



郑国光, 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)实验血液学国家重点实验室研究员, 博士生导师。1999年于中国协和医科大学获博士学位。一直在实验血液学国家重点实验室从事科研工作, 主要研究方向为白血病免疫微环境以及内源性异常在白血病发生、发展中的作用机制。先后主持10项国家自然科学基金课题及一批省部级科研课题。以第一/通讯作者身份在 *Cancer Res*、*Haematologica*、*J Hematol Oncol*、*Cancer Lett*、*Oncoimmunology*、*Cell Death Dis*等国内外知名杂志上发表论文60篇。兼任中国免疫学会第八届理事会理事、中华医学会医学细胞生物学分会第六届常务委员。担任 *Cancer Lett*、*Blood Sci*和《医学分子生物学杂志》编委,《中华血液学杂志》和《白血病·淋巴瘤》通讯编委。

巨噬细胞的固有免疫记忆研究进展

张东玥 郑国光*

(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 根据免疫效应机制和作用特征, 通常把免疫分为固有免疫和适应性免疫两种类型。长久以来, 免疫学界普遍认为只有适应性免疫存在记忆特性, 而近年的研究表明固有免疫也存在记忆现象。经过刺激的固有免疫细胞, 通过表观遗传重编程和细胞代谢的改变获得记忆性质, 在二次刺激下表现出增强或减弱的免疫反应, 这种现象被定义为“训练免疫”或“固有免疫记忆”。巨噬细胞作为重要的固有免疫细胞, 也具有免疫记忆性质, 在机体免疫中发挥重要作用。固有免疫记忆是一个崭新的概念, 它拓宽了免疫记忆的定义, 为免疫反应的研究提供了更加全面的视角。该文主要综述巨噬细胞固有免疫记忆的特征、产生机制以及在疾病中的作用。

关键词 固有免疫记忆; 训练免疫; 巨噬细胞; 表观遗传重编程

Research Progress in Innate Immune Memory of Macrophages

ZHANG Dongyue, ZHENG Guoguang*

(State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Medical 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 Based on the mechanisms and characteristics of immune effects, immunity is usually divided into innate immunity and adaptive immunity. For a long time, it has been generally believed that only adaptive immunity has memory characteristics. Recent studies have shown that innate immunity also has memory phenomenon.

收稿日期: 2021-11-05 接受日期: 2021-12-06

国家自然科学基金(批准号: 82170174、81770183、81970155)和中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(批准号: 2021-I2M-1-041)资助的课题

*通讯作者。E-mail: zhenggtjchn@aliyun.com

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

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82170174, 81770183, 81970155) and the CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (Grant No.2021-I2M-1-041)

*Corresponding author. E-mail: zhenggtjchn@aliyun.com

Stimulated innate immune cells acquire memory properties through epigenetic reprogramming and cell metabolic change, which enable them to have enhanced or suppressed response against secondary stimulation. This phenomenon is termed as “trained immunity” or “innate immune memory”. Macrophages, the important innate immune cells, also have immune memory properties and play an important role in immune system. Innate immune memory is a new concept, which broadens the definition of immune memory and provides a more comprehensive perspective for the study of immune response. This paper mainly reviews the characteristics, mechanism and role of macrophage innate immune memory in diseases.

Keywords innate immune memory; trained immunity; macrophage; epigenetic reprogramming

宿主免疫应答分为固有免疫应答和适应性免疫应答,前者由单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等吞噬细胞以及自然杀伤细胞(natural kill cells, NK cells)介导,具有反应迅速、非特异性等特点;后者由淋巴细胞介导,具有反应较慢、特异性强、可产生特异性的经典免疫记忆等特点。长久以来,免疫学界普遍认为只在适应性免疫中存在免疫记忆现象,但近年的研究表明固有免疫中也存在该现象。例如,发生二次感染时,不具有适应性免疫的植物和无脊椎动物可以抵抗再度感染,即使两次感染由某些不同病原体引起,交叉保护作用依然存在^[1]。值得注意的是,哺乳动物中也有类似的现象^[2-3],即固有免疫细胞在受到某种刺激后可以表现出部分适应性免疫反应的特征,对二次刺激做出增强或减弱的应答,且这种反应不具有特异性,这种现象被称为“训练免疫(trained immunity)”或“固有免疫记忆(innate immune memory)”^[2,4]。自2011年NETEA等^[2]提出“训练免疫”或“固有免疫记忆”这一全新的概念后,越来越多的研究证实了固有免疫记忆现象的存在。不同性质或剂量的初次刺激,可以对细胞二次刺激应答反应性产生相反的影响^[5]:反应性减弱表现为耐受性,反应性增强则表现为受训性;广义的训练免疫泛指固有免疫记忆,包含耐受性与受训性表型。巨噬细胞作

为经典的固有免疫细胞,也具有免疫记忆功能,参与许多重要生理和病理过程。本文主要综述巨噬细胞固有免疫记忆的特征、发生的机制以及在疾病中的作用。

1 固有免疫记忆的特征

固有免疫记忆的提出,是对免疫学领域的极大补充和完善。虽然固有免疫记忆与经典免疫记忆都属于免疫记忆,但两者有明确的差异。首先,参与两种记忆的细胞不同。髓系细胞、NK细胞、固有淋巴细胞(innate lymphoid cell, ILC)参与固有免疫记忆。其次,固有免疫记忆对于二次刺激的反应性改变通常不具有特异性。经典免疫记忆依赖于抗原特异性基因重排;固有免疫记忆依赖于转录因子和表观遗传重编程信号^[2],这些转录程序的持续变化,不涉及突变和重组这类永久遗传变化。再次,免疫记忆的持续时间不同。固有免疫记忆依赖于固有免疫细胞功能状态的改变,在初次刺激消除后,这种改变会持续数周至数月,但通常不能持续数年(表1)。

