

综述

训练免疫: 现代免疫治疗及疫苗研发的新策略

姜珊 王彤 许元富*

(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, 天津 300020)

摘要 机体中的一些天然免疫细胞经病原体刺激后会发​​生免疫代谢和表观遗传的适应性重编程, 当机体短期内再次受到上述病原体刺激时, 这些细胞会迅速产生一种强烈的非特异性免疫应答反应, 而这类适应性非特异免疫目前称为训练免疫。至今, 文献报道具有训练免疫特性的细胞主要包括单核/巨噬细胞、树突状细胞、NK细胞和天然淋巴细胞, 广义来说还包括造血干/祖细胞和血管内皮细胞等。训练免疫在机体免疫调控及宿主防御中扮演着重要角色, 影响多种感染性疾病和炎症的发生发展。因此, 对训练免疫的深入研究可为自身免疫性疾病、动脉粥样硬化、神经退行性疾病、肿瘤和传染性疾病等的治疗及相关疫苗研发提供重要的理论依据。该文基于近期训练免疫的研究进展, 综述其发生机制及其在疾病治疗与疫苗研发中的潜在应用前景。

关键词 训练免疫; 表观遗传重编程; 免疫代谢重编程; 疫苗

Trained Immunity: New Strategies for Modern Immunotherapy and Vaccine Development

JIANG Shan, WANG Tong, XU Yuanfu*

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

Abstract Some innate immune cells will undergo adaptive reprogramming of immune metabolism and epigenetic modification after being stimulated by pathogens. When the body encounters the aforementioned pathogens again in a short time, it will produce a rapid and robust non-specific immune response called trained immunity currently. Up to now, it is reported that cells with trained immunity properties mainly include monocytes/macrophages, dendritic cells, NK cells and natural lymphocytes, and in a broad sense also include hematopoietic stem/progenitor cells and vascular endothelial cells. As a crucial role in immune regulation and host defense, trained immunity affects the occurrence and development of a variety of infectious diseases and inflammations. Therefore, in-depth study of trained immunity can provide an important theoretical basis for the treatment of autoimmune diseases, atherosclerosis, neurodegenerative diseases, tumors and infectious diseases, and the development of related vaccines. Based on the recent progress of trained immunity, this review describes its mechanism and potential application prospects in disease treatment and vaccine development.

Keywords trained immunity; epigenetic reprogramming; immune metabolism reprogramming; vaccines

收稿日期: 2021-08-13

接受日期: 2021-09-18

中国医学科学院医学科学创新基金(批准号: 2016-12M-1-003)和国家自然科学基金(批准号: 81970107)资助的课题

*通讯作者。Tel: 13820755331, E-mail: xuyf@ihcams.ac.cn

Received: August 13, 2021

Accepted: September 18, 2021

This work was supported by the Chinese Academy of Medical Sciences Innovation Fund for Medical Sciences (Grant No.2016-12M-1-003) and the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81970107)

*Corresponding author. Tel: +86-13820755331, E-mail: xuyf@ihcams.ac.cn

机体免疫系统通常分为天然免疫系统和适应性免疫系统,它们分别包括一些相关免疫细胞和细胞因子等。天然免疫相关细胞是人体抵御病原微生物(如病毒、细菌和寄生虫)感染的最前沿细胞,它们对不同病原体的侵袭均能迅速产生非特异性免疫应答,包括趋化、吞噬、杀死病原体和分泌细胞因子等连续反应。适应性免疫相关细胞产生抗原特异性免疫应答,免疫反应进程相对较慢,但会导致机体长期的免疫记忆^[1]。免疫记忆是重要的进化特征。长期以来,人们一直认为免疫记忆是适应性免疫反应的特征。然而,近期越来越多的研究表明,天然免疫细胞,以及它们的干/祖细胞,可以表现出适应性特征^[2-3]。例如:天然免疫系统的髓系细胞(单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞)和淋系细胞(自然杀伤细胞和天然淋巴细胞)通过代谢和表观遗传学的适应性重编程,可以对免疫原的再次刺激产生级联放大的免疫应答反应^[4]。上述不同于天然免疫和适应性免疫的细胞免疫目前已被归纳为训练免疫,它是对经典的机体免疫机制的补充和完善。由于训练免疫对于调节机体免疫稳态、免疫致敏和免疫耐受的平衡非常重要,因此,近些年许多研究报道将训练免疫用于疾病治疗及疫苗研发,包括最近将训练免疫用于治疗新冠肺炎COVID-19等大流行病的研究。本文将综述训练免疫调控机制的最新研究进展,并阐明其在疾病治疗和疫苗研制中的潜在应用前景。

1 训练免疫的发生及多样性

免疫记忆是指机体免疫细胞再次遇到初次致敏的抗原后所发生的特异性识别和免疫应答。传统上认为天然免疫反应是非特异性的,没有适应性能力和免疫记忆,而适应性免疫反应是基于免疫球蛋白和T细胞受体等相关基因的基因重排过程产生的免疫记忆来特异性识别不同抗原的^[5]。众所周知,无脊椎动物只能依靠天然免疫系统防御病原体,因此,天然免疫也具有记忆特征且最早是在无脊椎动物中被发现的^[6],例如:社会性昆虫欧洲熊蜂(*Bombus terrestris*)在第一次分别感染假单胞菌、类芽孢杆菌和幼虫类芽孢杆菌后,第二次被同源细菌感染比异源细菌具有更高的存活率,表现出天然免疫记忆特征^[7];果蝇在经过致死剂量的肺炎链球菌或球孢白僵菌的刺激后可以抵御第二次相同菌群的攻击,这种保护作用在果蝇的整个生命周期中持续存在^[8]。这些关于训练

