



马凤霞, 博士, 中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)副研究员、硕士生导师。2006年于协和医科大学获博士学位。从事间充质干细胞和中性粒细胞生物学的研究, 近年来的主要工作包括利用单细胞转录组测序研究中性粒细胞发育和异质性、提高中性粒细胞输注效率的新策略等。在*Nature Immunology*、*Science Translation Medicine*、*ACS Appl Mater Interfaces*等国际学术期刊上发表了相关研究成果。

造血干/祖细胞造血记忆机制的研究进展

郭荣霞 高荣美 黄清香 马凤霞*

(中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所), 实验血液学国家重点实验室, 国家血液系统疾病临床医学研究中心, 细胞生态海河实验室, 天津 300020)

摘要 适应性免疫和固有免疫是相对独立又紧密联系的两种免疫应答。随着2011年“驯化免疫”(trained immunity, TI)这一概念的提出表明固有免疫细胞也具有免疫记忆, 传统的适应性免疫才能建立免疫记忆的观点也受到了强有力的挑战。由于成熟的固有免疫细胞通常寿命比较短, 而骨髓中造血干/祖细胞(hematopoietic stem/progenitor cells, HSPCs)是所有血细胞的来源, 因此HSPCs如何维持固有免疫细胞的长期或短期记忆成为当前免疫学及造血领域研究的热点。近期研究表明, HSPCs也存在类似TI的现象, 其机制主要涉及表观遗传修饰、代谢重编程、细胞因子与受体的表达调控等, 这种HSPCs的免疫记忆方式被称为“造血记忆”(hematopoietic memory)。该文就近年来调控HSPCs免疫记忆的机制进展进行综述。

关键词 驯化免疫; 固有免疫; 造血干/祖细胞; 造血记忆

Research Progress on Mechanism of Hematopoietic Memory in Hematopoietic Stem/Progenitor Cells

GUO Rongxia, GAO Rongmei, HUANG Qingxiang, MA Fengxia*

(State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Haihe Laboratory of Cell Ecosystem, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China)

Abstract Adaptive immunity and innate immunity are two relatively independent and closely interrelated immune responses. With the introduction of the concept of TI (trained immunity) in 2011, which indicates that in-

收稿日期: 2021-11-05 接受日期: 2021-12-06

中国医学科学院医学与健康科技创新工程(批准号: 2021-I2M-1-040)和中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费(批准号: 2018PT32034)资助的课题

*通讯作者。Tel: 022-23909297, E-mail: mafengxia@ihcams.ac.cn

Received: November 5, 2021 Accepted: December 6, 2021

This work was supported by the Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) Innovation Fund for Medical Sciences (Grant No.2021-I2M-1-040) and the Non-Profit Central Research Institute Fund of Chinese Academy of Medical Sciences (Grant No.2018PT32034)

*Corresponding author. Tel: +86-22-23909297, E-mail: mafengxia@ihcams.ac.cn

nate immune cell also has immune memory, the traditional view that only adaptive immunity can establish immune memory has been strongly challenged. However, mature innate immune cells usually have short lifespan, and blood homeostasis is maintained by HSPCs (hematopoietic stem/progenitor cells) in bone marrow. Therefore, it has been a hotspot in the field of immunology and hematopoiesis that how HSPCs maintain long-term or short-term memory of innate immune cells. Recent studies have shown that HSPCs also have immune memory like TI, which is termed as “hematopoietic memory”. And the mechanism of this phenomenon mainly involves epigenetic modification, metabolic reprogramming, expressional regulation of cytokines and their receptors. This review will summarize the progress of hematopoietic memory in recent years.

Keywords trained immunity; innate immune; hematopoietic stem/progenitor cells; hematopoietic memory

适应性免疫和固有免疫是相对独立又紧密联系的两种免疫应答。适应性免疫又被称为获得性免疫,具有“获得性免疫记忆”(acquired immune memory),指机体与特定病原体接触后,记忆T细胞、记忆B细胞能够产生识别并针对特定病原体的免疫反应,具有特异性和专一性,且能够维持几年甚至更长的时间^[1]。而固有免疫作为机体在种系发育和进化过程中形成的非特异天然免疫防御系统存在于所有动植物中,由于固有免疫细胞通常寿命比较短,不能提供持久的保护性免疫,研究者通常认为固有免疫不具备免疫记忆功能。但是,近年来随着研究者对免疫记忆的不断深入研究,“固有免疫记忆”(innate immune memory)这一概念的提出使只有适应性免疫才能建立免疫记忆的观点受到了强有力的挑战^[2]。

2011年,NETEA等^[2]首次提出固有免疫也具有免疫记忆,并将这种非特异性的免疫记忆命名为“驯化免疫”(trained immunity, TI),其也被称为“固有免疫记忆”(innate immune memory)。研究表明,固有免疫细胞(巨噬细胞、单核细胞、天然杀伤细胞、中性粒细胞)在接受第一次刺激时,能够发生表观改变,使其在接受第二次病原体刺激时具有更强的宿主防御能力^[3-5]。与传统的适应性免疫不同, TI不产生特异性抗体,而是通过模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)等效应分子来识别并清除病原体^[6],并通过影响表观遗传修饰(epigenetic modification)、代谢重编程(metabolic reprogramming)等导致细胞发生短暂性的生理学变化,进而增强二次刺激后固有免疫细胞的宿主防御功能^[3,7]。此外, TI持续时间一般比较短,通常为几周几个月^[8]。

