



石莉红, 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, 研究员、博士生导师, 北京协和医学院“协和学者特聘教授”。2008年毕业于中国科学院动物研究所, 干细胞与生殖生物学国家重点实验室, 获生理学博士学位, 之后在美国密歇根大学医学院从事博士后研究, 2014年回国并加入实验血液学国家重点实验室。研究方向主要包括: 人多能干细胞(hESCs或iPSC)及造血干/祖细胞向红系定向分化的调控机制研究和红细胞疾病的发病机理研究。在 *Nature Medicine*、*Cell Stem Cell*、*Nature Communications*、*Blood*、*PNAS*、*Nucleic Acids Research*、*eLife*、*Bioinformatics* 等国际权威杂志发表SCI文章40余篇, 主持包括科技部干细胞重点研发项目、国自然面上项目、中国医学科学院创新工程、天津市面上项目在内的多个科研项目。

红细胞免疫调控功能的研究进展

李悦 石莉红*

(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 红细胞内富含血红蛋白, 血红蛋白可以根据氧分压的高低与氧气结合或解离。除氧气运输外, 红细胞可通过免疫黏附、调节补体系统活性、直接杀伤病原体等机制执行免疫调控功能。哺乳动物与非哺乳动物内处于不同发育阶段的红细胞分别具有各自的免疫功能, 并且通过多种机制来执行免疫调控功能。随着对红细胞免疫功能研究的不断进展, 哺乳动物CD71⁺有核红细胞已被证实在多种生理与病理模型中发挥着免疫调控功能, 在机体正常发育过程以及疾病的发生发展中起到了重要的作用。使用单细胞转录组测序技术可以研究红细胞群体内的异质性, 具有免疫特性的免疫红细胞亚群展现出广泛的临床应用价值。

关键词 红细胞功能; 有核红细胞; 免疫调控功能

Advances in the Study of the Immunoregulatory Functions of Erythrocytes

LI Yue, SHI Lihong*

(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 Erythrocytes are rich in hemoglobin, which can combine or dissociate with oxygen according to the oxygen partial pressure. In addition to oxygen transport, erythrocytes can perform immunoregulatory functions through immune adhesion, regulating the activity of the complement system, and directly killing pathogens. Erythrocytes at different developmental stages in mammals and non-mammals have been reported to have

收稿日期: 2021-11-05 接受日期: 2021-12-23

国家重点研发计划“干细胞与转化研究”(批准号: 2017YFA0103100、2017YFA0103102)和国家自然科学基金(批准号: 81870089、81890990)资助的课题

*通讯作者。Tel: 022-23909448, E-mail: shilihongxys@ihcams.ac.cn

Received: November 5, 2021 Accepted: December 23, 2021

This work was supported by the National Key Research and Development Program of China Stem Cell and Translational Research (Grant No.2017YFA0103100, 2017YFA0103102), and the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81870089, 81890990)

*Corresponding author. Tel: +86-22-23909448, E-mail: shilihongxys@ihcams.ac.cn

their immune functions, and the mechanisms by which they perform immune regulation are also varied. With the continuous research about the immune functions of red blood cells, CD71⁺ erythroblasts in mammals have been verified to exert immunoregulatory functions in a diversity of physiological and pathological models, and they play important roles during normal development processes and pathogenesis of diseases. The heterogeneity within erythroblasts can be studied by single-cell RNA sequencing technique, and the immune-biased erythrocytes have shown promising clinical application values.

Keywords functions of erythrocytes; erythroblasts; immunoregulatory functions

红细胞是血液中数量最多的一种血细胞, 成年人体内有 $2 \times 10^{13} \sim 3 \times 10^{13}$ 个红细胞。在哺乳动物中, 造血干祖细胞向红系定向分化后会经历由有核红细胞逐渐脱核并成熟的过程, 成熟红细胞呈双凹圆盘状, 没有细胞核和线粒体而富含血红蛋白。在非哺乳动物红细胞成熟的过程中, 红细胞则会保留其细胞核。携氧是红细胞最重要的功能, 血红素的亚铁离子可以可逆地结合氧气分子形成氧和血红蛋白和还原血红蛋白, 实现氧气的运输与释放。近年来, 红细胞的免疫功能成为领域内关注的热点, 哺乳动物与非哺乳动物体内的成熟红细胞, 以及哺乳动物体内的有核红细胞均被报道有各自的免疫潜能, 可以参与固有免疫和适应性免疫系统的调节^[1-4]。除了参与正常生理过程, 免疫红细胞也参与了肝癌、肺癌等疾病的发生发展过程。现将红细胞的免疫功能综述如下。

1 哺乳动物体内成熟红细胞的免疫功能

1.1 哺乳动物体内红细胞生成过程概述

哺乳动物的红细胞分化成熟经历了两个阶段, 分别是早期红系分化和终末红系分化阶段。早期阶段是由造血干细胞实现红系谱系定向的过程, 即发育为红细胞爆式集落形成单位(burst-forming unit-erythroid, BFU-E)和红细胞集落形成单位(colony forming unit-erythroid, CFU-E)。红系祖细胞随后进入终末红系分化阶段, 即经历由原成红细胞(proerythroblasts, ProEs)逐渐分化成熟为早幼红细胞(basophilic erythroblasts, BasoEs)、中幼红细胞(polychromatophilic erythroblasts, PolyEs)、晚幼红细胞(orthochromatic erythroblasts, OrthoEs)这一连续且有阶段性的过程, 并伴随着血红蛋白的表达和胞核的逐渐固缩, 最终红细胞脱核成熟并释放入外周血^[5-8]。

