

人类白细胞免疫球蛋白样受体研究进展^{*}

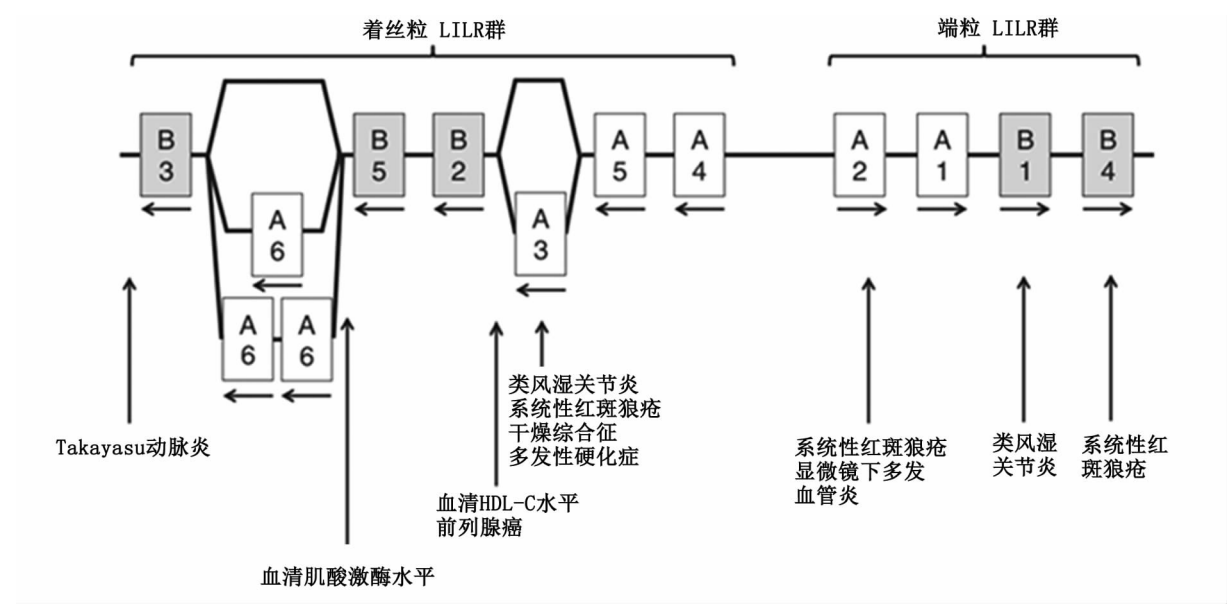
马佳鸣¹ 综述 兰秀彩^{2*} 审校

¹上海市疾病预防控制中心,上海 200336
²上海交通大学医学院附属仁济医院老年病科,上海 200127

关键词 人类白细胞免疫球蛋白样受体; 研究进展
中图分类号 R593 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20220514

白细胞免疫球蛋白样受体 (leukocyte immunoglobulin like receptors, LILRs), 是一类具有高度序列同源性的免疫球蛋白超家族, 该家族位于人类 19 号染色体白细胞受体复合体区域, 这一区域包含多种免疫球蛋白超家族受体。LILRs 包含 11 个功能基因和 2 个没有功能的假基因, 功能基因根据行使的功能不同又分为 2 大类: ①活化性受体, 包含 LILRA1-A6; ②抑制性受体, 包含 LILRB1-B5。根据在染色体上的位置不同, LILRs 基因簇可以分为着丝粒簇和端粒簇, 着丝粒簇和端粒簇从相反的方向转录^[1], 基因排列顺序如图 1 所示。同其他家族成员不同, LILRA3 是一个特殊成员, 它没有跨膜区, 以可

溶性的形式存在。LILRs 基因在不同个体之间序列相对保守, 只有 LILRA3 和 A6 表现出拷贝数变异。由于 LILRs 基因在不同物种间序列差异显著, 很难通过构建动物模型的方法来研究具体某个基因的功能。人类白细胞抗原 I 类分子 (human leukocyte antigen-I, HLA-I) 是多种 LILRs 基因的天然配体, 随着对 LILRs 家族研究的不断增多, 越来越多的 LILRs 可能配体被报道。LILRs 基因多态性同自身免疫性疾病、感染性疾病以及肿瘤治疗预后相关^[2]。LILRs 功能众多, 参与体内多种病理生理过程的调控。为了进一步阐述 LILRs 家族成员的遗传多样性和功能多样性, 本文特在此进行综述。



注: 着丝粒群主要包括 LILRA3-LILRA6、LILRB2、LILRB3 和 LILRB5; 端粒群主要包括 LILRA1、LILRA2、LILRB1 和 LILRB4

图1 LILRs 家族成员在染色体上的排列示意图

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (No: 81800488)
^{*} 通信作者: 兰秀彩, E-mail: lan.ruoxi@163.com, 上海市浦东新区浦建路 160 号