免疫的发生证据随后在小鼠研究中得到证实。接种卡介苗可以使小鼠预防白色念珠菌或曼氏血吸虫的继发感染,这种保护作用不是完全通过T细胞依赖性机制介导的^[9],而是与活化的组织巨噬细胞相关^[10]。此外,用微生物配体预刺激小鼠可以预防致命感染,例如:静脉输注可溶性 β -葡聚糖(衍生自真菌)可以使小鼠抵御金黄色葡萄球菌感染,这种保护作用主要是通过 β -葡聚糖受体Dectin-1识别 β -葡聚糖从而介导免疫细胞的活化的^[11-12];小鼠经鼻内输注革兰氏阴性菌的鞭毛蛋白后,肺中性粒细胞通过TLR5信号通路上调CXCL1和CXCL2以及肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和CCL20的表达,从而降低革兰氏阳性菌肺炎链球菌^[13]或轮状病毒^[14]的二次感染几率。除微生物配体外,有证据表明某些促炎细胞因子也可能诱导训练性免疫,在建立铜绿假单胞菌感染模型3天前给小鼠注射重组白介素-1(interleukin-1, IL-1)可保护小鼠免于死亡^[15]。疱疹病毒诱导小鼠产生更多的干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ),从而增强小鼠对单核李斯特菌和鼠疫耶尔森氏菌的抗性,这种保护完全依赖于细胞因子对巨噬细胞的激活^[16]。人们在小鼠中发现训练免疫现象后,在人类中也发现了训练免疫的存在。接种卡介苗可通过增强单核细胞的促炎活性,进而预防黄热病和疟疾中微生物的侵袭^[17]。近几年也有研究表明,训练免疫不仅在天然免疫系统中存在,造血系统中也有训练免疫现象的发生,卡介苗或 β -葡聚糖可以分别通过II型干扰素(IFN-II)和IL-1应答对骨髓中的HSC(hematopoietic stem cell)进行重编程^[18];LPS的急性刺激可以引起造血干/祖细胞丰度、组成、分化和基因表达的短暂变化,还会持续改变特定髓系谱系增强子,从而增强相关基因对次级刺激的应答反应^[19](表1)。

这些研究均表明,脊椎动物和非脊椎动物的天然免疫系统都具有适应性特征,即经病原体初次刺激后的天然免疫系统可以短期内对病原体的再次刺激迅速产生较强的非特异性免疫应答反应,又称训练免疫应答。训练免疫由独特的机制(如表观遗传修饰等)来调控,它还有一个重要特征即是在训练免疫发生过程中机体的免疫力在病原体初次刺激和二次刺激之间会恢复为初始低水平。我们知道适应性免疫是依赖于基因重排所产生的抗原识别和免疫记忆能力,具有特异性强和免疫力持续时间长的特点,此外,适应性免疫与训练免疫除了上述产生机制不同以外,还表

表1 训练免疫相关的生物模型

Table 1 The biological model related to trained immunity				
生物种类	实验模型	生物学效应	特异性	参考文献
Species	Experimental model	Biological effect	Specificity	References
Nonvertebrates				
<i>Bombus terrestris</i>	Bacteria	Protection against secondary infection	Yes	[7]
<i>Drosophila melanogaster</i>	<i>S. pneumoniae</i>	Protection against <i>S. pneumoniae</i>	Uncertain	[8]
<i>Anopheles gambiae</i>	Intestinal flora	Protection against Plasmodium	Yes	[8]
Vertebrates				
Mice	BCG	T/B cell-independent protection	No	[9-10]
Mice	β -glucan	Monocyte-macrophage dependent protection	No	[11-12]
Mice	mCMV	NK-dependent protection	No	[20]
Humans	BCG	Nonspecific protection	No	[17]

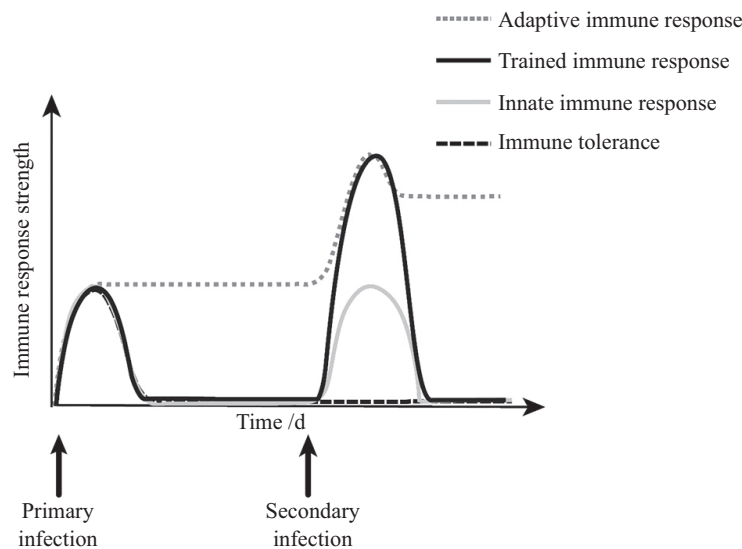


图1 训练免疫记忆与适应性免疫记忆和免疫耐受之间的区别

Fig.1 The differences among trained immune memory, adaptive immune memory and immune tolerance