1.2 哺乳动物体内成熟红细胞与补体系统

许多研究表明红细胞通过调控补体系统来参与固有免疫的调节^[9-10]。补体的激活主要通过三个途径, 分别是经典途径、凝集素途径和替代途径, 这三个途径最终会产生C3转化酶和/或C5转化酶, 随后激活补体级联, 通过调理作用、激发炎症反应和直接裂解等方式清除体内的病原体、死细胞和免疫复合物。红细胞在血液循环过程中会经常与补体系统的成分相遇, 为了避免自身被激活的补体系统清除, 红细胞表面表达补体调节蛋白CR1, 该蛋白可以通过多种机制调节补体系统^[11]。CR1可以结合C3b和C4b, 导致C3转化酶和C5转化酶的解离和降解^[11]。此外, CR1还被报道可以参与FI介导的C3b和C4b的失活, 抑制补体级联的激活^[10](图1)。红细胞可以通过其表面的C3b受体结合血液循环中的抗原-抗体-补体复合物等体积大且有病原性的免疫复合物, 将其运输至肝脏、脾脏等器官进行清除, 即红细胞免疫黏附机制(red-cell immune adherence, RCIA), 防止这些复合物沉积造成免疫损伤^[12]。CRAIG等^[9]通过荧光显微镜发现免疫复合物通过结合CR1固定于红细胞表面, 由红细胞转送至肝和脾的巨噬细胞, 并在短暂结合于巨噬细胞表面之后被内吞的全过程。此外, 红细胞可以作为一个抗原呈递细胞, 通过RCIA结合自体胸腺细胞和T细胞, 使T细胞可以识别并结合抗原, 增强T细胞的功能^[13]。

1.3 哺乳动物体内成熟红细胞的杀伤功能

除了结合血液中的免疫复合物, 研究表明红细胞还可以直接结合并杀伤血流中的病原体, 这一发现挑战了只有白细胞可以在细胞免疫功能中发挥作用的传统认知^[14]。红细胞与白细胞均在细胞免疫中发挥重要的作用, 而它们因为各自的特性不同, 所以执行细胞免疫功能的场所不同, 白细胞主要作用在组织与淋巴结中, 而红细胞则主要作用在血液循环

中。与红细胞相比, 白细胞的膜更薄、更软、更有弹性且有更多褶皱, 因此红细胞比白细胞更容易在血液循环中高速流动时通过摩擦生电作用带上电荷, 吸引并吞噬带有相反电荷的病原体, 通过胞内的氧杀伤病原体^[14-15]。MINASYAN等^[15]发现菌血症病人血液中的红细胞可以在人体细胞免疫中发挥重要作用, 特别是在血液循环中, 红细胞能够重复吞噬并杀伤种类和大小不同的细菌。红细胞相比于白细胞, 其数量更多, 寿命更长, 产生更快; 红细胞胞内富含氧气的环境决定了许多厌氧微生物无法在红细胞内生存繁殖, 使红细胞对病原体的感染与攻击有更强的耐受性; 红细胞是通过氧合血红蛋白的氧杀伤病原体, 此过程不会导致红细胞自身的损伤, 因此红细胞可以反复执行吞噬与杀伤功能, 其工作效率更高。

1.4 哺乳动物体内成熟红细胞与细胞因子

红细胞有信号转导以及接受其他细胞信号的能力, 可进一步诱发炎症反应并影响免疫功能, 因此红细胞是免疫系统的一个重要组成成分。红细胞内部富含多种细胞因子, 包括各种促炎与抗炎因子、趋化因子和生长因子^[16]。红细胞内缺乏细胞器, 细胞因子以及蛋白质的释放途径不同于其他细胞。当将红细胞与成纤维细胞共培养时, 红细胞可以促进成纤维细胞分泌IL-8, 募集中性粒细胞并在组织修复中起作用^[17]。红细胞来源的生长因子和存活因子可以维持T细胞的生长与存活, 并可能促进恶性肿瘤在体内的进展^[18]。

总而言之, 除氧气运输之外, 哺乳动物体内的成熟红细胞具有另一重要功能, 即免疫调控功能。研究表明成熟红细胞可以通过至少四种方式执行其免疫功能: 旁分泌作用募集免疫细胞, 红细胞免疫黏附机制, 直接杀伤病原体, 调节补体系统。但由于哺乳动物成熟红细胞无细胞核及细胞器, 其免疫功能相较有核红细胞可能更为局限。因此, 在接下来的综述中, 我们将重点论述有核红细胞的免疫功能。

2 非哺乳动物体内成熟红细胞的免疫功能

非哺乳动物内与哺乳动物内成熟红细胞最大的区别是非哺乳动物体内的成熟红细胞有细胞核和细胞器, 所以它们可以转录和翻译蛋白质, 可以在结合配体之后产生一系列的应答反应, 因此更可能有除氧气运输外的功能。非哺乳动物的红细胞具有很强的免疫潜能, 表现为它们可以通过多种途径参与

