

唾液酸黏附素 Siglec-1 在疾病中作用的研究进展

李克雷, 李 想, 丛 喆*, 薛 婧*

(北京协和医学院比较医学中心, 中国医学科学院医学实验动物研究所, 卫生部人类疾病比较医学重点实验室,
国家中医药管理局人类疾病动物模型三级实验室, 北京 100021)

【摘要】 唾液酸黏附素(Siglec-1 或 CD169)是表达于组织的巨噬细胞上免疫球蛋白超家族类黏附分子。在炎症反应中,Siglec-1 可调节 MIP-1 α/β 、MCP-1、MIP-2 等细胞因子的分泌,促进炎症反应的发生;在病毒感染过程中,Siglec-1 可通过介导病原体与巨噬细胞的结合,促进病毒感染和吞噬;在对免疫的调节过程中,Siglec-1 既可以抑制 IFN- α 的过量表达,抑制固有免疫,也可抑制 DC 细胞活性,降低适应性免疫。本文主要阐述了 Siglec-1 在病原体感染、炎症反应和免疫调节中最新研究进展。

【关键词】 Siglec-1;炎症反应;免疫调节;HIV

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2017) 12-0109-06

doi: 10. 3969. j. issn. 1671 - 7856. 2017. 12. 019

Advances in research on the role of Siglec-1 in diseases

LI Ke-lei, LI Xiang, CONG Zhe*, XUE Jing*

(Comparative Medicine Center, Peking Union Medical College (PUMC) & Institute of Laboratory Animal Science, Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS); Key Laboratory of Human Diseases Comparative Medicine, Ministry of Health;
Key Laboratory of Human Diseases Animal Models, State Administration of Traditional Chinese Medicine,
Beijing Key Laboratory for Animal Models of Emerging and Reemerging Infectious Diseases, Beijing 100021, China)

【Abstract】 Sialoadhesin (Siglec-1 or CD169) is a sialic acid-binding Ig-like lectin expressed selectively on macrophage subsets. In inflammatory response, Siglec-1 can modulate the secretion of MIP-1 α/β , MCP-1, MIP-2 and other cytokines, and promote the occurrence of inflammatory reaction. During viral infection, Siglec-1 can promote the infection and phagocytosis of virus by mediating the binding of pathogens and macrophages. In the regulation of immunity, Siglec-1 can regulate innate immunity and adaptive immunity, by inhibiting the excessive expression of IFN- α and the activation of DC cells. This review mainly focuses on the new advances of research on Siglec-1 in pathogen infections, inflammation and immunoregulation.

【Key words】 Siglec-1; Inflammation; Immunoregulation; HIV

Siglecs (sialic acid-binding immunoglobulin-type lectins) 是宿主最大的一组唾液酸结合蛋白,是表达

于免疫系统的 I 型跨膜蛋白^[1],该蛋白的胞外区由 N 端与唾液酸结合的 V 型 Ig 结构域和不定数量的

【基金项目】 国家科学基金项目自然科学基金,青年科学基金项目(81301437);科技部重大专项(2014ZX10001001 - 001 - 004,2014ZX10001001 - 002 - 006)。

