

## • 综 述 •

## LILRB4 在肿瘤微环境中的作用及其在肿瘤治疗中的应用进展\*

张艺美<sup>1,2</sup>综述,李思婷<sup>1,2</sup>,张姝琪<sup>1,2</sup>,吴秋东<sup>1,3</sup>,张绪航<sup>1,4</sup>,曹萌<sup>1,△</sup>审校

(1. 西安医学院基础与转化医学研究所,陕西 西安 710021;2. 西安医学院公共卫生学院,陕西 西安 710021;3. 西安医学院全科医学院,陕西 西安 710021;4. 西安医学院药学院,陕西 西安 710021)

**[摘要]** 人类白细胞免疫球蛋白样受体亚家族 B 成员 4 (LILRB4) 是一种免疫抑制性受体,正常生理情况下,其在单核细胞、巨噬细胞及树突状细胞上表达。LILRB4 在多种肿瘤组织中的肿瘤细胞及巨噬细胞、自然杀伤细胞等免疫细胞中的表达高于相应正常组织,能够影响肿瘤细胞的生物学行为及肿瘤免疫微环境,显著促进肿瘤进展,且 LILRB4 的肿瘤免疫治疗显示出良好的疗效。该文对 LILRB4 在血液系统肿瘤、实体肿瘤中的表达与作用,以及靶向 LILRB4 治疗肿瘤的策略进行综述。

**[关键词]** 白细胞免疫球蛋白样受体亚家族 B 成员 4; 肿瘤微环境; 作用; 机制; 免疫治疗; 综述

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2024.11.026 **中图法分类号:**R730.231

**文章编号:**1009-5519(2024)11-1926-06

**文献标识码:**A

**Role of LILRB4 in tumor microenvironment and its application progress in tumor therapy\***ZHANG Yimei<sup>1,2</sup>, LI Siting<sup>1,2</sup>, ZHANG Shuqi<sup>1,2</sup>, WU Qiudong<sup>1,3</sup>, ZHANG Xuhang<sup>1,4</sup>, CAO Meng<sup>1,△</sup>

(1. Institute of Basic and Translational Medicine, Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi 710021, China; 2. School of Public Health, Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi 710021, China; 3. School of General Medicine, Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi 710021, China; 4. School of Pharmacy, Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi 710021, China)

**[Abstract]** The leukocyte Ig-like receptor subfamily B member 4 (LILRB4) is an immunosuppressive receptor, which is expressed on monocytes, macrophages and dendritic cells under normal physiological conditions. The expression of LILRB4 in tumor cells, macrophages, natural killer cells and other immune cells in various tumor tissues was higher than that in corresponding normal tissues, which could affect the biological behavior of tumor cells and tumor immune microenvironment, and significantly promote tumor progression. Tumor immunotherapy targeting LILRB4 has shown good efficacy. This article reviewed the expression and role of LILRB4 in hematological and solid tumors, as well as the strategies of targeting LILRB4 in the treatment of tumors.

**[Key words]** The leukocyte Ig-like receptor subfamily B member 4; Tumor microenvironment; Role; Mechanism; Immunotherapy; Review

人类白细胞免疫球蛋白样受体亚家 B 成员 4 (LILRB4) 是一种免疫抑制性受体,在正常生理情况下多表达于单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞等免疫细胞的表面,发挥重要的免疫调节作用<sup>[1]</sup>。LILRB4 参与感染性疾病<sup>[2]</sup>、过敏性疾病<sup>[3]</sup>、自身免疫性疾病<sup>[4]</sup>等多种疾病的发病过程。目前研究发现, LILRB4 在多种肿瘤微环境中高表达,并表现出显著的促进肿瘤进展作用<sup>[1]</sup>。越来越多的研究表明, LILRB4 是一个非常有望的肿瘤治疗靶点。本文对 LILRB4 在不同肿瘤微环境中的分布及作用机制及靶

向 LILRB4 的免疫治疗策略进行综述。

**1 LILRB4 相关概述**

**1.1 LILRB4 的结构** LILRB4 又称 ILT3、LIR5、CD85K 和 HM18<sup>[5]</sup>, 是一种 I 型跨膜糖蛋白,属于 LILRBs (抑制性白细胞免疫球蛋白样受体) 功能基因中的抑制性受体<sup>[6]</sup>。LILRB4 由人类 19 号染色体上的白细胞受体簇 (LRC) 编码, 结构特征分析表明 LILRB4 包含 2 个胞外 Ig 结构域<sup>[5]</sup>, 胞内有 3 个免疫受体酪氨酸抑制性基序 (ITIMs)。LILRB4 胞外段可与活化白细胞黏附分子 (CD166)<sup>[7]</sup> 配体相结合, 而胞