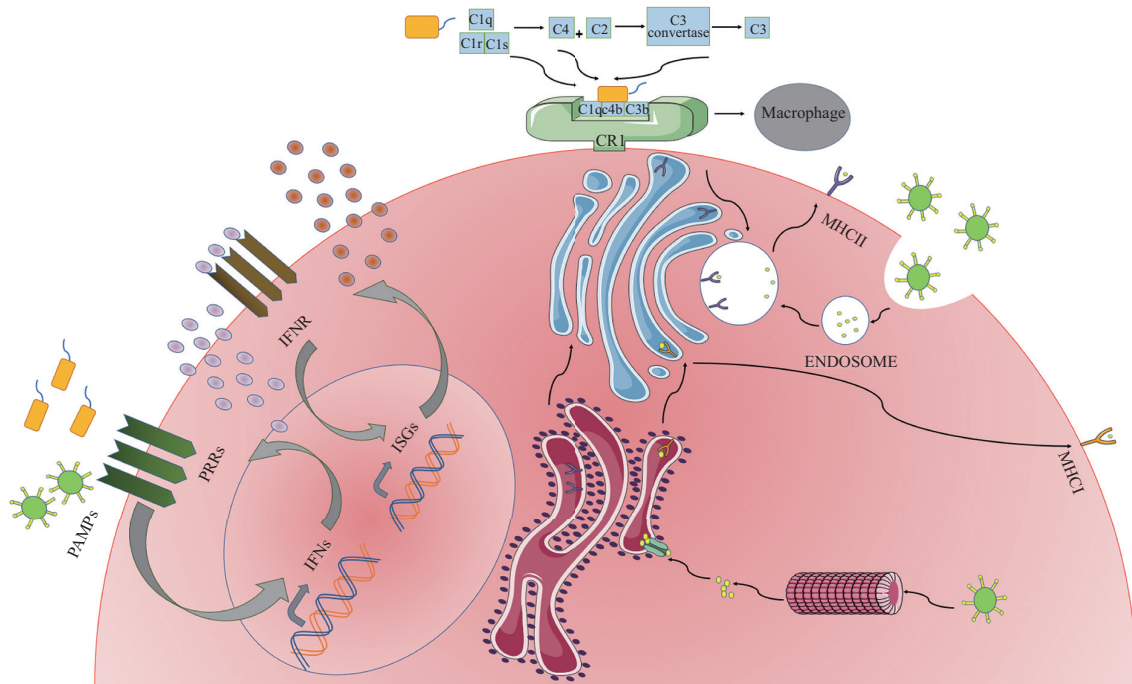
机体的固有免疫与适应性免疫(图1)。

2.1 非哺乳动物体内成熟红细胞与固有免疫

与哺乳动物成熟红细胞类似, 非哺乳动物的有核红细胞表面也表达CR1并参与补体系统的调节, 既可以避免自身被激活的补体系统损伤, 又可以清除循环中的免疫复合物来防止炎症反应和组织损伤^[12]。固有免疫细胞表达的模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)在固有免疫系统中发挥重要作用, PRR包括Toll样受体(Toll like receptors, TLRs)、核苷酸结合寡聚化结构域(nucleotide binding oligomerization domain, NOD)、视黄酸诱导基因I样受体(retinoic acid inducible gene I-like helicase receptors, RLRs)等。PRR可以识别病原体及其产物所表达的高度保守的病原相关分子模式(pathogen associated molecular patterns, PAMPs)及损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs), 诱导下游炎症因子和抗菌基因的表达并激活机体的防御机制^[19]。有核红细胞中表达PRR mRNA, 当受到PAMP刺激时, 会导致红细胞在转录与转录后水平上发生应答, 引起包含干扰素(interferon, IFN)及其下游的干扰素激活基因(interferon-stimulated genes, ISGs)等一系列与内分泌、生殖、免疫系统相关的应答因子的表达^[20-21](图1)。当使用Poly (I:C)刺激红细胞, 使红细胞发生PRR-PAMP应答后, 红细胞可以诱导巨噬细胞表达Mx1、STAT1 α/β 以及IFN α , 从而调控巨噬细胞的抗病毒免疫作用^[20]。除了激活IFN表达, PRR-PAMP应答还可以上调其他免疫相关基因的表达, 红细胞可以分泌白介素等细胞因子, 通过旁分泌的方式募集和激活其他免疫细胞; 红细胞也可以表达抗菌肽, 执行免疫调节的作用^[22]。

2.2 非哺乳动物体内成熟红细胞与适应性免疫

主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)是抗原呈递过程中的重要蛋白, 常表达于抗原呈递细胞的表面。抗原被摄取和处理后会结合于MHC分子的肽结合区, 被淋巴细胞识别, 启动适应性免疫应答。根据文献报道, 有核红细胞表面可表达MHC分子, 如MHCI表达于虹鳟鱼红细胞和非洲爪蛙红细胞表面, MHCII表达于虹鳟鱼红细胞和鸡红细胞表面^[23-24](图1)。在体外用病毒性出血性败血症病毒(viral hemorrhagic septicemia virus, VHSV)感染红细胞, 会激活红细胞自噬, 并在蛋白水平上调MHCI、MHCII及MHC共刺激分子CD83



病原体所表达的PAMPs被红细胞表面的PRR识别, 诱导下游IFN的表达, 随后IFN结合其受体, 诱导ISGs的表达; 细胞表面表达CR1, 识别补体蛋白修饰的抗原抗体复合物, 从而将其从循环中清除; MHC分子结合了被处理的抗原肽会表达于细胞表面, 启动适应性免疫应答。

PAMPs expressed by pathogens are identified by PRRs on the surface of red blood cells, resulting in the expression of downstream IFN proteins, which then bind to their receptors to induce the expression of ISGs; CR1 proteins expressed on cell surface identify the antigen-antibody complex modified by the complement protein, and remove the modified complex from circulation; MHC molecules, which have combined treated antigen peptides, are expressed on the cell surface, initiating the adaptive immune response.