2 巨噬细胞固有免疫记忆的发现

巨噬细胞固有免疫记忆也包括耐受性和受训性两种表现形式。1988年,学者们发现巨噬细胞与内毒

表1 固有免疫记忆与适应性免疫记忆的特征

Table 1 Characteristics of innate immune memory and adaptive immune memory		
特征	固有免疫记忆	适应性免疫记忆
Characteristics	Innate immune memory	Adaptive immune memory
Organism	Plants, invertebrate, vertebrates	Higher vertebrates
Cells	Monocytes/macrophages, NK cells, granulocytes, innate lymphoid cells	T and B lymphocytes
Mechanism	Epigenetic reprogramming, cell metabolic change	Antigen specific gene rearrangement
Lasting time	Weeks to months	Years
Specificity	No/?	Yes

素的耐受现象密切相关,在首次接受高剂量LPS刺激后,二次刺激来临时,机体为避免处于过度炎症状态,巨噬细胞会表现出较低的反应性,即耐受性^[6]。1986年BISTONI等^[7]观察到,在缺乏T、B细胞的小鼠中,白色念珠菌感染可以避免其他致病菌的二次感染,巨噬细胞在其中发挥作用,推测巨噬细胞可能具有记忆功能。2011年NETEA等^[2]首次提出固有免疫记忆的概念后,巨噬细胞受训性得到进一步认识。2012年研究人员鉴定出诱导上述巨噬细胞受训性的主要成分为白色念珠菌细胞壁的 β -葡聚糖,经 β -葡聚糖训练后的巨噬细胞对白色念珠菌及其他致病菌二次感染的应答显著增强^[8-9]。随着研究的深入,学者们发现细菌、真菌、寄生虫和病毒等感染均能训练单核细胞和巨噬细胞,使之在二次刺激中分泌的促炎细胞因子增多,吞噬能力增强,证实了巨噬细胞固有免疫记忆的普遍性^[9-12]。除了动物模型外,在人类中也发现了固有免疫记忆现象,如注射卡介苗(*bacillus calmette-guerin*, BCG)可以诱导固有免疫记忆的产生,且此过程与组蛋白H3K4me3的激活相关^[13]。不仅如此,有证据表明巨噬细胞固有免疫记忆在疾病中发挥重要作用,例如炎症刺激可引起脑内小胶质细胞发生表观遗传重编程,加剧 β -淀粉样蛋白变性,增强中枢系统的炎症反应,在阿尔茨海默病中发挥病理学作用^[14]。

3 巨噬细胞固有免疫记忆的产生机制

巨噬细胞固有免疫记忆现象被发现后,相关分子机制研究相继被展开,并在以下几个主要方面取得了进展。

3.1 参与固有免疫记忆的巨噬细胞表面受体

与淋巴细胞不同,单核/巨噬细胞不表达重组抗原受体基因,它们表达模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)。PRRs可以识别外来抗原的结构——病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)和内源性危险信号——损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs),并产生相应的应答^[15-16]。PRRs可参与到免疫记忆反应中。在注射BCG之后,细胞内的PRR-NOD2参与单核细胞对于二次感染的保护作用^[17]。Dectin-1配体 β -葡聚糖、NOD2配体胞壁酰二肽和TLR5配体鞭毛蛋白(小剂量)等多种PRRs配体预刺激单核细胞,可使其在二次刺激时产生大量TNF- α 和IL-6;而TLR4配体LPS和常规剂量(10 μ g/mL)鞭毛蛋白刺

激可以诱发单核细胞长期耐受,使其产生的促炎因子减少^[18]。细胞表面受体参与形成的固有免疫记忆不会随着细胞分化而丢失,从TLR2配体耐受的造血干、祖细胞分化来的巨噬细胞,同样对TLR2配体耐受,且在后续炎症刺激中产生的炎症因子和活性氧减少^[19]。这些证据表明,PRRs可能广泛参与到固有免疫记忆形成过程中,究竟哪些PRRs、如何参与到特定的巨噬细胞固有免疫记忆过程中,还需要进一步研究阐明。

3.2 巨噬细胞表观遗传重编程

3.2.1 组蛋白修饰 固有免疫细胞的表观遗传重编程是固有免疫记忆最重要的机制之一。细胞表观遗传的重编程涉及多种机制,其中组蛋白修饰在固有免疫记忆形成过程中发挥重要作用,如BCG可以通过H3K4me3修饰对成熟中性粒细胞功能进行重编程,重编程后的细胞表现出活化标记物表达增加和抗菌功能增强等特征^[20]。单核/巨噬细胞暴露在病原体环境中,可以发生组蛋白乙酰化和甲基化水平的改变,这些改变影响它们再次接触病原体时的基因表达模式^[21]。 β -葡聚糖刺激单核细胞后,根据促炎因子TNF- α 和IL-6的表达情况,可将刺激后的单核细胞划分为表型不同的巨噬细胞。经过训练的巨噬细胞功能变化伴随着H3K4me1和H3K27ac等表观遗传变化。H3K27ac作为启动子与增强子活化标记处在动态变化中,在刺激消退后H3K27ac标记慢慢消除,而启动子标记H3K4me1则可以持续存在^[21]。此外,在低剂量LPS刺激时,有一类平时无活性、无标记、不连接转录因子的增强子被选择性激活;刺激消除后其中的H3K4me1标记仍然被保留下来。在二次刺激来临时,存在H3K4me1标记的巨噬细胞可以更快地激活转录因子,产生更多的促炎因子,应答反应更强^[22]。总之,H3K4me1可作为巨噬细胞维持固有免疫记忆的一个标志。BCG接种导致健康志愿者单核细胞中炎症相关基因的H3K4me3持续富集,在随后感染结核分枝杆菌、金黄色葡萄球菌和白色念珠菌时,单核细胞产生的炎症介质TNF- α 、IL-1 β 增加,介导BCG接种对非特异性感染的保护作用^[17]。LPS诱导巨噬细胞固有免疫记忆产生的过程中,可以引起转录因子环腺苷酸依赖性转录因子7(cyclic AMP-dependent transcription factor 7, ATF7)磷酸化水平升高,进而降低组蛋白H3K9me2的甲基化水平,增强巨噬细胞对金黄色葡萄球菌的抵抗^[23]。

