

淋巴细胞活化基因-3参与银屑病发病机制展望

孙晓颖^{1,2}, 李洪锦^{1,2}, 陈曦^{1,2}, 茹意^{1,2}, 罗楹^{1,2}, 李欣^{1,2}, 李斌^{1,2*}

(1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院皮肤科, 上海 200437; 2. 上海市中医药研究院皮肤病研究所, 上海 201203)

摘要: 银屑病是皮肤科常见的免疫相关性疾病, 多种效应 T 细胞与调节性 T 细胞等参与银屑病的发生发展。共抑制受体免疫淋巴细胞活化基因-3 (lymphocyte activation gene-3, LAG-3) 在银屑病皮损中的表达上调, 其通过与配体特异性结合影响细胞因子的分泌和细胞增殖, 从而发挥抑制 T 细胞功能的作用。近年来随着研究深入和新型主要配体的发现, LAG-3 多维度参与银屑病发病愈发受到关注。本文主要从 LAG-3 的免疫学功能及配体研究现状, 以及 LAG-3 参与银屑病发病机制的进展进行综述。

关键词: 银屑病; T 淋巴细胞; 调节性 T 细胞; 淋巴细胞活化基因-3; 纤维蛋白样蛋白 1

中图分类号: R758.63 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9188(2019)11-0800-06

DOI: 10.13683/j.wph.2019.11.010

Prospect of lymphocyte activation gene-3 participating in the pathogenesis of psoriasis

SUN Xiao-ying^{1,2}, LI Hong-jin^{1,2}, CHEN Xi^{1,2}, RU Yi^{1,2}, LUO Ying^{1,2}, LI Xin^{1,2}, LI Bin^{1,2*}

(1. Department of Dermatology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China;

2. Research Institute of Dermatology, Shanghai Academy of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Abstract: Psoriasis is a common immune-related disease in dermatology, and a variety of effective T cells and regulatory T cells are involved in the occurrence and development of the disease. The expression of coinhibitory receptor immune lymphocyte activation gene-3 (LAG-3) was up-regulated in psoriasis lesions, which affected cytokine secretion and cell proliferation by binding specifically to ligands to play a role in inhibiting the function of T cells. In recent years, with the in-depth study and the discovery of new major ligands, more and more attention has been paid to the multi-dimensional involvement of LAG-3 in the pathogenesis of psoriasis. We mainly reviewed the progress of LAG-3 in the pathogenesis of psoriasis from the research status of immunological function and ligand of psoriasis in this article.

Key words: psoriasis; T lymphocytes; regulatory T cells; lymphocyte activation gene-3; fibrinogen-like protein 1

银屑病是一种常见的慢性、复发性、炎症性皮肤病, 该患病率逐年上升, 欧美国家高达 1% ~ 3%, 而我国患病率由 1984 年的 0.12%, 上升至近年的 0.47%^[1-2]。该病以表皮角质形成细胞过度增殖和炎

症细胞大量浸润为特征, 辅助性 T 细胞 (T helper cell, Th) 17、Th1、Th22 及调节性 T 细胞 (regulatory cell, Treg) 等多种免疫细胞参与疾病进展。目前对免疫抑制受体的研究不断深入, 免疫稳态已成为银屑病治疗中的关键因素。

1 银屑病的淋巴细胞活化基因-3 (lymphocyte activation gene-3, LAG-3) 相关免疫学机制

LAG-3 也称 CD223, 是一种由 498 个氨基酸组成的 I 型跨膜蛋白, 具有四个细胞外免疫球蛋白超家族结构域^[3], 在活化的 CD4⁺、CD8⁺T 细胞及一部

收稿日期: 2019-07-31; 修回日期: 2019-11-06

作者简介: 孙晓颖, 助理研究员, 研究方向: 中医药防治皮肤病。

通讯作者: 李斌, 主任医师, 研究方向: 中医药防治皮肤病。

基金项目: 国家重点研发计划“中医药现代化研究”重点专项 (2018YFC1705305); 上海市中医药事业发展三年行动计划[ZY (2018-2020)-FWTX-4010, ZY (2018-2020)-FWTX-1008, ZY (2018-2020)-CCCX-2004-08]; 国家自然科学基金 (81874470); 上海市 2019 年度“科技创新行动计划”自然科学基金项目 (19ZR1458700)