骨髓中的造血干/祖细胞(hematopoietic stem/progenitor cells, HSPCs)是哺乳动物机体内所有血细胞及免疫细胞的来源,对维持血液及免疫系统的稳

态起到了非常重要的作用^[9]。造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)具有自我更新及多向分化的能力,通过不对称分裂的方式产生具有更强分化潜力的多能祖细胞(multipotent progenitor cells, MPPs), MPPs进一步分化为具有谱系特异性的共同髓系祖细胞(common myeloid progenitors, CMPs)和共同淋巴系祖细胞(common lymphoid progenitors, CLPs),这两种细胞分别产生所有类型的成熟髓系细胞(粒细胞、单核细胞、巨噬细胞、巨核细胞以及红细胞等)和淋巴细胞(B细胞、T细胞等)^[9]。在静息状态下, HSCs处于静止状态,机体内各类细胞维持动态平衡;在受到炎症、组织损伤以及细菌、真菌等外源病原微生物感染时,大量的成熟髓系细胞从骨髓动员到外周组织中,并随血液循环到达炎症、感染及组织损伤部位,此时, HSPCs在多种细胞因子的作用下快速增殖分化补充动员所造成的损失,这一过程被称为“急性髓系造血”(emergency myelopoiesis, EM)^[10-12]。已有研究表明,多种炎症因子及模式识别受体参与其中,如由巨噬细胞、上皮细胞等多种类型的细胞分泌的IL-1可以直接作用于造血干/祖细胞,并通过激活PU.1(一种髓系分化转录因子)来促进髓系分化^[13]; LPS刺激后,由内皮细胞、成纤维细胞、巨噬细胞等分泌的M-CSF也可以通过影响PU.1调控造血干/祖细胞向髓系分化^[14];主要由巨噬细胞、T细胞、NK细胞分泌的TNF- α 也可以通过NF- κ B-PU.1信号通路调控HSCs的生存及髓系分化^[15];此外,我们实验室前期工作研究表明,在大肠杆菌诱导的急性炎症及硫酸质引起的无菌性炎症情况下,骨髓内成熟的中性粒细胞通过NOX2蛋白复合体产生大量的ROS并释放到胞外,通过旁分泌机制作用于临近粒系祖细胞并通过PtdIns(3,4,5) P3/Akt信号通路促进其增殖分化,进而增强粒系造血^[16-17]。

总之,在EM过程中髓系造血增强,而淋系、红系造血相对受到抑制,且这一过程伴随着HSPCs表观遗传修饰、代谢重编程、谱系分化相关基因的表达以及细胞因子与受体表达调控的改变,这些改变持续时间较长,约为几天到几个月,甚至更长的时间(1年),均为二次刺激后HSPCs快速增殖分化产生成熟髓系细胞,缩短骨髓抑制期,为增强宿主防御做好了充分的准备,我们把这一过程称为“HSPCs的造血记忆”。近年来研究表明,造血记忆的生成受多种因素的诱导,且同驯化免疫相似的是表观遗传修饰和代谢重编程也参与其中,使得HSPCs在接受第一次刺激后增强或减弱了二次刺激后髓系造血的能力,并对宿主防御起到了调控作用。HSPCs作为机体内所有血细胞的来源,其介导的造血记忆是固有免疫细胞TI过程中不可或缺的重要组成部分。HSPCs造血记忆的发现进一步验证了HSPCs在固有免疫记忆中的核心地位。本文将对近年来HSPCs的造血记忆的研究进展进行综述。

1 HSPCs的造血记忆的诱导因素

研究表明,多种病原体感染均可导致骨髓中造血干/祖细胞群组成的改变,促进其增殖分化,当机体恢复正常造血,造血干/祖细胞依然存在表观修饰、代谢重编程等的改变,而这些改变持续的时长与记忆维持的时间相关。不同的病原体刺激导致的造血记忆也有所不同,近年来研究表明,革兰氏阴性菌来源的LPS(lipopolysaccharides)^[18]、BCG(bacillus calmette-guérin)^[19]、 β -葡聚糖(β -glucan)^[5,20]、鞭毛蛋白(flagellin)^[21-22]、非甲基化的胞嘧啶-鸟嘌呤寡脱氧核苷酸^[23]、HIEC(heat-inactivated *Escherichia coli*(待发表)、*M.tb*(*Mycobacterium bovis*)^[24]均可通过诱导不同的信号通路介导造血记忆的产生,且这种对二次损伤的保护作用是非特异性的。更重要的是,RAG1敲除小鼠(缺乏B细胞、T细胞)也能形成造血记忆进一步证明这种免疫记忆相对独立于适应性免疫^[25-27]。

DE LAVAL等^[18]报道,LPS可通过HSPCs表面的TLR4信号通路诱导髓系造血相关基因的表达,并对其增强子进行甲基化及乙酰化修饰,提高二次刺激[LPS、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)的诱导]后的髓系造血能力,并进一步增强机体清除病原体的能力。BCG作为特异性预防结核病的活菌苗,

