综　述

DOI: 10.11724/jdmu.2026.03.10

唾液酸结合免疫球蛋白型凝集素-9 在恶性肿瘤发生发展中的作用研究进展

鲁　璐[1,2]，杨　露[2]，李　娜[2]

（1. 川北医学院 临床医学院，四川 南充 637199；2. 遂宁市中心医院 肿瘤科，四川 遂宁 629000）

［摘要］　唾液酸结合免疫球蛋白型凝集素（Siglec）家族是一类能够识别唾液酸化聚糖结构的膜蛋白，在巨噬细胞、自然杀伤（NK）细胞和 T 细胞等多种免疫细胞上高表达。近年来，随着对 Siglec 调节肿瘤微环境研究的逐步深入，该家族已成为抗肿瘤药物研发的一个重要方向。Siglec-9 是 Siglec 家族成员之一，属于免疫抑制性唾液酸结合受体。在肿瘤微环境、自身免疫性疾病及感染性疾病中，其在免疫细胞膜表面的表达显著增高。Siglec-9 通过与相应配体结合，调控肿瘤生长和炎症反应，这一特性使其成为抗肿瘤治疗的潜在靶点。

［关键词］　Siglec-9；肿瘤免疫治疗；免疫调节

［中图分类号］　R730.51　　［文献标志码］　A　　文章编号：1671-7295(2026)03-0259-06

Research progress on the role of Siglec-9 in the occurrence and development of malignant tumors

LU Lu[1,2], YANG Lu[2], LI Na[2]

(1. *School of Clinical Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong* 637199, *China*; 2. *Department of Oncology, Suining Central Hospital, Suining* 629000, *China*)

［**Abstract**］ The sialic acid-binding immunoglobulin-type lectin (Siglec) family comprises membrane proteins that recognize sialylated glycan structures and is highly expressed on innate immune cells such as macrophages, natural killer (NK) cells, and T cells. In recent years, with increasing research on the role of Siglecs in modulating the tumor microenvironment, they have emerged as important targets for anti-tumor drug development. Siglec-9, a member of the Siglec family, is an immunosuppressive sialic acid-binding receptor. Its expression is significantly upregulated on immune cells in the tumor microenvironment, as well as in autoimmune and infectious diseases. By binding to its corresponding ligands, Siglec-9 regulates tumor growth and inflammatory responses, making it a potential target for tumor-targeted therapy. This review summarizes the role of Siglec-9 in the development of malignant tumors, aiming to provide new insights and strategies for tumor immunotherapy.

［**Keywords**］ Siglec-9; tumor immunotherapy; immunomodulation

肿瘤免疫治疗作为一种新兴的肿瘤治疗方式，已成为继手术、放疗、化疗等传统疗法后肿瘤治疗领域的重要突破，其通过刺激宿主免疫应答以清除局部和转移性肿瘤细胞来达到治疗目的[1-2]。与化疗相比，肿瘤免疫治疗可特异性靶向癌细胞，不良反应较小，并可能形成免疫记忆，因此具有抑制肿瘤转移和复发的潜力[3]。尽管肿瘤免疫治疗展现出了广阔前景，但在临床应用中仍面临着诸多挑战。以免疫检查点抑制剂，如抗程序性死亡受体-1/程序性死亡配体-1 抗体（anti-PD-1/PD-L1 antibodies，抗 PD-1/L1）、细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4（cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4，CTLA-4）抗体为代表的药物，虽在部分患者中疗效显著，但仍存在固有耐药与获得性耐药问题，耐药性的出现不仅会限制疗效，也会增加治疗的难度

基金项目：四川省科技计划项目（2023YFS0488）

第一作者简介：鲁 璐（2001—），女，硕士研究生。E-mail: 18569136951@163.com

通信作者：李 娜，主任医师。E-mail: lny.yl@163.com

与风险[3]。因此, 探索新的免疫治疗靶点, 对于提高肿瘤免疫治疗的疗效和安全性具有重要意义。

唾液酸(sialic acid)是一个九碳单糖家族, 通常位于聚糖链末端, 存在于绝大多数脊椎动物及部分无脊椎动物细胞表面[4]。它不仅参与蛋白质稳定性的维持和运输, 还在细胞-细胞及细胞-基质相互作用中发挥关键作用[5]。鉴于其广泛分布于细胞外表面, 唾液酸通常被认为是“自我”识别信号的一种[6]。值得注意的是, 肿瘤细胞表面常呈现异常高唾液酸化, 这种修饰可增强其与免疫细胞上抑制性唾液酸结合免疫球蛋白型凝集素(Siglec)的结合, 进而诱导免疫抑制。因此, 细胞表面高唾液酸化是肿瘤的重要特征之一[7-10]。在免疫逃逸、转移及细胞间相互作用中发挥关键作用[5]。有研究指出, 通过唾液酸酶去除癌细胞表面唾液酸可抑制小鼠体内肿瘤生长[11]; 同样, 去唾液酸化肿瘤疫苗在人体试验中也可激发强烈的抗肿瘤免疫应答[12]。这些研究表明, 靶向唾液酸-Siglec 轴是增强肿瘤免疫治疗的潜在策略[5]。