表2 天然免疫、适应性免疫及训练免疫的异同

Table 2 Similarities and differences among innate immunity, adaptive immunity and trained immunity				
类别	天然免疫	适应性免疫	训练免疫	参考文献
Variety	Innate immunity	Adaptive immunity	Trained immunity	References
Specificity	Nil	Exist	Exist	[5]
Immunogen	Pathogen	Antigen	Pathogen and cytokines	[5]
Immune memory	Nil	Exist	Exist	[21]
Memory time	Nil	Years	Weeks to months	[1,21]
Effector cells	Monocyte-macrophages, NK cells, DC cells, neutrophils	T cells B cells	Monocyte-macrophages, NK cells, DC cells, HSPCs, endothelial cells	[22]

现在前者一旦被激活, 相应的免疫力在较长时间内保持较高水平, 不会恢复到活化之前的低水平(图1)。总之, 训练免疫和适应性免疫都具有对病原体的再次刺激应答更快、免疫反应更强的特点, 这是与经典的天然

免疫和免疫耐受显著不同的表征(表2)。

2 训练免疫的发生机制

近期, NETEA团队^[4]在研究训练免疫的发生机

制方面取得了较大进展, 他们发现天然免疫系统的髓系细胞(单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞)和淋系细胞(自然杀伤细胞和天然淋巴细胞), 以及它们的干/祖细胞, 可以通过免疫代谢和表观遗传学的适应性重编程, 对免疫原的再次刺激产生级联放大的免疫应答反应^[4]。下面我们将对表观遗传重编程和免疫代谢重编程这两种训练免疫的发生机制进行详述。

2.1 表观遗传重编程

天然免疫细胞经历病原体初次刺激后通常会引起免疫应答相关基因的表观遗传学变化, 如基因甲基化水平发生改变, 当上述细胞在一定时间内再次受到病原体刺激时, 它们会迅速产生应答, 定性和定量地调节转录反应。例如: 上调促炎基因转录水平并产生大量促炎细胞因子和趋化因子。有研究表明, 在静息的单核细胞/巨噬细胞中, 大多数促炎基因位点处于受阻构型^[23], 阻碍转录机制进入驱动炎症因子表达的调节区, 白色念珠菌或 β -葡聚糖的刺激, 能显著增强上述细胞对初次刺激源或其他病原体或病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)二次刺激的反应, 这种功能变化源自表观遗传重编程^[24-25], 包括启动子和增强子组蛋白H3亚基第27位赖氨酸乙酰化H3K27ac、启动子组蛋白H3亚基第4位赖氨酸的三甲基化H3K4me3水平升高。此外, 健康人群接种卡介苗后单核细胞中炎症因子水平升高, 这与组蛋白修饰和基因激活的平行变化^[17]以及DNA甲基化模式的变化^[26]有关。与单核细胞和巨噬细胞相似, NK细胞经巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)诱导后, 转录因子早幼粒细胞白血病锌指(promyelocytic leukemia zinc finger, PLZF)表达水平降低^[20], 导致与表观遗传调控相关的Fc ϵ R γ 、EAT-2、酪氨酸激酶(spleen tyrosine kinase, SYK)^[27]的表达水平降低, 从而导致NKG2C(hi)NK细胞持续、高效地产生IFN- γ ^[28]。此外, microRNA也被证实可能在训练免疫的诱导和调节中起作用。例如: 在炎症过程中, 上调miR-155可以抑制训练免疫中的负性调节因子Src同源2结构域含肌醇5-磷酸酶1(SH2-containing inositol phosphatase 1, SHIP1)的产生^[29]。因此, 表观遗传重编程在训练免疫反应过程中极其重要, 免疫细胞可以对大量免疫基因及其相关增强子进行表观遗传重编程, 从而增强天然免疫细胞对二次刺激的免疫应答。在造血

系统中, 二次LPS诱导后的LT-HSC中开放染色质区OCR的整体表达水平增加。在第二次LPS刺激中表现出上调(或下调)表达基因相关的启动子和增强子数量也比第一次LPS刺激增加了2倍, 说明LPS可以通过重塑表观遗传学来激活造血干/祖细胞, 使造血干/祖细胞在二次刺激下更加快速被激活并产生应答^[19]。