分自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK) 细胞上表达^[4], 与细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4) 及程序性死亡受体 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 等共抑制受体相似, 其通过与配体特异性结合下调细胞因子的分泌和细胞增殖活化, 发挥 T 细胞抑制功能, 维持体内免疫稳态。国内研究发现 12p13.3 (CD27-LAG-3) 是银屑病的易感基因位点^[5]。基于银屑病公共数据库的基因表达分析表明, 与银屑病患者的健康皮肤样本相比, 皮损组织中 LAG-3 的表达上调^[6]。

1.1 调节性 T 细胞相关免疫机制

LAG-3 结构上类似于 CD4 共受体, 但以更高的亲和力结合于主要组织相容性复合体 II 类分子 (major histocompatibility complex II, MHC-II)^[7], 使其能够竞争 CD4 与 MHC-II 类分子的结合, 有效抑制 CD4⁺T 细胞活化。除效应 CD4⁺T 细胞外, LAG-3 亦在具有调节功能的 CD4⁺T 细胞上表达, 如 CD4⁺FoxP3⁺Treg (iTreg) 细胞亚群, 且在 Treg 上的表达水平高于活化的效应 CD4⁺T 细胞, 这些 LAG-3⁺Treg 细胞表现出活化的表型, 产生高白介素 (interleukin, IL)-10 和转化生长因子- β ^[8], 并且阻断 Treg 细胞上的 LAG-3 可消除 Treg 细胞抑制功能^[9]。众所周知, Treg 细胞的免疫抑制作用在银屑病患者维持自身耐受性中发挥着重要作用。Bovenschen 等^[10]发现在银屑病皮损中 CD4⁺Foxp3⁺Treg 细胞很容易分化为分泌 IL-17A 的 Th17 细胞。Zhang 等^[11]研究发现皮损处 Th17/Treg 细胞比例与银屑病面积与严重性指数 (psoriasis area and severity index, PASI) 评分呈负相关, 而在循环中的比例则与 PASI 评分呈正相关; 可见 Th17/Treg 细胞失衡是银屑病发生发展的核心问题之一。而 CD4⁺FoxP3⁺Treg 细胞介导的 T 细胞稳态调控有赖于 LAG-3, 提示 LAG-3 可能通过 Treg 实现银屑病患者的免疫稳态调控。

多年来已鉴定出多种 Treg 亚群^[12-16], CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ 调节性 T 细胞 (简称 CD25⁺Treg)^[12]

和 CD4⁺IL-10 分泌调节性 T 细胞 (简称 IL-10 分泌性 Treg)^[13] 是其中最具特征性的亚群。LAG-3 进一步在 CD4⁺IL-10 分泌 1 型调节 T 细胞 (type 1 regulatory T cells, Tr1) 上表达, 实际上, 通过 LAG-3 与 CD49b 共表达, 可以在人和小鼠中鉴定 Tr1 细胞^[17]。该型 Treg 可产生大量的 IL-10 和干扰素 (interferon, IFN)- γ , 抑制 B 细胞抗体的产生^[18-19]。银屑病患者血液中 CD4⁺CD49b⁺LAG-3⁺1 型调节性 T 细胞的比例明显低于健康受试者, 且与 PASI 评分呈负相关, 而 T 细胞比例明显高于健康受试者; 但对银屑病皮损组织和健康受试者皮肤组织进行免疫荧光试验未发现 CD4⁺CD49b⁺LAG-3⁺1 型调节性 T 细胞, 却在皮损旁组织中发现^[20]。提示 CD49b 及 LAG-3 标记的 Tr1 参与银屑病的免疫调节, 银屑病患者血液中 Tr1 细胞比例的减少可能使淋巴结或皮肤区室中的银屑病相关 T 细胞过度扩张, 从而导致疾病进展。有研究结果显示, 无论 CD49b 表达如何, LAG-3⁺Treg 发挥如上作用, LAG-3 可能是产生 IL-10 的 CD4⁺Treg 细胞的惟一标志物^[21]。然而, 尚未解决 Tr1 介导的免疫应答抑制是否需要 LAG-3 参与及通过何种配体实现的问题。另有报道 PD-L1 在 LAG-3⁺Treg 的抑制功能中起作用^[22], 提示 LAG-3 可能与其他免疫抑制受体协同参与银屑病免疫调控。