\* 基金项目: 陕西省教育厅重点科学研究计划项目 (21JJS040); 陕西省科技厅自然科学基金基础研究计划一般项目 (2021JQ-777); 2023 年国家级大学生创新创业训练计划项目 (202311840010); 陕西省大学生创新创业训练计划项目 (202310724052); 西安医学院大学生创新训练计划项目 (121523010)。

△ 通信作者, E-mail: caomeng\_jzs@xymu.edu.cn。

内的 ITIM 可通过招募酪氨酸酶 SHP-1、SHP-2 和(或)肌醇磷酸酶 SHIP 转导信号,从而发挥其免疫调节功能<sup>[8]</sup>。

**1.2 LILRB4 的功能** 正常生理情况下,LILRB4 可通过不同途径影响多种免疫细胞的功能,从而在维持机体免疫平衡方面起重要作用。LILRB4 能够识别 T 细胞表面的某种未知配体<sup>[4]</sup>,并通过抑制 T 细胞增殖、诱导调节性 T 细胞(Treg)等方式导致免疫抑制或免疫耐受<sup>[9]</sup>。LILRB4 在树突状细胞(DC)的功能调节方面具有关键性作用,其表达水平上调可诱导耐受性 DC,而下调则可增加活化 DC 的免疫原性。在巨噬细胞中,LILRB4 可以激活 JAK/STAT 信号通路,从而调控细胞因子的表达<sup>[10]</sup>。LILRB4 能够通过触发关键信号蛋白的去磷酸化,抑制 FcγRI 介导的细胞因子产生,调节单核细胞的内存/吞噬作用<sup>[11]</sup>。

在多种疾病中,LILRB4 的表达出现明显异常,提示 LILRB4 在病理过程中有关键作用。LILRB4 的异常表达可能引发免疫相关疾病<sup>[12]</sup>,例如系统性红斑狼疮(SLE)患者浆细胞中 LILRB4 表达增强,诱导 T 细胞和 B 细胞分泌促炎细胞因子<sup>[13]</sup>;LILRB4 和 ILT4 通过干扰素和维生素 D 参与多发性硬化症免疫应答的调节<sup>[14]</sup>。此外,LILRB4 还与非酒精性脂肪性肝病的发生<sup>[15]</sup>及肺结核患者的预后<sup>[16]</sup>有关,还可能参与精神分裂症的病理生理过程<sup>[17]</sup>。因此,LILRB4 可能很有希望成为多种疾病的治疗靶点。

## 2 LILRB4 在血液系统肿瘤中的表达与作用

常见的血液系统肿瘤包括各类白血病、多发性骨髓瘤(MM)和恶性淋巴瘤等,并且近几年来,血液恶性肿瘤发病率不断上升,严重影响人类健康<sup>[18]</sup>。LILRB4 与血液系统肿瘤的相关研究开展较早,目前已有大量研究表明,LILRB4 在多种血液系统肿瘤的发生、发展过程中起关键性作用。

**2.1 急性髓系白血病(AML)** AML 是成年人最常罹患的白血病类型之一,AML 的发病率在中国为 4.17/10 万,死亡率位居肿瘤第 7 位<sup>[19]</sup>。该疾病进展速度快,具有侵袭性,而患者根据自身情况接受不同治疗后,预后存在显著差异<sup>[20]</sup>。

临床研究表明,LILRB4 在 AML 细胞中的表达高于正常细胞<sup>[21]</sup>,且 LILRB4 的表达水平与 AML 患者的总生存率呈显著负相关<sup>[22]</sup>。此外,AML 的严重并发症——中枢神经系统受累也与 LILRB4 的表达密切相关<sup>[23]</sup>。关于 LILRB4 与 AML 的体内和体外实验结果均证实,阻断 LILRB4 信号能够阻断 AML 的发展;LILRB4 能够通过其细胞内结构域 ITIMs 促进 AML 细胞对内脏器官的浸润,并可通过 ApoE/LILRB4/SHP-2/uPAR/Arginase-1 途径抑制 T 细胞活化从而促进 AML 的发展<sup>[24]</sup>。