抑制性受体研究进展

LILRB1 LILRB1 是一个抑制性受体,表达谱广泛,在人类多种血细胞表面均有表达,如单核细胞、B 细胞、树突状细胞(dendritic cell, DC)、T 细胞等,单核细胞和 B 细胞上表达尤为广泛^[3~4]。体外合成的 LILRB1 可以阻断单核细胞和 B 细胞上的 Fc 受体和 B 细胞受体(B cell receptor, BCR)信号转导。LILRB1 同人类主要组织相容性复合物-I(major histocompatibility complex class I, MHC-I)结合后,可以抑制 T 细胞和 NK 细胞活化^[5~8],其内含子 1 上的多态性调控区域可以增强 NK 细胞内的转录水平^[9]。同人类相同的 LILRB1 小鼠同源物(paired immunoglobulin-like receptor B, PIRB)也可以同小鼠 MHC-I 分子结合^[10]。LILRB1 缺失虽然不能明确诱发自身免疫性疾病,但 LILRB1 基因缺陷小鼠确实表现出一定的免疫缺陷,如移植物抗宿主反应发生率增高, Th2 高反应性以及沙门氏菌属的易感性增高等^[10,11]。LILRB1 同 MHC-I 分子的结合机制已经基本明确,其分子上的第一个和第二个 Ig 结构域分别同 MHC-I 分子上的 α_3 -结构域和 β_2 -微球蛋白发生特异性结合,发挥抑制作用^[12~14]。MHC-I 分子类似物 UL18(人类巨细胞病毒编码)也可以同 LILRB1 发生特异性结合,且其结合力要强于 MHC-I 分子^[15,16],这种相互作用最初被认为是人巨细胞病毒免疫逃避的策略之一,然而 UL18 的具体功能争议颇多,因为它不仅抑制 LILRB1⁺ 细胞又可以激活 LILRB1⁻ NK 细胞和 LILRB1⁺ CD8⁺ T 细胞^[17,18]。此外, LILRB1 及 PIRB 还可以同某一类细菌发生结合,具体的结合机制及后续发挥的作用尚不清楚^[19]。

NK 细胞上也可以检测到 LILRB1 的表达,其表达量存在个体差异,这种差异同该基因启动子区域的三个单核苷酸位点存在明显相关性^[20]。此外,不同单倍型之间 LILRB1 表达情况也不相同, LILRB1 低表达单倍型同 HLA-DRB1 阴性类风湿关节炎发病显著相关^[5]。HLA-I 类分子是公认的 LILRB1 的受体,两者的结合依靠 HLA-I 类分子重链上保守的 α_3 结构域和 β_2 微球蛋白。因此, LILRB1 可以识别多种不同等位基因型的 HLA-I 类分子。另有研究发现 LILRB1 可以同 CD8 分子竞争性结合 HLA-I^[12],表明 LILRB1 可以通过阻断 CD8 分子的结合从而发挥调控 CD8⁺ T 细胞的作用。LILRB1 表达上调同肺移植术后人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)的再次激活相关,这表明

LILRB1 是 HCMV 感染的一个有效的分子标志。除了 HCMV, 登革病毒也可以与 LILRB1 结合从而逃逸机体的抗病毒反应,登革病毒上同 LILRB1 相结合的配体还不明确。

LILRB2 LILRB2 表达在髓系来源的细胞和造血干细胞上,在 T、B 细胞和 NK 细胞上无表达^[21~23]。PIRB 是 LILRB2 的小鼠同源物,也是小鼠体内表达的唯一一种发挥抑制作用的同源物,所以 PIRB 缺陷的小鼠常被用来研究 LILRB2 的功能^[24,25]。LILRB2 单核苷酸多态性在东亚国家之间(中国、日本)以及非亚洲国家(欧洲、非洲)之间表现出明显的地方性差异。东亚人口较常见的 LILRB2 的等位基因型个体单核细胞表面 LILRB2 受体表达较少,且 LILRB2 同 LILRA3 基因缺失之间存在强烈的连锁不平衡。与 LILRB1 类似, LILRB2 也可以同 HLA-I 类分子发生结合^[26],与 LILRB1 不同的是, LILRB2 不仅可以识别不携带 β_2 微球蛋白的 HLA-I 类分子,还可以识别重链二聚体,包括 HLA-B27 和 HLA-G,且同后两者的结合力要显著强于同 HLA-I 类分子的结合力^[27,28]。抗原肽可以影响 LILRB2 同 HLA-I 类分子结合,从而抑制髓系单核细胞的功能^[29]。另一方面, LILRB2 可以同细胞膜表面及溶酶体上的 CD1d 分子结合,从而阻断脂类抗原与 CD1d 结合^[30]。除了同 HLA 分子结合外, LILRB2 还可以同其他分子结合,如可以同造血干细胞表面上血管生成素样蛋白特异性结合,促进造血干细胞增殖,抑制造血干细胞分化^[31]。LILRB2 还可以作为 β -淀粉样蛋白寡聚形式的受体,后者是诱发阿尔兹海默病的主要因子之一。这表明 LILRB2 在多种生物学功能中均发挥重要作用,此外, Nogo66、MAG、OMgp 等髓磷脂再生抑制物也可以同 LILRB2 结合从而调控轴突再生^[24]。一项临床研究发现脓毒性休克患者发病第三天体内 LILRB2 水平明显增高,体外实验亦证实,体外利用 LPS 刺激单核细胞,单核细胞表面上 LILRB2 先是降低,之后迅速增高^[32]。HIV 感染早期,单核、树突状细胞表面 LILRB2/MHC-I 表达也显著上调^[33]。