图1 有核红细胞参与固有免疫和适应性免疫应答的机制(根据参考文献[21]改编)

Fig.1 Mechanisms for nucleated red blood cells to participate in innate and adaptive immunity (modified from reference [21])

和CD86的表达^[25]。此外, 有核红细胞也参与DNA疫苗接种引起的固有免疫与适应性免疫应答, 在体外用VHSV的DNA疫苗接种虹鳟鱼红细胞, 可以调控红细胞内免疫相关基因和蛋白的表达, 在转录组和蛋白水平上发现了补体激活, 抗原呈递, 干扰素抗病毒等通路相关基因表达的上调, 说明红细胞可以作为中介物在DNA疫苗免疫激活中起作用^[26]。进一步的研究表明, 红细胞可以激活体液免疫, 这说明红细胞可以参与固有免疫与适应性免疫系统的调节, 并可以作为未来疫苗研发中的靶细胞或载体^[27]。

与脱核红细胞相比, 有核红细胞的免疫功能得到了更为深入的探索, 许多研究阐述了有核红细胞可以参与调节固有免疫与适应性免疫系统, 如分泌细胞因子和抗菌肽来通过旁分泌的方式介导免疫细胞的募集与激活等^[12,23,25-28]。对非哺乳动物体内有核红细胞功能的认识逐渐深入, 也为下一步研究哺乳动物体内有核红细胞的功能指引方向。但是, 这个领域仍有很多尚未解决的问题, 如红细胞在免疫

应答中起到的作用及其分子机制, 这个领域的空白则是有核红细胞临床转化研究受限的重要原因。有关有核红细胞参与DNA疫苗的研究则说明它可以参与免疫激活过程, 说明有核红细胞很可能有巨大的临床应用价值。因此, 未来工作的重点应是对有核红细胞参与免疫应答的机制研究。

3 哺乳动物体内有核红细胞的免疫功能

3.1 哺乳动物体内有核红细胞的分布

正常情况下, 成熟哺乳动物的主要造血器官是骨髓, 有核红细胞主要分布在骨髓中, 在肝脏和脾脏中也有少量有核红细胞存在。由骨髓发育成熟后释放到外周的成熟红细胞是脱核的, 但是在一些病理情况如感染或炎症时, 造血干细胞会由骨髓迁移到肝和脾等髓外器官并造血, 即髓外造血。短时间的髓外造血对机体有益, 因为产生了大量抗原提呈细胞和吞噬细胞, 但是在慢性感染、自身免疫疾病及血液系统疾病等骨髓稳态被破坏的情况下, 长时间

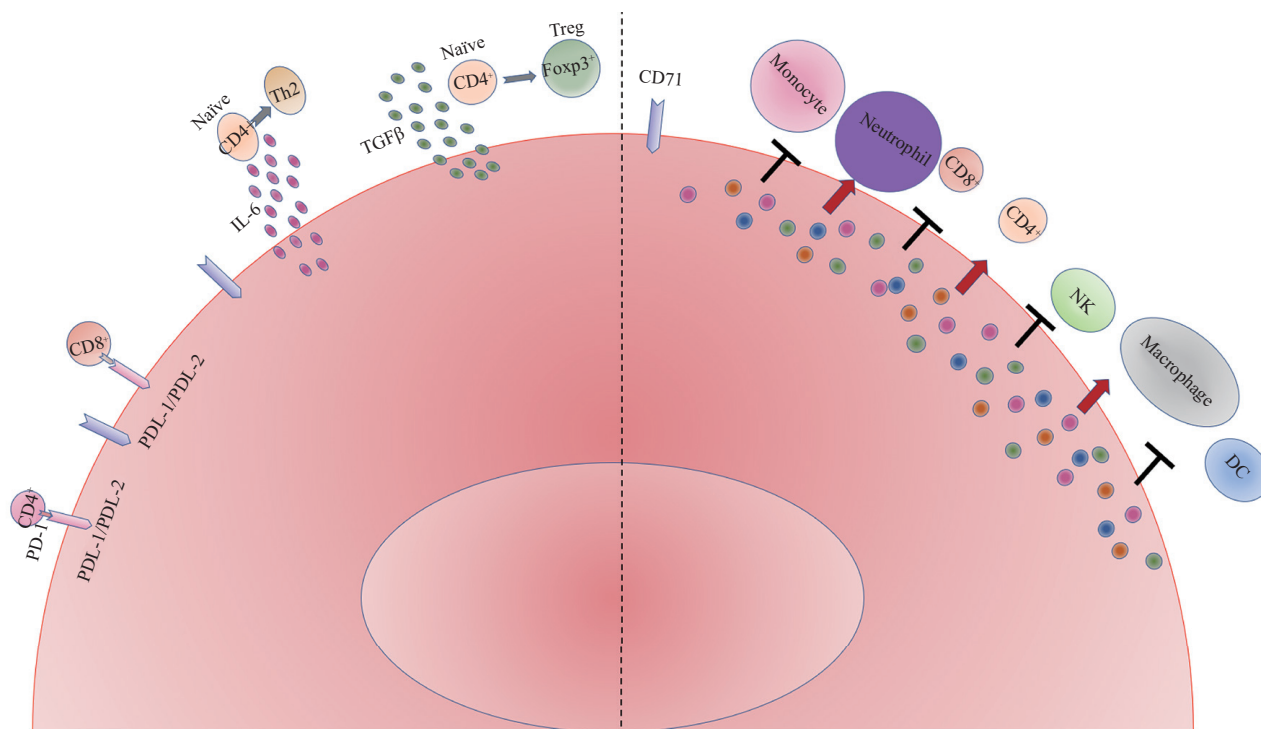
的髓外造血对机体有害^[2, 29-31]。由于髓外造血器官限制未成熟红细胞释放的能力较弱,髓外造血可能会导致有核红细胞大量出现在外周。