**2.2 慢性粒单核细胞白血病(CMML)** CMML 是临床上很少见的一种血液疾病,年发病率约为 4.1/10

万<sup>[25]</sup>,CMML 存活时间为 10~60 个月<sup>[26]</sup>。CHIEN 等<sup>[27]</sup>进行的研究结果表明,与健康人群相比,CMML 患者的 LILRB4 表达明显增加,且与能下调免疫应答的细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)的表达量呈正相关( $P < 0.05$ )。

**2.3 慢性淋巴细胞白血病(CLL)** CLL 是一种具有异质性的血液疾病,以 B 淋巴细胞恶性增殖为主要特征,我国发病率较欧美国家低,但是近年来出现升高的趋势,患者中位生存期约为 10 年<sup>[28]</sup>。COLOVAI 等<sup>[29]</sup>研究发现,非 CLL 患者的正常 B 细胞中不表达 LILRB4,而约 50% 的 CLL 患者 B 细胞表达 LILRB4,且 LILRB4 阳性 B 细胞出现的频率在淋巴组织受累的患者中更高,这些结果提示 LILRB4 可能在 CLL 中具有预后价值。此外,LILRB4 可能通过抑制 AKT 信号通路参与控制 CLL 进展的调节机制。

**2.4 MM** MM 是第二大血液系统恶性肿瘤,以终末分化的浆细胞恶性克隆性增殖为主要特征,其发病率为 1.03/10 万,死亡率为 0.67/10 万,男性较女性发病率更高,发病高峰集中在 60~70 岁<sup>[30]</sup>。

SUN 等<sup>[31]</sup>测序分析了髓外 MM 患者骨髓瘤积液的转录组,发现 LILRB4 在髓外起始细胞中上调;他们还通过体外实验证实,LILRB4 能够促进 MM 细胞迁移。PATIÑO-ESCOBAR 等<sup>[32]</sup>将蛋白质组学数据与转录组数据集相结合,开发了一个评分系统来对 MM 潜在的独立免疫治疗靶点进行排名,感兴趣的新目标即包括 LILRB4。与单独培养的健康成人骨髓细胞相比,在健康成人骨髓细胞与 MM 患者血清的共培养系统中,包括 LILRB4 在内的抗原递呈相关蛋白上调<sup>[33]</sup>。DI 等<sup>[34]</sup>对 767 例新诊断的 MM 患者进行了生存分析,发现 LILRB4 显著影响 MM 患者的临床预后;他们对 7 种 MM 细胞系进行质谱分析,并对 900 多例患者进行 RNA 测序,发现 LILRB4 是复发/难治性 MM 患者非常有希望的治疗靶点之一。基于此,他们开发了一种针对 LILRB4 的双特异性 T 细胞结合子,在体外显示出有效的杀伤 MM 细胞作用,在体内降低了肿瘤负荷并延长了小鼠的生存期。这些成果为 MM 的治疗带来了曙光。

## 3 LILRB4 与实体肿瘤

近年来,越来越多的研究发现,LILRB4 在多种实体肿瘤中也有表达,并具有促进这些肿瘤发展的作用。

**3.1 非小细胞肺癌(NSCLC)** 研究者利用免疫组织化学评估了人 NSCLC 标本及邻近正常组织中 LILRB4 的表达,并分析了其与临床病理特征的相关性,发现 LILRB4 主要定位于癌细胞的细胞核和(或)细胞质,浸润于癌组织中的免疫细胞也有部分表达,且 LILRB4 在 NSCLC 组织中表达明显偏高,其较高的表达水平与患者总生存期和无复发生存期较短、更高的血管浸润发生率相关,预示着 NSCLC 患者预后

不良<sup>[35]</sup>。此外,对 NSCLC 患者和健康者外周血的分析表明,LILRB4 在二者部分髓源性抑制细胞(MD-SCs)上均有表达,而可溶性 LILRB4 在 NSCLC 患者血清中的表达水平显著高于健康者;高表达 LILRB4 的多形核 MDSCs 比率在 NSCLC 患者中明显高于健康者,且与患者较差的预后相关<sup>[9]</sup>。

