监视。LILRB 对肿瘤的直接支持作用与作为免疫抑制性受体抑制机体免疫功能从而促进肿瘤发展的作用相一致。

## 3 结语及展望

炎症性疾病、自身免疫性疾病、传染性疾病、神经系统疾病和恶性肿瘤均具有较高的发病率,并且其中很多疾病的发病机制仍未被完全阐明,治疗效果不理想。越来越多的研究证明,LILRB 在这些疾病的发生、发展中发挥重要作用<sup>[4,8,17,19,24]</sup>,有望通过调节 LILRB 的表达抑制或提高机体的免疫功能,改善免疫相关疾病的治疗效果<sup>[24,41]</sup>;通过对血液中可溶性 LILRB 受体及其配体的检测分析,有可能发现 LILRB 的表达变化与疾病之间的关系,为进一步明确疾病发病机制及靶向治疗提供新的方法<sup>[16,32-33]</sup>。因此,深入研究 LILRB 的生物学功能及其下游的信号传导调控机制,将有助于 LILRB 临床应用研究的开展,为相关疾病的早期诊断及寻找预后评估的分子标志物和新的肿瘤治疗靶点奠定基础。

### 参考文献:

[1] NOWAK I,WILCZYNSKA K,WILCZYNSKI J R,et al. KIR,LILRB and their Ligands' genes as potential biomarkers in recurrent implantation failure[J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz),2017,65