在肿瘤发生发展的抑制^[28]、结核杆菌的清除^[19]甚至COVID-19的预防等方面^[29]都具有一定的作用。 β -葡聚糖是存在于真菌、细菌以及一些植物细胞壁的多糖类组分, β -葡聚糖预处理明显提高了机体对白色念珠菌的清除能力,同时显著降低了HSCs中LPS对DNA的损伤,并且对5-FU(5-fluoracil)清髓后的造血重建具有明显的促进作用^[20],此外KALAFATI等^[5]研究发现, β -葡聚糖预处理赋予粒系祖细胞表观改变的能力,并通过增强ROS介导的中性粒细胞功能起到抗肿瘤的作用。与上述发现相似的是鞭毛蛋白(TLR5激动剂)预处理可保护小鼠免受金黄色葡萄球菌及轮状病毒的感染^[21-22],此外,非甲基化的胞嘧啶-鸟嘌呤寡脱氧核苷酸(TLR9激动剂)预处理改善了*E.coli*诱导的败血症及脑膜炎小鼠的生存情况^[23]。基于HIEC诱导的急性粒系造血的前期工作,我们实验室也开展了HIEC对造血记忆的研究,研究发现HIEC预处理赋予了HSPCs短期造血记忆能力并促进了照射后小鼠的骨髓恢复,也提高了宿主抗感染的的能力(未发表)。与上述LPS、BCG、 β -葡聚糖以及HIEC诱导的造血记忆不同,*M.tb*通过IFN- γ /iron信号通路对髓系祖细胞进行重编程,有效抑制了髓系造血,不仅减少了巨噬细胞的生成,同时也损害了巨噬细胞对*M.tb*的杀伤能力,对固有免疫记忆起到了负调控的作用^[24]。

除以上外源性刺激因素外,内源性诱导分子也可对造血记忆造成一定的影响,如ROS参与了粒系造血在抗肿瘤中的作用^[5],亚铁血红素代谢紊乱引起自由基生成并导致氧化应激最终影响HSPCs的功能^[24]。由此表明,造血记忆的生成受外源和内源多种因素的影响,不同的刺激对造血记忆的调控也不尽相同,如LPS、BCG、 β -葡聚糖以及HIEC诱导的造血记忆增强了机体对再次刺激的防御功能,而*M.tb*预处理则明显降低了宿主抗感染的的能力(表1)。

2 HSPCs的造血记忆作用的机制研究

2.1 表观遗传修饰

表观遗传修饰是指在不改变DNA序列的前提下引起的、可逆的、可遗传的基因表达或细胞表型的变化。这些改变包括DNA甲基化修饰、组蛋白修饰、染色质重塑以及RNA干扰等^[30-31]。在脊椎动物中,HSPCs的造血记忆涉及的表观遗传修饰主要为组蛋白的甲基化、乙酰化修饰,这种表观修饰使得

表1 外源性刺激诱导造血干/祖细胞记忆

Table 1 Hematopoietic memory of HSPCs induced by exogenous stimulus

第一次刺激 Primary stimuli	造血干/祖细胞重编程 HSPCs reprogramming	造血倾向 Hematopoiesis bias	第二次刺激 Secondary stimuli	效应 Effects	记忆维持时间 Memory duration	参考文献 References
BCG	(1) H3K4me1, H3K4me3, H3K27ac (2) OCRs changes of IFN-II-related genes	Myelopoiesis↑	<i>M.tb</i>	Bacteria clearance↑ Monocytes function↓	1 year	[19,24]
β-glucan	(1) IL-1β/IL1R1 mediated glycolysis (2) GM-CSF/CD131 mediated cholesterol biosynthesis (3) IFN-I induced epigenetic reprogramming of ROS-related genes	Myelopoiesis↑	LPS 5-FU CPA <i>M.tb</i> Tumor	HSPCs expansion↑ DNA damage↓ Survival↑ Neutrophil number↑ DNA damage↓ Neutrophil number↑ Bacteria clearance↑ Monocytes function↓ Tumor size↓	1 month	[5,20]
LPS	(1) TLR4 mediated changes of myelopoiesis-related genes (2) H3K4me1, H3K27ac (3) C/EBPβ-dependent OCRs changes	Myelopoiesis↑	LPS <i>P.aeruginosa</i>	Myeloid differentiation↑ Bacterial clearance↑ Bacterial clearance↑	Several months	[18]
<i>M.tb</i>	IFN-II/TLR3 mediated iron metabolism dysregulation, mitochondrial membrane potential depolarization and RIPK3-dependent necroptosis	Myelopoiesis↓	<i>M.tb</i>	BMDM yield↓ Macrophage function↓ Bacteria clearance↓	1 year	[24]

↑代表升高; ↓代表下降。

↑ means increase; ↓ means decrease.