在 NSCLC 细胞中过表达 LILRB4,能够上调内源性载脂蛋白 E(ApoE)并与其相互作用,且 LILRB4 的细胞内段通过募集 SHP2 和 SHIP1 及随后激活 ERK1/2 信号通路来增强 NSCLC 细胞的上皮-间质转化(EMT)并增加 NSCLC 细胞中血管内皮生长因子(VEGF)-A 的表达,从而促进肿瘤细胞的迁移、侵袭与血管生成,导致 NSCLC 加速进展。阻断从健康者外周血单个核细胞中分离出的 CD33<sup>+</sup>骨髓源抑制性细胞(MDSCs)中 LILRB4 的表达,显著降低了与其共培养的 NSCLC 细胞的迁移数量<sup>[35]</sup>。

**3.2 肝癌** FAN 等<sup>[36-37]</sup>利用生物信息学及组织学的方法,分析了 LILRB 家族在肝癌组织和相应无肿瘤肝组织中的表达,结果提示,与无肿瘤肝组织相比,LILRB4 的 mRNA 表达上调,且 LILRB4 在肝癌组织的肿瘤相关巨噬细胞及 NK 细胞中的表达明显增强。包括 LILRB4 在内的 LILRB 家族所有成员的 mRNA 表达与肝癌中 B 细胞、CD8<sup>+</sup> T 细胞、CD4<sup>+</sup> T 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和 DC 的浸润显著相关<sup>[37]</sup>。他们还通过流式细胞术对肝癌患者和健康者的外周血进行了分析,发现肝细胞肝癌(HCC)患者血液中 CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>单核细胞亚群的 LILRB4 表达高于健康供体。与外周血不同,在 HCC 微环境中,CD4<sup>+</sup> T 细胞表达的 LILRB4 低于无肿瘤肝组织<sup>[36]</sup>。经 GO 和 KEGG 通路富集分析发现,LILRB 家族及其相关基因参与了抗原加工和呈递,以及自然杀伤细胞介导的细胞毒性通路<sup>[37]</sup>。因而,LILRB4 在免疫细胞上的特异性表达升高可能调节机体的先天性和适应性免疫,并影响 HCC 进展<sup>[36]</sup>。

**3.3 胃癌** ZHANG 等<sup>[38]</sup>对 LILRB4 与胃癌的相关研究表明,LILRB4 在胃癌细胞系和组织中均有不同程度的表达,且在各胃癌细胞系中,LILRB4 的 mRNA 表达水平随着分化程度的降低而升高。此外,他们发现人恶性非霍奇金淋巴瘤患者的自然杀伤细胞 NK92MI 对 ILT2<sup>low</sup>LILRB4<sup>low</sup>胃癌细胞系 MKNI 的细胞毒活性强于对 ILT2<sup>high</sup>LILRB4<sup>high</sup>HGC-27 细胞系 HGC-27 的细胞毒活性,这些结果表明 LILRB4 可能在胃癌免疫逃逸中起关键作用。

**3.4 卵巢癌** KHAN 等<sup>[39]</sup>发现基质免疫细胞样细胞及卵巢肿瘤的上皮均可表达 LILRB4,其强度明显高于正常卵巢。在卵巢癌各亚型中,浆液性卵巢癌的 LILRB4 染色强度最高,而子宫内膜样卵巢癌的染色强度最低。故在蛋鸡模型中,可能发现卵巢癌中 LILRB4 相关免疫抑制的信息,有助于研究者研究

LILRB4 在人卵巢癌中的作用。

DULUC 等<sup>[40]</sup>从卵巢癌患者的腹水中纯化出肿瘤相关巨噬细胞,用细胞因子 IFN- $\gamma$  处理后,可恢复有助于抗肿瘤免疫的 M1 表型,表达更低水平的 LILRB4、白细胞介素-10(IL-10)及更高水平的 CD86、IL-12,增强 CD8<sup>+</sup> T 的细胞毒性。这些数据强调,在卵巢癌中使用 IFN- $\gamma$  有助于增强抗肿瘤免疫疗法的疗效,而更低水平的 LILRB4 是抗肿瘤免疫的标志物之一。

**3.5 黑色素瘤** SINGH 等<sup>[41]</sup>使用人外周血单核细胞与 SK-MEL-5 人黑色素瘤细胞体外共培养,产生单核骨髓来源的抑制细胞(M-MDSCs)。与单独培养的人外周血单核细胞相比,共培养后产生的 M-MDSC 表面表达更高水平的 LILRB4。用抗 LILRB4 抗体治疗会损害 M-MDSC 抑制表型的获得,并降低 M-MDSC 引起 T 细胞抑制的能力;而 LILRB4 阻断与抗编程性细胞死亡蛋白 1(PD1)联合能够增强 T 细胞活化。这些结果表明,在 M-MDSCs 上表达的 LILRB4 具有诱导免疫抑制的作用,并且 LILRB4 的拮抗作用可能有助于逆转 M-MDSCs 的免疫抑制功能并增强免疫检查点抑制剂的疗效。