3.2 CD71⁺红细胞的免疫调控功能

有核红细胞可以分泌各种细胞因子,以旁分泌的方式或通过细胞间的直接接触作用于其他免疫细胞,如抑制B细胞和T细胞的增殖和功能^[32-33],从而抑制固有免疫与适应性免疫系统的激活;有核红细胞也可以通过调节自身分泌的细胞因子来维持微环境的稳态,支持正常的造血过程且执行免疫调控的功能,如纯化新生小鼠脾脏的CD4⁺T细胞及有核红细胞进行体外共培养实验时,发现有核红细胞可以分泌白介素-6(interleukin-6, IL-6)等细胞因子促进CD4⁺T细胞分化成为效应T细胞,并在Th1/Th2分化决定过程中更倾向于分化为Th2细胞^[34-35](图2)。但早期不同实验室有关有核红细胞因子分泌的研究结果常不一致,可能的原因包括有核红细胞的组织来源不同,实验设计与

刺激不同,有核红细胞之间存在异质性,以及缺乏公认的标记有核红细胞的表面标志物^[3-4,36]。

新生小鼠较成年小鼠更易受到病原体感染,成年小鼠的脾脏中含有大量的免疫细胞,而新生小鼠的脾脏细胞里则有67%是CD71⁺红细胞CECs(CD71⁺ erythroid cells)。为了探究易感性是由于新生小鼠自身免疫功能低下还是由于存在其他免疫抑制因素,研究人员将成年小鼠的脾脏免疫细胞移植入新生小鼠体内,发现移植后的成体免疫细胞功能受到抑制;人脐带血细胞的实验发现了相似的现象,即由CECs介导的免疫抑制导致了新生儿期对病原体的高易感性^[4,37-39]。新生小鼠和人类脐带血中的CECs可通过分泌精氨酸酶-2(arginase-2)执行免疫抑制功能,缺乏足够的CECs会导致抑制功能丧失,并对围生期病原体感染有更强的抵抗力,但是增强的抵抗力也会导致肠道正常菌群无法定植,造成肠道稳态的异常^[4,40-41]。因此可以推测,CECs的免疫抑制功能实现了机体对共生菌群的耐



CD71⁺红细胞可以分泌多种可溶性的细胞因子,如IL-6、TGFβ、ROS、arginase-2等,抑制或调控多种免疫细胞的功能;CD71⁺红细胞可以通过PDL-1/PDL-2与PD-1的结合来与免疫细胞进行直接的细胞接触,调控其功能;CD71⁺红细胞的一个亚群(CD71⁺Ter119⁺VISTA⁺)可以分泌TGFβ,诱导Naive T细胞表达Foxp3,分化为Treg细胞,发挥其免疫抑制功能。

CD71⁺ erythroblasts can inhibit or regulate the function of many immune cells by secreting a variety of soluble cytokines, such as IL-6, TGFβ, ROS, arginase-2, etc.; CD71⁺ erythroblasts can directly combine with immune cells by cell contact via PD-1, PDL-1/PDL-2, thus regulating their function; a subset of CD71⁺ erythroblasts (CD71⁺Ter119⁺VISTA⁺) can secrete TGFβ, inducing Naive T cells to express Foxp3, differentiating into Treg cells, which will then perform their immunosuppressive functions.

图2 CD71⁺红细胞的免疫调控功能(根据参考文献[2]改编)

Fig.2 The immunoregulatory functions of CD71⁺ erythroblasts (modified from reference [2])

受^[36]。在百日咳杆菌感染的模型中,CECs的作用机制得到了进一步研究,它可作用于固有免疫与适应性免疫。CECs能够抑制抗百日咳杆菌感染激发的固有免疫应答,当用抗CD71抗体导致CECs缺失后,机体的固有免疫反应增强,表现为IL-12等保护性细胞因子的分泌及疾病模型肺脏中NK细胞和抗原提呈细胞的募集;当将CECs移植入成年疾病模型中时,成体固有免疫应答会减弱;在体外实验中,CECs表达的精氨酸酶-2会抑制CD11b⁺细胞吞噬百日咳杆菌的能力^[42]。在适应性免疫中,CECs可以抑制特异性的T细胞免疫应答与抗体产生,CECs缺失后会增强特异性抗百日咳杆菌的细胞免疫和体液免疫应答,且在接种疫苗前去除CECs可以显著提高CD4⁺IFN- γ ⁺IL17⁺T细胞的比例^[43]。

针对有核红细胞免疫功能的研究进一步深化了我们的认识,比如有研究表明CECs在特定情况下会促进促炎因子的释放,说明有核红细胞具有免疫调控功能而不仅是免疫抑制功能^[44];孕期小鼠胎盘与脾脏中的CECs特异性的表达细胞程序性死亡配体-1(programmed cell death ligand-1, PDL-1),用抗体将PDL-1阻断时,T细胞的功能会被增强,证明除了分泌可溶性的细胞因子,CECs可以通过与免疫细胞的直接细胞接触调控其免疫功能^[45-46](图2);CUI等^[47]发现单核细胞在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激下会释放炎症因子,人有核红细胞可以通过分泌IL-10抑制单核细胞炎症因子的释放,当阻断单核细胞IL-10受体时就可以恢复其释放炎症因子的能力,说明精氨酸酶-2不是有核红细胞执行免疫调控功能必不可少的因子。以上研究说明了有关CECs免疫功能的认识仍处在较为粗浅的阶段,其作用机制尚未得到明确的解释。

CECs也参与了多种疾病的发生与进展,进展期肝细胞癌小鼠肿大的脾脏中发现了Ter119⁺CD45⁻CD71⁺细胞,这些细胞通过分泌青蒿琥酯促进肿瘤的发展,在小鼠体内阻断青蒿琥酯可以阻止肿瘤的生长,在肝细胞癌病人样本中也发现血清中青蒿琥酯水平的上升可以预示更差的预后^[48]。Ter119⁺CD45⁺CD71⁺细胞在进展期肺癌小鼠的脾脏中富集,占到了总细胞数的40%~60%,CD45⁺的CECs比CD45⁻的群体在红系分化的过程中处于更早的阶段,并且表达更多活性氧(reactive oxygen species, ROS),这群细胞通过ROS抑制了CD8⁺T细胞