2.2 免疫代谢重编程

代谢是训练免疫的另一发生机制, 代谢与表观遗传相互作用, 共同调节天然免疫系统的训练免疫。和其他细胞一样, 天然免疫细胞也需要多种代谢途径来对微环境作出反应并发挥不同作用。免疫系统最重要的代谢途径包括糖酵解、三羧酸循环(tricarboxylic acid, TCA)和氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS), 此外, 还包括磷酸戊糖途径、脂肪酸氧化和合成以及氨基酸代谢。有研究表明, 在不同时间点对 β -葡聚糖训练的原代单核细胞进行综合转录组学和代谢组学分析可发现, β -葡聚糖可以诱导单核细胞中几种代谢途径的上调^[30]。在 β -葡聚糖和卡介苗诱导的训练免疫反应中糖酵解代谢起着关键作用, 这是由蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)和缺氧诱导因子1 α (hypoxic inducible factor 1 α , HIF1 α)共同介导的, 阻断AKT-mTOR-HIF1 α 途径可以抑制训练免疫反应^[31]。除了糖酵解代谢途径外, 三羧酸循环和氧化磷酸化也是免疫细胞重要的代谢途径。单核细胞经 β -葡聚糖刺激后会积累三羧酸循环代谢物富马酸盐, 其通过下调KDM5组蛋白去甲基化酶的活性来影响表观遗传重编程^[31]; α -酮戊二酸(TCA中间体)通过H3K27去甲基化酶JMJD3介导的表观遗传重编程促进巨噬细胞的抗炎活化^[32]。对于氧化磷酸化途径而言, 近期研究发现, 卡介苗和氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, oxLDL)训练的单核细胞中OXPHOS表达量增加, 表明氧化磷酸化途径中ATP的产生能力对于训练免疫是必不可少的^[33]。来自三羧酸循环的另一种可调节训练免疫反应的代谢产物是衣康酸酯。 β -葡聚糖抑制了衣康酸酯生成所必需的酶免疫反应基因1蛋白的表达, 导致衣康酸酯诱导的人单核细胞耐受性被 β -葡聚糖诱导的训练免疫所抵消^[34]。 β -葡聚糖诱导成熟免疫细胞和骨髓干祖细胞产生训练免疫应答的另一重要标志是胆固醇合成

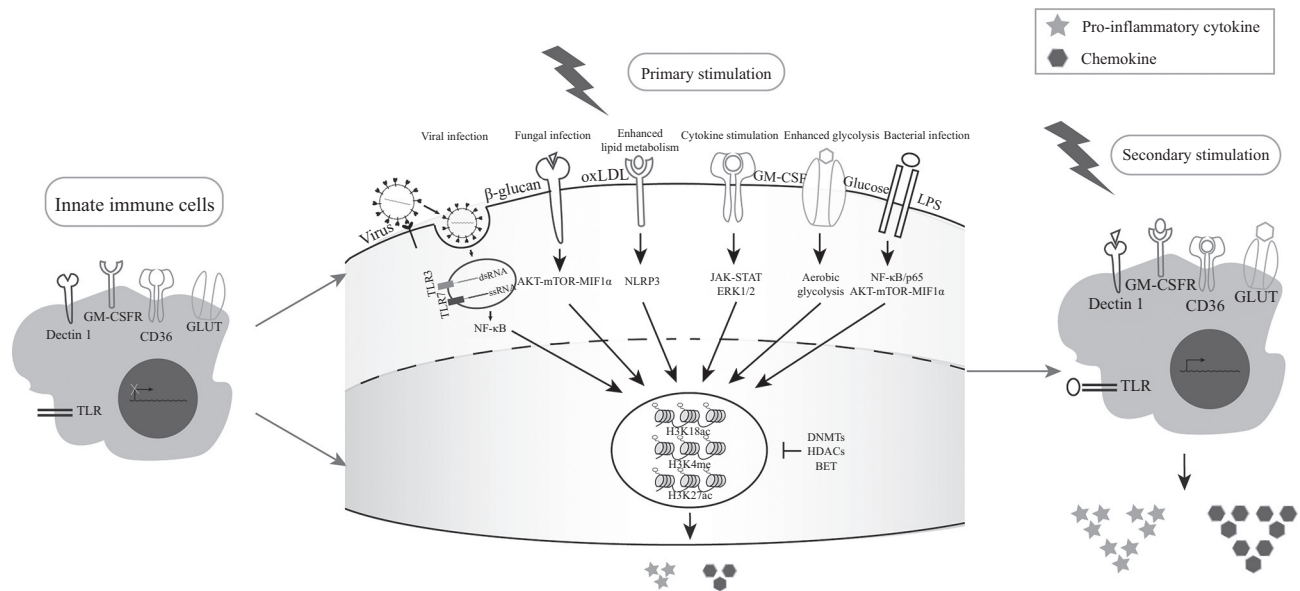


图2 训练免疫的分子机制

Fig.2 Molecular mechanisms of trained immunity

能力增强。药理实验表明, 胆固醇的上游代谢产物甲羟戊酸通过激活胰岛素样生长因子-1受体途径并随后激活mTOR和糖酵解途径来诱导训练免疫^[31]。而造血干/祖细胞被β-葡聚糖诱导后产生的长期骨髓生成偏倚现象与胆固醇酯和具有更多饱和酰基链的脂质的积累有关^[35]。

以上的代谢相关研究结果表明: 在天然免疫细胞内, 各种代谢途径的激活和中间代谢物的重新利用, 会促进其对后续刺激产生强烈的训练免疫应答反应(图2)。

3 训练免疫与疾病

3.1 训练免疫与免疫性疾病

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是最常见的自身免疫性疾病之一。RA的发病机制很复杂, 它既受基因调控, 也被环境因素所影响, 最终会导致滑膜发炎, 甚至破坏骨骼和软骨^[36]。至今, 围绕RA的机制研究仍然集中在适应性免疫系统, 且CD4⁺ T淋巴细胞的自我耐受性丧失是其主要发病机制之一^[37]。但最近的一些研究发现天然免疫系统在RA的发生和发展中也起着重要作用。例如: 用LPS刺激后, RA患者巨噬细胞中存在更高水平的ATP^[38], 糖酵解限速酶(例如PKM2、PFKFB3和HK2)以及葡萄糖转运蛋白(GLUT1和GLUT3)也被上调, 导致巨噬细胞处于持续的高代谢状态, 核二聚体PKM2作为蛋白激酶可磷酸化转录因子STAT3, 进而刺激IL-1β、IL-6的转录, 导