【作者简介】 李克雷(1986 -),男,博士研究生,主要从事病毒学和免疫学研究工作。E-mail: leekelei@163.com

【通讯作者】 丛喆(1972 -),女,副主任技师,从事实验动物病毒分子生物学和模型研究工作。E-mail: congz@cnilas.org。

薛婧(1983 -),女,副研究员,硕士生导师,研究方向:病原生物学和免疫学。E-mail: xuejing@cnilas.org。

* 共同通讯

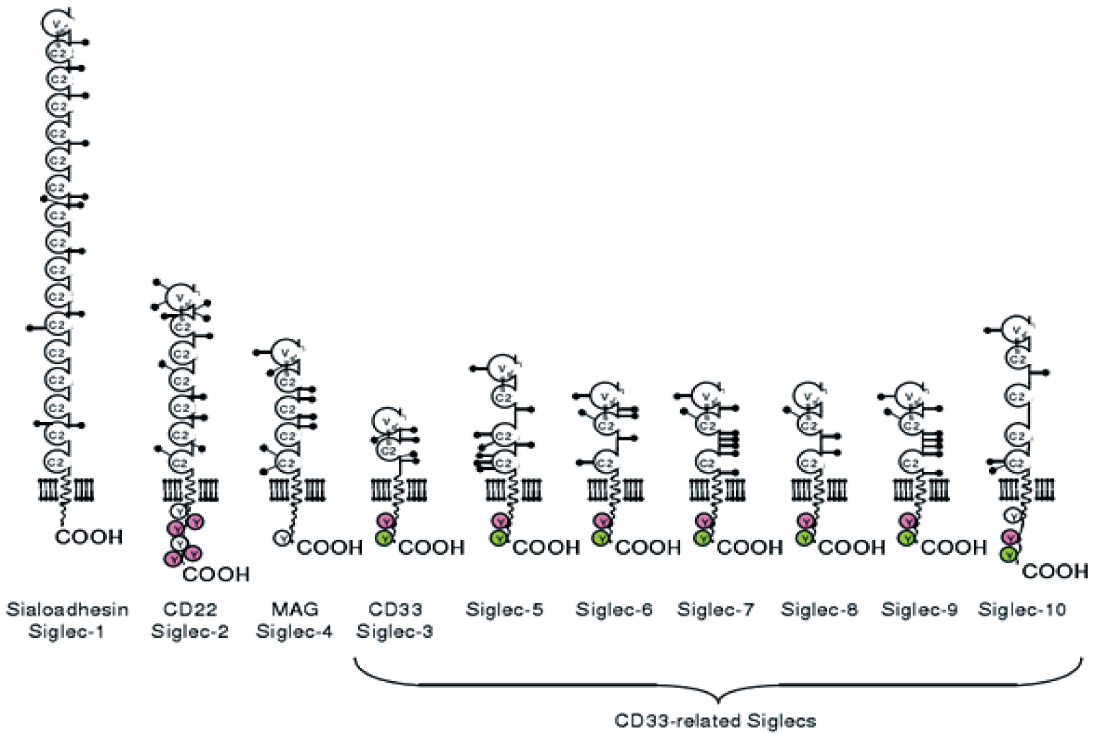


图 1 Siglecs 家族成员结构

Fig.1 The structure of siglec family members

C2 型结构域组成,胞内部分为含有赖氨酸的短尾^[2];根据序列相似性和进化上的保守性,Siglecs 可分为两类:一类是在哺乳动物上高度保守的,包括 Siglec-1、CD22 (Siglec-2), MAG (myelin-associated glycoprotein) (Siglec-4) and Siglec-15;另一类是 CD33 相关 Siglecs,在人类中这一类包括 CD33、Siglecs-5、-6、-7、-8、-9、-10、-11、-14 和 -16,在小鼠中这一类包括鼠的 CD33、Siglec-E、-F、-G 和 -H^[3]。Siglecs 中部分成员结构比较如图 1^[4]所示。

由图中可以看出除了 Siglec-1 与 Siglec-4 外,Siglecs 的其他成员的胞浆内区域都包含两个保守基序,该基序的类似 ITIMs,这就说明 Siglecs 可能在免疫系统中调节细胞活性的功能。已有多种研究证实 Siglecs 除了具有调节吸附作用外,还具有调节免疫细胞活性的功能。B 细胞表达的 Siglec-2 可与 B 细胞表面受体结合形成复合物,活化的 Siglec-2 可活化酪氨酸磷酸酶 SHP-1 负调节 B 细胞的活性^[5-7]。CD33 相关的 Siglecs 也可活化 SHP-1 或 SHP-2 调节细胞活性,其中缺少 ITIMs 的 Siglec-14 和 Siglec-16 也可通过 DAP12 来活化或抑制细胞信号的传导^[8-10]。