耐受性产生过程中也存在着组蛋白修饰水平的变化。在高剂量LPS诱导下,单核/巨噬细胞组蛋白H3K9me2、H3K27me2发生变化,导致炎症因子TNF- α 的表达下调^[21,24-25]。这表明组蛋白修饰在免疫耐受形成过程中发挥重要作用。组蛋白修饰在受训性与耐受性表型中存在显著差异。在 β -葡聚糖诱导巨噬细胞的受训性表型中,有500个基因启动子H3K27ac和H3K4me3发生变化,而LPS诱导的耐受性中H3K27ac变化较少^[21]。由此, β -葡聚糖可以诱导大量基因启动子和增强子发生改变,而LPS只能诱导微小的表观遗传变化。

3.2.2 miRNA调控 miRNAs参与众多的生理、病理过程,在固有免疫记忆产生过程中也发挥重要作用^[26]。这些miRNAs分子具有显著的特点,即半衰期长。初次刺激发生后,在髓系细胞中发生的变化可以持续较长时间。如miR-155在髓系细胞应对炎症刺激时表达上调,与髓系细胞的过度活化相关^[27]。在LPS对小鼠的长期刺激过程中,骨髓来源的巨噬细胞中miR-221和miR-222表达增加。这些miRNA通过SWI/SNF和STAT介导的染色质重塑导致炎症基因的表达沉默,进一步促进巨噬细胞对LPS的耐受^[28]。

3.3 巨噬细胞细胞代谢变化

在固有免疫产生过程中,固有免疫细胞内的细胞代谢发生变化,这与上述表观遗传变化存在联系^[29],也是固有免疫记忆发生的一个重要机制。

免疫细胞被激活后代谢途径发生改变。以巨噬细胞极化为例,经典活化的M1表型和替代活化的M2表型巨噬细胞的代谢途径不同:M1型巨噬细胞利用糖酵解产生能量^[30-31];而M2型巨噬细胞主要利用氧化磷酸化产生能量,并有完整的三羧酸循环^[32]。在受到 β -葡聚糖和BCG等刺激时,细胞代谢变化的一个关键环节是从氧化磷酸化向有氧糖酵解的转变,这一转变依赖于Akt/mTOR/HIF-1 α 途径^[21,33-34]。而在LPS诱发的耐受性中,巨噬细胞在急性应答期会经历强烈且短暂的糖酵解过程^[30],刺激消退之后,其代谢方式迅速转变为氧化磷酸化,组蛋白通过去乙酰化酶-1和去乙酰化酶-6去乙酰化,形成免疫耐受表型^[35]。

在固有免疫记忆产生过程中,组蛋白修饰与细胞代谢的中间产物之间存在联系。组蛋白乙酰化需要一种关键代谢中间体乙酰辅酶A,其水平在受训

过的单核细胞中升高^[21]。延胡索酸盐、琥珀酸、 α -酮戊二酸等三羧酸循环中间产物可能参与调控固有免疫记忆的产生。延胡索酸盐的积累可以抑制组蛋白去甲基化酶的活性^[36],诱导胆固醇合成,导致甲羟戊酸积累,通过激活mTOR通路促进单核/巨噬细胞固有免疫记忆产生过程中的表观遗传重编程^[37]。谷氨酰胺分解导致琥珀酸、 α -酮戊二酸积累,它们的重要表观遗传酶家族的辅因子。在巨噬细胞产生固有免疫记忆过程中,琥珀酸、 α -酮戊二酸抑制赖氨酸特异性脱甲基酶6(KDM6,又称JMJD3),导致M2相关基因H3K27me3增强,抑制这些基因的表达,使得记忆巨噬细胞处于抗炎表型^[38-39]。而在经典LPS诱导的内毒素耐受中, α -酮戊二酸则促进巨噬细胞M1活化^[39]。上述结果提示,细胞代谢确实参与了固有免疫记忆的产生过程,但是细胞代谢中间产物影响组蛋白修饰酶的直接证据仍需进一步寻找。

4 巨噬细胞固有免疫记忆在疾病中的作用

固有免疫细胞免疫记忆使机体对二次刺激做出增强或减弱的应答,在一些疾病中发挥作用。目前的研究发现,巨噬细胞固有免疫记忆在感染性疾病、移植排斥反应、动脉粥样硬化、自身炎症性疾病和肿瘤等疾病中发挥作用。

4.1 感染性疾病

固有免疫系统对抗微生物和抗病毒防御至关重要,其中单核/巨噬细胞是固有免疫系统的重要组成部分,在微生物和病毒感染应答中发挥重要作用。在初次感染与二次感染病原体相同或不同的情况下,记忆巨噬细胞均可发挥保护作用。