HSPCs能够维持较为长久的免疫记忆功能^[15,18-20,24]。虽然不同的HSCs固有的(而非诱导后产生的)DNA甲基化和染色体结构特征决定了它们在稳态及应激状态下的谱系分化方向,如在CLP特异性增强子区域DNA甲基化程度低的HSCs具有淋系分化的偏向性^[32],近年来研究发现,细菌、真菌感染等外源刺激后诱导产生的表观遗传修饰也可以在HSPCs中短暂维持并在谱系分化中发挥作用。在静息状态下:HSPCs尤其是HSCs长期处于静止状态,负责编码炎症因子、谱系分化、增殖的基因处于抑制状态。而在应激状态下,机体内髓系增生加强,而淋系、红系分化相对被抑制,这些均伴随着HSPCs谱系特异性分化、增殖基因表达谱的改变。而基因表达的启动由该基因启动子和增强子所调控,如增强子在未刺激状态下表现为低水平表观修饰(组蛋白甲基化或乙酰化),但在刺激后谱系特异性基因增强子的组蛋白修饰增多进而增强了HSPCs的应激反应,这种组蛋白修饰主要表现为H3K4单甲基化、H3K4三甲基化以及H3K27乙酰化等^[30]。刺激消失后,部分组蛋

白修饰也随之消失,仅有小部分保持并对再次刺激产生更强的免疫应激。研究表明:β-葡聚糖诱导的TI模型中,TNFα、IL-1等髓系分化相关因子基因的增强子表现为H3K4位点三甲基化,诱导后7天、28天,均可以看到长期造血干细胞(CD48⁻CD150⁺LSK)(long term HSCs, LT-HSCs)髓系相关基因(如*Csf2rb*、*Elane*、*Mpo*、*Cebpe*、*Id1*、*Id2*等)表达升高,而淋系谱系相关基因(如*Ms4a1*、*Il7r*、*Il2ra*、*Vpreb1*、*Rag1*、*Pax5*、*Ebfl*、*Irf4*、*Spib*、*Lef1*等)表达受抑^[20]。在BCG诱导的TI模型中,接种BCG增加了小鼠骨髓中HSPCs的数量并增强了其髓系分化潜能,且经BCG受训的HSPCs产生的子代巨噬细胞中有2 483个基因发生了包括H3K27乙酰化修饰在内的表观遗传修饰,增强了巨噬细胞的宿主防御功能^[19]。在LPS诱导的TI模型中,位于HSPCs开放染色质区域(open chromatin regions, OCRs)的谱系分化特异性相关基因的增强子分别在H3K4、H3K27位点发生甲基化、乙酰化修饰,如髓系分化相关基因*dusp1*、*sirpa*的增强子H3K4单甲基化和H3K27乙酰化修饰升高,而红

系分化相关的基因(如*tpr53*)的增强子该位点甲基化、乙酰化修饰降低,且这种OCRs区域的表现修饰可持续几个月,此外,还有研究发现髓系分化关键细胞转录因子——C/EBP β 在介导HSPCs的表现遗传修饰这一过程中起到了非常重要的作用,C/EBP β 的缺失无法诱导染色体重塑介导的造血记忆的生成^[33]。

总之,近期研究均表明机体在接受第一次刺激时,HSPCs可发生持久的表现遗传修饰包括组蛋白的甲基化、乙酰化修饰和染色质重塑,这些表现遗传修饰均为二次刺激(*M.tb*、5-FU、LPS等)后启动并促进HSPCs向髓系分化、加快骨髓恢复、增强宿主防御提供了可能。此外,通过对HSCs进行表现修饰提高移植效率的临床试验也在进行当中(NCT03164057、NCT03871296)。

2.2 代谢重编程

代谢是生物体内维持生命化学反应的总称,也是机体生命活动的基本特征。代谢主要分为两类:分解代谢和合成代谢。分解代谢是指对大分子进行分解并获得能量的过程;合成代谢则是指利用能量来合成细胞中的各个组分,如蛋白质、核酸等^[7]。细胞的能量来源主要是糖代谢,葡萄糖在体内的分解途径包括糖酵解和氧化磷酸化。细胞的活性与其能量代谢密切相关,HSCs长期定居于低氧、低营养物质的骨髓微环境中保持静息状态,与其他类型的细胞不同(大多数细胞利用线粒体氧化磷酸化的方式作为能量来源),HSCs主要以糖酵解的方式为细胞生命活动提供能量,低氧糖酵解进行的低水平代谢对其存活和功能的维持最为有利^[35]。当HSCs分化为下游的祖细胞或终末分化细胞分化时,糖酵解的能量代谢方式逐级受抑,而线粒体氧化磷酸化逐步激活并产生更多的ATP。因此,代谢方式的改变对HSPCs行为和命运的决定具有重要作用。研究表明,HSPCs的免疫记忆也伴随着糖酵解的改变^[20]。在 β -葡聚糖诱导的TI模型中, β -葡聚糖诱导7天后,小鼠骨髓中的LT-HSCs糖酵解相关基因表达水平升高,尤其是编码该通路中关键性调控酶的基因表达(如*Hk3*、*Pfkfb*、*Pkm*等)上调,而且 β -葡聚糖诱导7天后再使用5-FU对小鼠进行腹腔注射,并在14天后取小鼠LT-HSCs进行测序分析发现糖酵解相关基因的表达依然上调,且经 β -葡聚糖处理后,造血祖细胞(hematopoietic progenitor cells, HPCs)同样也表现为