- (5):391-399.
- [2] DAVIDSON C L, CAMERON L E, BURSHTYN D N. The AP-1 transcription factor JunD activates the leukocyte immunoglobulin-like receptor 1 distal promoter[J]. *Int Immunol*, 2014, 26(1): 21-33.
  - [3] BAIA D, POU J, JONES D, *et al.* Interaction of the LILRB1 inhibitory receptor with HLA class Ia dimers[J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(7): 1681-1690.
  - [4] GUSTAFSON C E, QI Q, HUTTER-SAUNDERS J, *et al.* Immune checkpoint function of CD85j in CD8 T cell differentiation and aging[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 692.
  - [5] BYLINSKA A, WILCZYNSKA K, MALEJCZYK J, *et al.* The impact of HLA-G, LILRB1 and LILRB2 gene polymorphisms on susceptibility to and severity of endometriosis[J]. *Mol Genet Genomics*, 2018, 293(3): 601-613.
  - [6] NOWAK I, MALINOWSKI A, BARCZ E, *et al.* Possible role of HLA-G, LILRB1 and KIR2DL4 gene polymorphisms in spontaneous miscarriage[J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2016, 64(6): 505-514.
  - [7] YU K, DAVIDSON C L, WOJTOWICZ A, *et al.* LILRB1 polymorphisms influence posttransplant HCMV susceptibility and ligand interactions[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(4): 1523-1527.
  - [8] SAITO F, HIRAYASU K, SATOH T, *et al.* Immune evasion of plasmodium falciparum by RIFIN via inhibitory receptors[J]. *Nature*, 2017, 552(7683): 101-105.
  - [9] LARSSON M, SHANKAR E M, CHE K F, *et al.* Molecular signatures of T-cell inhibition in HIV-1 infection[J]. *Retrovirology*, 2013, 10: 31.
  - [10] ARNOLD V, CUMMINGS J S, MORENO-NIEVES U Y, *et al.* SI00A9 protein is a novel ligand for the CD85 receptor and its interaction is implicated in the control of HIV-1 replication by NK cells[J]. *Retrovirology*, 2013, 10: 122.
  - [11] XIAO X, HAO J, WEN Y, *et al.* Genome-wide association studies and gene expression profiles of rheumatoid arthritis: an analysis[J]. *Bone Joint Res*, 2016, 5(7): 314-319.
  - [12] 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.
  - [13] TAKEDA K, NAKAMURA A. Regulation of immune and neural function via leukocyte Ig-like receptors[J]. *J Biochem*, 2017, 162(2): 73-80.
  - [14] KUROKI K, FURUKAWA A, MAENAKA K. Molecular recognition of paired receptors in the immune system[J]. *Front Microbiol*, 2012, 3: 429.
  - [15] DENG M, LU Z, ZHENG J, *et al.* A motif in LILRB2 critical for Angptl2 binding and activation[J]. *Blood*, 2014, 124(6): 924-935.
  - [16] LU N, LI Y, ZHANG Z. Human Semaphorin-4A drives Th2 responses by binding to receptor ILT-4[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 742.
  - [17] TAKAHASHI A, KUROKI K, OKABE Y, *et al.* The immunosuppressive effect of domain-deleted dimer of HLA-G2 isoform in collagen-induced arthritis mice[J]. *Hum Immunol*, 2016, 77(9): 754-759.
  - [18] ALAOUI L, PALOMINO G, ZURAWSKI S, *et al.* Early SIV and HIV infection promotes the LILRB2/MHC-I inhibitory axis in cDCs[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 75(10): 1871-1887.
  - [19] YUE J, LI W, LIANG C, *et al.* Activation of LILRB2 signal pathway in temporal lobe epilepsy patients and in a pilocarpine induced epilepsy model[J]. *Exp Neurol*, 2016, 285(Pt A): 51-60.
  - [20] HU T, WANG S, CHEN C, *et al.* Real-time analysis of binding events between different abeta1-42 species and human lilrb2 by dual polarization interferometry[J]. *Anal Chem*, 2017, 89(4): 2606-2612.
  - [21] GUERRA-DE BLAS PDEL C, VILLASENOR-TALAVERA Y S, CRUZ-GONZALEZ DDE J, *et al.* Analysis of the expression and function of immunoglobulin-like transcript 4 (ILT4, LILRB2) in dendritic cells from patients with systemic lupus erythematosus[J]. *J Immunol Res*, 2016, 2016: 4163094.
  - [22] KARO-ATAR D, MOSHKOVITS I, EICKELBERG O, *et al.* Paired immunoglobulin-like receptor-B inhibits pulmonary fibrosis by suppressing profibrogenic properties of alveolar macrophages[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2013, 48(4): 456-464.
  - [23] MANGOLD C A, MASSER D R, STANFORD D R, *et al.* CNS-wide sexually dimorphic induction of the major histocompatibility complex 1 pathway with aging[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2017, 72(1): 16-29.
  - [24] 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.
  - [25] SLOANE D E, TEDLA N, AWONIYI M, *et al.* Leukocyte immunoglobulin-like receptors: novel innate receptors for human basophil activation and inhibition[J]. *Blood*, 2004, 104(9): 2832-2839.
  - [26] KANDURI C, KANTOJARVI K, SALO P M, *et al.* The landscape of copy number variations in Finnish families with autism spectrum disorders[J]. *Autism Res*, 2016, 9(1): 9-16.
  - [27] ZOLLER T, ATTAI A, POTRU P S, *et al.* Aged mouse cortical microglia display an activation profile suggesting immunotolerogenic functions[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3): E706.
  - [28] 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]. *J Immunol*, 2018, 200(3): 1207-1219.
  - [29] PARK M, LIU R W, AN H, *et al.* A dual positive and negative regulation of monocyte activation by leukocyte Ig-like receptor B4 depends on the position of the tyrosine residues in its ITIMs[J]. *Innate Immun*, 2017, 23(4): 381-391.
  - [30] BRESLOW R G, RAO J J, XING W, *et al.* Inhibition of Th2 adaptive immune responses and pulmonary inflammation by leukocyte Ig-like receptor B4 on dendritic cells[J]. *J Immunol*, 2010, 184(2): 1003-1013.
  - [31] LI Z, ZHAO M, LI T, *et al.* Decidual macrophage functional polarization during abnormal pregnancy due to toxoplasma gondii; role for LILRB4[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1013.
  - [32] INUI M, SUGAHARA-TOBINAI A, FUJII H, *et al.* Tolerogenic immunoreceptor ILT3/LILRB4 paradoxically marks pathogenic auto-antibody-producing plasmablasts and plasma cells in non-treated SLE[J]. *Int Immunol*, 2016, 28(12): 597-604.
  - [33] LU Y, JIANG Z, DAI H, *et al.* Hepatic leukocyte immunoglobulin-