LILRB3 LILRB3 主要表达在单核细胞、粒细胞表面^[34,35]。嗜碱性粒细胞表面上 LILRB3 同 LILRA2 或者 IgE 高亲和力受体的联合配体可以抑制组胺、半胱氨酰白三烯和 IL-4 的释放^[34]。同 LILRB1 和 LILRB2 相比, LILRB3 有更复杂的多态性。一项全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)报道, LILRB3 基因上的单核苷酸

多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点 rs11666543 是土耳其和北美人群 Takayasu 动脉炎的危险位点^[23]。另一项 GWAS 研究明确提出 LILRB3 是大动脉炎的易感基因^[36]。此外,在接受造血干细胞治疗的患者中,5.4% 的患者体内可以检测到 LILRB3 的特异性抗体,他们可能参与了表达 LILRB3 白血病细胞的移植物抗白血病效应^[34]。

鉴于 LILRB3 的高度多态性,供体和配体间 LILRB3 序列的不同会导致同种抗体的生成。LILRB3 磷酸化后可以同巨噬细胞和体外培养的破骨细胞上含有 SH2 的络氨酸磷酸酶 1 发生结合^[37]。LILRB3 和 LILRA6 的胞外结构几乎完全一致,他们在基因序列上均存在高水平的非同义变异。不同的是,LILRA6 表现出一定的拷贝数变异,而 LILRB3 则没有此现象。研究发现,LILRB3 和 LILRA6 可以和坏死腺上皮细胞上的配体发生特异性结合^[38],其具体的结合机制及后续发挥的效应尚不明确。静息状态下的中性粒细胞表面表达大量的 LILRB3,且在细胞激活后以游离的方式从细胞表面释放,释放出的 LILRB3 可以抑制 Fc α R 介导的中性粒细胞激活和效应功能^[39]。体外合成的 LILRB3 单克隆抗体可以同 Ig 样结构域 2 或 4 上的离散表位结合,改变单核细胞的表型和功能,降低 T 细胞的增殖能力,从而发挥免疫抑制作用^[40]。近期研究亦表明 LILRB3 可以通过抑制 T 细胞的抗肿瘤效应促进急性白血病的进展^[41]。

LILRB4 LILRB4 主要表达于单核细胞、巨噬细胞、DCs 和浆细胞表面^[42,43]。LILRB4、LILRB2 表达上调同抗原递呈细胞的免疫耐受有关^[26]。尽管现有的研究发现 LILRB4 的配体表达在活化的 CD4⁺ T 细胞表面,但是该配体具体是什么分子还不明确^[44]。LILRB4 也表现出很高的基因多态性,其信号序列上的 SNP 位点 rs11540761 影响欧洲人和拉丁裔美国人系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 患者树突状细胞 LILRB4 的表达^[45]。低表达的等位基因型和 rs1048801 等位基因 G 是 SLE 患者血清 I 型干扰素 (interferon-I, IFN-I) 的独立危险因素,提示 LILRB4 在 SLE 发病中可能发挥一定的免疫抑制作用^[29]。另有研究报道,LILRB4 调控参与 Fc γ RI 介导的网格蛋白依赖性内吞和吞噬的关键信号分子^[46]。此外,LILRB4 可能与儿童川崎病发病有关,川崎病急性期患者外周血细胞表面可以检测到高表达的 LILRB4,大剂量免疫球蛋白冲击治疗后其表达降低^[47]。LILRB4 还能够

抑制实体肿瘤微环境内的免疫反应促进肿瘤发生发展^[48]。

LILRB5 LILRB5 主要表达于 NK 细胞、单核细胞和肥大细胞 (mast cell, MC) 表面^[49],目前关于 LILRB5 的研究较少。LILRB5 具有多个转录本,编码多种不同的异构体,在骨骼肌、肝脏和胆囊中高表达^[50]。LILRB5 上的表达数量性状基因座 (expression quantitative trait loci, eQTL) rs2361797 对其周围基因如 LILRB3、LILRA6、LILRB2 及 TSEN34 都有一定的影响^[51]。近期一项 GWAS 研究发现该 SNP 位点可以影响他汀类药物使用者血清肌酸激酶水平,表明 LILRB5 可能在调控肝脏单核吞噬细胞清除肌酸激酶方面发挥重要作用^[52]。研究发现,LILRB5 同结核分枝杆菌感染密切相关,结核分枝杆菌暴露后,单核细胞表面 LILRB5 表达显著上调。此外,LILRB5 可以通过与分枝杆菌直接接触的方式触发免疫细胞内的信号转导^[53]。

活化性受体研究进展

LILRA1 LILRA1 表达于单核细胞和 B 细胞表面^[4],它更倾向于同 HLA-C 的自由重链结合,前面已经提到 LILRB1 和 LILRB2 也可以同 HLA-C 结合,与前两者相比,LILRA1 同 HLA-C 的结合力较弱^[54]。LILRA1 同 HLA-B27 分子也可以发生特异性结合,后者同强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis, AS) 发病密切相关^[55],然而,LILRA1 同这些配体结合后的后续效应和功能目前还没有研究报道。