增强的糖酵解途径^[20]。由此表明,HSPCs介导的造血记忆伴随着糖酵解通路相关基因表达增强,进而促进糖酵解。此外,HINGE等^[36]研究发现在HSCs由静止状态进入分裂期过程中,*Drp1*活性的丧失介导的线粒体功能不可逆受损是导致HSCs再次进入静止期后丧失分裂记忆的一个重要原因。

除了糖代谢以外,HSPCs介导的造血记忆中也伴随着脂代谢的改变。研究发现,经 β -葡聚糖驯化的HSPCs中甘油磷脂-花生四烯酸-脂肪酸反应链降低,而胆固醇生物合成相关的基因上调,如磷酸戊糖途径限速酶相关基因*G6pdx*,胆固醇生物合成限速酶相关基因*HMG-CoA*,以及用来摄取低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)的低密度脂蛋白受体基因*Ldlr*等;而下调介导胆固醇外流的ATP结合转运蛋白基因*Abca1*^[20]。HSPCs经LPS驯化后,三羧酸循环关键基因*mdh2*、*idh2*以及mTORC1通路相关的基因表达上调^[33]。这些改变导致HSPCs中胆固醇合成增多外流减少,累积的胆固醇为二次刺激(如5-FU)后细胞增殖、分化提供了能量来源,且研究发现二次刺激后HSPCs中胆固醇合成相关基因的表达依然上调。

总之,首次刺激后HSPCs中发生的糖代谢及脂代谢的变化为二次刺激后HSPCs快速增殖分化提供了能量来源。

2.3 细胞因子与受体

HSCs微环境中存在多种炎症因子,一些炎症因子不仅对造血谱系分化具有重要作用,对记忆T细胞的维持也必不可少,如IL-7、IL-15^[37-38]。HSPCs表面具有多种细胞因子受体及PRR,如TLRs^[39-41]。因此,HSPCs可通过直接或间接的方式在多种细胞因子的作用下增殖、分化,生成的成熟细胞进而影响骨髓微环境,如PAM₃CSK₄(TLR2激动剂)及LPS(TLR4激动剂)预处理HSCs来源的巨噬细胞经TLR2/4激动剂再次刺激后分泌IL-6及TNF的能力显著降低;相比之下,白色念珠菌感染后的HSCs生成的巨噬细胞经PAM₃CSK₄或LPS刺激后分泌IL-6及TNF的能力明显升高^[42]。LPS诱导的感染性休克的改善与受驯后的HSCs髓系分化偏向以及驯化后的单核细胞分泌IL-6、TNF增多密切相关^[43]。近期研究表明,IL-1、GM-CSF、IFN-I、IFN-II等因子及其受体同样也参与了HSPCs的造血记忆^[19-20,24]。研究发现: β -葡聚糖可通过IL-1 β 、GM-CSF作用于HSPCs(不表达 β -葡聚