1 Siglec-9 的结构与功能

Siglecs 是一类结合糖基化的细胞表面跨膜受体, 属于 I 型凝集素中免疫球蛋白超家族的一个亚家族[13]。其胞外区包含数量不等的 C2 型免疫球蛋白(Ig)样结构域(通常为 2～4 个), N 端为 V-set 结构域, 负责识别并结合含唾液酸的聚糖配体, 进而调节免疫反应[14]。与此同时, C-末端则是一个保守的信号域, 负责细胞内的信号转导。大多数的 Siglecs 具有一个或多个细胞质酪氨酸残基, 位于特征性信号传导结构域构型内, 结构域包括免疫受体酪氨酸激活基序(immunoreceptor tyrosine based activation motif, ITAM)和免疫受体酪氨酸抑制基序(immunoreceptor tyrosine based inhibitory motif, ITIM)[15]。Siglecs 广泛调控免疫系统中各类细胞的应答, 与多种生理及病理过程密切相关[16]。它们广泛表达于先天与适应性免疫细胞, 包括巨噬细胞、树突状细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、自然杀伤(NK)细胞、B 细胞与 T 细胞, 通过传递抑制或激活信号, 调控免疫细胞的活化、增殖、迁移、效应功能及程序性死亡, 参与从胚胎发育至肿瘤免疫逃逸等多种生理与病理过程。在生理状态下, Siglecs 是识别“自我”的重要机制。哺乳动物细胞表面糖萼富含唾液酸, 作为自我相关分子模式被抑制性 Siglecs 识别。这类受体胞内段多含 ITIM, 结合配体后可募集 Src 同源区 2 结构域的蛋白酪氨酸磷酸酶 1/2(Src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase 1/2, SHP-1/SHP-2)等磷酸酶, 进而抑制由激活型受体介导的信号通路, 维持自身免疫耐受。该机制在母胎界面尤为关键, 胚胎滋养层细胞通过唾液酸化配体与母体蜕膜免疫细胞上 Siglecs 特异性结合, 建立局部免疫抑制微环境, 确保妊娠正常维持[17-18]。在病理过程中, 该识别系统常被病原体与肿瘤细胞利用以实现免疫逃逸。部分病原体可通过表达或获取唾液酸模拟“自我”, 激活抑制性 Siglecs 信号以逃避宿主清除。肿瘤细胞则普遍存在过度唾液酸化现象, 其表面唾液酸化抗原可与肿瘤微环境中髓系细胞及淋巴细胞上的抑制性 Siglecs 结合, 传递抑制信号并削弱抗肿瘤免疫应答[2, 19]。此外, Siglecs 也参与慢性炎症与自身免疫病调控, 如 Siglec-8 介导嗜酸性粒细胞与肥大细胞凋亡, 成为过敏性疾病的潜在治疗靶点[20]。综上, Siglecs 作为连接糖生物学与免疫学的关键分子, 通过广泛调控免疫应答参与机体稳态维持与疾病发生, 对其机制的深入理解为开发肿瘤、自身免疫病、过敏及感染性疾病的新疗法提供了重要方向。

Siglec-9 是 Siglec 家族中的重要成员, 为由 *SIGLEC9* 基因编码的单次跨膜蛋白, 于 2000 年由 Zhang 等[21]首次描述。该蛋白含 463 个氨基酸, 分子量约 50 kDa。其胞外区包含 1 个 V-set 和 2 个 C2-set Ig 样结构域。V-set 结构域内 2 个关键氨基酸残基(精氨酸和色氨酸)直接与唾液酸的羧基及甘油侧链相互作用, 赋予 Siglec-9 高度特异的唾液酸识别能力[13]。Siglec-9 胞内区含有 ITIM 和信号淋巴细胞激活分子(signaling lymphocytic activation molecule, SLAM)样基序, 为其发挥免疫抑制功能提供了结构基础。ITIM 磷酸化后可招募 SHP-1/SHP-2 磷酸酶, 进而调控天然免疫与适应性免疫[22]; 此外, 膜近端基序的突变也可增强其唾液酸结合活性。与 PD-1/PD-L1 等配对作用不同, 唾液酸聚糖配体不仅可与同一细胞上的 Siglec 受体顺式结合, 还可与其他细胞反式结合, 扩展了其在免疫调节中的潜在作用范围[23]。此外, Siglec-9 不仅作为跨膜蛋白存在于细胞表面, 还存在可溶性形式(如 sSiglec-9), sSiglec-9 由细胞表面 Siglec-9 通过蛋白水解裂解或选择性剪接等机制产生的胞外结构域, 释放到循环系统中。尽管 sSiglec-9 缺乏跨膜和胞内信号传导结构域, 无法直接传递抑制信号, 但它仍保留识别和结合唾液酸配体的能力[24]。