like receptor B4 (LILRB4) attenuates nonalcoholic fatty liver disease via SHP1-TRAF6 pathway [J]. *Hepatology*, 2018, 67 (4) :1303-1319.

[34] HOGAN L E, JONES D C, ALLEN R L. Expression of the innate immune receptor LILRB5 on monocytes is associated with mycobacteria exposure[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:21780.

[35] ZHANG Z, HATANO H, SHAW J, *et al.* The leukocyte immunoglobulin-like receptor family member LILRB5 binds to HLA-class I heavy chains[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6) :e0129063.

[36] K SIDDIQUI S, MAROTEAU C, VELUCHAMY A, *et al.* A common missense variant of LILRB5 is associated with statin intolerance and myalgia[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(48) :3569-3575.

[37] OLDE NORDKAMP M J, VAN EIJK M, URBANUS R T, *et al.* Leukocyte-associated Ig-like receptor-1 is a novel inhibitory receptor for surfactant protein D[J]. *J Leukoc Biol*, 2014, 96(1) :105-111.

[38] 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.

[39] 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.

[40] 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.

[41] 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.

[42] 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]. *Diagn Pathol*, 2014, 9:85.

[43] 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.

[44] LIN A, ZHANG X, RUAN Y Y, *et al.* HLA-F expression is a prognostic factor in patients with non-small-cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2011, 74(3) :504-509.

[45] BENEVOLO M, MOTTOLESE M, TREMANTE E, *et al.* High expression of HLA-E in colorectal carcinoma is associated with a favorable prognosis [J]. *J Transl Med*, 2011, 9:184.

[46] SILVA T G, CRISPIM J C, MIRANDA F A, *et al.* Expression of the nonclassical HLA-G and HLA-E molecules in laryngeal lesions as biomarkers of tumor invasiveness [J]. *Histol Histopathol*, 2011, 26(12) :1487-1497.

[47] DE KRUIJF E M, SAJET A, VAN NES J G, *et al.* HLA-E and HLA-G expression in classical HLA class I-negative tumors is of prognostic value for clinical outcome of early breast cancer patients [J]. *J Immunol*, 2010, 185(12) :7452-7459.

[48] FAN X, WANG Y, ZHANG C, *et al.* Human leukocyte antigen-G overexpression predicts poor clinical outcomes in low-grade gliomas [J]. *J Neuroimmunol*, 2016, 294:27-31.

( 本文编辑:李胜利)

( 上接第 834 页)

[75] TAUBE J M, KLEIN A, BRAHMER J R, *et al.* Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(19) :5064-5074.

[76] KUDO T, HAMAMOTO Y, KATO K, *et al.* Nivolumab treatment for oesophageal squamous-cell carcinoma: an open-label, multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(5) :631.

[77] DOI T, PIHA-PAUL S A, JALAL S I, *et al.* Safety and antitumor activity of the anti-programmed death-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced esophageal carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(1) :61-67.

[78] CHONG I Y, ARONSON L, BRYANT H, *et al.* Mapping genetic vulnerabilities reveals BTK as a novel therapeutic target in oesophageal cancer [J]. *Gut*, 2017, 8(1) :314-408.

[79] HSIEH M S, YANG P W, WONG L F, *et al.* The AXL receptor tyrosine kinase is associated with adverse prognosis and distant metastasis in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(24) :36956-36970.

[80] ZHAO Y, WEI L, SHAO M, *et al.* BRCA1-associated protein increases invasiveness of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(5) :1304.

( 本文编辑:孟 月)