LILRA2 LILRA2 主要表达在单核细胞、巨噬细胞、DCs、粒细胞以及 T 细胞和 NK 细胞的小亚基上^[56]。麻风结节中可以检测到高表达的 LILRA2,表明 LILRA2 在麻风发病的病理生理中发挥一定的作用^[57]。另有研究,类风湿性关节炎患者滑膜组织中 LILRA2 阳性细胞数同疾病严重程度正相关^[58]。LILRA2 同抗体间的交叉作用可以增加嗜酸性粒细胞中的细胞毒颗粒,促进单核细胞前炎症因子的释放,抑制 DCs 的分化^[52,59]。值得注意的是,尽管 LILRA2 属于 LILR 家族第一群成员,但是与其他成员不同,LILRA2 同 HLA-I 类分子并不发生结合^[60],这可能是由于 LILRA2 同其他第一群 LILR 家族成员在基因结构上的不同造成的。近期发现 LILRA2 可以同其独特的配体——细菌降解后的 Igs 相结合,以激活免疫细胞^[61]。LILRA2 基因有一个特殊的功能性 SNP 位点,该 SNP 可以在第六内含子剪接体部位将基因打断,从而导致选择性剪切重组异构

体颈部三个密码子的缺失^[62]。剪切后形成的此种异构体被报道同 SLE 和显微镜下多脉管炎发病相关。

LILRA3 LILRA3 是 LILR 家族中唯一一个可溶性成员,主要表达在人外周血单核细胞的细胞核中,它以单倍体的形式存在并能调控多个基因的表达和翻译^[63]。研究发现 IL-10、IFN- γ 可以上调 LILRA3 的表达,TNF- α 则降低其表达^[64]。体外细胞实验发现 LILRA3 能够促进单核细胞来源的树突状细胞(monocyte-derived DCs, MoDCs)成熟,经 LILRA3 处理过的 MoDCs 具有很强的促进 CD4⁺T 增殖的能力,并能诱导 CD4⁺T 细胞向 Th1 分化^[65]。类风湿性关节炎患者血清中 LILRA3 含量同患者的疾病活动度成正相关^[58]。同 LILRA1 类似,LILRA3 同 HLA-I 类分子的结合力要弱于 LILRB1 和 LILRB2。人们推测,LILRA3 可能作为其他 LILRs 成员的拮抗剂或者是负性调控因子参与免疫调节。LILRA3 基因组序列上存在大片段的缺失,东亚人口该缺失比例达到 50% 以上,表明 LILRA3 不是机体生存所必须的基因。虽然 LILRA3 不是机体维持生命活动的必须基因,但是该片段缺失的多态性同许多自身免疫性疾病相关。在德国和西班牙人群中,LILRA3 缺失是该地区人口多发性硬化发病的危险因素,而在波兰人口,LILRA3 缺失同多发性硬化发病无关^[66,67]。另有报道,野生型 LILRA3 是类风湿性关节炎和 SLE 的危险基因型^[68]。近期国内一项临床研究发现,LILRA3 是亚洲汉族人群 AS 的易感基因,且同疾病活动度显著相关^[69]。我们前期研究发现 LILRA3 在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者肠道和外周血细胞中均表达增高,在单核细胞中过表达该基因,单核细胞分泌 IL-6、TNF- α 、IFN- γ 水平显著下调,相反 IL-10 水平明显增高,提示该基因可能发挥一定的抗炎作用^[70]。除了同自身免疫性疾病发病相关,近期国内一项 GWAS 研究报道,LILRA3 的 rs103294 位点是中国男性前列腺癌的危险位点^[71],且这一 SNP 位点同 LILRA3 基因缺失存在强烈的连锁不平衡。另外一项 GWAS 研究表明,位于 LILRB2 和 LILRA3 之间的 SNP 位点 rs386000 同血清高密度胆固醇水平相关^[72]。此外,还有文献报道 LILRA3 纯合子缺失的个体更容易感染 HIV 并且感染 HIV 后疾病进展更快^[73]。除了同 HLA-I 类分子结合外,LILRA3 被报道还可以同 Nago66 高亲和力和结合从而促进小鼠神经元再生和突触形成^[74]。

LILRA4 LILRA4 基因选择性表达在浆细胞样树突状细胞表面,而在诸如单核细胞、T 细胞、B 细胞或者 NK 细胞上未发现表达^[75]。从基因结构上看,LILRA4 属于活化性受体,但是它能够作为配体同 CD317 结合,抑制浆细胞样树突状细胞活化^[76]。LILRA4 的这种抑制功能被认为是通过其结构中所含有的络氨酸抑制性受体活化基序来完成的。I 型干扰素可以诱导多种细胞产生 CD317,而 CD317 又能够抑制被感染细胞释放逆转录病毒^[77,78]。因此,有些研究人员推断 LILRA4 以负反馈的方式同 CD317 结合(主要由邻近细胞释放的 I 型干扰素诱导生成)从而抑制浆细胞样树突状细胞活化。此外,还有文献报道 LILRA4 基因参与了白细胞比如淋巴细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞和巨噬细胞从外周血到肠黏膜的转运过程^[79]。