1.2 调节抗原提呈细胞机制

Camisaschi 团队^[23]发现人类浆细胞样树突状细胞 (plasmacytoid dendritic cells, pDCs) 的一个子集上也存在 LAG-3 表达。在银屑病中, pDCs 分泌 IFN- α 是炎症级联反应中的始动事件^[24], 抗 LAG-3mAb 可以在 pDCs 中触发 LAG-3 介导的信号传导, 从而减少 IFN- α 的产生并进而阻碍真皮树突细胞的活化和致病性 Th1 应答的发展, LAG-3 介导的 pDCs 活化可能是限制 IFN- α 和促进局部环境免疫抑制的有效策略^[25]。在延迟型超敏反应动物模型中, 单次静脉注射细胞毒性 LAG-3 抗体足以消耗淋巴结中被激活的 LAG-3⁺T 细胞, 防止由 Th1 驱动的皮肤炎症反应, 同时减少了皮肤 T 淋巴细胞和巨噬细胞浸

润^[26]。目前人源化细胞毒性LAG-3抗体用于治疗斑块型银屑病的临床研究已注册并完成,很快就能看到文献报道(no.NCT02195349)。

已有研究显示,在人类癌症中LAG-3常与PD-1共表达,LAG-3与PD-1存在协同作用,以实现最佳的T细胞调节,抗LAG-3mAb与抗PD-1mAb联合应用在癌症免疫治疗中显示出明显优于两者单用的疗效^[27-28]。将LAG-3和PD-1一起靶向有望成为一种有效的治疗策略,目前已经获取了高亲和力和选择性的人源化单克隆抗体^[29]。这种协同作用机制除检查点抑制剂直接增强T细胞对靶细胞的反应以外,还有赖于树突状细胞或其他抗原提呈细胞增强对T细胞的特异性激活。Lichtenegger等^[30]在一项研究中发现,无论何种抗原(病毒和细菌肽,特异性病毒抗原,特异性肿瘤抗原)刺激,LAG-3阻断后树突状细胞对T细胞反应的启动作用始终优于PD-1的阻断,且对CD4⁺和CD8⁺T细胞进行观察均获得该结果;而只有在弱抗原刺激条件下,特别是当抗原呈递细胞与低浓度的肽结合时,观察到LAG-3和PD-1双重阻断呈现最强烈的T细胞刺激。可见LAG-3从疾病的启动环节参与银屑病发生发展,并且在病程中与PD-1等免疫检查点存在不同程度的协同作用,这种协同作用的强度与抗原刺激的强度相关。

2 LAG-3的配体

LAG-3可抑制效应T细胞的功能,或通过促进Treg细胞间接介导抑制功能,这种关联提出了LAG-3信号如何在不同T细胞亚群中实现抑制作用的重要问题,然而引起这些影响的LAG-3下游信号传导途径仍不清楚。事实上,在已知的免疫受体中LAG-3的细胞质尾部是独特的,其具有三个在人和小鼠之间保守的区域。D1结构域含有丝氨酸磷酸化位点,D2结构域含有独特的KIEELE基序,D3结构域含有谷氨酸-脯氨酸重复序列,在这三个区域中,D2结构域已被证明对效应CD4⁺T细胞中LAG-3的抑制功能至关重要^[31]。

2.1 MHC- II

MHC- II类分子是一类主要的组织相容性复合物分子,通常仅在抗原呈递细胞上发现,例如树突细胞、单核吞噬细胞及B细胞等,其主要功能为在免疫应答的始动阶段呈递抗原片段^[32]。Huard等^[7,33-34]发现MHC- II通过LAG-3的D1结构域与LAG-3相互作用。在功能上,LAG-3的过表达可下调抗原依赖性CD4⁺T细胞应答^[35]。然而,几种不阻断LAG-3与MHC- II结合的抗体仍然促进T细胞功能,如针对LAG-3 D2结构域的特异性抗体在体内外均可增强T细胞的增殖和效应功能^[9,36],提示MHC- II可能不是LAG-3免疫抑制功能的主要配体。