2 Siglec-9 对肿瘤免疫微环境的调节

肿瘤微环境是肿瘤细胞增殖、转移和侵袭的基础, 由多种免疫细胞、细胞外基质及可溶性因子构成, 肿瘤浸润免疫细胞是其主要组成部分[9]。Siglec-9 在肿瘤微环境中发挥负向调控作用, 通过影响巨噬细胞、NK

细胞和 T 细胞等功能，促进肿瘤发展与转移[5]。研究表明，Siglec-9 在单核细胞向巨噬细胞分化过程中发挥着关键作用，并且 Siglec-9 在巨噬细胞上高表达，巨噬细胞上的 Siglec-9 可与黏蛋白 1（mucin 1, MUC1）结合促进肿瘤相关巨噬细胞（tumor-associated macrophage, TAMs）的形成，TAMs 不仅能够抑制 $CD8^+$T 细胞的增殖，还可通过过表达白介素-10（interleukin-10, IL-10）来抑制树突状细胞分泌白介素-12（interleukin-12, IL-12），进一步削弱免疫系统的抗肿瘤功能[25-26]，此外，TAMs 还可诱导 P3 阳性调节性 T 细胞（forkhead box P3-positive regulatory T cells, $FoxP3^+$ Treg cells）生成，进一步加强免疫抑制。除调控巨噬细胞外，Siglec-9 还可通过唾液酸相互作用上调多种免疫抑制分子，如吲哚胺 2, 3-双加氧酶（indoleamine 2, 3-dioxygenase, IDO）、清道夫受体 CD163、甘露糖受体 CD206 及 PD-L1 等，促进 M2 型 TAMs 极化，助力肿瘤免疫逃逸[4]。

Siglec-9 同样表达于 NK 细胞表面。NK 细胞表面 Siglec-9 与肿瘤细胞表面唾液酸结合后，可传递抑制信号，阻碍 NK 细胞的杀伤功能。同时，肿瘤细胞表面密集的唾液酸涂层可遮蔽自然杀伤细胞家族 2 成员 D（natural killer group 2 member D, NKG2D）配体，阻止 NK 细胞活化[11, 27-28]。既往研究已证实 Siglec-7 是 NK 细胞的重要标志物，靶向 Siglec-7 的抗体或 NK 细胞衔接器在卵巢癌中具有显著抗肿瘤活性[29-30]。与 Siglec-7 相比，目前关于 Siglec-9 在 NK 细胞免疫逃逸中作用的证据较少，可能与其仅在外周血部分 NK 细胞（约 40%～50% CD56 低表达自然杀伤细胞亚群，即 CD56dim 亚群）中表达有关[21]。CD56dim NK 细胞是外周血 NK 细胞的主要亚群，约占外周血 NK 细胞总数的 90%，其特征是高表达 CD16 并具有强大的细胞毒性功能，是执行细胞杀伤的关键效应细胞[31]。Siglec-9 主要在这些具有强大杀伤功能的 NK 细胞上表达，提示 Siglec-9 在调节这些关键效应细胞的活性方面可能发挥重要作用[27]。

值得注意的是，Siglec-9 在 T 细胞上的表达情况也值得深入探讨。尽管在外周血 T 细胞上 Siglec-9 的表达很少，但在非小细胞肺癌、结直肠癌、胶质母细胞瘤和卵巢癌患者肿瘤浸润性 T 细胞上的表达显著增加。这些 Siglec-9 阳性的 T 细胞与肿瘤细胞表面唾液聚糖结合后抑制肿瘤浸润淋巴细胞（tumor infiltrating lymphocyte, TIL）的激活[32]，被证实其与患者的存活率呈负相关[33-34]。在黑色素瘤中，Siglec-9 通过抑制记忆性 $CD8^+$T 细胞的 TCR 信号转导，降低细胞毒性并下调干扰素-γ（interferon-gamma, IFN-γ）和肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-alpha, TNF-α）等细胞因子的表达，从而削弱免疫系统的抗肿瘤功能[35]。此外，在前列腺癌的相关研究中也表明，Siglec-7/9 与唾液酸的相互作用能抑制 T 细胞免疫反应[36-37]。