LILRA5 LILRA5 (LIR9 / ILT11 / CD85f) 在体内主要以两种方式存在:膜结合蛋白形式和分泌蛋白形式^[80]。前者在胞外区有两个具有免疫激活作用的免疫球蛋白样结构域:携带有精氨酸的跨膜区和短的胞质区结构域,而分泌形式仅具有胞外结构域。与 LILRB1 相比,LILRA5 在多种白细胞中都有表达,如 CD14⁺ 单核细胞,嗜中性粒细胞和单核细胞。使用抗 LILRA5 抗体在单核细胞上交联 LILRA5 分子可以诱导钙通道的开放,在炎症反应早期促进细胞因子分泌,如 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6^[81]。据此,我们推测 LILRA5 可能通过调控 CD14⁺ 单核细胞的功能参与炎症反应。LILRA5 基因表达于单核细胞和中性粒细胞上,IL-10 和 IFN- γ 可以上调 LILRA5 的表达,而 TNF- α 则下调其表达^[82]。同 LILRA2 基因相似,类风湿性关节炎患者滑膜组织中 LILRA5 阳性细胞数量与类风湿性关节炎疾病活动指数呈正相关^[58]。

LILRA6 LILRA6 已经在 mRNA 水平上被证实表达于单核细胞上,在 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞中未发现表达。LILRA6/LILRB3 mRNA 表达量比值与单核细胞中 LILRA6 基因的拷贝数呈正相关。LILRA6 基因与 LILRB3 基因在结构上具有高度的同源性,且该两基因也表现出高度的多态性。有文献报道当 LILRA6 同特异性的配体结合,活化后可以触发免疫反应从而促进特异性皮炎的发展,LILRA6 基因缺失是特异性皮炎的一个保护性因素^[82]。坏死是肿瘤的一个基本特征,研究发现坏死相关配体细胞角蛋白 8、18、19 很可能通过与细胞膜上的 LILRA6/LILRB3 相结合从而改变肿瘤微环境

中的免疫反应参与肿瘤局部免疫^[83]。

总 结

尽管 LILRs 家族自发现到现在已经有 15 年的历史,但是其生物学特性以及在某一疾病中发挥的具体功能研究较少。许多成员的相关配体和受体还不明确是限制其功能研究的重要因素,且目前发现的可能配体或受体多局限在 HLA 和 HLA 相关分子上。尽管已有研究报道除 HLA 分子外的其他受体,如血管生成素样受体、CD317 和 Nago66 等,但此类研究较少。包括 GWAS 研究在内的许多基础研究表明,LILRs 家族成员同多种自身免疫性疾病相关。我们推测 LILRs 家族成员可能在免疫反应和炎症反应中发挥一定的作用。期待更多关于 LILRs 家族成员的 GWAS 研究和基础研究的开展,从而为人类自身免疫性疾病提供新的治疗靶点。

参 考 文 献

- 1 Al-Moussawy M, Abdelsamed HA, Lakkis FG. Immunoglobulin-like receptors and the generation of innate immune memory[J]. Immunogenetics, 2022, 74(1): 179-195.
- 2 Vittrant B, Bergeron A, Molina OE, et al. Immune-focused multi-omics analysis of prostate cancer: leukocyte Ig-Like receptors are associated with disease progression[J]. Oncoimmunology, 2020, 9(1): 1851950.
- 3 Colonna M, Navarro F, Bellon T, et al. A common inhibitory receptor for major histocompatibility complex class I molecules on human lymphoid and myelomonocytic cells[J]. J Exp Med, 1997, 186(11): 1809-1818.
- 4 Borges L, Hsu ML, Fanger N, et al. lymphoid and myeloid Ig-like receptors some of which bind to MHC class I molecules[J]. J Immunol, 1997, 159(11): 5192-5196.
- 5 Zhao J, Zhong S, Niu X, et al. The MHC class I-LILRB1 signalling axis as a promising target in cancer therapy[J]. Scand J Immunol, 2019, 90(5): e12804.
- 6 Saverino D, Fabbri M, Ghiotto F, et al. The CD85/LIR-1/ILT2 inhibitory receptor is expressed by all human T lymphocytes and down-regulates their functions[J]. J Immunol, 2000, 165(7): 3742-3755.
- 7 Riteau B, Menier C, Khalil-Daher I, et al. HLA-G1 co-expression boosts the HLA class I-mediated NK lysis inhibition[J]. Int Immunol, 2001, 13(2): 193-201.
- 8 Dietrich J, Cella M, Colonna M. Ig-like transcript (ILT2)/leukocyte Ig-like receptor 1 (LIR1) inhibits TCR signalling and actin cytoskeleton reorganization[J]. J Immunol, 2001, 166(4): 2514 -2521.
- 9 Yu K, Davidson CE, Burshtyn DN. LILRB1 intron 1 has a polymorphic regulatory region that enhances transcription in NK cells and recruits YY1[J]. J Immunol, 2020, 204(11): 3030-3041.
- 10 Nakamura A, Kobayashi E, Takai T. Exacerbated graft-versus-host disease in Pirb-/-mice[J]. Nat Immunol, 2004, 5(6): 623-629.
- 11 Torii I, Oka S, Hotomi M, et al. PIR-B deficient mice are susceptible