免疫应答,当分别将CD45⁺或CD45⁻的红细胞与免疫细胞共培养时,对免疫细胞功能抑制作用更强的是CD45⁺CECs^[49]。近期的研究发现,在肝癌中CD45⁺CD71⁺的红细胞通过与免疫细胞的直接细胞接触以及通过表达ROS、IL-10、TGF β 等分子以旁分泌的方式发挥了很强的免疫抑制作用^[50]。实验证实发育过程中更为成熟的CD45⁻红细胞的免疫抑制功能是很局限的,提示红细胞的免疫抑制功能可能随着其成熟而丧失^[51]。HIV病人的外周血中也发现了大量扩增的CECs,其数量与血浆病毒载量呈正相关;CECs可以通过ROS相关机制影响CD4⁺T细胞的细胞周期,以协助病毒在其中的扩增;红细胞可以作为病毒的载体将HIV运输到未被感染的T细胞;当用HIV病毒预处理红细胞时,CECs中检测到了HIV病毒颗粒,可能与感染者对抗病毒治疗的耐受有关^[52]。

在多种生理与病理情况下,CECs都发挥了免疫调控功能。易导致髓外造血的疾病常导致CECs在外周血中大量扩增,CECs数量的增加可以使它们的免疫调控作用更加明显^[48-49]。通过构建动物疾病模型和高通量测序技术,CECs在固有和适应性免疫中的作用机制得到了一些解释,但仍有许多争议存在。CECs中VISTA⁺和VISTA⁻两个亚群在功能上的差异则提示了CECs中免疫亚群的存在,VISTA⁺亚群可以通过分泌TGF β 使CD4⁺T细胞表达Foxp3,分化为调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs),发挥免疫抑制功能^[53](图2)。因此,寻找免疫亚群的标志分子对免疫亚群的功能研究意义重大。此外,未来研究的重点还包括进一步解析CECs在不同生理与病理情况中的作用,研究这群细胞潜在的临床应用价值,如将其应用于治疗自身免疫疾病以及疫苗的研发等。

4 总结与展望

总体而言,非哺乳动物的成熟有核红细胞、哺乳动物的成熟脱核红细胞以及有核红细胞的免疫功能在近几年均有报道,说明红细胞不仅具有传统认知的携氧功能,免疫功能很可能是红细胞除携氧能力之外的重要特性。在哺乳动物中,有核红细胞即为尚未脱核的、仍处于终末红系分化阶段的红细胞。有核红细胞大量存在于正常的骨髓造血环境中,在某些疾病及应激情况下,如感染、炎症、骨髓衰竭时,骨髓造血微环境被破坏,肝脏和脾脏的髓外造血

会导致未成熟的有核红细胞被释放进入血液循环。

早期的几篇研究发现CD71⁺有核红细胞CECs主要发挥着免疫抑制功能, 具体表现为将有核红细胞与免疫细胞共培养时, 红细胞可以抑制免疫细胞的炎症因子释放, 且其抑制程度与共培养体系内有核红细胞所占的比例呈正相关^[4,43,45]。随着研究不断推进和深入, 领域内认为红细胞实际发挥着更加精细而复杂的免疫调控功能, 它们可能通过分泌细胞因子来作用于免疫细胞, 或与免疫细胞之间进行直接的细胞接触来增强或抑制免疫细胞的功能。并且发挥着免疫功能的很可能不是整个红细胞群体, 而是具有免疫功能的免疫红细胞亚群, 即红细胞内部可能具有很强的功能异质性。这样的功能异质性可能仅出现于红系分化的某个阶段, 或在红系分化的某阶段最为显著, 功能异质性也可能是一个贯穿红系发育全过程的现象, 或随着发育阶段的进展, 红细胞亚群的功能也在变化。

目前对于红细胞免疫亚群的定义并不清晰, 我们还不能区分传统认知的红细胞群体及具有免疫功能偏好的红细胞亚群, 对红细胞免疫功能的认识还很不足。近年来, 随着单细胞技术的发展, 传统认知的造血分化模型被挑战, 从单细胞的角度发现曾经认为的在发育阶段和分化潜能上很类似的造血祖细胞之间其实具有很强的异质性^[54]。与此同时红系分化新模型被提出, 根据单细胞转录组数据分析, 终末红系分化的阶段可以被更加精准的细化, 如中幼红细胞和晚幼红细胞群体内部均被发现存在有基因表达的差异^[55]。我们可以寻找到更多在造血分化过程中发挥重要作用的调控因子和关键基因, 如AKAP8L^[55-56]。因此可以期待通过单细胞转录组技术, 免疫红细胞亚群能被更准确定义, 包括其表面标志物, 其存在于红系分化的具体阶段, 及其发挥免疫调控功能的作用机制。未来的研究应首先着力于寻找免疫红细胞亚群的标志性分子, 为之后的机制与功能研究奠定坚实的基础, 更重要的是要在各种疾病中探索免疫红细胞发挥作用的机理, 探究免疫红细胞是否可成为潜在的治疗靶点, 实现其临床应用价值。

参考文献 (References)

- [1] ANDERSON H L, BRODSKY I E, MANGALMURTI N S. The evolving erythrocyte: red blood cells as modulators of innate im-

munity [J]. *J Immunol*, 2018, 201(5): 1343-51.