2.2 LSECtin

LSECtin是一类新的C-型凝集素家族糖识别分子,属于DC-SIGN家族成员^[37],在肝脏、淋巴结窦内皮细胞、人外周血、树突状细胞、活化巨噬细胞及黑色素瘤细胞中均有表达^[38]。LSECtin作为内吞受体介导临床相关的病毒、细菌和真菌病原体的结合和内化^[39]。同时作为一种新型的T细胞调节因子,LSECtin可特异性识别活化的T细胞并负向调节其免疫反应^[40]。在T细胞介导的急性肝损伤模型中,T细胞免疫应答增加,外源性重组LSECtin蛋白可通过下调T细胞功能改善疾病,为肝脏T细胞免疫抑制提供一种至关重要的机制^[41]。巨噬细胞LSECtin依赖性的体内死细胞清除有助于损伤后黏膜屏障的维持和组织稳态^[42-43]。LSECtin在感染、肿瘤及T细胞介导的自身免疫性疾病等的免疫效应,提示LAG-3可能在更广的维度上参与银屑病的发生发展。

2.3 半乳糖凝集素-3

半乳糖凝集素-3是一种分子质量为30 kDa的凝集素,由于其存在碳水化合物识别结构域和寡聚化结构域,使半乳糖凝集素-3能够独特地交叉结合其绑定目标,通过细胞粘附、细胞凋亡、T细胞受体(T cell receptor, TCR)交联和TCR下调等机制调节T细胞应答^[44-46]。鉴于半乳糖凝集素-3具有广泛的生

物学功能,已被证明与癌症、炎症、纤维化、心脏病和卒中等相关^[47-50]。LAG-3分子能够与抗原特异性CD8⁺T细胞来源的半乳糖凝集素-3分子结合,导致IFN- γ 分泌受到抑制,从而减弱T细胞的免疫应答^[51]。

2.4 纤维蛋白原样蛋白1 (fibrinogen-like protein 1, FGL1)

FGL1属于纤维蛋白原家族,但不具有纤维蛋白所需的特征性血小板结合位点、交联区和凝块形成必需的凝血酶敏感位点^[52]。根据BioGPS组织微阵列数据库和蛋白质组分析,FGL1信使RNA和蛋白质表达主要限于人正常组织的肝脏和胰腺^[53]。Oncomine数据库的Meta分析显示,与正常组织相比,人类实体肿瘤(包括肺癌、前列腺癌、黑色素瘤和结肠直肠癌)中FGL1信使RNA的上调;在正常生理条件下,FGL1蛋白主要从肝细胞分泌并促进肝细胞的有丝分裂和代谢功能^[54-55],其免疫机制一直未知。近日,有学者通过系列研究发现,FGL1是LAG-3的主要配体,以不依赖MHC-II的方式与LAG-3相互作用,介导T细胞抑制,肿瘤细胞大量释放FGL1,单抗阻断FGL1与LAG-3间的相互作用,可激发抗肿瘤免疫;这种相互作用涉及FGL1纤维蛋白原样结构域和LAG-3 D1-D2结构域;被敲除FGL1基因的小鼠至老年时表现出皮炎及自身抗体升高等多种自身免疫症状^[27]。这与已观察到的LAG-3在自身免疫性疾病的作用一致。Bettini教授团队^[56]先前证明NOD遗传背景下的LAG-3缺乏可导致1型糖尿病发生加速,100%的LAG-3缺陷小鼠在年龄匹配的野生型对照小鼠之前发生糖尿病。可见内源性FGL1不影响小鼠的生长发育,但可能参与调节老年小鼠的自身免疫和免疫稳态;FGL1可能不仅在维持肝脏免疫耐受环境中起局部作用,还因其可溶性允许肝脏和其他外周组织之间的“交互对话”,从而有助于微调全身性炎症。主要配体FGL1的发现为深入探究LAG-3参与银屑病发病提供了契机,基