Siglec-1,也被称作 CD169、sialoadhesin (Sn),主要表达与单核巨噬细胞和树突状细胞表面,大小约

为 185KD,其胞外区域有 17 个免疫球蛋白样结构域组成^[11]。早期的研究发现 Siglec-1 不仅可介导细胞间吸附^[12,13],还能够促进炎症反应的发生。Siglec-1 作为第一个被发现的 Siglecs 成员^[14],对其功能的研究,尤其是在病原体感染时,Siglec-1 在免疫系统中的作用仍不是很清楚。那么,本文就 Siglec-1 病原体感染中的作用做一综述,为对 Siglec-1 的进一步研究提供思路。

1 Siglec-1 的表达和调节

Siglec-1 组成性表达于特定组织巨噬细胞上^[15],IFN-α 和能够引发 I 型 IFN 反应的分子比,如 LPS 和 poly I:C,是诱导 Siglec-1 表达的重要因子^[16]。当机体收受到炎症刺激时,单核细胞被激活,单核巨噬细胞细胞表面的 Siglec-1 的表达量迅速升高,参与单核巨噬细胞介导的促炎症反应,并发挥作用。

在冠心病的发病过程中,Siglec-1 蛋白及 mRNA 在冠心病患者外周血单核细胞上的表达量显著升高,Siglec-1 通过促进 MIP-1α/β、MCP-1、MIP-2 分泌加速炎症反应的发生^[17];在某些炎症性疾病中,病变组织巨噬细胞和外周血单核细胞都表现为 Siglec-1 表达上调,并与疾病进程有一定相关性。在

人类肾炎患者中, Siglec-1 主要表达在肾小球和肾间质, Siglec-1 表达与蛋白尿水平及肾脏损伤呈正相关, 且肾间质中 Siglec-1 阳性细胞表达与 $CD3^+$ T 细胞呈正相关; 激素治疗后, 大部分患者蛋白尿和肾小球损伤得到缓解, 肾小球中 Siglec-1 阳性巨噬细胞数量也减少^[18]。Siglec-1 还可调节自身的免疫应答。正常情况下, 敲除 Siglec-1 基因对小鼠的造血功能和免疫功能不会有太大影响, 但在 IRBP 抗原肽诱导的实验性自身免疫性葡萄膜视网膜炎中, Siglec-1 敲除小鼠的疾病发生显著减少, T 细胞的增殖能力也明显降低, 其分泌 IFN- γ 的水平更低, 巨噬细胞产生 NO 的水平显著降低^[19], 说明 Siglec-1 参与了调节自身的免疫应答。但炎症反应发生时, Siglec-1 对炎症性细胞及固有免疫细胞的调节作用仍然不很清楚。

总之, 在炎症性疾病中, 病变组织巨噬细胞和外周血单核细胞都变现为 Siglec-1 表达上调, 并与疾病进程有一定相关性, 经药物治疗后, Siglec-1 表达也随之下调。Siglec-1 在炎症反应中的具体作用仍不清楚, 但动态监测 Siglec-1 可用于对疾病的评估和疗效观察。

2 Siglec-1 的作用

2.1 介导吞噬作用

Siglec-1 通过与自身抗原的结合介导巨噬细胞对自身抗原的吞噬, 降低自身免疫疾病的发生。在淋巴结中, Siglec-1 组成性表达于含有内吞小泡的囊下窦巨噬细胞中^[20], 说明 Siglec-1 可能具有介导胞吞的作用。随后的研究证实, 巨噬细胞可通过依赖 Siglec-1 的方式摄取脑膜炎奈瑟氏菌^[21], 并且 Siglec-1 可通过与病毒膜蛋白上的唾液酸结合, 介导巨噬细胞对病毒的吞噬作用的^[22,23]。因此, 在病原体或其他表达的 Siglec-1 配体物质入侵机制是, 表达有 Siglec-1 巨噬细胞可特异性发挥吞噬作用。

2.2 介导巨噬细胞的抗原呈递作用

Siglec-1 表达分布主要在脾脏中边缘区嗜金属巨噬细胞和滤泡旁区的巨噬细胞及淋巴结中的囊下窦和髓索内的巨噬细胞^[24], 由于这类巨噬细胞的位置与血液和淋巴液相关, 说明 Siglec-1 可能在机体对血液和淋巴液中病原或自身的抗原的免疫反应中发挥重要作用。