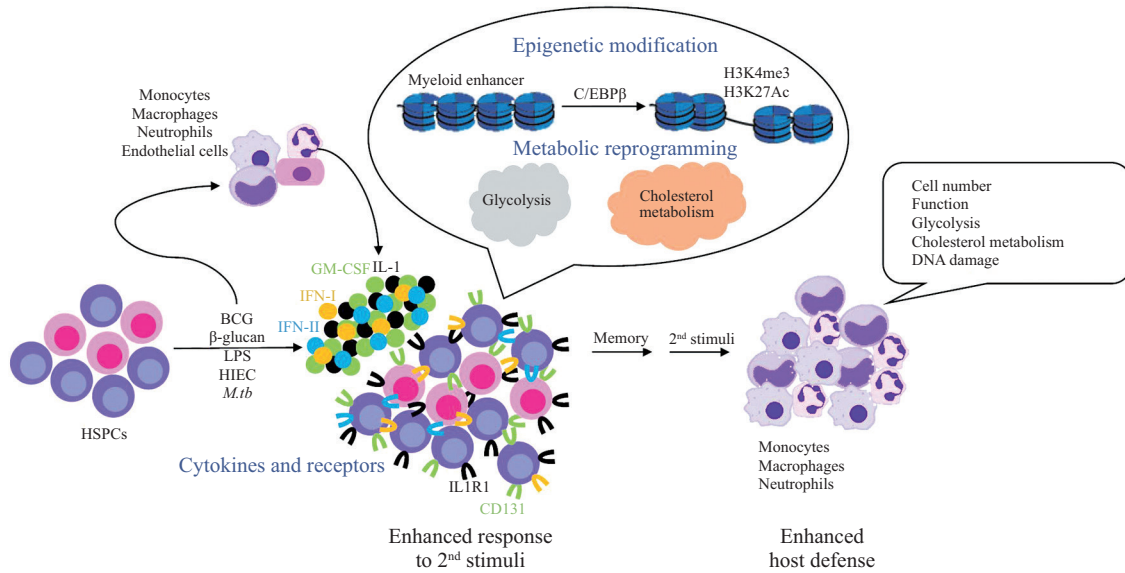


图1 造血干/祖细胞记忆的机制
Fig.1 The mechanisms involved in hematopoietic memory of HSPCs

糖受体-Dectin-1)增强HSPCs糖酵解代谢能力, IL-1受体拮抗剂——阿那白滞素(Anakinra)可抑制 β -葡聚糖依赖的糖酵解, 且 β -葡聚糖引起的胆固醇外流减少导致HSPCs中CD131(IL-3/GM-CSF受体的 β 亚基)表达上调并激活下游信号通路(如STAT5的磷酸化)促进髓系分化^[20]。BCG可通过IFN-II诱导骨髓HSC重编程赋予机体针对*M.tb*的固有免疫记忆的能力, 增强单核/巨噬细胞对抗感染、清除病原体的能力^[19]; 我们的研究表明, HIEC可通过TLR2诱导HSPCs中IL1R1的表达(持续时间为48~72 h), 高表达IL1R1的HSPCs具有短期造血记忆并在接受第二次急性刺激(HIEC、活大肠杆菌、辐射)时, 快速增殖分化, 促进骨髓恢复, 缩短骨髓抑制期(未发表)。而与BCG、 β -葡聚糖以及HIEC所不同, 在*M.tb*诱导的TI模型中, IFN-I信号通路的激活导致铁代谢失调, 线粒体膜电位去极化, 并特异性诱导骨髓中RIPK1依赖的细胞死亡, 使得髓系造血受到抑制, 并降低了宿主对再次感染*M.tb*后的防御能力, 对驯化免疫起到了负调控的作用^[24]。由此表明, 靶向细胞因子对于造血记忆调控的驯化免疫在宿主防御中具有重要作用, 如低剂量的IL-1 β 连续3天预处理可以保护小鼠免受铜绿假单胞菌的伤害^[44]。

总之, 表观遗传修饰、代谢重编程以及炎症因子的分泌在HSPCs的驯化和固有免疫记忆的维持是相互依赖并紧密联系的^[45](图1), 阻断糖酵解将会导致表观改变的缺失, 进而影响固有免疫记忆^[46-47]。

此外, 研究发现驯化后的单核细胞中乙酰辅酶A(代谢中间产物)表达水平的升高对糖酵解转录位点的组蛋白乙酰化具有重要作用^[26], 同时三羧酸循环的副产物——延胡索酸酯可通过下调组蛋白去甲基化, 改变表观遗传修饰从而诱导固有免疫记忆^[48]。因此, 靶向调控这三个机制对调节固有免疫记忆具有重要作用。

3 结论和展望

2011年, NETEA等^[2]首次提出“驯化免疫”这一概念, 表明固有免疫细胞也具有免疫记忆, 但是固有免疫细胞一般寿命短, 它们是如何维持长达几周甚至几个月的免疫记忆呢? 近年来HSPCs也具有造血记忆的发现有效地解释了这一现象。近期研究发现: 受驯的HSPCs主要通过表观遗传修饰、代谢重编程以及细胞因子与受体的调节等机制来增强二次刺激后髓系谱系分化。

自新冠肺炎大爆发以来, 在全球已有200多个国家受到了不同程度的影响, 感染人数也在不断上升, 现在已经成为威胁全人类健康的流行病, 但是目前依然没有很好的疫苗或药物来控制新冠病毒的传播和治疗。有调查研究表明, 在刚出生就接种BCG疫苗的地区, 新冠病毒的感染率相对较低, 且感染后症状也相对较轻^[49]。因此, HSPCs具有造血记忆这一概念的提出为新冠疫苗的研制和使用提供了一定的指导方向^[50], 相关的临床试验也在进行中

(NCT04328441、NCT04327206),同时也为临床上加快骨髓恢复,增强宿主防御提供了新策略,为感染性疾病、免疫紊乱、中性粒细胞减少症的治疗以及肿瘤预防提供了新的方向。然而,驯化免疫也具有一定的副作用,再次感染后固有免疫细胞持续增多或过度的功能性增强也导致多种疾病的发生,如自身免疫性疾病、肿瘤、肥胖、糖尿病、类风湿性关节炎等,此外*M.tb*预处理也可以降低宿主再次抗感染的能力^[24,26,51-53]。因此,在HSPCs水平有效调节驯化免疫强度及持续时间具有重要意义。

综上所述,深入了解HSPCs介导的造血记忆的调控机制将为新型疫苗的研发、临床疾病的治疗提供新的策略。

参考文献 (References)