因敲除动物模型将有助于阐释其作用机制。

3 总结与展望

综上所述,银屑病皮损组织中LAG-3基因水平和蛋白表达上调;LAG-3在pDCs与不同T细胞亚群中分布,在银屑病使动和进展中发挥免疫抑制功能,但LAG-3参与银屑病发病的细胞分子机制尚待进一步研究,需要通过分别阻断不同细胞表面的LAG-3表达探究LAG-3在银屑病不同免疫细胞类型中的免疫机制,基因敲除小鼠将对研究大有裨益。介于感染、创伤、寒冷、睡眠剥脱等应激因素均可激活天然免疫系统诱发银屑病进展,多模型环境下干预LAG-3的表达可能更有助于对临床现象的理解与合理干预。LAG-3⁺Tr1细胞在皮损旁组织集中分布的特性引发笔者关注其与皮损进展和复发的相关性。

虽然LAG-3参与银屑病的已知机制如管中窥豹,但其参与自身免疫性疾病、感染及癌症等的研究现状提供了一定参考。免疫检查点如同免疫系统的“刹车系统”,在明确LAG-3参与银屑病免疫机制的基础上,进一步探究LAG-3与PD-1等其他免疫检查点的协同作用将有益于对银屑病免疫稳态的深入理解。要在临床实现根据抗原刺激阻断LAG-3或双重阻断LAG-3和PD-1以达到最佳的免疫调节,需要先洞悉患者疾病的复发或进展因素,某些特定的生物标志物开发将有利于临床预测。新型主要配体FGL1的发现为LAG-3的信号通路研究指引了方向,在银屑病发病机制中,除需兼顾LAG-3其他配体的系统研究外,还需重点关注主要配体FGL1的表达调控;临床上老年银屑病患者逐年加重的病势也是专科医生面临的重大挑战,而FGL1基因敲除的小鼠老年期可表现出诸多自身免疫性疾病,提示聚焦LAG-3与FGL1的上游调控机制,将有助于在新的水平维持银屑病患者的免疫稳态,为银屑病患者的治疗带来福音。

参考文献:

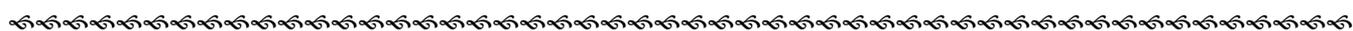
- [1] 赵辨. 临床皮肤病[M]. 江苏: 科学技术出版社, 2001: 759-762.
- [2] 张建中. 银屑病的流行病学与危险因素[J]. 实用医院临床杂志, 2013, 10(1): 4-6.
- [3] Liu Y, Sorce S, Nuvolone M, *et al.* Lymphocyte activation gene 3 (LAG-3) expression is increased in prion infections but does not modify disease progression[J]. *Sci Rep*, 2018, doi: 10.1101/291401.
- [4] Triebel F, Jitsukawa S, Baixeras E, *et al.* LAG-3, a novel lymphocyte activation gene closely related to CD4[J]. *J Exp Med*, 1990, 171(5): 1393-1405.
- [5] Sheng Y, Jin X, Xu J, *et al.* Sequencing-based approach identified three new susceptibility loci for psoriasis[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 4331-4331.
- [6] Gudjonsson JE, Ding J, Johnston A, *et al.* Assessment of the psoriatic transcriptome in a large sample: additional regulated genes and comparisons with *in vitro* models[J]. *J Invest Dermatol*, 2010, 130(7): 1829-1840.
- [7] Huard B, Prigent P, Tournier M, *et al.* CD4/major histocompatibility complex class II interaction analyzed with CD4 and lymphocyte activation gene-3 (LAG-3)-Ig fusion proteins[J]. *Eur J Immunol*, 1995, 25(9): 2718-2721.
- [8] Huang CT, Workman CJ, Flies D, *et al.* Role of LAG-3 in regulatory T cells[J]. *Immunity*, 2004, 21(4): 503-513.
- [9] Workman CJ, Vignali DA. Negative regulation of T cell homeostasis by lymphocyte activation gene-3 (CD223) [J]. *J Immunol*, 2005, 174(2): 688-695.
- [10] Bovenschen HJ, van de Kerkhof PC, van Erp PE, *et al.* Foxp3⁺ regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A-producing cells and are found in lesional skin[J]. *J Invest Dermatol*, 2011, 131(9): 1853-1860.
- [11] Zhang L, Yang XQ, Cheng J, *et al.* Increased Th17 cells are accompanied by FoxP3⁺ Treg cell accumulation and correlated with psoriasis disease severity[J]. *Clin Immunol*, 2010, 135(1): 108-117.
- [12] Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, *et al.* Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD25): breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases[J]. *J Immunol*, 1995, 155: 1151-1164.
- [13] Groux H, O'Garra A, Bigler M, *et al.* A CD4⁺ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis[J]. *Nature*, 1997, 389(6652): 737-742.
- [14] Linterman MA, Pierson W, Lee SK, *et al.* Foxp3⁺ follicular regulatory T cells control the germinal center response[J]. *Nat Med*, 2011, 17(8): 975-982.
- [15] Lim HW, Hillsamer P, Banham AH, *et al.* Cutting edge: direct suppression of B cells by CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells[J]. *J Immunol*, 2005, 175(5): 4180-4183.
- [16] Kim HJ, Verbinnen B, Tang X, *et al.* Inhibition of follicular T-helper cells by CD8⁺ regulatory T cells is essential for self tolerance[J]. *Nature*, 2010, 467(7313): 328-332.
- [17] Gagliani N, Magnani CF, Huber S, *et al.* Coexpression of CD49b and LAG-3 identifies human and mouse T regulatory type 1 cells[J]. *Nat Med*, 2013, 19(6): 739-746.
- [18] Okamura T, Fujio K, Shibuya M, *et al.* CD4⁺CD25-LAG-3⁺ regulatory T cells controlled by the transcription factor Egr-2[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(33): 13974-13979.
- [19] Okamura T, Sumitomo S, Morita K, *et al.* TGF- β 3-expressing CD4⁺CD25-LAG-3⁺ regulatory T cells control humoral immune responses[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6329-6329.
- [20] Kim J, Lee J, Gonzalez J, *et al.* Proportion of CD4⁺CD49b⁺ LAG-3⁺ type 1 Regulatory T Cells in the blood of psoriasis patients inversely correlates with psoriasis area and severity index[J]. *J Invest Dermatol*, 2018, 138(12): 2669-2672.
- [21] Nakachi S, Sumitomo S, Tsuchida Y, *et al.* Interleukin-10-producing LAG-3⁺ regulatory T cells are associated with disease activity and abatacept treatment in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 97-97.
- [22] Sumitomo S, Nakachi S, Okamura T, *et al.* Identification of tonsillar CD4⁺CD25-LAG-3⁺ T cells as naturally occurring IL-10-producing regulatory T cells in human lymphoid tissue[J]. *J Autoimmun*, 2017, 76: 75-84.
- [23] Camisaschi C, De Filippo A, Beretta V, *et al.* Alternative activation of human plasmacytoid DCs *in vitro* and in melanoma lesions: involvement of LAG-3[J]. *J Invest Dermatol*, 2014, 134(7): 1893-1902.
- [24] Boyman O, Conrad C, Tonel G, *et al.* The pathogenic role of tissue-resident immune cells in psoriasis[J]. *Trends Immunol*, 2007, 28(2): 51-57.
- [25] Castelli C, Triebel F, Rivoltini L, *et al.* Lymphocyte activation gene-3 (LAG-3, CD223) in plasmacytoid dendritic cells (pDCs): a molecular target for the restoration of active antitumor immunity[J]. *Oncoimmunology*, 2014, 3(11): e967146-e967146.