3 Siglec-9 与肿瘤细胞表面分子的相互作用

Siglec-9 在肿瘤的发生、发展、浸润、转移过程中扮演着多重角色，它不仅能够通过调控巨噬细胞、NK 细胞和 T 细胞等多种免疫细胞的功能来影响肿瘤进程，更可以与肿瘤细胞表面特定的分子发生直接作用，从而影响肿瘤的进展。黏蛋白 16（Mucin 16, MUC 16）是一种跨膜黏蛋白，细胞表面 MUC 16（csMUC 16）由卵巢癌细胞表达，且在患者的外周血中可检测到。Belisle 等[38] 在 2010 年的研究中揭示了 Siglec-9 与 MUC 16 之间的关系，他们发现经过唾液酸酶处理的 csMUC 16 与来自卵巢癌患者的外周血单核细胞的结合能力显著下降，进而推测 MUC 16 的同源受体可能与唾液酸结合。随后的研究进一步证实了这一假设，并最终将 Siglec-9 鉴定为 MUC 16 的受体。此外，Siglec-9 还可能与卵巢癌中高表达的 MUC 1 结合，MUC 1 在正常上皮细胞中广泛存在，并具有保护作用，而在乳腺癌、胰腺癌等大多数腺癌中其结构发生改变，特别是 O-糖链由长支链变成多个唾液酸化短链，在 α-2, 3 唾液酸基转移酶和 α-2, 6 唾液酸基转移酶的作用下，这种结构变化使得 Tn 糖抗原和 T 糖抗原发生唾液酸化，形成 STn 和 ST 两种形式。其中 STn 的高表达可增强肿瘤的转移能力，是低分化腺癌和黏液癌的标志。而 ST 靶向免疫抑制性受体 Siglec-9，可能会影响肿瘤细胞的功能与活性[39-40]。另有研究显示，sSiglec-9 可通过竞争性抑制 MUC 1 与 Siglec-9 的结合，进一步避免负向免疫调节和/或抑制肿瘤相关的 MUC 1 下游信号转导以及随后的肿瘤增殖，从而发挥抗肿瘤作用[41]。然而，目前在体外细胞研究中并未观察到这种抗肿瘤作用，造成此结果可能取决于多种因素，如体内实验环境影响比体外实验更复杂等[42]。

4 Siglec-9 在免疫治疗中的应用研究

Siglec-9 作为新兴免疫检查点，在肿瘤免疫治疗中备受关注。初步研究表明，抗 Siglec-9 抗体具有治疗多种肿瘤的潜力[43]。这些抗体不仅能够有效抑制 TAMs 的分化，还能改善肿瘤微环境中的免疫抑制状态，进而增强抗肿瘤免疫[44]。同时它们还可减少 Siglec-9 诱导的抑制性肿瘤浸润 $CD8^+$T 细胞，提升 $CD8^+$T 细胞的 TCR 信号转导、抗肿瘤活性和细胞因子分泌等功能，从而强化免疫应答对肿瘤的打击力度[35]。Choi 等[45] 通过分子克隆获得了特异性和功能性较高的抗 Siglec-9

抗体, 且经体外细胞毒性试验证明, 该抗体可增强抗肿瘤免疫活性; 同时还利用卵巢癌人源化小鼠模型进行了体内研究, 结果显示小鼠肿瘤体积急剧缩小, 该人源化抗体在体外和体内显示出针对卵巢癌的抗肿瘤免疫活性。鉴于 Siglec-9 阳性 T 细胞常同时表达 PD-1、T 细胞免疫球蛋白黏蛋白结构域蛋白-3(T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3, Tim-3)和 CTLA-4 等多种抑制性受体, 针对其开展抗 Siglec-9 抗体与多种免疫检查点抑制剂的双重/多重抑制, 有望成为一种更强效的治疗策略, 为改善肿瘤患者的临床缓解与预后提供新方向[46-47]。