**3.6 结直肠癌** LIU 等<sup>[42]</sup>评估了 LILRB4 在结直肠癌中的表达,结果表明,LILRB4 在结直肠癌细胞的胞质及表面均有表达,而在相邻的正常结直肠组织中,LILRB4 不表达或低表达;64.7%的结直肠癌标本高表达 LILRB4,显著高于癌旁组织的 16.7%。LILRB4 高表达与淋巴结转移、疾病晚期显著相关,且与能够预测良好临床结果的肿瘤浸润性 CD45RO<sup>+</sup>记忆 T 淋巴细胞的数量呈负相关,因而此类患者的总生存期明显较短。上述结果提示,LILRB4 可能通过影响肿瘤微环境中的 CD45RO<sup>+</sup> T 细胞在结直肠癌的进展中发挥作用。

此外,还有研究发现,在乳腺癌中,LILRB4 作为转录因子 TSC22D3 的靶基因,二者之间可能存在调节或干预乳腺癌的免疫轴<sup>[43]</sup>。患有黑色素瘤和结肠癌、直肠癌和胰腺癌的患者会产生可溶性 LILRB4 蛋白,该蛋白可诱导 CD8<sup>+</sup> T 抑制细胞的分化并损害混合淋巴细胞培养中的 T 细胞反应;这些反应通过抗 LILRB4 抗体或通过从血清中去除可溶性 LILRB4 可恢复;同时,可溶性和膜 LILRB4 诱导 CD8<sup>+</sup> T 抑制细胞并防止同种异体肿瘤移植的排斥反应。综上所述,LILRB4 在多种实体肿瘤的发展过程中起重要作用,阻断 LILRB4 对于改善肿瘤免疫疗法的效果至关重要。

#### 4 靶向 LILRB4 治疗肿瘤的策略与现状

由于 LILRB4 作为免疫抑制性受体在免疫检查点通路中起到重要作用,并且能够影响多种肿瘤的进展,LILRB4 可能成为非常有希望的治疗靶点。研究者对阻断 LILRB4 治疗肿瘤做出了多种探索。

ZHANG 等<sup>[44]</sup>发明了一种新的 LILRB4 嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法 (CAR-T) 细胞, 发明者将人源化的兔单克隆抗体的单链可变区片段与 CD28 或 4-1BB 共刺激域及 CD3- $\zeta$  激活域融合, 经慢病毒转导后在人 T 细胞中表达, 从而使得 T 细胞能够特异性靶向 LILRB4, 在体外和体内异种移植模型中均能有效杀灭白血病细胞。该 CAR-T 细胞能够改善单核细胞性 AML 的治疗效果, 在消除白血病细胞的同时, 尽量减少对正常造血干细胞/祖细胞的影响。

在此基础上, LILRB4 还可与其他靶点进行联合, 例如朱建高等<sup>[45]</sup>发明了 LILRB4 与 B7-H3 双靶向的 CAR-T 细胞, 是将抗 LILRB4 单链抗体和抗 B7-H3 单链抗体基因序列与人 CD8 铰链跨膜区、4-1BB 胞内区、CD3- $\zeta$  胞内区、P2A 肽和 IFN 基因连接后, 借助病毒导入 T 细胞中制备所得。这种双靶向 CAR-T 细胞能同时特异性靶向肿瘤组织高表达的 LILRB4 和 B7-H3, 有效抑制肿瘤生长, 并配合干扰素的增效作用, 最大限度地激活微环境中的免疫细胞, 尽量避免免疫逃逸。CAR-T 细胞对于肿瘤细胞的杀伤及提高动物生存率的效果均优于单靶点同类型 CAR-T。

郝牧等<sup>[46]</sup>发明了治疗高增殖活性和多药耐药 MM 的 LILRB4 抑制剂, 该抑制剂是抗体-核酸偶联药物, 由小向导 RNA 与放疗、化疗或免疫治疗药物相连构成, 能同时实现靶向 LILRB4 基因与改善免疫抑制微环境。该抑制剂显示出逆转骨髓瘤细胞生长活性的作用, 并能增加对现有治疗药物的敏感性。