致巨噬细胞分泌过量的细胞因子IL-1β、IL-6^[39]。同样, 用LPS刺激树突状细胞时, 可以观察到促炎因子表达水平升高^[40]。自身炎症性疾病由周期性发热和发炎为特征性疾病组成, 这些疾病不是由自身抗体或自身反应性T细胞诱导的, 而是由于遗传缺陷导致的天然免疫系统功能亢进的结果^[41], 其发病机制与机体中IL-1β产生过量有关, 而IL-1β目前已被证实是发生训练免疫反应的重要诱因之一^[42]。通过以上研究可以发现, 训练免疫也可能是导致免疫性疾病发生的重要原因之一。

3.2 训练免疫与动脉粥样硬化

流行病学证据表明, 训练免疫可以解释感染和动脉粥样硬化心血管疾病之间的联系。我们知道动脉粥样硬化的特点是非溶解性动脉炎症, 炎症可以加速动脉粥样硬化的发展。最近的研究表明, 在易患动脉粥样硬化的Ldlr^{-/-}小鼠中, 西式饮食4周可引起循环单核细胞及其骨髓祖细胞的促炎基因(IL-6、IFN-γ、TNF等)表达水平升高, 且骨髓中髓系细胞生成能力显著增加, 将饮食换成普通粮食4周后, 循环单核细胞及其骨髓祖细胞转录水平仍处于重编程状态^[43]。此外, 高胆固醇血症引起的动脉粥样硬化病情加重与具有训练免疫特性的骨髓造血干/祖细胞有关。高胆固醇血症会诱导造血干/祖细胞向髓系细胞的增殖倾斜, 由HSPC分化产生的单核细胞/巨噬细胞显示出促炎和促动脉粥样硬化表型, 其特征为TNF-α、IL-6、MCP-1的表达水平升高, 导致单核

细胞/巨噬细胞向动脉迁移的速度加快,最终导致严重的动脉粥样硬化^[44]。严重冠状动脉粥样硬化患者的外周单核细胞经TLR4接受刺激后,*TNF- α* 、*IL-6*、*IL-1 β* 启动子的抑制性组蛋白H3K27me3表达水平降低,糖酵解途径*HK2*、*PFKFB3*等代谢酶基因表达上调,最终导致单核细胞促炎细胞因子表达增加^[45]。以上证据表明,训练免疫可以调节动脉粥样硬化的感染机制,因此,训练免疫将来有可能会用来预防与感染有关的动脉粥样硬化性心血管疾病。

3.3 训练免疫与神经退行性疾病

神经退行性疾病是机体神经元结构或功能逐渐丧失而引发的一类疾病,与慢性炎症相关。小胶质细胞是常驻在中枢神经系统的吞噬细胞,可加剧脑 β -淀粉样病变^[46]。在阿尔茨海默病小鼠模型中,炎症刺激会导致小胶质细胞产生训练免疫反应,通过上调部分基因的表观修饰组蛋白H3K4me1水平进而激活小胶质细胞AKT-mTOR-HIF-1 α 通路和甲状腺激素信号通路,导致大脑免疫系统潜在的高反应性“训练”状态的产生。此外,在患有脑小血管疾病的患者中,外周血来源的单核细胞在经病原微生物刺激后*IL-6*和*IL-8*分泌量增多,这也与疾病的严重程度和进展相关^[47]。综上,训练免疫可能对神经退行性疾病产生负面作用,这对于治疗神经退行性疾病新策略的开发具有潜在价值。

3.4 训练免疫与肿瘤

训练免疫对形成有效的抗肿瘤免疫应答有较大的作用潜能。有研究表明,在向膀胱癌患者和豚鼠膀胱癌模型的膀胱内灌注卡介苗后,其尿路上皮中促炎细胞因子和趋化因子的生成增加^[48],说明训练免疫可以通过产生更多的细胞因子的方式来增强抗肿瘤免疫反应。众所周知,激活机体中的免疫系统是清除体内癌细胞的基础,然而过度或长期的炎症反应导致单核细胞向肿瘤微环境迁移,并向M2型肿瘤相关巨噬细胞分化,募集于肿瘤缺氧区的M2型巨噬细胞的mTOR依赖性有氧糖酵解增加,HIF-1 α 表达量增多,进而导致巨噬细胞中促炎因子的基因(*IL-6*、*TNF- α*)启动子组蛋白H3K4me3水平升高,这种表观遗传及代谢的重编程导致M2型巨噬细胞产生更多的细胞因子和血管生成因子,这些因子支持肿瘤的生长及存活,从而加快肿瘤的进展和转移^[49-50]。有研究表明,在肿瘤微环境中浸润的天然免疫细胞经历重编程后可加快抗原驱动的淋巴细胞增生速度,