- [2] ELAHI S, MASHHOURI S. Immunological consequences of extramedullary erythropoiesis: immunoregulatory functions of CD71⁺ erythroid cells [J]. *Haematologica*, 2020, 105(6): 1478-83.
- [3] ELAHI S. New insight into an old concept: role of immature erythroid cells in immune pathogenesis of neonatal infection [J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 376.
- [4] ELAHI S, JAMES M ERTELT, JEREMY M KINDER, et al. Immunosuppressive CD71⁺ erythroid cells compromise neonatal host defence against infection [J]. *Nature*, 2013, 504(7478): 158-62.
- [5] CHANG LIAO, BRADLEY A CARLSON, ROBERT F PAULSON, et al. The intricate role of selenium and selenoproteins in erythropoiesis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 127: 165-71.
- [6] JAFARI M, GHADAMI E, DADKHAH T, et al. PI3k/AKT signaling pathway: erythropoiesis and beyond [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(3): 2373-85.
- [7] VALENT P, BÜSCHE G, THEURL I, et al. Normal and pathological erythropoiesis in adults: from gene regulation to targeted treatment concepts [J]. *Haematologica*, 2018, 103(10): 1593-603.
- [8] MORAS M, LEFEVRE S D, OSTUNI M A. From erythroblasts to mature red blood cells: organelle clearance in mammals [J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 1076.
- [9] MARIA L CRAIG, BANKOVICH A J, TAYLOR R P. Visualization of the transfer reaction: tracking immune complexes from erythrocyte complement receptor 1 to macrophages [J]. *Clin Immunol*, 2002, 105(1): 36-47.
- [10] ROHAN KHERA, DAS N. Complement Receptor 1: disease associations and therapeutic implications [J]. *Mol Immunol*, 2009, 46(5): 761-72.
- [11] ZIPFEL P F, SKERKA C. Complement regulators and inhibitory proteins [J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(10): 729-40.
- [12] SCHIFFERLI J A, NG Y C, PETERS D K. The role of complement and its receptor in the elimination of immune complexes [J]. *N Engl J Med*, 1986, 315(8): 488-95.
- [13] ISRAEL SIEGEL, SHERMAN W B. The interaction of lymphocytes with autologous red cells [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1972, 50(2): 65-74.
- [14] MINASYAN H A. Erythrocyte and leukocyte: two partners in bacteria killing [J]. *Int Rev Immunol*, 2014, 33(6): 490-7.
- [15] MINASYAN H A. Erythrocyte and blood antibacterial defense [J]. *Eur J of Microbio Immu*, 2014, 4(2): 138-43.
- [16] ELISABETH KARSTEN, EDMOND BREEN, HERBERT B R. Red blood cells are dynamic reservoirs of cytokines [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3101.
- [17] FREDRIKSSON K, LUNDAHL J, PALMBERG L, et al. Red blood cells stimulate human lung fibroblasts to secrete interleukin-8 [J]. *Inflammation*, 2003, 27(2): 71-8.
- [18] ANTUNES R F, BRANDO C, MAIA M, et al. Red blood cells release factors with growth and survival bioactivities for normal and leukemic T cells [J]. *Immunol Cell Biol*, 2011, 89(1): 111-21.
- [19] CHARLES A, JANEWAY, MEDZHITOV R. Innate immune recognition [J]. *Annual Rev Immunol*, 2002, 20(1): 197-216.
- [20] DAVINIA MORERA, NEREA ROHER, LAIA RIBAS, et al. RNA-Seq reveals an integrated immune response in nucleated