此外, 靶向 LILRB4 单克隆抗体也受到了研究者的关注。白义<sup>[47]</sup>发明了一种靶向 LILRB4 单克隆抗体, 该抗体与 LILRB4 有较高的结合能力, 能抑制 LILRB4 与其配体的结合, 阻断 NF- $\kappa$ B 信号通路激活、降低 ARG1 表达, 进而促进 T 细胞增殖、抑制组织浸润, 为患者带来新的治疗方案。

## 5 小结与展望

目前的研究发现, LILRB4 在多种血液系统及实体肿瘤中高表达, 通过影响肿瘤细胞的恶性行为和使肿瘤免疫微环境向抑制性方向迁移, 从而促进肿瘤进展。LILRB4 正在成为多种肿瘤的新兴标志物。研究者已经针对 LILRB4 的肿瘤免疫治疗策略进行了多种尝试, 取得了较为显著的初步成果。但仍需要继续探索 LILRB4 在肿瘤中作用的潜在机制, 进行 LILRB4 相关治疗的临床试验, 为开发更好的能用于肿瘤免疫治疗的 LILRB4 相关药物打下坚实基础, 为更多肿瘤患者带来曙光。

## 参考文献

[1] SHARMA N, ATOLAGBE O T, GE Z Q, et al. LILRB4 suppresses immunity in solid tumors and is a potential target for immunotherapy [J]. *J Exp Med*, 2021, 218(7): e20201811.

[2] LI Z D, ZHAO M D, LI T, et al. Decidual macrophage functional polarization during abnormal pregnancy due to toxoplasma gondii: Role for LILRB4 [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1013.

[3] PARK M, TEDLA N. The middle tyrosine residue of tyrosine-based inhibitory signalling motifs is a key molecule in inhibitory functions of the leukocyte immunoglobulin-like receptor B4 in Fc $\gamma$ RI mediated cytokine production and bacterial phagocytosis. (CCR3P. 211) [J]. *J Immunol*, 2015, 194(49): 12-49.

[4] INUI M, SUGAHARA-TOBINAI A, FUJII H, et al. Tolerogenic immunoreceptor ILT3/LILRB4 paradoxically marks pathogenic autoantibody-producing plasmablasts and plasma cells in non-treated SLE [J]. *Int Immunol*, 2016, 28(12): 597-604.

[5] YANG T, QIAN Y X, LIANG X T, et al. LILRB4, an immune checkpoint on myeloid cells [J]. *Blood Sci*, 2022, 4(2): 49-56.

[6] 马佳鸣. 人类白细胞免疫球蛋白样受体研究进展 [J]. *内科急危重症杂志*, 2022, 28(5): 409-415.

[7] XU Z, CHANG C C, LI M Y, 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.

[8] KANG X L, KIM J, DENG M, et al. Inhibitory leukocyte immunoglobulin-like receptors: Immune checkpoint proteins and tumor sustaining factors [J]. *Cell Cycle*, 2016, 15(1): 25-40.

[9] DE GOEJE P L, BEZEMER K, HEUVERS M E, et al. Immunoglobulin-like transcript 3 is expressed by myeloid-derived suppressor cells and correlates with survival in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Oncoimmunology*, 2015, 4(7): e1014242.

[10] TRUONG A D, HONG Y, TRAN H T T, et al. Characterization and functional analyses of novel chicken leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B members 4 and 5 [J]. *Poult Sci*, 2019, 98(12): 6989-7002.

[11] PARK M, RAFTERY M J, THOMAS P S, et al. Leukocyte immunoglobulin-like receptor B4 regulates key signalling molecules involved in Fc $\gamma$ RI-mediated clathrin-dependent endocytosis and phagocytosis [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35085.