另一方面, 唾液酸化是肿瘤实现转移与免疫逃逸的关键过程, 因此靶向去唾液酸化已成为一种前景广阔的抗癌策略[48]。唾液酸酶, 又称为神经氨酸酶(neuraminidase, NEU), 作为能够裂解糖脂和糖蛋白末端唾液酸残基的酶[49], 提供了一种破坏这一作用轴、增强免疫效应的新策略, 即去唾液酸化靶向治疗。如, 使用 NEU 对人慢性髓系白血病细胞系(K562 细胞系)及人宫颈癌细胞系(HeLa 细胞系)进行去唾液酸化处理后, 显著提升了外周血 NK 细胞对其的细胞毒性[50], 推测与这些细胞系高表达 Siglec-7/9 配体有关。更精准的策略是将重组唾液酸酶与曲妥珠单抗偶联, 构建人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)靶向的抗体-酶偶联物, 实现肿瘤特异性的去唾液酸化并增强抗体依赖性细胞介导的细胞毒性[28, 51]。此外, 有研究证实, 去唾液酸化还能促使 TAMs 复极化、增强免疫检查点阻断疗效[52], 并与阻断 CD47/信号调节蛋白 α(signal regulatory protein alpha, SIRPα)通路产生协同作用, 进一步改善抗肿瘤免疫反应[53-54]。

除酶解法外, 通过人工合成糖链类似物或小分子直接干预唾液酸-Siglec 相互作用是另一重要研究方向。唾液酸模拟物(sialic acid mimetic, SAM)可以作为小分子抑制剂, 通过选择性占据 Siglec 的配体结合位点, 以竞争性方式阻断其与天然配体的结合, 从而抑制下游抑制信号并调节免疫应答[55-56]。基于此原理的细胞工程策略同样展现出应用潜力。例如, 构建基于 Siglec-9 的嵌合转换受体(chimeric swith receptors, CSRs), 可赋予工程化 T 细胞靶向肿瘤相关唾液酸的能力, 并将抑制信号转化为激活信号, 从而有效克服免疫逃逸[57]。

5 小结与展望

Siglec-9 通过识别肿瘤细胞表面异常高表达的唾液酸聚糖配体, 从多个层面削弱抗肿瘤免疫应答, 促进免疫逃逸, 已成为颇具潜力的新型免疫治疗靶点。一系列靶向 Siglec-9 或其配体相互作用轴的策略被提出, 包括阻断性抗体、去唾液酸化酶疗法、小分子竞争性抑制剂以及工程化细胞疗法等。然而, 该领域的研究仍处于转化早期。未来需要更深入地阐释 Siglec-9 在不同肿瘤微环境中的精确调控网络。

参考文献:

[1] Zhou BQ, Liu JX, Lin MA, et al. Recent advances in immunotherapy, immunoadjuvant, and nanomaterial-based combination immunotherapy[J]. Coord Chem Rev, 2021, 442: 214009. DOI: 10.1016/j.ccr.2021.214009.

[2] Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age[J]. Nature, 2011, 480(7378): 480-489. DOI: 10.1038/nature10673.

[3] Sanmamed MF, Chen LP. A paradigm shift in cancer immunotherapy: from enhancement to normalization[J]. Cell, 2018, 175(2): 313-326. DOI: 10.1016/j.cell.2018.09.035.

[4] Daly J, Carlsten M, O'Dwyer M. Sugar free: novel immunotherapeutic approaches targeting siglecs and sialic acids to enhance natural killer cell cytotoxicity against cancer[J]. Front Immunol, 2019, 10: 1047. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01047.

[5] Büll C, den Brok MH, Adema GJ. Sweet escape: sialic acids in tumor immune evasion[J]. Biochim Biophys Acta BBA Rev Cancer, 2014, 1846(1): 238-246. DOI: 10.1016/j.bbcan.2014.07.005.

[6] Varki A. Letter to the Glyco-Forum: since there are PAMPs and DAMPs, there must be SAMPs Glycan "self-associated molecular patterns" dampen innate immunity, but pathogens can mimic them[J]. Glycobiology, 2011, 21(9): 1121-1124. DOI: 10.1093/glycob/cwr087.

[7] Feng HK, Feng JL, Han X, et al. The potential of siglecs and sialic acids as biomarkers and therapeutic targets in tumor immunotherapy[J]. Cancers, 2024, 16(2): 289. DOI: 10.3390/cancers16020289.

[8] Krishnamoorthy V, Daly J, Kim J, et al. The glycosyltransferase ST3GAL4 drives immune evasion in acute myeloid leukemia by synthesizing ligands for the glyco-immune checkpoint receptor Siglec-9[J]. Leukemia, 2025, 39(2): 346-359. DOI: 10.1038/s41375-024-02454-w.