金黄色葡萄球菌是引起皮肤和皮肤结构感染(skin and skin structure infection, SSSI)的主要原因,在反复发作的小鼠SSSI模型中,具有固有免疫记忆功能的巨噬细胞发挥了保护作用,降低了皮肤损伤的严重程度。经过刺激的巨噬细胞被过继转移到原始皮肤中后,依然可以提供体内保护作用^[40]。在曾经感染过金黄色葡萄球菌的小鼠的二次感染中,经过刺激的巨噬细胞募集单核细胞的速度更快,细菌杀灭率增加,愈合速度加快,对第二次感染的抵抗力增强^[41]。在两次感染不同病原体时,初次感染(如呼吸道感染病毒感染)可以诱导持久记忆性肺泡巨噬细胞(alveolar macrophages, AMs)的产生,记忆性AMs发生了重编程,高表达MHC-II分子,并提高了糖酵解

代谢水平;在二次感染肺炎链球菌、大肠杆菌时,记忆性AMs产生更多的趋化因子,趋化中性粒细胞到达肺部,增强机体对细菌感染的抵抗^[42]。经LPS刺激后的巨噬细胞,在遇到金黄色葡萄球菌时可以被激发出更强的杀伤活性^[23]。综上,巨噬细胞固有免疫记忆在再次感染中发挥重要抵御作用。

4.2 移植排斥反应

长期以来,人们已经认识到单核细胞/巨噬细胞与急性慢性同种异体移植排斥相关^[43-44],其机制是促进炎症和调节适应性免疫应答^[45]。近年来随着固有免疫记忆的提出,研究者发现巨噬细胞固有免疫记忆参与移植排斥反应^[46]。经过同种异体抗原预刺激的巨噬细胞在被过继转移到MHC匹配的免疫缺陷小鼠中后,使后者获得强烈的特异性排斥皮肤移植物的能力,这种能力至少可以维持120天;获得这种能力需要CD4⁺ T细胞的协助^[47-48]。巨噬细胞也可识别特异分子并产生记忆,如小鼠巨噬细胞可以获得特异识别MHC-I分子的记忆,此记忆反应需要MHC-I受体即A型配对免疫球蛋白样受体(paired immunoglobulin-like receptors-A, PIR-A)参与。在肾脏和心脏移植小鼠模型中,敲除受者PIR-A或阻断PIR-A与供者MHC-I分子的结合可以阻断记忆反应,减轻排斥反应^[49]。在人类移植病例中也存在固有免疫记忆。在肝脏移植中,受者血液中人肝脏单核吞噬细胞(mononuclear phagocytes, MNPs)在HLA不匹配的同种异体肝移植中被部分重编程,获得CD68/CD206的强表达^[50],提示这些细胞可能影响受者对移植物的耐受。巨噬细胞可获得识别同种异体抗原或特异分子的固有免疫记忆,阻断这种记忆可能成为改善移植效果的一个潜在手段。

4.3 动脉粥样硬化

单核细胞和巨噬细胞在动脉粥样硬化的各个阶段均起关键作用^[51],其固有免疫记忆同样在疾病进展中发挥重要作用。除了经典的固有免疫诱导剂 β -葡聚糖、BCG和LPS外,氧化低密度脂蛋白(oxLDL)和脂蛋白(a)[Lp(a)]等内源性非微生物致动脉粥样硬化刺激物也可诱导单核/巨噬细胞固有免疫记忆的产生^[52]。体外oxLDL和Lp(a)短暂刺激可诱导人单核细胞为巨噬细胞表型,当再次受到TLR2和TLR4配体刺激时,单核/巨噬细胞中的TNF- α 和IL-6等促动脉粥样硬化因子的产生量大幅增加^[52-53]。经过oxLDL刺激的巨噬细胞可产生更多的基质金属

蛋白酶2和9(MMP-2和MMP-9)等胶原酶,对动脉硬化斑块失稳起重要作用^[52]。高胆固醇也可诱导免疫记忆产生,家族性高胆固醇血症患者的单核细胞的特征是TNF- α 产生量增加,其启动子富含H3K4me3标记,服用降胆固醇他汀类药物3个月不能消除这些标记^[54],提示这些患者患动脉粥样硬化的风险增加。因此,单核/巨噬细胞的固有免疫记忆在动脉粥样硬化中发挥作用,其具体机制仍需进一步探究。

4.4 自身炎症性疾病

在自身炎症性疾病中,致病性炎症主要由抗原非依赖性免疫途径的过度激活引起^[55],巨噬细胞的固有免疫记忆在其中发挥重要作用。自身炎症性疾病的一个显著特征是IL-1 β 的过量产生,因此抗IL-1疗法成为一种治疗自身炎症性疾病的广谱方法^[56]。IL-1 β 是重要的疾病因素,也是诱导固有免疫记忆产生的重要诱导剂。研究表明,小鼠注射IL-1 β 后再感染细菌,其死亡率显著降低^[57]。体外经IL-1 β 预刺激的人单核细胞在LPS刺激下能够产生更多的IL-6和TNF- α ,进一步研究发现IL-6和TNF- α 启动子区的H3K4me3水平升高^[58]。上述现象表明IL-1 β 可以诱导固有免疫记忆的产生,可能导致过度炎症,推测其在自身免疫性疾病中发挥重要作用。除了IL-1 β 可以诱导固有免疫记忆产生外, β -葡聚糖也是经典的固有免疫记忆诱导剂。 β -葡聚糖可以重编程自身炎症性疾病患者巨噬细胞,使其NLRP3炎症小体介导的IL-1 β 产生减少,有抑制炎症的作用^[59],提示 β -葡聚糖可通过重编程巨噬细胞使其获得免疫记忆,减轻致病性炎症。巨噬细胞固有免疫记忆在自身免疫性疾病中的作用需要进一步去探索。