增强炎症反应,导致肿瘤微环境中的线粒体功能障碍并使氧化应激增加,最终促进肿瘤的进展^[22]。除此之外,有研究表明慢性淋巴细胞白血病患者体内的单核细胞经内毒素刺激后,与内毒素耐受相关的miR-146a表达水平升高,导致其细胞因子分泌能力降低,吞噬活性提高,抗原呈递能力受损^[51]。这说明,肿瘤细胞也可以重编程浸润的天然免疫细胞,从而获得更抗炎的表型。综上所述,在肿瘤细胞和天然免疫系统细胞的相互作用中训练免疫的诱导具有双面性。如何调节免疫细胞的训练免疫,从而使其产生正面作用且减少其在肿瘤细胞内的不良影响,是未来的研究热点。

3.5 训练免疫与COVID-19

COVID-19是一种新型冠状病毒引起的传染病,现已成为影响全球200多个国家的世界大流行性疾病。COVID-19是一种全身性感染,其对造血系统和免疫系统均有重要影响,并发严重的肺炎和急性呼吸窘迫综合征(ARDS)^[52]。尽管世界许多地方已开始采取积极的遏制措施,如:接种新冠疫苗或抗体药物,但新冠病毒在一些国家和地区持续流行中获得变异,这导致全世界新冠病毒感染总人数仍在不断上升,严重威胁着人类健康和生命。目前,除了研发新型疫苗以外,也有研究正在评估卡介苗在COVID-19中潜在的广谱保护作用。纽约理工学院的一项研究发现,在没有普及卡介苗接种的国家,COVID-19感染的严重程度显著高于其他国家^[53]。有文献报道卡介苗可以通过诱导接种人群产生训练免疫来抵抗许多病原体 and 疾病的侵袭,这种免疫可以持续一段时间。相关的机制研究结果显示,接种卡介苗可能通过TLR3和TLR4来激活肺单核细胞,后者会产生促炎细胞因子,如: NO、IL-6、TNF- α 等,导致人支气管上皮细胞内细胞间黏附分子1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)表达上调,当上述气道上皮细胞暴露于SARS-CoV-2时,它们会产生大量IL-8并募集中性粒细胞到感染的上皮细胞,来清除病毒和杀伤病毒感染细胞^[54-55]。但是,免疫功能低下的人接种卡介苗可能会产生严重的不良反应,如:多器官衰竭、红斑狼疮^[56]等(图3)。

4 结语

训练免疫通过表观遗传重编程和免疫代谢重编程使天然免疫系统产生短期的免疫记忆,进而在

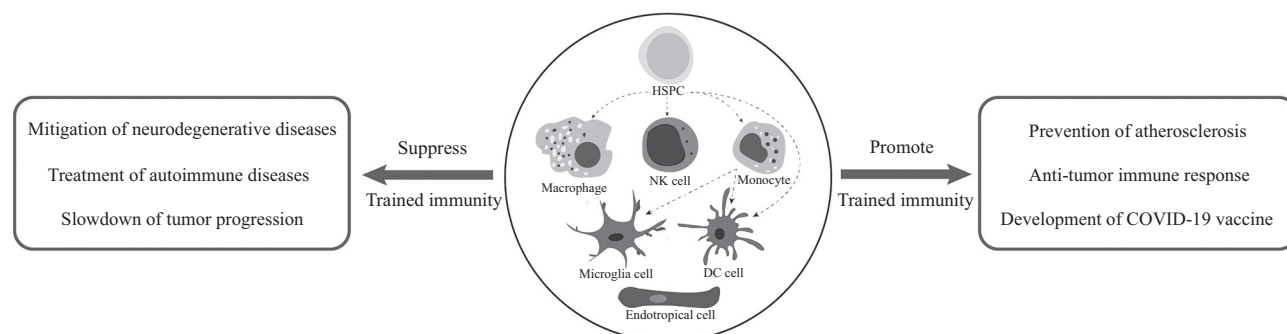


图3 训练免疫相关细胞类型及训练免疫与疾病的关系

Fig.3 Trained immune-related cell types and the relationship between trained immunity and disease

后续反应中产生更强的反应, 这种反应已被证实是包括哺乳动物在内的多细胞生物宿主防御的基本特征。疫苗是针对传染病综合性预防的重要措施, 通过接种疫苗使接种对象获得对疫苗所针对传染病的免疫力, 是传染病免疫预防的原则, 是控制乃至消灭传染病的有效手段。在目前的研究中发现, 接种卡介苗能诱导训练免疫反应, 此反应是天然免疫系统的一种非特异性记忆样特征。TLR激动剂也是一类有前景的免疫调节剂, 它可以通过增强天然免疫获得长期保护免受感染^[57]。鉴于训练免疫可以诱导增强的免疫反应, 因此未来可以利用训练免疫诱导机制来设计新一代疾病疗法和疫苗, 这些疗法和疫苗将经典适应性免疫记忆与训练免疫结合起来。例如: 诱导训练免疫可能会改善抗病毒宿主的防御, 缓解COVID-19患者症状。此外, 免疫细胞调整其反应以适应环境的变化, 进而为抵御病原体入侵作准备。至今我们已知训练免疫是机体中自然存在的一种防御方式, 接下来我们需要继续探索如何通过表观遗传和免疫代谢重编程机制来快速定制训练免疫, 并将其用于感染性疾病的防治中, 尤其是应用到突发的由病原微生物引起的流行性疾病中去。

参考文献 (References)