[9] van de Wall S, Santegoets KCM, van Houtum EJH, et al. Sialoglycans and siglecs can shape the tumor immune microenvironment[J]. Trends Immunol, 2020, 41(4): 274-285. DOI: 10.1016/j.it.2020.02.001.

[10] Büll C, Heise T, Adema GJ, et al. Sialic acid mimetics to target the sialic acid–siglec axis[J]. Trends Biochem Sci, 2016, 41(6): 519-531. DOI: 10.1016/j.tibs.2016.03.007.

[11] van der Haar Àvila I, Zhang T, Lorrain V, et al. Tumor desialylation surpasses anti-PD-L1 checkpoint therapy in restoring anti-tumor immunity in a murine model for colorectal cancer[J].

Int J Cancer, 2025, 157(9): 1948-1962. DOI: 10.1002/ijc.70031.

[12] Büll C, Boltje TJ, Balneger N, et al. Sialic acid blockade suppresses tumor growth by enhancing T-cell–mediated tumor immunity[J]. Cancer Res, 2018, 78(13): 3574-3588. DOI: 10.1158/0008-5472.can-17-3376.

[13] Angata T, Varki A. Cloning, characterization, and phylogenetic analysis of siglec-9, a new member of the CD33-related group of siglecs. Evidence for co-evolution with sialic acid synthesis pathways[J]. J Biol Chem, 2000, 275(29): 22127-22135. DOI: 10.1074/jbc.M002775200.

[14] Läubli H, Varki A. Disrupting Siglec-mediated interactions to develop immunotherapies for cancer treatment[J]. Expert Opin Ther Targets, 2025, 29(9): 613-619. DOI: 10.1080/14728222.2025.2557281.

[15] Von Gunten S, Bochner BS. Basic and clinical immunology of siglecs[J]. Ann N Y Acad Sci, 2008, 1143(1): 61-82. DOI: 10.1196/annals.1443.011.

[16] Pillai S, Netravali IA, Cariappa A, et al. Siglecs and immune regulation[J]. Annu Rev Immunol, 2012, 30: 357-392. DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-075018.

[17] Chen Y, Chen H, Zheng QL. Siglecs family used by pathogens for immune escape may engaged in immune tolerance in pregnancy[J]. J Reprod Immunol, 2023, 159: 104127. DOI: 10.1016/j.jri.2023.104127.

[18] Bärenwaldt A, Läubli H. The sialoglycan-Siglec glyco-immune checkpoint–a target for improving innate and adaptive anticancer immunity[J]. Expert Opin Ther Targets, 2019, 23(10): 839-853. DOI: 10.1080/14728222.2019.1667977.

[19] Wieboldt R, Sandholzer M, Carlini E, et al. Engagement of sialylated glycans with Siglec receptors on suppressive myeloid cells inhibits anticancer immunity *via* CCL2[J]. Cell Mol Immunol, 2024, 21(5): 495-509. DOI: 10.1038/s41423-024-01142-0.

[20] O'Sullivan JA, Youngblood BA, Schleimer RP, et al. Siglecs as potential targets of therapy in human mast cell- and/or eosinophil-associated diseases[J]. Semin Immunol, 2023, 69: 101799. DOI: 10.1016/j.smim.2023.101799.

[21] Zhang JQ, Nicoll G, Jones C, et al. Siglec-9, a novel sialic acid binding member of the immunoglobulin superfamily expressed broadly on human blood leukocytes[J]. J Biol Chem, 2000, 275(29): 22121-22126. DOI: 10.1074/jbc.M002788200.

[22] Avril T, Floyd H, Lopez F, et al. The membrane-proximal immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif is critical for the inhibitory signaling mediated by siglecs-7 and-9, CD33-related siglecs expressed on human monocytes and NK cells[J]. J Immunol, 2004, 173(11): 6841-6849. DOI: 10.4049/jimmunol.173.11.6841.

[23] Yu YY, Peng WJ. Recent progress in targeting the sialylated glycan-SIGLEC axis in cancer immunotherapy[J]. Cancer Biol Med, 2023: 1-16. DOI:10.20892/j.issn.2095-3941.2023.0046.

[24] Jiang KY, Qi LL, Kang FB, et al. The intriguing roles of Siglec family members in the tumor microenvironment[J]. Biomark Res, 2022, 10(1): 22. DOI: 10.1186/s40364-022-00369-1.

[25] Beatson R, Graham R, Grundland Freile F, et al. Cancer-associated hypersialylated MUC1 drives the differentiation of human monocytes into macrophages with a pathogenic phenotype[J]. Commun Biol, 2020, 3: 644. DOI: 10.1038/s42003-020-01359-5.