4.5 肿瘤

固有免疫细胞在肿瘤进展中发挥不同的作用,最终表现出抑制肿瘤和促进肿瘤两种完全相反的结果。固有免疫系统被有效激活时,可以发挥抗肿瘤作用,固有免疫记忆也可以在抗肿瘤免疫中扮演重要角色。例如 β -葡聚糖可诱导粒细胞产生固有免疫记忆,这种记忆至少可以维持28天。在粒细胞产生固有免疫记忆过程中,通过转录和表观遗传改变调控粒细胞生成,可将中性粒细胞重编程为抗肿瘤表型,使其发挥抗肿瘤活性,抑制肿瘤生长;这一过程需要I型干扰素信号,与宿主的适应性免疫无关^[60]。肿瘤相关巨噬细胞与肿瘤相关中性粒细胞在对肿瘤细胞的作用方式、作用机制、作用持续时间及对肿

瘤进展的影响等方面存在显著差异, 两者的固有免疫记忆可能也存在差异。巨噬细胞固有免疫记忆也可发挥抗肿瘤中作用, 现有研究推测BCG诱导巨噬细胞产生的固有免疫记忆可能在肿瘤微环境中发挥作用。BCG的抗肿瘤作用一直为人所知, 使用BCG可以治疗膀胱癌^[61]、黑色素瘤^[62]等恶性肿瘤, 降低白血病^[63]和淋巴瘤^[64]的风险。进一步的研究揭示这种作用是通过固有免疫依赖机制提供了非特异性保护实现的, 涉及组蛋白H3K4me3等, 与单核/巨噬细胞固有免疫记忆的产生相关^[13,17]。BCG治疗诱导巨噬细胞的长期固有免疫记忆可能在预防肿瘤复发中也发挥重要作用。

在很多情况下, 固有免疫细胞可促进肿瘤的进展。固有免疫细胞侵入肿瘤周围的区域, 成为肿瘤微环境的一部分。肿瘤微环境中炎症细胞通常会促进肿瘤的进展, 它们可以促进组织重塑、血管生成和纤维化, 营造有利于肿瘤生长的微环境^[65]。肿瘤微环境可以在功能上重编程免疫细胞, 以抵消抗肿瘤作用并促进炎症状态的产生, 而后者通常与疾病的进展相关^[66]。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)在肿瘤微环境中发生表观遗传重编程是TAM分化的一个核心特征, 因为长期的组蛋白修饰, 如*IL-6*和*TNF- α* 启动子区H3K4me3和H3K9me3的变化, 导致TAM促炎因子产生增加, 表现为促进肿瘤的基因表达谱^[67]。巨噬细胞固有免疫记忆在肿瘤微环境中的作用有待进一步探究。

5 展望

固有免疫记忆被提出已有十年, 日益受到广泛

的关注, 相关领域得到了长足的发展, 但其研究方兴未艾, 还有许多新问题值得进一步探索。巨噬细胞固有免疫记忆是其中重要的一环(图1), 由于巨噬细胞在宿主免疫反应中发挥非常重要的作用, 因此深入阐明巨噬细胞固有免疫记忆的机制以及其在疾病中的作用, 不仅可以推动固有免疫记忆研究, 还可以为阐明疾病发生发展的病理学机制以及开发新的治疗手段提供有益的线索。巨噬细胞固有免疫记忆领域还有诸多科学问题值得深入研究: 首先, 从分子水平阐明巨噬细胞固有免疫记忆的产生机制, 哪些信号通路介导了细胞代谢和表观遗传变化过程; 其次, 从分子水平阐明巨噬细胞固有免疫记忆的衰减机制, 哪些因素影响巨噬细胞固有免疫记忆的强度和持续时间; 再次, 参与免疫记忆的巨噬细胞亚群的特点及作用机制, 各亚群巨噬细胞之间、与其他固有免疫细胞和适应性免疫细胞之间的相互作用机制, 单细胞转录组学和表观基因组学的快速发展为鉴定潜在的巨噬细胞新的记忆细胞亚群以及它们产生固有免疫记忆的机制提供了重要的手段; 最后, 巨噬细胞固有免疫记忆在疾病中的作用以及潜在的干预策略。目前, 在感染、移植、动脉粥样硬化以及自身免疫性疾病中对巨噬细胞固有免疫记忆有了较深入的研究, 虽然肿瘤微环境中TAM发挥的重要作用受到广泛认可^[68-69], TAM在肿瘤增殖、迁移、侵袭和转移中的作用以及机制备受关注^[70], 但巨噬细胞固有免疫记忆在肿瘤中作用的相关研究相对滞后, 存在广阔的研究空间。白血病是血液系统恶性肿瘤, 笔者团队近年在白血病免疫微环境领域开展了一系列研究, 特别聚焦了白血病微环境中的巨噬细胞——白血病相关巨噬细胞(leukemia-associated