脾脏边缘区巨噬细胞可与 $CD8^+$ DC 共同激活细胞毒性 T 细胞^[25], 在这一过程中, 表达 Siglec-1 的

巨噬细胞可将抗原大量转移给 $CD8^+$ DC, 最终 DC 可有效的通过交叉递呈, 将抗原呈递给 T 细胞, 活化细胞毒性 T 细胞。Siglec-1 可能在巨噬细胞和 DC 的相互作用中发挥作用。淋巴结中的囊下窦巨噬细胞从血液中捕获抗原后可直接作为抗原呈递细胞将抗原呈递给 B 细胞, 然后 B 细胞将抗原运送至生发中心, 引发免疫反应^[26]。由于囊下窦巨噬细胞高表达 Siglec-1, 是否 Siglec-1 介导了这一过程需要进一步的研究证实。

表达 Siglec-1 的巨噬细胞可通过将死亡的肿瘤抗原交叉呈递给 $CD8^+$ T 细胞活化抗肿瘤免疫反应^[27]。猪的 Siglec-1 可直接参与抗原呈递细胞对抗原的捕获和呈递^[28], 用 IFN- α 处理猪来源的单核细胞或单核来源的 DC 后, Siglec-1 抗体可在低浓度诱导 T 细胞活化, 这就说明 Siglec-1 可增强抗原 Siglec-1 配体与 MHC 的结合, 并促进抗原递呈作用。

2.3 抑制免疫应答

与 Siglecs 其他成员的功能类似, Siglec-1 也可负调节细胞活性, 有研究表明在鼻病毒感染的时候, Siglec-1 在 DC 细胞上的表达也可降低 DC 的抗原递呈作用而降低适应性免疫应答^[29]。这一过程主要是通过诱导 DC 表达 Siglec-1 和 B7-H1 从而使 DC 细胞分泌 IL-35, IL-35 通过诱导 Treg 细胞而发挥抑制适应性免疫应答的作用^[30]。对固有免疫的抑制作用主要表现在对 I 型 IFN 表达的抑制。HSV 等病毒感染巨噬细胞可通过 IFN-JAK-STAT1 途径诱导 Siglec-1 表达升高, Siglec-1 可通过 TRIM27 泛素化降解 TBK1, 负调节 IFN 的过度表达, 从而抑制固有免疫反应, 加强病毒的免疫逃逸^[31]。总之, 这些研究结果最终表明 Siglec-1 在病毒的感染过程中发挥了重要作用, 即 Siglec-1 可促进病毒的感染。

2.4 促进 HIV 感染

Siglec-1 作为凝集素家族的成员又可与多种病毒膜蛋白上的唾液酸结合, 介导病原体的感染。Nathalie 等^[15]证实 PRRSV 在进入猪肺泡巨噬细胞过程中, Siglec-1 发挥了作用, 进一步研究发现, PRRSV 病毒表面的唾液酸与 Siglec-1 的结合可介导病毒的感染^[32], 即 Siglec-1 与 $\alpha 2, 3$ 唾液酸相互作用介导了细胞对病毒的吸附和内化^[33], 随后的研究表明, PRRSV 与巨噬细胞的结合依赖于 Siglec-1 的 N 端免疫球蛋白样结构域的唾液酸结合活性^[34]。Delputte 等^[35]证实, 用 IFN α 诱导单核细胞表达 Siglec-1 后, 可增强 PRRSV 对单核细胞的易感性。