- [1] FARBER D L, NETEA M G, RADBRUCH A, et al. Immunological memory: lessons from the past and a look to the future [J]. Nat Rev Immunol, 2016, 16(2): 124-8.
- [2] NAIK S, LARSEN S B, GOMEZ N C, et al. Inflammatory memory sensitizes skin epithelial stem cells to tissue damage [J]. Nature, 2017, 550(7677): 475-80.
- [3] CAO Y, DONG Q, WANG D, et al. TIDB: a comprehensive database of trained immunity [J]. Database, 2021, 2021: baab041.
- [4] MULDER W J M, OCHANDO J, JOOSTEN L A B, et al. Therapeutic targeting of trained immunity [J]. Nat Rev Drug Discov, 2019, 18(7): 553-66.
- [5] NETEA M G, SCHLITZER A, PLACEK K, et al. Innate and adaptive immune memory: an evolutionary continuum in the host's response to pathogens [J]. Cell Host Microbe, 2019, 25(1): 13-26.
- [6] PEIGNIER A, PARKER D. Trained immunity and host-pathogen interactions [J]. Cell Microbiol, 2020, 22(12): e13261.
- [7] SADD B M, SCHMID-HEMPEL P. Insect immunity shows specificity in protection upon secondary pathogen exposure [J]. Curr Biol, 2006, 16(12): 1206-10.
- [8] PHAM L N, DIONNE M S, SHIRASU-HIZA M, et al. A specific primed immune response in *Drosophila* is dependent on phagocytes [J]. PLoS Pathog, 2007, 3(3): e26.
- [9] TRIBOULEY J, TRIBOULEY-DURET J, APPRIOU M. Effect of *Bacillus Calmette Guérin* (BCG) on the receptivity of nude mice to *Schistosoma mansoni* [J]. C R Seances Soc Biol Fil, 1978, 172(5): 902-4.
- [10] VAN TWOUT J W, POELL R, VAN FURTH R. The role of BCG/PPD-activated macrophages in resistance against systemic candidiasis in mice [J]. Scand J Immunol, 1992, 36(5): 713-9.
- [11] MARAKALALA M J, WILLIAMS D L, HOVING J C, et al. Dectin-1 plays a redundant role in the immunomodulatory activities of β -glucan-rich ligands *in vivo* [J]. Microbes Infect, 2013, 15(6/7): 511-5.
- [12] BONO C, MARTÍNEZ A, MEGÍAS J, et al. Dectin-1 stimulation of hematopoietic stem and progenitor cells occurs *in vivo* and promotes differentiation toward trained macrophages via an indirect cell-autonomous mechanism [J]. mBio, 2020, 11(3): e00781-20.
- [13] MUÑOZ N, VAN MAELE L, MARQUÉS J M, et al. Mucosal administration of flagellin protects mice from *Streptococcus pneumoniae* lung infection [J]. Infect Immun, 2010, 78(10): 4226-33.
- [14] 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.
- [15] MOORLAG S, KHAN N, NOVAKOVIC B, et al. β -glucan induces protective trained immunity against mycobacterium tuberculosis infection: a key role for IL-1 [J]. Cell Rep, 2020, 31(7): 107634.
- [16] BARTON E S, WHITE D W, CATHELYN J S, et al. Herpesvirus latency confers symbiotic protection from bacterial infection [J].