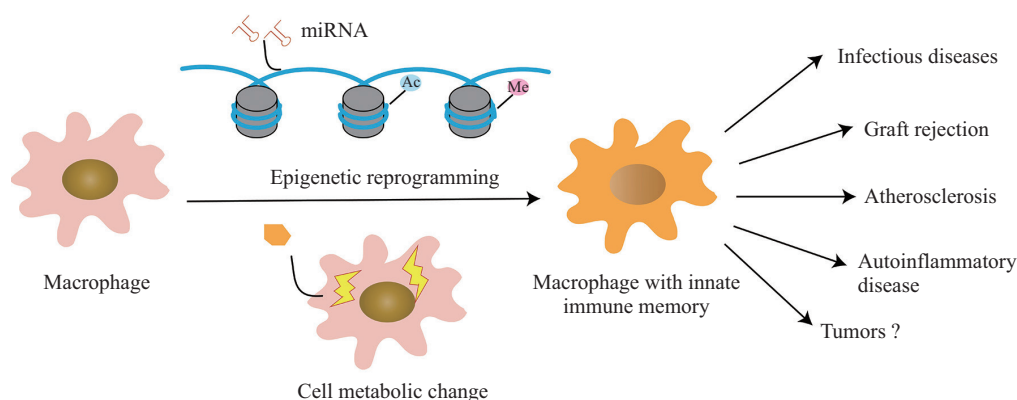


图1 巨噬细胞固有免疫记忆

Fig.1 Innate immune memory of macrophages

macrophage, LAM)^[71-75]。LAM与TAM有显著的差异; LAM群体具有较强的异质性: 不同组织中的LAM在基因表达、miRNA表达、表型和功能上具有显著的差异, 相同组织中的LAM可以同时存在M1样和M2样的LAM亚群, 且随疾病进展亚群发生改变, 不同来源的LAM在表型和功能上存在显著差异, 其中单核细胞来源的LAM具有更显著的M1型巨噬细胞特征, 并在急性T淋巴细胞白血病(T-ALL)细胞的髓外浸润中发挥病理学作用; LAM同时表达M1及M2巨噬细胞相关基因, 干预LAM使其具有更多M1巨噬细胞性质可以延缓白血病进展^[74,76-81]。此外, 巨噬细胞可以增强白血病细胞治疗的耐药性^[82], 减轻骨髓移植后的移植物抗宿主反应^[83-84]。然而, LAM是否具有免疫记忆功能? 机制是什么? 巨噬细胞免疫记忆是否对白血病进展、治疗等产生影响以及是否可以加以利用在白血病免疫治疗中发挥作用? 这些问题都有待于解决, 深入开展相关研究可能为阐明白血病发病机制、解决治疗后复发和骨髓移植后的排斥反应等提供新的视角和潜在解决途径。

参考文献 (References)

- [1] QUINTIN J, CHENG S C, VAN DER MEER J W, et al. Innate immune memory: towards a better understanding of host defense mechanisms [J]. *Curr Opin Immunol*, 2014, 29: 1-7.
- [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] KURTZ J. Specific memory within innate immune systems [J]. *Trends Immunol*, 2005, 26(4): 186-92.
- [4] BOWDISH D M, LOFFREDO M S, MUKHOPADHYAY S, et al. Macrophage receptors implicated in the "adaptive" form of innate immunity [J]. *Microbes Infect*, 2007, 9(14/15): 1680-7.
- [5] NETEA M G. Training innate immunity: the changing concept of immunological memory in innate host defence [J]. *Eur J Clin Invest*, 2013, 43(8): 881-4.
- [6] FREUDENBERG M A, GALANOS C. Induction of tolerance to lipopolysaccharide (LPS)-D-galactosamine lethality by pretreatment with LPS is mediated by macrophages [J]. *Infect Immun*, 1988, 56(5): 1352-7.
- [7] 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.
- [8] TÖPFER E, BORASCHI D, ITALIANI P. Innate immune memory: the latest frontier of adjuvanticity [J]. *J Immunol Res*, 2015, 2015: 478408.
- [9] QUINTIN J, SAEED S, MARTENS J H A, et al. *Candida albicans* infection affords protection against reinfection via functional reprogramming of monocytes [J]. *Cell Host Microbe*, 2012, 12(2): 223-32.
- [10] CHEN F, WU W, MILLMAN A, et al. Neutrophils prime a long-lived effector macrophage phenotype that mediates accelerated helminth expulsion [J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(10): 938-46.
- [11] SCHRUM J E, CRABTREE J N, DOBBS K R, et al. Cutting edge: plasmodium falciparum induces trained innate immunity [J]. *J Immunol*, 2018, 200(4): 1243-8.
- [12] THEOBALD S J, SIMONIS A, GEORGOMANOLIS T, et al. Long-lived macrophage reprogramming drives spike protein-mediated inflammasome activation in COVID-19 [J]. *EMBO Mol Med*, 2021, 13(8): e14150.
- [13] SANTOS-ROSA H, SCHNEIDER R, BANNISTER A J, et al. Active genes are tri-methylated at K4 of histone H3 [J]. *Nature*, 2002, 419(6905): 407-11.
- [14] WENDELN A C, DEGENHARDT K, KAURANI L, et al. Innate immune memory in the brain shapes neurological disease hallmarks [J]. *Nature*, 2018, 556(7701): 332-8.
- [15] BIANCHI M E. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger [J]. *J Leukoc Biol*, 2007, 81(1): 1-5.
- [16] KAWAI T, AKIRA S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(5): 373-84.
- [17] KLEINNIJENHUIS J, QUINTIN J, PREIJERS F, et al. Bacille Calmette-Guerin induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via epigenetic reprogramming of monocytes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(43): 17537-42.
- [18] IFRIM D C, QUINTIN J, JOOSTEN L A, et al. Trained immunity or tolerance: opposing functional programs induced in human monocytes after engagement of various pattern recognition receptors [J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2014, 21(4): 534-45.
- [19] YÁÑEZ A, HASSANZADEH-KIABI N, NG M Y, et al. Detection of a TLR2 agonist by hematopoietic stem and progenitor cells impacts the function of the macrophages they produce [J]. *Eur J Immunol*, 2013, 43(8): 2114-25.
- [20] MOORLAG S, RODRIGUEZ-ROSALES Y A, GILLARD J, et al. BCG vaccination induces long-term functional reprogramming of human neutrophils [J]. *Cell Rep*, 2020, 33(7): 108387.
- [21] 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.
- [22] OSTUNI R, PICCOLO V, BAROZZI I, et al. Latent enhancers activated by stimulation in differentiated cells [J]. *Cell*, 2013, 152(1/2): 157-71.
- [23] YOSHIDA K, MAEKAWA T, ZHU Y, et al. The transcription factor ATF7 mediates lipopolysaccharide-induced epigenetic changes in macrophages involved in innate immunological memory [J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(10): 1034-43.
- [24] BORRIELLO F, IANNONE R, DI SOMMA S, et al. GM-CSF and IL-3 modulate human monocyte TNF- α production and renewal in in vitro models of trained immunity [J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 680.
- [25] ZHANG X, MORRISON D C. Lipopolysaccharide structure-function relationship in activation versus reprogramming of mouse peritoneal macrophages [J]. *J Leukoc Biol*, 1993, 54(5): 444-50.
- [26] MONTICELLI S, NATOLI G. Short-term memory of danger signals and environmental stimuli in immune cells [J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(8): 777-84.