- to Salmonella infection[J]. J Immunol, 2008, 181(6): 4229-4239.
- 12 Shiroishi M, Tsumoto K, Amano K, et al. Human inhibitory receptors Ig-like transcript 2 (ILT2) and ILT4 compete with CD8 for MHC class I binding and bind preferentially to HLA-G[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(15): 8856-8561.
- 13 Chapman TL, Heikema AP, West AP Jr, et al. Crystal structure and ligand binding properties of the D1D2 region of the inhibitory receptor LIR-1 (ILT2) [J]. Immunity, 2000, 13(5): 727-736.
- 14 Willcox BE, Thomas LM, Bjorkman PJ. Crystal structure of HLA-A2 bound to LIR-1 a host and viral major histocompatibility complex receptor[J]. Nat Immunol, 2003, 4(9): 913-919.
- 15 Cosman D, Fanger N, Borges L, et al. A novel immunoglobulin superfamily receptor for cellular and viral MHC class I molecules[J]. Immunity, 1997, 7(2): 273-282.
- 16 Chapman TL, Heikeman AP, Bjorkman PJ. The inhibitory receptor LIR-1 uses a common binding interaction to recognize class I MHC molecules and the viral homolog UL18[J]. Immunity, 1999, 11(5): 603-613.
- 17 Prodhomme V, Griffin C, Aicheler RJ, et al. The human cytomegalovirus MHC class I homolog UL18 inhibits LIR-1 + but activates LIR-1- NK cells[J]. J Immunol, 2007, 178(7): 4473-4481.
- 18 Saverino D, Ghiotto F, Merlo A, et al. Specific recognition of the viral protein UL18 by CD85j/LIR-1/ILT2 on CD8 + T cells mediates the non-MHC-restricted lysis of human cytomegalovirus-infected cells [J]. J Immunol, 2004, 172(9): 5629-5637.
- 19 Nakayama M, Underhill DM, Petersen TW, et al. Paired Ig-like receptors bind to bacteria and shape TLR-mediated cytokine production [J]. J Immunol, 2007, 178(7): 4250-4259.
- 20 Davidson CL, Li NL, Burshtyn DN, et al. LILRB1 polymorphism and surface phenotypes of natural killer cells[J]. Hum Immunol, 2010, 71(10): 942-949.
- 21 Lewis Marffy AL, McCarthy AJ. Leukocyte Immunoglobulin-Like Receptors (LILRs) on Human Neutrophils: Modulators of Infection and Immunity[J]. Front Immunol, 2020, 11: 857.
- 22 Zheng J, Umikawa M, Cui C, et al. Inhibitory receptors bind AN-GPTLs and blood stem cells and leukaemia development[J]. Nature, 2012, 485(7400): 656-660.
- 23 Atwal JK, Pinkston-Gosse J, Syken J, et al. PirB is a functional receptor for myelin inhibitors of axonal regeneration [J]. Science, 2008, 322(5903): 967-970.
- 24 Kim T, Vidal GS, Djurisic M, et al. Human LirB2 is a beta-amyloid receptor and its murine homolog PirB regulates synaptic plasticity in an Alzheimer's model[J]. Science, 2013, 341(6152): 1399-1404.
- 25 Colonna M, Samaridis J, Cella M, et al. Human myelomonocytic cells express an inhibitory receptor for classical and nonclassical MHC class I molecules[J]. J Immunol, 1998, 160(7): 3096-3100.
- 26 Shiroishi M, Kuroki K, Rasubala L, et al. Structural basis for recognition of the nonclassical MHC molecule HLA-G by the leukocyte Ig-like receptor B2 (LILRB2/LIR2/ILT4/CD85d) [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(44): 16412-16417.
- 27 Lichterfeld M, Kavanagh DG, Williams KL, et al. A viral CTL escape mutation leading to immunoglobulin-like transcript 4-mediated func-