- [1] BEST A, HOYLE A. The evolution of costly acquired immune memory [J]. *Ecol Evol*, 2013, 3(7): 2223-32.
- [2] NETEA M G, QUINTIN J, VAN DER MEER J W. Trained immunity: a memory for innate host defense [J]. *Cell Host Microbe*, 2011, 9(5): 355-61.
- [3] SAEED S, QUINTIN J, KERSTENS H H, et al. Epigenetic programming of monocyte-to-macrophage differentiation and trained innate immunity [J]. *Science*, 2014, 345(6204): 1251086.
- [4] GAMLIEL M, GOLDMAN-WOHL D, ISAACSON B, et al. Trained memory of human uterine nk cells enhances their function in subsequent pregnancies [J]. *Immunity*, 2018, 48(5): 951-62.e5.
- [5] KALAFATI L, KOURTZELIS I, SCHULTE-SCHREPPING J, et al. Innate immune training of granulopoiesis promotes anti-tumor activity [J]. *Cell*, 2020, 183(3): 771-85.e12.
- [6] DOLASIA K, BISHT M K, PRADHAN G, et al. TLRs/NLRs: shaping the landscape of host immunity [J]. *Int Rev Immunol*, 2018, 37(1): 3-19.
- [7] BEKKERING S, ARTS R J W, NOVAKOVIC B, et al. Metabolic induction of trained immunity through the mevalonate pathway [J]. *Cell*, 2018, 172(1/2): 135-46.e9.
- [8] DIVANGAHI M, AABY P, KHADER S A, et al. Trained immunity, tolerance, priming and differentiation: distinct immunological processes [J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(1): 2-6.
- [9] HAAS S, TRUMPP A, MILSOM M D. Causes and consequences of hematopoietic stem cell heterogeneity [J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 22(5): 627-38.
- [10] HALTALLI M L R, WATCHAM S, WILSON N K, et al. Manipulating niche composition limits damage to hematopoietic stem cells during plasmodium infection [J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(12): 1399-410.
- [11] MANZ M G, BOETTCHER S. Emergency granulopoiesis [J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(5): 302-14.
- [12] TAKIZAWA H, BOETTCHER S, MANZ M G. Demand-adapted regulation of early hematopoiesis in infection and inflammation [J]. *Blood*, 2012, 119(13): 2991-3002.
- [13] PIETRAS E M, MIRANTES-BARBEITO C, FONG S, et al. Chronic interleukin-1 exposure drives haematopoietic stem cells towards precocious myeloid differentiation at the expense of self-renewal [J]. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(6): 607-18.
- [14] MOSSADEGH-KELLER N, SARRAZIN S, KANDALLA P K, et al. M-CSF instructs myeloid lineage fate in single haematopoietic stem cells [J]. *Nature*, 2013, 497(7448): 239-43.
- [15] YAMASHITA M, PASSEGUE E. TNF-alpha coordinates hematopoietic stem cell survival and myeloid regeneration [J]. *Cell Stem Cell*, 2019, 25(3): 357-72.e7.
- [16] ZHU H, KWAK H J, LIU P, et al. Reactive oxygen species-producing myeloid cells act as a bone marrow niche for sterile inflammation-induced reactive granulopoiesis [J]. *J Immunol*, 2017, 198(7): 2854-64.
- [17] KWAK H J, LIU P, BAJRAMI B, et al. Myeloid cell-derived reactive oxygen species externally regulate the proliferation of myeloid progenitors in emergency granulopoiesis [J]. *Immunity*, 2015, 42(1): 159-71.
- [18] DE LAVAL B, MAURIZIO J, KANDALLA P K, et al. C/EBP-beta-dependent epigenetic memory induces trained immunity in hematopoietic stem cells [J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 26(5): 793.
- [19] KAUFMANN E, SANZ J, DUNN J L, et al. BCG educates hematopoietic stem cells to generate protective innate immunity against tuberculosis [J]. *Cell*, 2018, 172(1/2): 176-90.e19.
- [20] MITROULIS I, RUPPOVA K, WANG B, et al. Modulation of myelopoiesis progenitors is an integral component of trained immunity [J]. *Cell*, 2018, 172(1/2): 147-61.e12.
- [21] MUNOZ N, VAN MAELE L, MARQUES J M, et al. Mucosal administration of flagellin protects mice from *Streptococcus pneumoniae* lung infection [J]. *Infect Immun*, 2010, 78(10): 4226-33.
- [22] ZHANG B, CHASSAING B, SHI Z, et al. Viral infection. Prevention and cure of rotavirus infection via TLR5/NLRC4-mediated production of IL-22 and IL-18 [J]. *Science*, 2014, 346(6211): 861-5.
- [23] RIBES S, MEISTER T, OTT M, et al. Intraperitoneal prophylaxis with CpG oligodeoxynucleotides protects neutropenic mice against intracerebral *Escherichia coli* K1 infection [J]. *J Neuroinflammation*, 2014, 11: 14.
- [24] KHAN N, DOWNEY J, SANZ J, et al. *M. tuberculosis* reprograms hematopoietic stem cells to limit myelopoiesis and impair trained immunity [J]. *Cell*, 2020, 183(3): 752-70.e22.
- [25] BISTONI F, VECCHIARELLI A, CENCI E, et al. Evidence for macrophage-mediated protection against lethal *Candida albicans* infection [J]. *Infect Immun*, 1986, 51(2): 668-74.
- [26] NETEA M G, JOOSTEN L A, LATZ E, et al. Trained immunity: a program of innate immune memory in health and disease [J]. *Science*, 2016, 352(6284): aaf1098.
- [27] VECCHIARELLI A, CENCI E, PULITI M, et al. Protective immunity induced by low-virulence *Candida albicans*: cytokine production in the development of the anti-infectious state [J]. *Cell Immunol*, 1989, 124(2): 334-44.
- [28] SFAKIANOS J P, SALOME B, DAZA J, et al. Bacillus calmette-guerin (BCG): its fight against pathogens and cancer [J]. *Urol Oncol*, 2021, 39(2): 121-9.
- [29] CURTIS N, SPARROW A, GHEBREYESUS T A, et al. Considering BCG vaccination to reduce the impact of COVID-19 [J].