- erythrocytes [J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e26998-e.
- [21] VERONICA CHICO, IVAN NOMBELA, SARA PUENTE-MARIN, et al. Nucleated red blood cells contribute to the host immune response against pathogens [J]. *IntechOpen*, 2018, doi: 10.5772/intechopen.80545.
- [22] DAVINIA MORERA, MACKENZIE S A. Is there a direct role for erythrocytes in the immune response [J]. *Vet Res*, 2011, 42(1): 89.
- [23] EVA-STINA EDHOLM, ROBERT J. RNAi-mediated loss of function of xenopus immune genes by transgenesis [J]. *Cold Spring Harb Protoc*, 2018, doi: 10.1101/pdb.prot101519.
- [24] SARA PUENTE-MARIN, IVÁN NOMBELA, SERGIO CIORDIA, et al. In silico functional networks identified in fish nucleated red blood cells by means of transcriptomic and proteomic profiling [J]. *Genes*, 2018, 9(4): 1.
- [25] IVAN NOMBELA, RICARDO REQUENA-PLATEK, BYRON MORALES-LANGE, et al. Rainbow trout red blood cells exposed to viral hemorrhagic septicemia virus up-regulate antigen-processing mechanisms and MHC I&II, CD86, and CD83 antigen-presenting cell markers [J]. *Cells*, 2019, 8(5): 386.
- [26] SARA PUENTE-MARIN, IVAN NOMBELA, VERONICA CHICO, et al. Rainbow trout erythrocytes ex vivo transfection with a DNA vaccine encoding VHSV glycoprotein G induces an antiviral immune response [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2477.
- [27] SARA PUENTE-MARIN, IVAN NOMBELA, VERONICA CHICO, et al. Potential role of rainbow trout erythrocytes as mediators in the immune response induced by a DNA vaccine in fish [J]. *Vaccines*, 2019, 7(3): 60.
- [28] MD RAFIQUL ISLAM SARDER, UWE FISCHER, JOHANNES MARTINUS DIJKSTRA, et al. The MHC class I linkage group is a major determinant in the in vivo rejection of allogeneic erythrocytes in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) [J]. *Immunogenetics*, 2003, 55(5): 315-24.
- [29] KIM C H. Homeostatic and pathogenic extramedullary hematopoiesis [J]. *J blood Med*, 2018, 2010(1): 13-9.
- [30] ODA A, TEZUKA T, UENO Y, et al. Niche-induced extramedullary hematopoiesis in the spleen is regulated by the transcription factor Tlx1 [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 8308.
- [31] NAING A, INFANTE J R, PAPADOPOULOS K P, et al. Pegylated IL-10 (Pegilodecakin) induces systemic immune activation, CD8⁺ T cell invigoration and polyclonal T cell expansion in cancer patients [J]. *Cancer Cell*, 2018, 34(5): 775-91.
- [32] R DE MARIA, U TESTA, L LUCHETTI, et al. Apoptotic role of Fas/Fas ligand system in the regulation of erythropoiesis [J]. *Blood*, 1999, 93(3): 796-803.
- [33] GALINA V SELEDTSOVA, VICTOR I SELEDTSOV, DENIS M SAMARIN, et al. Erythroid cells in immunoregulation: characterization of a novel suppressor factor [J]. *Immunol Lett*, 2004, 93(2-3): 171-8.
- [34] MERCEDES R RINCON, KAREN OPPENHEIMER, BONNEY E A. Selective accumulation of Th2-skewing immature erythroid cells in developing neonatal mouse spleen [J]. *Int J Biol Sci*, 2012, 8(5): 719-30.
- [35] WALKER J A, MCKENZIE A N J. Th2 cell development and function [J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(2): 121-33.
- [36] ELAHI S, VEGA-LÓPEZ M A, HERMAN-MIGUEL V, et al. CD71⁺ erythroid cells in human neonates exhibit immunosuppressive properties and compromise immune response against systemic infection in neonatal mice [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 597433.
- [37] YU J C, KHODADADI H, MALIK A, et al. Innate immunity of neonates and infants [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1759.
- [38] RUDD B D. Neonatal T cells: a reinterpretation [J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38: 229-47.
- [39] KOLLMANN T R, KAMPMANN B, MAZMANIAN S K, et al. Protecting the newborn and young infant from infectious diseases: lessons from immune ontogeny [J]. *Immunity*, 2017, 46(3): 350-63.
- [40] HARBESON D, BEN-OTHTMAN R, AMENYOGBE N, et al. Outgrowing the immaturity myth: the cost of defending from neonatal infectious disease [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1077.
- [41] GRZYWA T M, SOSNOWSKA A, RYDZYNSKA Z, et al. Potent but transient immunosuppression of T-cells is a general feature of erythroid progenitor cells [J]. *bioRxiv*, 2021, doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.18.427109>.
- [42] DUNSMORE G, BOZORGMEHR N, DELYE A C, et al. Erythroid suppressor cells compromise neonatal immune response against *Bordetella pertussis* [J]. *J Immunol*, 2017, 199(6): 2081-95.
- [43] NAMDAR A, KOLEVA P, SHAHBAZ S, et al. CD71⁺ erythroid suppressor cells impair adaptive immunity against *Bordetella pertussis* [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 7728.
- [44] MILLER D, ROMERO R, UNKEL R, et al. CD71⁺ erythroid cells from neonates born to women with preterm labor regulate cytokine and cellular responses [J]. *J Leukoc Biol*, 2018, 103(4): 761-75.
- [45] DELYE A C, BOZORGMEHR N, KOLEVA P, et al. CD71⁺ erythroid suppressor cells promote fetomaternal tolerance through Arginase-2 and PDL-1 [J]. *J Immunol*, 2018, 200(12): 4044-58.
- [46] KIMURA I, MIYAMOTO J, OHUE-KITANO R, et al. Maternal gut microbiota in pregnancy influences offspring metabolic phenotype in mice [J]. *Science*, 2020, 367(6481): eaaw8429.
- [47] CUI L, TAKADA H, TAKIMOTO T, et al. Immunoregulatory function of neonatal nucleated red blood cells in humans [J]. *Immunobiology*, 2016: 853-61.
- [48] HAN Y, LIU Q, HOU J, et al. Tumor-induced generation of splenic erythroblast-like Ter-cells promotes tumor progression [J]. *Cell*, 2018, 173(3): 634-48.
- [49] ZHAO L, HE R, LONG H, et al. Late-stage tumors induce anemia and immunosuppressive extramedullary erythroid progenitor cells [J]. *Nature Med*, 2018, 24(10): 1536-44.
- [50] CHEN J, QIAO Y D, LI X, et al. Intratumoral CD45⁺CD71⁺ erythroid cells induce immune tolerance and predict tumor recurrence in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2021, 499: 85-98.
- [51] GRZYWA T M, JUSTYNIARSKA M, NOWIS D, et al. Tumor immune evasion induced by dysregulation of erythroid progenitor cells development [J]. *Cancers*, 2021, 13(4): 870.
- [52] NAMDAR A, DUNSMORE G, SHAHBAZ S, et al. CD71⁺ erythroid cells exacerbate HIV-1 susceptibility, mediate transinfection, and harbor infective viral particles [J]. *mBio*, 2019, 10(6): e02767-19.
- [53] SHAHBAZ S, BOZORGMEHR N, KOLEVA P, et al. CD71⁺VISTA⁺ erythroid cells promote the development and

- function of regulatory T cells through TGF- β [J]. PLoS Biol, 2018, 16(12): e2006649.
- [54] TUSI B K, WOLOCK S L, WEINREB C, et al. Population snapshots predict early haematopoietic and erythroid hierarchies [J]. Nature, 2018, 555(7694): 54-60.
- [55] HUANG P, ZHAO Y, ZHONG J, et al. Putative regulators for the continuum of erythroid differentiation revealed by single-cell transcriptome of human BM and UCB cells [J]. PNAS, 2020, 117(23): 12868.
- [56] LI H, NATARAJAN A, EZIKE J, et al. Rate of progression through a continuum of transit-amplifying progenitor cell states regulates blood cell production [J]. Dev Cell, 2019, 49(1): 118-29.