- tional inhibition of myelomonocytic cells [J]. *J Exp Med*, 2007, 204 (12): 2813-2824.
- 28 Kuroki K, Matsubara H, Kanda R, et al. Structural and Functional Basis for LILRB Immune Checkpoint Receptor Recognition of HLA-G Isoforms [J]. *J Immunol*, 2019, 203 (12): 3386-3394.
- 29 Li D, Wang L, Yu L, et al. Ig-like transcript 4 inhibits lipid antigen presentation through direct CD1d interaction [J]. *J Immunol*, 2009, 182 (2): 1033-1040.
- 30 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.
- 31 Tedla N, Bandeira-Melo C, Tassinari P, et al. Activation of human eosinophils through leukocyte immunoglobulin-like receptor 7 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100 (3): 1174-1179.
- 32 Venet F, Schilling J, Cazalis MA, et al. Modulation of LILRB2 protein and mRNA expressions in septic shock patients and after ex vivo lipopolysaccharide stimulation [J]. *Hum Immunol*, 2017, 78 (5-6): 441-450.
- 33 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*, 2018, 75 (10): 1871-1887.
- 34 Pfistershammer K, Lawitschka A, Klauser C, et al. Allogeneic disparities in immunoglobulin-like transcript 5 induce potent antibody responses in hematopoietic stem cell transplant recipients [J]. *Blood*, 2009, 114 (11): 2323-2332.
- 35 Renauer P, Saruhan-Direskeneli G, Coit P, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci in IL6, RPS9/LILRB3, and an intergenic locus on chromosome 21q22 in Takayasu's arteritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67 (5): 1361-1368.
- 36 Yoshifuji H, Terao C. Roles of cytotoxic lymphocytes and MIC/LILR families in pathophysiology of Takayasu arteritis [J]. *Inflamm Regen*, 2020, 40: 9.
- 37 Mori Y, Tsuji S, Inui M, et al. Inhibitory immunoglobulin-like receptors LILRB and PIR-B negatively regulate osteoclast development [J]. *J Immunol*, 2008, 181 (7): 4742-4751.
- 38 Jones DC, Hewitt CR, López-Álvarez MR, 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.
- 39 Zhao Y, van Woudenberg E, Zhu J, et al. The Orphan Immune Receptor LILRB3 Modulates Fc Receptor-Mediated Functions of Neutrophils [J]. *J Immunol*, 2020, 204 (4): 954-966.
- 40 Yeboah M, Papagregoriou C, Jones DC, et al. LILRB3 (ILT5) is a myeloid cell checkpoint that elicits profound immunomodulation [J]. *JCI Insight*, 2020, 5 (18): e141593.
- 41 Wu G, Xu Y, Schultz RD, et al. LILRB3 supports acute myeloid leukemia development and regulates T-cell antitumor immune responses through the TRAF2-cFLIP-NF- κ B signaling axis [J]. *Nat Cancer*, 2021, 2 (11): 1170-1184.
- 42 Inui M, Hirota S, Hirano K, et al. Human CD43 + B cells are closely related not only to memory B cells phenotypically but also to plasma blasts developmentally in healthy individuals [J]. *Int Immunol*, 2015, 27 (7): 345-355.
- 43 Kim-Schulze S, Scotto L, Vlad G, et al. Recombinant Ig-like transcript 3-Fc modulates T cell responses via induction of Th anergy and differentiation of CD8 + T suppressor cells [J]. *J Immunol*, 2006, 176 (5): 2790-2798.
- 44 Jensen MA, Patterson KC, Kumar AA, et al. Functional genetic polymorphisms in ILT3 are associated with decreased surface expression on dendritic cells and increased serum cytokines in lupus patients [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72 (4): 596-601.
- 45 Tedla N, Lee CW, Borges L, et al. Differential expression of leukocyte immunoglobulin-like receptors on cord-blood-derived human mast cell progenitors and mature mast cells [J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 83 (2): 334-343.
- 46 Park M, Raftery MJ, Thomas PS, et al. Leukocyte immunoglobulin-like receptor B4 regulates key signalling molecules involved in Fc γ RI-mediated clathrin-dependent endocytosis and phagocytosis [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35085.
- 47 Sugahara-Tobinai A, Inui M, Metoki T, et al. Augmented ILT3/LILRB4 Expression of Peripheral Blood Antibody Secreting Cells in the Acute Phase of Kawasaki Disease [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2019, 38 (4): 431-438.
- 48 Sharma N, Atolagbe OT, Ge Z, et al. LILRB4 suppresses immunity in solid tumors and is a potential target for immunotherapy [J]. *J Exp Med*, 2021, 218 (7): e20201811.
- 49 Uhlen M, Oksvold P, Fagerberg L, et al. Towards a knowledge-based Human Protein Atlas [J]. *Nat Biotechnol*, 2010, 28 (12): 1248-1250.
- 50 Jones DC, Kosmoliaptis V, Apps R, et al. HLA class I allelic sequence and conformation regulate leukocyte Ig-like receptor binding [J]. *J Immunol*, 2011, 186 (5): 2990-2997.
- 51 Westra HJ, Peters MJ, Esko T, et al. Systematic identification of trans eQTLs as putative drivers of known disease associations [J]. *Nat Genet*, 2013, 45 (10): 1238-1243.
- 52 Dube MP, Zetler R, Barhdadi A, et al. CKM and LILRB5 are associated with serum levels of creatine kinase [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2014, 7 (6): 880-886.
- 53 Hogan LE, Jones DC, Allen RL. Expression of the innate immune receptor LILRB5 on monocytes is associated with mycobacteria exposure [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21780.
- 54 Jones DC, Kosmoliaptis V, Apps R, et al. HLA class I allelic sequence and conformation regulate leukocyte Ig-like receptor binding [J]. *J Immunol*, 2011, 186 (5): 2990-2997.
- 55 裴翔, 郑丽华. 强直性脊柱炎患者 HLA-B27 的表达及其临床意义 [J]. *内科急危重症杂志*, 2011, 17 (6): 372.
- 56 Lu HK, Mitchell A, Endoh Y, et al. LILRA2 selectively modulates LPS-mediated cytokine production and inhibits phagocytosis by monocytes [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (3): e33478.
- 57 Bleharski JR, Li H, Meinken C, et al. Use of genetic profiling in leprosy to discriminate clinical forms of the disease [J]. *Science*, 2003, 301 (5639): 1527-1530.
- 58 Tedla N, An H, Borges L, et al. Expression of activating and inhibitory leukocyte immunoglobulin-like receptors in rheumatoid synovium: correlations to disease activity [J]. *Tissue Antigens*, 2011, 77 (4):