[26] Dang Cao TL, Kawanishi K, Hashimoto S, et al. Tumor-expressed GPNMB orchestrates Siglec-9^{+}TAM polarization and EMT to promote metastasis in triple-negative breast cancer[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2025, 122(36): e2503081122. DOI: 10.1073/pnas.2503081122.

[27] Xiao R, Tian Y, Zhang JW, et al. Increased Siglec-9/Siglec-9L interactions on NK cells predict poor HCC prognosis and present a targetable checkpoint for immunotherapy[J]. J Hepatol, 2024, 80(5): 792-804. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.01.028.

[28] Xiao H, Woods EC, Vukojicic P, et al. Precision glycocalyx editing as a strategy for cancer immunotherapy[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(37): 10304-10309. DOI: 10.1073/pnas.1608069113.

[29] Nicoll G, Ni J, Liu D, et al. Identification and characterization of a novel siglec, siglec-7, expressed by human natural killer cells and monocytes[J]. J Biol Chem, 1999, 274(48): 34089-34095. DOI: 10.1074/jbc.274.48.34089.

[30] Bordoloi D, Kulkarni AJ, Adeniji OS, et al. Siglec-7 glyco-immune binding mAbs or NK cell engager biologics induce potent antitumor immunity against ovarian cancers[J]. Sci Adv, 2023, 9(44): eadh4379. DOI: 10.1126/sciadv.adh4379.

[31] Rosenstock P, Kaufmann T. Sialic acids and their influence on human NK cell function[J]. Cells, 2021, 10(2): 263. DOI: 10.3390/cells10020263.

[32] Wang C, Hou YQ, Zak J, et al. 579 Siglec-7/9 receptors suppress T cell immunity *via* trogocytosis and represent degradable targets for cancer immunotherapy[C]//Regular and Young Investigator Award Abstracts. BMJ Publishing Group Ltd, 2024: A660-A660. DOI:10.1136/jitc-2024-sitc2024.0579.

[33] Stanczak MA, Siddiqui SS, Trefny MP, et al. Self-associated molecular patterns mediate cancer immune evasion by engaging Siglecs on T cells[J]. J Clin Investig, 2018, 128(11): 4912-4923. DOI: 10.1172/jci120612.

[34] Mei Y, Wang XM, Zhang J, et al. Siglec-9 acts as an immune-checkpoint molecule on macrophages in glioblastoma, restricting T-cell priming and immunotherapy response[J]. Nat Cancer, 2023, 4(9): 1273-1291. DOI: 10.1038/s43018-023-00598-9.

[35] Haas Q, Boligan KF, Jandus C, et al. Siglec-9 regulates an effector memory CD8^{+} T-cell subset that congregates in the melanoma tumor microenvironment[J]. Cancer Immunol Res, 2019, 7(5): 707-718. DOI: 10.1158/2326-6066.cir-18-0505.

[36] Wen RM, Stark JC, Marti GEW, et al. Sialylated glycoproteins

suppress immune cell killing by binding to Siglec-7 and Siglec-9 in prostate cancer[J]. J Clin Invest, 2024, 134(24): e180282. DOI: 10.1172/JCI180282.

[37] Wen R, Marti GE, Stark J, et al. Abstract 7524: targeting siglec-7/9 glyco-immune checkpoints in prostate cancer for enhanced immune responses and tumor suppression[J]. Cancer Res, 2024, 84(6_Supplement): 7524. DOI: 10.1158/1538-7445.am2024-7524.

[38] Belisle JA, Horibata S, Jennifer GA, et al. Identification of Siglec-9 as the receptor for MUC16 on human NK cells, B cells, and monocytes[J]. Mol Cancer, 2010, 9(1): 118. DOI: 10.1186/1476-4598-9-118.

[39] Beatson R, Tajadura-Ortega V, Achkova D, et al. The mucin MUC1 modulates the tumor immunological microenvironment through engagement of the lectin Siglec-9[J]. Nat Immunol, 2016, 17(11): 1273-1281. DOI: 10.1038/ni.3552.

[40] Cascio S, Finn O. Intra- and extra-cellular events related to altered glycosylation of MUC1 promote chronic inflammation, tumor progression, invasion, and metastasis[J]. Biomolecules, 2016, 6(4): 39. DOI: 10.3390/biom6040039.

[41] Tomioka Y, Morimatsu M, Nishijima KI, et al. A soluble form of Siglec-9 provides an antitumor benefit against mammary tumor cells expressing MUC1 in transgenic mice[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 450(1): 532-537. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.06.009.