- [27] O'CONNELL R M, CHAUDHURI A A, RAO D S, et al. Inositol phosphatase SHIP1 is a primary target of miR-155 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(17): 7113-8.
- [28] SEELEY J J, BAKER R G, MOHAMED G, et al. Induction of innate immune memory via microRNA targeting of chromatin remodelling factors [J]. *Nature*, 2018, 559(7712): 114-9.
- [29] 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.
- [30] TANNAHILL G M, CURTIS A M, ADAMIK J, et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α [J]. *Nature*, 2013, 496(7444): 238-42.
- [31] JHA A K, HUANG S C, SERGUSHICHEV A, et al. Network integration of parallel metabolic and transcriptional data reveals metabolic modules that regulate macrophage polarization [J]. *Immunity*, 2015, 42(3): 419-30.
- [32] VAN DEN BOSSCHE J, O'NEILL L A, MENON D. Macrophage immunometabolism: where are we (going) [J]? *Trends Immunol*, 2017, 38(6): 395-406.
- [33] CHENG S C, QUINTIN J, CRAMER R A, et al. mTOR- and HIF-1 α -mediated aerobic glycolysis as metabolic basis for trained immunity [J]. *Science*, 2014, 345(6204): 1250684.
- [34] 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.
- [35] LIU T F, VACHHARAJANI V T, YOZA B K, et al. NAD⁺-dependent sirtuin 1 and 6 proteins coordinate a switch from glucose to fatty acid oxidation during the acute inflammatory response [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(31): 25758-69.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] CAREY B W, FINLEY L W, CROSS J R, et al. Intracellular α -ketoglutarate maintains the pluripotency of embryonic stem cells [J]. *Nature*, 2015, 518(7539): 413-6.
- [39] LIU P S, WANG H, LI X, et al. α -ketoglutarate orchestrates macrophage activation through metabolic and epigenetic reprogramming [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(9): 985-94.
- [40] CHAN L C, ROSSETTI M, MILLER L S, et al. Protective immunity in recurrent *Staphylococcus aureus* infection reflects localized immune signatures and macrophage-conferred memory [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(47): E11111-9.
- [41] FEUERSTEIN R, FORDE A J, LOHRMANN F, et al. Resident macrophages acquire innate immune memory in staphylococcal skin infection [J]. *Elife*, 2020, 9: e55602.
- [42] YAO Y, JEYANATHAN M, HADDADI S, et al. Induction of autonomous memory alveolar macrophages requires T cell help and is critical to trained immunity [J]. *Cell*, 2018, 175(6): 1634-50.e17.
- [43] NAYAK D K, ZHOU F, XU M, et al. Zbtb7a induction in alveolar macrophages is implicated in anti-HLA-mediated lung allograft rejection [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(398): eaal1243.
- [44] LAKKIS F G, LI X C. Innate allorecognition by monocytic cells and its role in graft rejection [J]. *Am J Transplant*, 2018, 18(2): 289-92.
- [45] SALEHI S, REED E F. The divergent roles of macrophages in solid organ transplantation [J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2015, 20(4): 446-53.
- [46] OCHANDO J, FAYAD Z A, MADSEN J C, et al. Trained immunity in organ transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2020, 20(1): 10-8.
- [47] CHU Z, FENG C, SUN C, et al. Primed macrophages gain long-term specific memory to reject allogeneic tissues in mice [J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 18(4): 1079-81.
- [48] CHU Z, SUN C, SUN L, et al. Primed macrophages directly and specifically reject allografts [J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(3): 237-46.
- [49] DAI H, LAN P, ZHAO D, et al. PIRs mediate innate myeloid cell memory to nonself MHC molecules [J]. *Science*, 2020, 368(6495): 1122-7.
- [50] PALLETT L J, BURTON A R, AMIN O E, et al. Longevity and replenishment of human liver-resident memory T cells and mononuclear phagocytes [J]. *J Exp Med*, 2020, 217(9): e20200050.
- [51] MOORE K J, SHEEDY F J, FISHER E A. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(10): 709-21.
- [52] BEKKERING S, QUINTIN J, JOOSTEN L A, et al. Oxidized low-density lipoprotein induces long-term proinflammatory cytokine production and foam cell formation via epigenetic reprogramming of monocytes [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(8): 1731-8.
- [53] VAN DER VALK F M, BEKKERING S, KROON J, et al. Oxidized phospholipids on lipoprotein(a) elicit arterial wall inflammation and an inflammatory monocyte response in humans [J]. *Circulation*, 2016, 134(8): 611-24.
- [54] BEKKERING S, STIEKEMA L C A, BERNELOT MOENS S, et al. Treatment with statins does not revert trained immunity in patients with familial hypercholesterolemia [J]. *Cell Metab*, 2019, 30(1): 1-2.
- [55] NIGROVIC P A, LEE P Y, HOFFMAN H M. Monogenic auto-inflammatory disorders: conceptual overview, phenotype, and clinical approach [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(5): 925-37.
- [56] DINARELLO C A, SIMON A, VAN DER MEER J W. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(8): 633-52.
- [57] 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.