- 305-316.
- 59 Lee DJ, Sieling PA, Ochoa MT, et al. LILRA2 activation inhibits dendritic cell differentiation and antigen presentation to T cells[J]. *J Immunol*, 2007, 179(12): 8128-8136.
- 60 Nakajima H, Samaridis J, Angman L, et al. Human myeloid cells express an activating ILT receptor (ILT1) that associates with Fc receptor gamma-chain[J]. *J Immunol*, 1999, 162(1): 5-8.
- 61 Yamazaki R, Furukawa A, Hirayasu K, et al. Molecular mechanism of the recognition of bacterially cleaved immunoglobulin by the immune regulatory receptor LILRA2[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(28): 9531-9541.
- 62 Mamegano K, Kuroki K, Miyashita R, et al. Association of LILRA2 (ILT1, LIR7) splice site polymorphism with systemic lupus erythematosus and microscopic polyangiitis [J]. *Genes Immun*, 2008, 9(3): 214-223.
- 63 An H, Chandra V, Piraino B, et al. Soluble LILRA3, a potential natural antiinflammatory protein, is increased in patients with rheumatoid arthritis and is tightly regulated by interleukin 10, tumor necrosis factor alpha, and interferon-gamma [J]. *J Rheumatol*, 2010, 37(8): 1596-1606.
- 64 An H, Richardson A, Rajasekariah P, et al. Nuclear Leukocyte Immunoglobulin-like Receptor A3 Is Monomeric and Is Involved in Multiple Layers of Regulated Gene Expression and Translation[J]. *J Proteome Res*, 2021, 20(6): 3078-3089.
- 65 Wu X, Cheng Q, Jiang H, et al. LILRA3 is related to monocyte-derived dendritic cell maturation and activation[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2021, 24(2): 196-202.
- 66 Kabalak G, Dobberstein SB, Matthias T, et al. Association of immunoglobulin-like transcript 6 deficiency with Sjogren's syndrome[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(10): 2923-2925.
- 67 Du Y, Su Y, He J, et al. Impact of the leucocyte immunoglobulin-like receptor A3 (LILRA3) on susceptibility and subphenotypes of systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(11): 2070-2075.
- 68 Du Y, Cui Y, Liu X, et al. Contribution of functional LILRA3, but not nonfunctional LILRA3, to sex bias in susceptibility and severity of anticitrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(4): 822-830.
- 69 Wang H, Wang Y, Tang Y, et al. Frequencies of the LILRA3 6.7-kb Deletion Are Highly Differentiated Among Han Chinese Subpopulations and Involved in Ankylosing Spondylitis Predisposition[J]. *Front Genet*, 2019, 10: 869.
- 70 Lan X, Liu F, Ma J, et al. Leukocyte immunoglobulin-like receptor A3 is increased in IBD patients and functions as an anti-inflammatory modulator[J]. *Clin Exp Immunol*, 2021, 203(2): 286-303.
- 71 Xu J, Mo Z, Ye D, et al. Genome-wide association study in Chinese men identifies two new prostate cancer risk loci at 9q31.2 and 19q13.4[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(11): 1231-1235.
- 72 Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids[J]. *Nature*, 2010, 466(7307): 707-713.
- 73 Ahrenstorf G, Low HZ, Kniesch K, et al. LILRA3 deletion is a genetic risk factor of HIV infection[J]. *AIDS*, 2017, 31(1): 25-34.
- 74 An H, Brettell M, Lee T, et al. Soluble LILRA3 promotes neurite outgrowth and synapses formation through a high-affinity interaction with Nogo 66[J]. *J Cell Sci*, 2016, 129(6): 1198-1209.
- 75 Cao W, Rosen DB, Ito T, et al. Plasmacytoid dendritic cell-specific receptor ILT7-Fc epsilonRI gamma inhibits Toll-like receptor induced interferon production[J]. *J Exp Med*, 2006, 203(6): 1399-1405.
- 76 Cao W, Bover L, Cho M, et al. Regulation of TLR7/9 responses in plasmacytoid dendritic cells by BST2 and ILT7 receptor interaction [J]. *J Exp Med*, 2009, 206(7): 1603-1614.
- 77 Neil SJ, Zang T, Bieniasz PD. Tetherin inhibits retrovirus release and is antagonized by HIV-1 Vpu [J]. *Nature*, 2008, 451(7177): 425-430.
- 78 Tavano B, Galao RP, Graham DR, et al. Ig-like transcript 7, but not bone marrow stromal cell antigen 2 (also known as HM1.24, tetherin, or CD317), modulates plasmacytoid dendritic cell function in primary human blood leukocytes [J]. *J Immunol*, 2013, 190(6): 2622-2630.
- 79 Tavano B, Boasso A. Effect of immunoglobulin-like transcript 7 cross-linking on plasmacytoid dendritic cells differentiation into antigen-presenting cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e89414.
- 80 Borges L, Kubin M, Kuhlman T. LIR9, an immunoglobulin-superfamily-activating receptor, is expressed as a transmembrane and as a secreted molecule[J]. *Blood*, 2003, 101(4): 1484-1486.
- 81 Mitchell A, Rentero C, Endoh Y, et al. LILRA5 is expressed by synovial tissue macrophages in rheumatoid arthritis, selectively induces pro-inflammatory cytokines and IL-10 and is regulated by TNF-alpha, IL-10 and IFN-gamma [J]. *Eur J Immunol*, 2008, 38(12): 3459-3473.
- 82 López-Álvarez MR, Jiang W, Jones DC, et al. LILRA6 copy number variation correlates with susceptibility to atopic dermatitis[J]. *Immunogenetics*, 2016, 68(9): 743-747.
- 83 Jones DC, Hewitt CR, López-Álvarez MR, 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.

(2021-07-08 收稿 2022-07-22 修回)