[42] Tanida S, Akita K, Ishida A, et al. Binding of the sialic acid-binding lectin, siglec-9, to the membrane mucin, MUC1, induces recruitment of β-catenin and subsequent cell growth[J]. J Biol Chem, 2013, 288(44): 31842-31852. DOI: 10.1074/jbc.M113.471318.

[43] Zhao SS, Bordoloi D, Ionescu C, et al. Abstract LB211: development of novel immune checkpoint inhibitor: anti-siglec-9 antibody[J]. Cancer Res, 2025, 85(8_Supplement_2): LB211. DOI: 10.1158/1538-7445.am2025-lb211.

[44] Ibarlucea-Benitez I, Weitzenfeld P, Smith P, et al. Siglecs-7/9 function as inhibitory immune checkpoints *in vivo* and can be targeted to enhance therapeutic antitumor immunity[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(26): e2107424118. DOI: 10.1073/pnas.2107424118.

[45] Choi H, Ho M, Adeniji OS, et al. Development of siglec-9 blocking antibody to enhance anti-tumor immunity[J]. Front Oncol, 2021, 11: 778989. DOI: 10.3389/fonc.2021.778989.

[46] Li GZ, Zhang KN, Wang Z, et al. Siglecs, novel immunotherapy targets, potentially enhance the effectiveness of existing immune checkpoint inhibitors in glioma immunotherapy[J]. OncoTargets Ther, 2019, 12: 10263-10273. DOI: 10.2147/OTT.S223406.

[47] Wang C. Abstract B045: Siglec receptors suppress T cell immunity *via* trogocytosis and represent degradable targets for cancer immunotherapy[J]. Cancer Immunol Res, 2025, 13(2_Supplement): B045. DOI: 10.1158/2326-6074.io2025-b045.

[48] Huang JM, Huang JM, Zhang GN. Insights into the role of sialylation in cancer metastasis, immunity, and therapeutic opportunity[J]. Cancers, 2022, 14(23): 5840. DOI: 10.3390/cancers14235840.

[49] Toussaint K, Appert-Collin A, Morjani H, et al. Neuraminidase-1: a sialidase involved in the development of cancers and metabolic diseases[J]. Cancers, 2022, 14(19): 4868. DOI: 10.3390/cancers14194868.

[50] Jandus C, Boligan KF, Chijioke O, et al. Interactions between Siglec-7/9 receptors and ligands influence NK cell–dependent tumor immunosurveillance[J]. J Clin Invest, 2014, 124(4): 1810-1820. DOI: 10.1172/jci65899.

[51] Gray MA, Stanczak MA, Mantuano NR, et al. Targeted glycan degradation potentiates the anticancer immune response *in vivo*[J]. Nat Chem Biol, 2020, 16(12): 1376-1384. DOI: 10.1038/s41589-020-0622-x.

[52] Stanczak MA, Rodrigues Mantuano N, Kirchhammer N, et al. Targeting cancer glycosylation repolarizes tumor-associated macrophages allowing effective immune checkpoint blockade[J]. Sci Transl Med, 2022, 14(669): eabj1270. DOI: 10.1126/scitranslmed.abj1270.

[53] Behrens LM, van den Berg TK, van Egmond M. Targeting the CD47-SIRPα innate immune checkpoint to potentiate antibody therapy in cancer by neutrophils[J]. Cancers, 2022, 14(14): 3366. DOI: 10.3390/cancers14143366.

[54] Chan C, Lustig M, Marco Jansen JH, et al. Sialic acids on tumor cells modulate IgA therapy by neutrophils *via* inhibitory receptors siglec-7 and siglec-9[J]. Cancers, 2023, 15(13): 3405. DOI: 10.3390/cancers15133405.

[55] 陈启航, 魏湲颜, 江建海. Siglecs 介导肿瘤免疫逃逸的研究进展[J]. 生命的化学, 2021, 41(4): 756-761. DOI: 10.13488/j.smhx.20200587.

[56] Hornikx DLAH, Visser EA, Psomiadou V, et al. Engineering the sialome of mammalian cells with sialic acid mimetics[J]. STAR Protoc, 2023, 4(3): 102330. DOI: 10.1016/j.xpro.2023.102330.

[57] Eisenberg V, Hoogi S, Katzman E, et al. Targeting tumor-associated sialic acids using chimeric switch receptors based on siglec-9 enhances the antitumor efficacy of engineered T cells[J]. Cancer Immunol Res, 2024, 12(10): 1380-1391. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-23-0823.

（收稿日期：2025-11-06；修回日期：2026-04-01）
责任编辑：李雅楠