- [58] ARTS R J W, MOORLAG S, NOVAKOVIC B, et al. BCG vaccination protects against experimental viral infection in humans through the induction of cytokines associated with trained immunity [J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 23(1): 89-100.e5.
- [59] CAMILLI G, BOHM M, PIFFER A C, et al. beta-Glucan-induced reprogramming of human macrophages inhibits NLRP3 inflammasome activation in cryopyrinopathies [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(9): 4561-73.
- [60] 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.
- [61] REDELMAN-SIDI G, GLICKMAN M S, BOCHNER B H. The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer--a current perspective [J]. *Nat Rev Urol*, 2014, 11(3): 153-62.
- [62] STEWART J H T, LEVINE E A. Role of bacillus Calmette-Guérin in the treatment of advanced melanoma [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2011, 11(11): 1671-6.
- [63] GRANGE J M, STANFORD J L, STANFORD C A, et al. Vaccination strategies to reduce the risk of leukaemia and melanoma [J]. *J R Soc Med*, 2003, 96(8): 389-92.
- [64] VILLUMSEN M, SØRUP S, JESS T, et al. Risk of lymphoma and leukaemia after bacille Calmette-Guérin and smallpox vaccination: a Danish case-cohort study [J]. *Vaccine*, 2009, 27(49): 6950-8.
- [65] QUAIL D F, JOYCE J A. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis [J]. *Nat Med*, 2013, 19(11): 1423-37.
- [66] SHALAPOUR S, KARIN M. Immunity, inflammation, and cancer: an eternal fight between good and evil [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(9): 3347-55.
- [67] ARTS R J, PLANTINGA T S, TUIT S, et al. Transcriptional and metabolic reprogramming induce an inflammatory phenotype in non-medullary thyroid carcinoma-induced macrophages [J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(12): e1229725.
- [68] LECOULTRE M, DUTOIT V, WALKER P R. Phagocytic function of tumor-associated macrophages as a key determinant of tumor progression control: a review [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001408.
- [69] LOPEZ-YRIGOYEN M, CASSETTA L, POLLARD J W. Macrophage targeting in cancer [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2021, 1499(1): 18-41.
- [70] FU L Q, DU W L, CAI M H, et al. The roles of tumor-associated macrophages in tumor angiogenesis and metastasis [J]. *Cell Immunol*, 2020, 353: 104119.
- [71] MA S, SHI Y, PANG Y, et al. Notch1-induced T cell leukemia can be potentiated by microenvironmental cues in the spleen [J]. *J Hematol Oncol*, 2014, 7: 71.
- [72] YANG F, WANG R, FENG W, et al. Characteristics of NK cells from leukemic microenvironment in MLL-AF9 induced acute myeloid leukemia [J]. *Mol Immunol*, 2018, 93: 68-78.
- [73] WANG R, FENG W, WANG H, et al. Blocking migration of regulatory T cells to leukemic hematopoietic microenvironment delays disease progression in mouse leukemia model [J]. *Cancer Lett*, 2020, 469: 151-61.
- [74] CHEN S, YANG X, FENG W, et al. Organ-specific microenvironment modifies diverse functional and phenotypic characteristics of leukemia-associated macrophages in mouse T cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Immunol*, 2015, 194(6): 2919-29.
- [75] WANG L, ZHENG G. Macrophages in leukemia microenvironment [J]. *Blood Science*, 2019, 1(1): 29-33.
- [76] CHEN C, WANG R, FENG W, et al. Peritoneal resident macrophages in mice with MLL-AF9-induced acute myeloid leukemia show an M2-like phenotype [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(3): 266.
- [77] YANG X, FENG W, WANG R, et al. Hepatic leukemia-associated macrophages exhibit a pro-inflammatory phenotype in Notch1-induced acute T cell leukemia [J]. *Immunobiology*, 2018, 223(1): 73-80.
- [78] LIU X, ZHANG D, WANG H, et al. MiR-451a enhances the phagocytosis and affects both M1 and M2 polarization in macrophages [J]. *Cell Immunol*, 2021, 365: 104377.
- [79] YANG F, FENG W, WANG H, et al. Monocyte-derived leukemia-associated macrophages facilitate extramedullary distribution of T-cell acute lymphoblastic leukemia cells [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(17): 3677-91.
- [80] YANG X, FENG W, WANG R, et al. Repolarizing heterogeneous leukemia-associated macrophages with more M1 characteristics eliminates their pro-leukemic effects [J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(4): e1412910.
- [81] CHEN S, YANG X, FENG W, et al. Characterization of peritoneal leukemia-associated macrophages in Notch1-induced mouse T cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Mol Immunol*, 2017, 81: 35-41.
- [82] WITKOWSKI M T, KOUSTENI S, AIFANTIS I. Mapping and targeting of the leukemic microenvironment [J]. *J Exp Med*, 2020, 217(2): e20190589.
- [83] HANAKI R, TOYODA H, IWAMOTO S, et al. Donor-derived M2 macrophages attenuate GVHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2021, 9(4): 1489-99.
- [84] ADAMS R C, CARTER-CUSACK D, SHAIKH S N, et al. Donor bone marrow-derived macrophage MHC II drives neuroinflammation and altered behaviour during chronic GVHD in mice [J]. *Blood*, 2021, doi: 10.1182/blood.2021011671.