在对 HIV 的研究中, Cornelissen 等^[36]发现在 AIDS 相关的 Kaposi's sarcoma (AIDS-KS) 患者体内的组织巨噬细胞上 Siglec-1 表达显著上调, 随后, 有研究表明, 在 HIV 感染时循环系统中的 CD14⁺ 单核细胞也高表达 Siglec-1, 并且经 ART 治疗后 Siglec-1 表达量降低^[37,38]。作为单核巨噬细胞活化的标志, Siglec-1 表达上调和下调与 HIV 感染有什么关呢? 为了说明这一问题, van der Kuyl 等^[37]发现, 在 AIDS 患者 (AIDS-KS 患者、non-AIDS-KS 患者) PBMC 中, Siglec-1 的 mRNA 水平要远远高于非 HIV 感染的患者, 并且 AIDS 患者与 AIDS-KS 患者的 PBMC 中 Siglec-1 的 mRNA 水平并无显著差异。在 HIV 感染早期, CD14⁺ 细胞高表达 Siglec-1, 并且 Siglec-1 的表达随着疾病的进程而升高, 并且 Siglec-1 的表达量变化与病毒载量变化呈正相关, 与 CD4⁺ T 细胞数变化呈负相关。他们认为 Siglec-1 可以作为一个病毒感染的标识分子, 也可以看作是免疫系统严重失调的标识物^[38]。为了证明 Siglec-1 在 HIV 感染过程中的作用, 经 IFN 处理的单核巨噬细胞高表达 Siglec-1, Siglec-1 与 HIV gp120 上的唾液酸结合介导了病毒与细胞的吸附, 这一过程可促进病毒的进入细胞也可通过结合了 HIV 的单核巨噬细胞可将病毒呈递给靶细胞而促进感染^[39,40], 同样, 组织中表达 Siglec-1 的巨噬细胞具有促进感染的作用^[41]。

在 HIV 感染过程中, Siglec-1 不仅在单核巨噬细胞上高表达, 也在 DC 细胞上表达, 作为唾液酸受体介导病毒反式感染。成熟的 DC 细胞可高表达 Siglec-1, Siglec-1 通过与 HIV-1 病毒包膜上的神经节糖苷结合, 可将 HIV-1 病毒传递给其他邻近细胞, 从而增强 HIV-1 的反式感染^[42,43]。另外, HIV 感染引起的免疫活化也可诱导 DC 细胞表达更多的 Siglec-1, 从而增强了病毒在血液和组织中的反式感染^[38]。不同细胞表达 Siglec-1 与 HIV-1 病毒结合位置可能不同, 在巨噬细胞中, Siglec-1 与 HIV-1 的结合是通过与 Env 蛋白的 V1V2 区中的唾液酸结合, 促进 HIV-1 对细胞的感染^[40,44]; 而在 DC 细胞中 Siglec-1 是与病毒膜上唾液酸中的 GM3 结合促进 HIV 的反式感染和传播, 而不依赖于与 gp120 的结合^[42,46]。

在艾滋病的恒河猴模型中, 血液中单核细胞上的 Siglec-1 的表达量也增高。在 SIV 急性感染期, 单核细胞表达 Siglec-1 的表达量迅速升高, 并且当

CD8⁺ T 细胞损耗时, Siglec-1 在单核细胞上的表达也同样升高, 在淋巴结中, 活化的 CD8⁺ T 细胞可靶向 Siglec-1 阳性巨噬细胞, 从而降低 Siglec-1 的表达。在艾滋病模型中 Siglec-1 阳性巨噬细胞与 CD8⁺ T 细胞的这种联系可能为 HIV 疫苗和药物研发提供新思路^[47]。

小结

Siglec-1 作为巨噬细胞活化的标志, 其在炎症反应和免疫调节中的作用也越来越受到重视。病原体感染通过可 IFN 或其他细胞因子诱导单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞表达 Siglec-1, 一方面 Siglec-1 促进病原体感染, 另一方面 Siglec-1 还可调节固有免疫应答和适应性免疫应答; 由于炎症反应可诱导 Siglec-1 表达, 其表达与疾病进程相关, 可作为对疾病的评估和疗效观察的指标, 尤其在 HIV-1 感染过程中 Siglec-1 的表达变化, 对 Siglec-1 的进一步研究可能为 AIDS 的防治提供新的策略, 因此对 Siglec-1 的靶向调节治疗也有望成为一种新的抗炎治疗和抗病毒治疗的新方法。

参考文献:

- [1] Crocker PR, Paulson JC, Ajit V. Siglecs and their roles in the immune system [J]. Nat Rev Immunol, 2007, 7(4): 255-266.
- [2] Crocker PR, Varki A. Siglecs in the immune system [J]. Immunology, 2001, 103(2): 137-145.
- [3] Crocker PR, Redelinghuys P. Siglec as positive and negative regulators of the immune system [J]. Biochem Soc Trans, 2009, 36(Pt 6): 1467-1471.
- [4] Crocker PR, Varki A. Siglecs, sialic acids and innate immunity [J]. Trends Immunol, 2001, 22(6): 337-342.
- [5] Doody GM, Justement LB, Delibrias CC, et al. A role in B cell activation for CD22 and the protein tyrosine phosphatase SHP [J]. Science, 1995, 269(5221): 242-244.
- [6] Nitschke L, Carsetti R, Ocker B, et al. CD22 is a negative regulator of B-cell receptor signaling [J]. Curr Biol, 1997, 7(2): 133-143.
- [7] Sato S, Miller AS, Inaoki M, et al. CD22 is both a positive and negative regulator of B lymphocyte antigen receptor signal transduction; altered signaling in CD22-deficient mice [J]. Immunity, 1996, 5(6): 551-562.
- [8] Attrill H, Imamura A, Sharma RS, et al. Siglec-7 undergoes a major conformational change when complexed with the alpha (2, 8)-disialylganglioside GT1b [J]. J Biol Chem, 2006, 281(43): 32774-32783.
- [9] Hamerman JA, Jarjoura JR, Humphrey MB, et al. Cutting edge: inhibition of TLR and FcR responses in macrophages by triggering