- [26] Poirier N, Haudebourg T, Brignone C, *et al.* Antibody-mediated depletion of lymphocyte-activation gene-3 (LAG-3⁺)-activated T lymphocytes prevents delayed-type hypersensitivity in non-human primates[J]. *Clin Exp Immunol*, 2011, 164(2): 265-274.
- [27] Wang J, Sanmamed MF, Datar I, *et al.* Fibrinogen-like protein 1 is a major immune inhibitory ligand of LAG-3[J]. *Cell*, 2019, 176(1-2): 334-347.
- [28] Perez-Santos M, Anaya-Ruiz M, Cebada J, *et al.* Treatment of cancer with a combination of LAG-3 Ig and anti-PD-1/anti-PD-L1 antibodies: a patent evaluation of US2018271940 A1[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2019, 29(5): 311-314.
- [29] Ghosh S, Sharma G, Travers J, *et al.* TSR-033, a novel therapeutic antibody targeting LAG-3, enhances T-Cell function and the activity of PD-1 blockade *in vitro* and *in vivo*[J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(3): 632-641.
- [30] Lichtenegger FS, Rothe M, Schnorfeil FM, *et al.* Targeting LAG-3 and PD-1 to enhance T cell activation by antigen-presenting cells[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 385-385.
- [31] Workman CJ, Dugger KJ, Vignali DA. Cutting edge: molecular analysis of the negative regulatory function of lymphocyte activation gene-3[J]. *J Immunol*, 2002, 169(10): 5392-5395.
- [32] Ting PY, Trowsdale J. Genetic control of MHC class II expression[J]. *Cell*, 2002, 109(Suppl 2): S21-S33.
- [33] Huard B, Prigent P, Pagès F, *et al.* T cell major histocompatibility complex class II molecules down-regulate CD4⁺ T cell clone responses following LAG-3 binding[J]. *Eur J Immunol*, 1996, 26(5): 1180-1186.
- [34] Huard B, Mastrangeli R, Prigent P, *et al.* Characterization of the major histocompatibility complex class II binding site on LAG-3 protein[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94(11): 5744-5749.
- [35] Workman CJ, Vignali DA. The CD4-related molecule, LAG-3 (CD223), regulates the expansion of activated T cells[J]. *Eur J Immunol*, 2003, 33(4): 970-979.
- [36] Cemerski S, Zhao S, Chenard M, *et al.* T cell activation and anti-tumor efficacy of anti-LAG-3 antibodies is independent of LAG-3-MHC II blocking capacity[J]. *J Immunother Cancer*, 2015, 3(Suppl 2): 183-183.
- [37] Liu W, Tang L, Zhang G, *et al.* Characterization of a novel C-type lectin-like gene, LSECTin: demonstration of carbohydrate binding and expression in sinusoidal endothelial cells of liver and lymph node[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(18): 18748-18758.
- [38] Dominguez-Soto A, Aragonese-Fenoll L, Martin-Gayo E, *et al.* The DC-SIGN-related lectin LSECTin mediates antigen capture and pathogen binding by human myeloid cells[J]. *Blood*, 2007, 109(12): 5337-5345.
- [39] Gramberg T, Hofmann H, Moller P, *et al.* LSECTin interacts with filovirus glycoproteins and the spike protein of SARS coronavirus[J]. *Virology*, 2005, 340(2): 224-236.
- [40] Xu F, Liu J, Liu D, *et al.* LSECTin expressed on melanoma cells promotes tumor progression by inhibiting antitumor T-cell responses[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(13): 3418-3428.
- [41] Tang L, Yang J, Liu W, *et al.* Liver sinusoidal endothelial cell lectin, LSECTin, negatively regulates hepatic T-cell immune response[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(4): 1498-1508.
- [42] Dominguez-Soto A, Aragonese-Fenoll L, Gomez-Aguado F, *et al.* The pathogen receptor liver and lymph node sinusoidal endothelial cell C-type lectin is expressed in human Kupffer cells and regulated by PU.1[J]. *Hepatology*, 2009, 49(1): 287-296.
- [43] Yang Z, Li Q, Wang X, *et al.* C-type lectin receptor LSECTin-mediated apoptotic cell clearance by macrophages directs intestinal repair in experimental colitis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(43): 11054-11059.
- [44] Demotte N, Wieers G, Van Der Smissen P, *et al.* A galectin-3 ligand corrects the impaired function of human CD4 and CD8 tumor-infiltrating lymphocytes and favors tumor rejection in mice[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(19): 7476-7488.
- [45] Fukumori T, Takenaka Y, Yoshii T, *et al.* CD29 and CD7 mediate galectin-3-induced type II T-cell apoptosis[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(23): 8302-8311.
- [46] Chen HY, Fermin A, Vardhana S, *et al.* Galectin-3 negatively regulates TCR-mediated CD4⁺ T-cell activation at the immunological synapse[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(34): 14496-14501.
- [47] Dumić J, Dabelić S, Flogel M. Galectin-3: an open-ended story[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1760(4): 616-635.
- [48] Henderson NC, Sethi T. The regulation of inflammation by galectin-3[J]. *Immunol Rev*, 2009, 230(1): 160-171.
- [49] Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, *et al.* Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction[J]. *Circulation*, 2004, 110(19): 3121-3128.