[12] BUTCHER M J, FILIPOWICZ A R, WASEEM T C, et al. Atherosclerosis-driven treg plasticity results in formation of a dysfunctional subset of

- plastic IFN $\gamma$ + Th1/tregs[J]. *Circ Res*, 2016, 119(11):1190-1203.
- [13] RENNER K, METZ S, METZGER A M, et al. Expression of IL-3 receptors and impact of IL-3 on human T and B cells[J]. *Cell Immunol*, 2018, 334:49-60.
- [14] WASCHBISCH A, SANDERSON N, KRUMBHOLZ M, et al. Interferon beta and vitamin D synergize to induce immunoregulatory receptors on peripheral blood monocytes of multiple sclerosis patients[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e115488.
- [15] LU Y, JIANG Z, DAI H J, 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.
- [16] ZHAO G R, LUO X B, HAN X, et al. Combining bioinformatics and biological detection to identify novel biomarkers for diagnosis and prognosis of pulmonary tuberculosis[J]. *Saudi Med J*, 2020, 41(4):351-360.
- [17] XIU M H, WANG D, CHEN S, et al. Interleukin-3, symptoms and cognitive deficits in first-episode drug-naïve and chronic medicated schizophrenia[J]. *Psychiatry Res*, 2018, 263: 147-153.
- [18] 陆忆娟, 马爱霞. CAR-T 细胞免疫疗法治疗血液恶性肿瘤系统综述[J]. *中国新药杂志*, 2020, 29(5):534-540.
- [19] 魏姗姗. 地西他滨增强 NK 细胞对白血病干细胞的杀伤作用及其机制研究[D]. 广州:南方医科大学, 2015.
- [20] ALBERTI A, LORINI L, RAVANELLI M, et al. New challenges in evaluating outcomes after immunotherapy in recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Vaccines (Basel)*, 2022, 10(6):885.
- [21] FOURNIER B, BALDUCCI E, DUPLOYEZ N, et al. B-ALL with t(5;14)(q31;q32); IGH-IL3 rearrangement and eosinophilia: A comprehensive analysis of a peculiar IGH-Rearranged B-ALL[J]. *Front Oncol*, 2019, 9:1374.
- [22] GUI X, DENG M, SONG H, et al. Disrupting LILRB4/APOE interaction by an efficacious humanized antibody reverses t-cell suppression and blocks AML development[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(8):1244-1257.
- [23] BERGSTROM C P, DAHIYA S, CHEN W N, et al. The association of leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B-4 expression in acute myeloid leukemia and central nervous system involvement[J]. *Leuk Res*, 2021, 100: 106480.
- [24] DENG M, GUI X, KIM J, et al. LILRB4 signaling in leukemia cells mediates T cell suppression and tumor infiltration[J]. *Nature*, 2018, 562(7728):605-609.
- [25] 肖志坚. 骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤的诊断和治疗[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(2):93-97.
- [26] NAZHA A, PREBET T, GORE S, et al. Chronic myelomonocytic leukemia: Are we finally solving the identity crisis? [J]. *Blood Rev*, 2016, 30(5):381-388.
- [27] CHIEN K S, CLASS C A, MONTALBAN-BRAVO G, et al. LILRB4 expression in chronic myelomonocytic leukemia and myelodysplastic syndrome based on response to hypomethylating agents[J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61(6):1493-1499.
- [28] 张冉, 辛然, 窦立萍, 等. 慢性淋巴细胞白血病治疗研究最新进展[J]. *中国实验血液学杂志*, 2023, 31(6):1910-1915.
- [29] COLOVAI A I, TSAO L, WANG S, et al. Expression of inhibitory receptor ILT3 on neoplastic B cells is associated with lymphoid tissue involvement in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2007, 72(5): 354-362.
- [30] 李艳英, 张柳芸, 向云会, 等. 铁代谢在多发性骨髓瘤疾病进程和耐药中的研究进展[J]. *中国实验血液学杂志*, 2023, 31(6):1916-1920.
- [31] SUN Z X, JI J M, LI Y T, et al. Identification of evolutionary mechanisms of myelomatous effusion by single-cell RNA sequencing[J]. *Blood Adv*, 2023, 7(15):4148-4159.
- [32] PATIÑO-ESCOBAR B, FERGUSON I D, WITA A P. Unraveling the surface proteomic profile of multiple myeloma to reveal new immunotherapeutic targets and markers of drug resistance[J]. *Cell Stress*, 2022, 6(11):89-92.
- [33] BAM R, KHAN S, LING W, et al. Primary myeloma interaction and growth in coculture with healthy donor hematopoietic bone marrow[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15:864.
- [34] DI M F, IYER A, AKAMA K, et al. A target discovery pipeline identified ILT3 as a target