- receptor expressed on myeloid cells (TREM)-2 and DAP12 [J]. *J Immunol*, 2006, 177(4): 2051–2055.
- [10] Cao H, Lakner U, de Bono B, et al. SIGLEC16 encodes a DAP12-associated receptor expressed in macrophages that evolved from its inhibitory counterpart SIGLEC11 and has functional and non-functional alleles in humans [J]. *Eur J Immunol*, 2008, 38(8): 2303–2315.
- [11] Crocker PR, Mucklow S, Bouckson V, et al. Sialoadhesin, a macrophage sialic acid binding receptor for haemopoietic cells with 17 immunoglobulin-like domains [J]. *EMBO J*, 1994, 13(19): 4490–4503.
- [12] van den Berg TK, Brevé JJ, Damoiseaux JG, et al. Sialoadhesin on macrophages; its identification as a lymphocyte adhesion molecule [J]. *J Exp Med*, 1992, 176(3): 647–655.
- [13] Kelm S, Schauer R, Manuguerra JC, et al. Modifications of cell surface sialic acids modulate cell adhesion mediated by sialoadhesin and CD22 [J]. *Glycoconj J*, 1994, 11(6): 576–585.
- [14] Crocker PR, Gordon S. Mouse macrophage hemagglutinin (sheep erythrocyte receptor) with specificity for sialylated glycoconjugates characterized by a monoclonal antibody [J]. *J Exp Med*, 1989, 169(4): 1333–1346.
- [15] 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.
- [16] York MR, Taro N, Mangini AJ, et al. A macrophage marker, Siglec-1, is increased on circulating monocytes in patients with systemic sclerosis and induced by type I interferons and Toll-like receptor agonists [J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(3): 1010–1020.
- [17] 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.
- [18] Ikezumi Y, Suzuki T, Hayafuji S, et al. The sialoadhesin (CD169) expressing a macrophage subset in human proliferative glomerulonephritis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(12): 2704–2713.
- [19] Hui-Rong J, Jiang HL, Lenias H, Kimmo M, et al. Sialoadhesin promotes the inflammatory response in experimental autoimmune uveoretinitis [J]. *J Immunol*, 2006, 177(4): 2258–2264.
- [20] Schadee-Eestermans IL, Hoefsmit EC, van de Ende M, et al. Ultrastructural localisation of sialoadhesin (Siglec-1) on macrophages in rodent lymphoid tissues [J]. *Immunobiology*, 2000, 202(4): 309–325.
- [21] Jones C, Virji M, Crocker PR. Recognition of sialylated meningococcal lipopolysaccharide by siglecs expressed on myeloid cells leads to enhanced bacterial uptake [J]. *Mol Microbiol*, 2003, 49(5): 1213–1225.
- [22] Delputte PL, Hanne VG, Favoreel HW, et al. Porcine sialoadhesin (CD169/Siglec-1) is an endocytic receptor that allows targeted delivery of toxins and antigens to macrophages [J]. *PLoS One*, 2011, 6(2): e16827.
- [23] Vanderheijden N, Delputte PL, Favoreel HW, et al. Involvement of sialoadhesin in entry of porcine reproductive and respiratory syndrome virus into porcine alveolar macrophages [J]. *J Virol*, 2003, 77(15): 8207–8215.
- [24] Steiniger B, Barth P, Herbst B, et al. The species-specific structure of microanatomical compartments in the human spleen: strongly sialoadhesin-positive macrophages occur in the perfollicular zone, but not in the marginal zone [J]. *Immunology*, 1997, 92(2): 307–316.
- [25] Backer R, Schwandt T, Greuter M, et al. Effective collaboration between marginal metallophilic macrophages and CD8⁺ dendritic cells in the generation of cytotoxic T cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(1): 216–221.
- [26] Carrasco YR, Batista FD. B cells acquire particulate antigen in a macrophage-rich area at the boundary between the follicle and the subcapsular sinus of the lymph node [J]. *Immunity*, 2007, 27(1): 160–171.
- [27] Asano K, Nabeyama A, Miyake Y, et al. CD169-positive macrophages dominate antitumor immunity by crosspresenting dead cell-associated antigens [J]. *Immunity*, 2011, 34(1): 85–95.
- [28] Revilla C, Poderoso T, Martínez P, et al. Targeting to porcine sialoadhesin receptor improves antigen presentation to T cells [J]. *Vet Res*, 2009, 40(3): 14.
- [29] Kirchberger S, Majdic O, Steinberger P, et al. Human rhinoviruses inhibit the accessory function of dendritic cells by inducing sialoadhesin and B7-H1 expression [J]. *J Immunol*, 2005, 175(2): 1145–1152.
- [30] Seyerl M, Kirchberger S, Majdic O, et al. Human rhinoviruses induce IL-35-producing Treg via induction of B7-H1 (CD274) and sialoadhesin (CD169) on DC [J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(2): 321–329.
- [31] Zheng Q, Hou J, Zhou Y, et al. Siglec1 suppresses antiviral innate immune response by inducing TBK1 degradation via the ubiquitin ligase TRIM27 [J]. *Cell Res*, 2015, 25(10): 1121–1136.
- [32] Delputte PL, Nauwynck HJ. Porcine arterivirus infection of alveolar macrophages is mediated by sialic acid on the virus [J]. *J Virol*, 2004, 78(15): 8094–8101.
- [33] Delputte PL, Costers S, Nauwynck HJ. Analysis of porcine reproductive and respiratory syndrome virus attachment and internalization; distinctive roles for heparan sulphate and sialoadhesin [J]. *J Gen Virol*, 2005, 86(Pt 5): 1441–1445.
- [34] Delputte PL, Wander VB, Iris D, et al. Porcine arterivirus attachment to the macrophage-specific receptor sialoadhesin is dependent on the sialic acid-binding activity of the N-terminal immunoglobulin domain of sialoadhesin [J]. *J Virol*, 2007, 81(17): 9546–9550.
- [35] Delputte PL, Van Breedam W, Barbé F, et al. IFN- α treatment enhances porcine arterivirus infection of monocytes via upregulation of the porcine arterivirus receptor sialoadhesin [J].