- Lancet, 2020, 395(10236): 1545-6.
- [30] LARA-ASTIASO D, WEINER A, LORENZO-VIVAS E, et al. Immunogenetics. Chromatin state dynamics during blood formation [J]. Science, 2014, 345(6199): 943-9.
- [31] MITAKA Y, TASAKI E, NOZAKI T, et al. Transcriptomic analysis of epigenetic modification genes in the termite *Reticulitermes speratus* [J]. Insect Sci, 2020, 27(2): 202-11.
- [32] YU V W C, YUSUF R Z, OKI T, et al. Epigenetic memory underlies cell-autonomous heterogeneous behavior of hematopoietic stem cells [J]. Cell, 2017, 168(5): 944-5.
- [33] DE LAVAL B, MAURIZIO J, KANDALLA P K, et al. C/EBP-beta-Dependent epigenetic memory induces trained immunity in hematopoietic stem cells [J]. Cell Stem Cell, 2020, 26(5): 657-74.e8.
- [34] RYALL J G, CLIFF T, DALTON S, et al. Metabolic reprogramming of stem cell epigenetics [J]. Cell Stem Cell, 2015, 17(6): 651-62.
- [35] WANG Y H, ISRAELSEN W J, LEE D, et al. Cell-state-specific metabolic dependency in hematopoiesis and leukemogenesis [J]. Cell, 2014, 158(6): 1309-23.
- [36] HINGE A, HE J, BARTRAM J, et al. Asymmetrically segregated mitochondria provide cellular memory of hematopoietic stem cell replicative history and drive HSC attrition [J]. Cell Stem Cell, 2020, 26(3): 420-30.e6.
- [37] SEDDON B, TOMLINSON P, ZAMOYSKA R. Interleukin 7 and T cell receptor signals regulate homeostasis of CD4 memory cells [J]. Nat Immunol, 2003, 4(7): 680-6.
- [38] BECKER T C, WHERRY E J, BOONE D, et al. Interleukin 15 is required for proliferative renewal of virus-specific memory CD8 T cells [J]. J Exp Med, 2002, 195(12): 1541-8.
- [39] NAGAI Y, GARRETT K P, OHTA S, et al. Toll-like receptors on hematopoietic progenitor cells stimulate innate immune system replenishment [J]. Immunity, 2006, 24(6): 801-12.
- [40] SIOUD M. Microbial sensing by haematopoietic stem and progenitor cells: vigilance against infections and immune education of myeloid cells [J]. Scand J Immunol, 2020, 92(5): e12957.
- [41] YANEZ A, GOODRIDGE H S, GOZALBO D, et al. TLRs control hematopoiesis during infection [J]. Eur J Immunol, 2013, 43(10): 2526-33.
- [42] MEGIAS J, MARTINEZ A, YANEZ A, et al. TLR2, TLR4 and Dectin-1 signalling in hematopoietic stem and progenitor cells determines the antifungal phenotype of the macrophages they produce [J]. Microbes Infect, 2016, 18(5): 354-63.
- [43] BOMANS K, SCHENZ J, SZTWIERTNIA I, et al. Sepsis induces a long-lasting state of trained immunity in bone marrow monocytes [J]. Front Immunol, 2018, 9: 2685.
- [44] VAN DER MEER J W, BARZA M, WOLFF S M, et al. A low dose of recombinant interleukin 1 protects granulocytopenic mice from lethal gram-negative infection [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1988, 85(5): 1620-3.
- [45] DONOHOE D R, BULTMAN S J. Metaboloepigenetics: interrelationships between energy metabolism and epigenetic control of gene expression [J]. J Cell Physiol, 2012, 227(9): 3169-77.
- [46] CHENG S C, QUINTIN J, CRAMER R A, et al. mTOR- and HIF-1alpha-mediated aerobic glycolysis as metabolic basis for trained immunity [J]. Science, 2014, 345(6204): 1250684.
- [47] ARTS R J W, CARVALHO A, LA ROCCA C, et al. Immunometabolic pathways in BCG-induced trained immunity [J]. Cell Rep, 2016, 17(10): 2562-71.
- [48] ARTS R J, NOVAKOVIC B, TER HORST R, et al. Glutaminolysis and fumarate accumulation integrate immunometabolic and epigenetic programs in trained immunity [J]. Cell Metab, 2016, 24(6): 807-19.
- [49] COVIAN C, RETAMAL-DIAZ A, BUENO S M, et al. Could BCG vaccination induce protective trained immunity for SARS-CoV-2 [J]? Front Immunol, 2020, 11: 970.
- [50] SUI Y, BERZOFSKY J A. Myeloid cell-mediated trained innate immunity in mucosal AIDS vaccine development [J]. Front Immunol, 2020, 11: 315.
- [51] ARTS R J W, JOOSTEN L A B, NETEA M G. The potential role of trained immunity in autoimmune and autoinflammatory disorders [J]. Front Immunol, 2018, 9: 298.
- [52] BERTHELOT J M, SIBILIA J. Trained immunity and autoimmune disease: did eve sin before adam [J]? Joint Bone Spine, 2019, 86(3): 293-5.
- [53] NETEA M G, LATZ E, MILLS K H, et al. Innate immune memory: a paradigm shift in understanding host defense [J]. Nat Immunol, 2015, 16(7): 675-9.