- for immunotherapy of multiple myeloma[J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(7):101110.
- [35] KUMATA S, NOTSUDA H, SU M T, et al. Prognostic impact of LILRB4 expression on tumor-infiltrating cells in resected non-small cell lung cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2023, 14(21):2057-2068.
- [36] FAN J, LI J Y, HAN J B, et al. Expression of leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B expression on immune cells in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Immunol*, 2021, 136:82-97.
- [37] FAN J, WANG L L, CHEN M, et al. Analysis of the expression and prognosis for leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B in human liver cancer[J]. *World J Surg Oncol*, 2022, 20(1):92.
- [38] ZHANG Y, LU N, XUE Y W, 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.
- [39] KHAN M F, BAHR J M, YELLAPA A, et al. Expression of leukocyte inhibitory immunoglobulin-like transcript 3 receptors by ovarian tumors in laying hen model of spontaneous ovarian cancer[J]. *Transl Oncol*, 2012, 5(2):85-91.
- [40] DULUC D, CORVAISIER M, BLANCHARD S, et al. Interferon-gamma reverses the immunosuppressive and protumoral properties and prevents the Generation of human tumor-associated macrophages[J]. *Int J Cancer*, 2009, 125(2):367-373.
- [41] SINGH L, MUISE E S, BHATTACHARYA A, et al. ILT3 (LILRB4) promotes the immunosuppressive function of Tumor-Educated human monocytic Myeloid-Derived suppressor cells[J]. *Mol Cancer Res*, 2021, 19(4):702-716.
- [42] LIU J, LU C X, ZHANG F, et al. Expression of ILT3 predicts poor prognosis and is inversely associated with infiltration of CD45RO+ T cells in patients with colorectal cancer[J]. *Pathol Res Pract*, 2018, 214(10):1621-1625.
- [43] JACOB J B, WEI K C, BEPLER G, et al. Identification of actionable targets for breast cancer intervention using a diversity outbred mouse model[J]. *iScience*, 2023, 26(4):106320.
- [44] ZHANG C, JOHN S, CHEN H, 等. 用 CAR-T 或 CAR-NK 细胞在癌症治疗中靶向 LILRB4 [P]. 美国:CN201880085571. 6, 2020-08-28.
- [45] 朱建高, 杨文君. 一种 LILRB4 和 B7-H3 双靶向的嵌合抗原受体及其应用 [P]. 浙江省:CN202011596313. X, 2022-05-27.
- [46] 郝牧, 邱录贵, 孙浩, 等. 治疗高增殖活性和多药耐药的多发性骨髓瘤的组合物及其应用 [P]. 天津市:CN202310845105. 6, 2023-09-08.
- [47] 白义. 一种靶向 LILRB4 的单克隆抗体 [P]. 北京市:CN202211569920. 6, 2023-06-23.

(收稿日期:2024-01-31 修回日期:2024-04-18)

(上接第 1925 页)

- [26] 陶伟, 郭程, 刘力, 等. 快速康复外科模式下关节镜治疗肩袖损伤术后早期康复效果分析[J]. *中国运动医学杂志*, 2021, 40(8):607-613.
- [27] 普丽, 王福科. 互联网+预康复护理在关节镜肩袖损伤修复术患者中的应用[J]. *云南医药*, 2023, 44(3):111-113.
- [28] 刘杏元. 延伸护理在肩关节镜下肩袖损伤修复患者术后康复中的应用[J]. *护理实践与研究*, 2018, 15(12):79-81.
- [29] 郭美凤, 蒋阳, 卞胡伟, 等. 延续护理在肩关节镜下肩袖损伤修复术后患者中的应用效果[J]. *护理实践与研究*, 2023, 20(23):3522-3527.
- [30] 唐菊香. 延续护理结合术后康复锻炼在肩袖损伤修补术患者中的应用效果[J]. *实用临床护理学电子杂志*, 2020, 5(10):103.
- [31] 魏永敏, 金伟燕, 项英美, 等. 协同护理模式在肩关节镜手术中的应用效果[J]. *现代实用医学*, 2020, 32(1):97-98.
- [32] 王萍. 协同护理模式在肩关节镜手术后应用效果的研究[J]. *中外医学研究*, 2018, 16(25):74-76.
- [33] 钟琦. 基于遗忘曲线规律的阶段性测试在肩袖修补术后患者健康教育中的应用[D]. 南京:南京中医药大学, 2021.
- [34] 真启云, 王辉, 费文勇. 品管圈活动提高肩关节镜术后患者康复功能锻炼达标率[J]. *护理学杂志*, 2015, 30(18):85-87.

(收稿日期:2024-01-26 修回日期:2024-04-26)