- J Interferon Cytokine Res, 2007, 27(9): 757–766.
- [36] Cornelissen M, van der Kuyl AC, van den Burg R, et al. Gene expression profile of AIDS-related Kaposi's sarcoma [J]. BMC Cancer, 2003, 3(16): 7.
- [37] van der Kuyl AC, van den Burg R, Zorgdrager F, et al. Sialoadhesin (CD169) expression in CD14⁺ cells is upregulated early after HIV-1 infection and increases during disease progression [J]. PLoS One, 2007, 2(2): e257.
- [38] 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(1): 1–15.
- [39] Rempel H, Calosing C, Sun B, et al. Sialoadhesin expressed on IFN-induced monocytes binds HIV-1 and enhances infectivity [J]. PLoS One, 2008, 3(4): e1967.
- [40] Zou Z, Chastain A, Moir S, et al. Siglecs facilitate HIV-1 Infection of macrophages through adhesion with viral sialic acids [J]. PLoS One, 2011, 6(9): e24559.
- [41] Xaver S, 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.
- [42] Izquierdo-Useros N, Lorizate M, Puertas MC, et al. Siglec-1 is a novel dendritic cell receptor that mediates HIV-1 trans-infection through recognition of viral membrane gangliosides [J]. PLoS Biol, 2012, 10(12): e1001448.
- [43] Wendy Blay P, Hisashi A, Geer SD, et al. Interferon-inducible mechanism of dendritic cell-mediated HIV-1 dissemination is dependent on Siglec-1/CD169 [J]. PLoS Pathog, 2013, 9(4): e1003291.
- [44] Jobe O, Trinh HV, Kim J, et al. Effect of cytokines on Siglec-1 and HIV-1 entry in monocyte-derived macrophages: the importance of HIV-1 envelope V1V2 region [J]. J Leukoc Biol, 2016, 99(6): 1089–1106.
- [45] Nuria IU, Maier L, McLaren PJ, et al. HIV-1 capture and transmission by dendritic cells: the role of viral glycolipids and the cellular receptor Siglec-1 [J]. PLoS Pathog, 2014, 10(7): e1004146.
- [46] Hisashi A, Caitlin M, Patel HV, et al. Virus particle release from glycosphingolipid-enriched microdomains is essential for dendritic cell-mediated capture and transfer of HIV-1 and henipavirus [J]. J Virol, 2014, 88(16): 8813–8825.
- [47] Kim WK, Megary CM, Holder GE, et al. Increased expression of CD169 on blood monocytes and its regulation by virus and CD8 T cells in macaque models of HIV infection and AIDS [J]. AIDS Res Hum Retroviruses, 2015, 31(7): 696–706.

[收稿日期]2017-06-01

(上接第 50 页)

- [7] 吕经纬, 胡刚, 李芳, 等. 独角莲根茎水提取物对瘢痕疙瘩成纤维细胞的抑制作用 [J]. 中华整形外科杂志, 2013, 29(5): 365–369.
- [8] Cui YL, Zhang S, Tian ZT, et al. Rhubarb antagonizes matrix metalloproteinase-9-induced vascular endothelial permeability [J]. Chin Med J (Engl), 2016, 129(14): 1737–1743.
- [9] Shi G, Liu J, Zhao W, et al. Separation and purification and in vitro anti-proliferative activity of leukemia cell K562 of Galium aparine L. petroleum ether phase [J]. Saudi Pharm J, 2016, 24(3): 241–244.
- [10] Zhao C, She T, Wang L, et al. Daucosterol inhibits cancer cell proliferation by inducing autophagy through reactive oxygen species-dependent manner [J]. Life Sci, 2015, 137: 37–43.
- [11] Salimi M, Ardestaniyan MH, Mostafapour KH, et al. Anti-proliferative and apoptotic activities of constituents of chloroform extract of Juglans regia leaves [J]. Cell Prolif, 2014, 47(2): 172–179.
- [12] 高砚春. miR-34a 通过靶向调控 Notch1 表达影响乳腺癌细胞的增殖 [J]. 中国比较医学杂志, 2016, 26(11): 55–60.
- [13] 张冬丽, 王伟, 张红霞. siRNA 沉默 Bmi-1 基因表达对宫颈癌细胞增殖的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2016, 26(11): 49–54.
- [14] 边曦, 吴江群, 聂兴举, 等. 氧化苦参碱对人瘢痕成纤维细胞前胶原及纤维粘连蛋白表达的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(10): 1390–1393.
- [15] 徐静静, 李毅, 宗宪磊, 等. 瘢痕疙瘩的细胞信号转导通路的研究进展 [J]. 组织工程与重建外科杂志, 2014, 10(5): 282–284.

[收稿日期]2017-04-28