(下转第 815 页)

- 型银屑病疗效观察及护理[J]. 实用临床护理学电子杂志, 2018, 3(2): 4-4, 13-13.
- [21] 张颜, 陈纯涛, 黄蜀, 等. 火针和刺络放血治疗寻常型斑块型银屑病90例疗效观察[J]. 中医杂志, 2013, 54(20): 1751-1754.
- [22] 程颖, 张秋婷, 欧阳慎岚. 中药熏蒸联合刺络放血疗法治疗寻常型银屑病53例[J]. 中医外治杂志, 2014, 23(6): 37-37.
- [23] 唐春蕾, 杨晶, 杨海东. 刺血疗法配合药罐治疗斑块型银屑病64例[J]. 上海针灸杂志, 2012, 31(1): 53-54.
- [24] 植翠崧, 李燕红, 谭剑萍. 刺络拔罐与消银汤联合护理干预银屑病随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2014, 28(11): 156-158.
- [25] 曹筱筱, 张英, 谭飞. 刺络放血联合雷公藤多甙片治疗血热证银屑病疗效[J]. 上海医药, 2019, 40(10): 32-34.
- [26] 程颖, 张秋婷, 欧阳慎岚. 紫外线光疗联合刺络放血疗法治疗寻常型银屑病30例[J]. 中医外治杂志, 2017, 26(4): 37-37.
- [27] Blauvelt A, Bichenbach JR, Dulesz-Martin MF, *et al.* Montagna symposium 2008: the biologic basis of psoriasis[J]. *J Invest Dermatol*, 2009, 129(2): 259-260.
- [28] 石学敏. 刺络拔罐技术的临床应用[C]. 中华中医药学会第六次民间医药学术年会暨首批民间特色诊疗项目交流会, 2013: 1-3.

(编辑: 虞 瑛)



(上接第 805 页)

- [50] Yan YP, Lang BT, Vemuganti R, *et al.* Galectin-3 mediates post-ischemic tissue remodeling[J]. *Brain Res*, 2009, 1288: 116-124.
- [51] Kouo T, Huang L, Pucsek AB, *et al.* Galectin-3 shapes antitumor immune responses by suppressing CD8⁺ T cells via LAG-3 and inhibiting expansion of plasmacytoid dendritic cells[J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(4): 412-423.
- [52] Yamamoto T, Gotoh M, Sasaki H, *et al.* Molecular cloning and initial characterization of a novel fibrinogen-related gene, HFREP-1 [J]. *Biochim Biophys Res Commun*, 1993, 193(2): 681-687.
- [53] Kim MS, Pinto SM, Getnet D, *et al.* A draft map of the human proteome[J]. *Nature*, 2014, 509(7502): 575-581.
- [54] Demchev V, Malana, G, Vangala D, *et al.* Targeted deletion of fibrinogen like protein 1 reveals a novel role in energy substrate utilization[J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(3): e58084-e58084.
- [55] Hara H, Yoshimura H, Uchida S, *et al.* Molecular cloning and functional expression analysis of a cDNA for human hepassocin, a liver-specific protein with hepatocyte mitogenic activity[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2001, 1520(1): 45-53.
- [56] Bettini M, Szymczak-Workman AL, Forbes K, *et al.* Cutting edge: accelerated autoimmune diabetes in the absence of LAG-3[J]. *J Immunol*, 2011, 187(7): 3493-3498.

(编辑: 王 佳)