- Nature, 2007, 447(7142): 326-9.
- [17] 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.
 - [18] 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.
 - [19] DE LAVAL B, MAURIZIO J, KANDALLA P K, et al. C/EBP β -dependent epigenetic memory induces trained immunity in hematopoietic stem cells [J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 26(5): 657-74, e8.
 - [20] SCHLUMS H, CICHOCKI F, TESI B, et al. Cytomegalovirus infection drives adaptive epigenetic diversification of NK cells with altered signaling and effector function [J]. *Immunity*, 2015, 42(3): 443-56.
 - [21] NETEA M G, BALKWILL F, CHONCHOL M, et al. A guiding map for inflammation [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(8): 826-31.
 - [22] NETEA M G, DOMÍNGUEZ-ANDRÉS J, BARREIRO L B, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(6): 375-88.
 - [23] ALIZADA A, KHYZHA N, WANG L, et al. Conserved regulatory logic at accessible and inaccessible chromatin during the acute inflammatory response in mammals [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 567.
 - [24] YOU M, CHEN L, ZHANG D, et al. Single-cell epigenomic landscape of peripheral immune cells reveals establishment of trained immunity in individuals convalescing from COVID-19 [J]. *Nat Cell Biol*, 2021, 23(6): 620-30.
 - [25] GATCHALIAN J, LIAO J, MAXWELL M B, et al. Control of stimulus-dependent responses in macrophages by swi/snf chromatin remodeling complexes [J]. *Trends Immunol*, 2020, 41(2): 126-40.
 - [26] DINARDO A R, NETEA M G, MUSER D M. Postinfectious epigenetic immune modifications-a double-edged sword [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(3): 261-70.
 - [27] LEE J, ZHANG T, HWANG I, et al. Epigenetic modification and antibody-dependent expansion of memory-like NK cells in human cytomegalovirus-infected individuals [J]. *Immunity*, 2015, 42(3): 431-42.
 - [28] LUETKE-EVERSLOH M, HAMMER Q, DUREK P, et al. Human cytomegalovirus drives epigenetic imprinting of the IFNG locus in NKG2Chi natural killer cells [J]. *PLoS Pathog*, 2014, 10(10): e1004441.
 - [29] SAZ-LEAL P, DEL FRESNO C, BRANDI P, et al. Targeting SHIP-1 in myeloid cells enhances trained immunity and boosts response to infection [J]. *Cell Rep*, 2018, 25(5): 1118-26.
 - [30] DRUMMER C T, SAAOUD F, SHAO Y, et al. Trained immunity and reactivity of macrophages and endothelial cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(3): 1032-46.
 - [31] 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.
 - [32] 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.
 - [33] KEATING S T, GROH L, THIEM K, et al. Rewiring of glucose metabolism defines trained immunity induced by oxidized low-density lipoprotein [J]. *J Mol Med*, 2020, 98(6): 819-31.
 - [34] DOMÍNGUEZ-ANDRÉS J, NOVAKOVIC B, LI Y, et al. The itaconate pathway is a central regulatory node linking innate immune tolerance and trained immunity [J]. *Cell Metab*, 2019, 29(1): 211-20, e5.
 - [35] 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.
 - [36] ALETAHA D, SMOLEN J S. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review [J]. *JAMA*, 2018, 320(13): 1360-72.
 - [37] SCOTT D L, WOLFE F, HUIZINGA T W. Rheumatoid arthritis [J]. *Lancet*, 2010, 376(9746): 1094-108.
 - [38] WEYAND C M, ZEISBRICH M, GORONZY J J. Metabolic signatures of T-cells and macrophages in rheumatoid arthritis [J]. *Curr Opin Immunol*, 2017, 46: 112-20.
 - [39] SHIRAI T, NAZAREWICZ R R, WALLIS B B, et al. The glycolytic enzyme PKM2 bridges metabolic and inflammatory dysfunction in coronary artery disease [J]. *J Exp Med*, 2016, 213(3): 337-54.
 - [40] VOLCHENKOV R, BRUN J G, JONSSON R, et al. *In vitro* suppression of immune responses using monocyte-derived tolerogenic dendritic cells from patients with primary Sjögren's syndrome [J]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(5): R114.
 - [41] SAG E, BILGINER Y, OZEN S. Autoinflammatory diseases with periodic fevers [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2017, 19(7): 41.
 - [42] 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.
 - [43] CHRIST A, GÜNTHER P, LAUTERBACH M A R, et al. Western diet triggers NLRP3-dependent innate immune reprogramming [J]. *Cell*, 2018, 172(1/2): 162-75, e14.
 - [44] ZHONG C, YANG X, FENG Y, et al. Trained immunity: an underlying driver of inflammatory atherosclerosis [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 284.
 - [45] BEKKERING S, VAN DEN MUNCKHOF I, NIELEN T, et al. Innate immune cell activation and epigenetic remodeling in symptomatic and asymptomatic atherosclerosis in humans *in vivo* [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 254: 228-36.
 - [46] 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.
 - [47] NOZ M P, TER TELGTE A, WIEGERTJES K, et al. Trained immunity characteristics are associated with progressive cerebral small vessel disease [J]. *Stroke*, 2018, 49(12): 2910-7.
 - [48] VAN PUFFELEN J H, KEATING S T, OOSTERWIJK E, et al. Trained immunity as a molecular mechanism for BCG immunotherapy in bladder cancer [J]. *Nat Rev Urol*, 2020, 17(9): 513-25.
 - [49] RABOLD K, NETEA M G, ADEMA G J, et al. Cellular metabolism of tumor-associated macrophages-functional impact and consequences [J]. *FEBS Lett*, 2017, 591(19): 3022-41.
 - [50] PUTHENVEETIL A, DUBEY S. Metabolic reprogramming of tumor-associated macrophages [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(16): 1030.
 - [51] JURADO-CAMINO T, CÓRDOBA R, ESTEBAN-BURGOS L, et al. Chronic lymphocytic leukemia: a paradigm of innate immune cross-tolerance [J]. *J Immunol*, 2015, 194(2): 719-27.

- [52] O'NEILL L A J, NETEA M G. BCG-induced trained immunity: can it offer protection against COVID-19 [J]? *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(6): 335-7.
- [53] SHARMA A R, BATRA G, KUMAR M, et al. BCG as a game-changer to prevent the infection and severity of COVID-19 pandemic [J]? *Allergol Immunopathol*, 2020, 48(5): 507-17.
- [54] SINGH S, MAURYA R P, SINGH R K. "Trained immunity" from *Mycobacterium* spp. exposure or BCG vaccination and COVID-19 outcomes [J]. *PLoS Pathog*, 2020, 16(10): e1008969.
- [55] BASAK P, SACHDEVA N, DAYAL D. Can BCG vaccine protect against COVID-19 via trained immunity and tolerogenesis [J]? *Bioessays*, 2021, 43(3): e2000200.
- [56] VENKATARAMAN A, YUSUFF M, LIEBESCHUETZ S, et al. Management and outcome of Bacille Calmette-Guérin vaccine adverse reactions [J]. *Vaccine*, 2015, 33(41): 5470-4.
- [57] OWEN A M, FULTS J B, PATIL N K, et al. TLR agonists as mediators of trained immunity: mechanistic insight and immunotherapeutic potential to combat infection [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 622614.