

论先天性免疫记忆的研究进展

李佳钰 于凯江

摘 要 只有适应性免疫才能建立免疫记忆的观点曾经被普遍接受,但最近,这一观点受到了挑战。在缺乏适应性免疫的生物体以及某些哺乳动物体内,先天性免疫系统可以起到抵抗再感染的作用,这种现象称为训练后免疫或先天性免疫记忆。先天性免疫记忆是通过表观遗传重编程来实现的,通常表现为基因表达以及细胞生理学的持续改变,与适应性免疫不同的是,该过程不涉及永久性遗传改变。

关键词 训练后免疫 先天性免疫记忆 免疫记忆

中图分类号 R593

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.05.044

免疫反应通常被分为先天性免疫反应和适应性免疫反应,先天性免疫反应在遇到病原体时迅速但非特异性地发生反应,适应性免疫反应发生较慢却具有高度特异性,并能够建立免疫记忆。然而,最近有研究显示,一些缺乏适应性免疫系统的生物(如植物和无脊椎动物)也能对感染做出适应性应答,也就是说先天免疫同样存在记忆。此外,某些哺乳动物实验显示,T和B淋巴细胞不是预防再感染的唯一因素。因此,先天性免疫在经过病原体或其产物攻击后可显示出适应性的特征^[1]。

一、先天性免疫记忆的发现

早在20世纪Bistoni等^[2]研究发现,当白色念珠菌菌株的毒力减弱时,不仅可以保护小鼠免受恶性白色念珠菌的侵害,而且可以保护小鼠不受细菌的侵害。这种保护作用与T淋巴细胞无关,但依赖于巨噬细胞和促炎细胞因子。随后另有研究结果显示,BCG不仅可以预防播散性念珠菌病,也可以预防实验性小鼠模型中的其他感染。BCG的这些非特异性作用不是由特定的淋巴细胞介导的,而是可能通过先天免疫中的非特异性适应^[3]。这种独特的免疫记忆特性被称为训练后免疫或先天性免疫记忆。

二、先天性免疫记忆在不同细胞内的研究进展

先天性免疫记忆与先天性免疫的启动不同。先天性免疫的启动在感染解决后迅速下降。先天性免疫记忆是在某些感染期间或在刺激先天性免疫细胞

的其他情况下存在的普遍现象,它可以增强对二次感染的抵抗作用,先天免疫系统的适应性特征,不依靠经典T细胞、B细胞适应性免疫方式,而是通过训练先天性免疫细胞从而抵抗感染,巨噬细胞、NK细胞和单核细胞是训练后免疫的主要介质。

一项关于卡介苗(Bacillus Calmette - Guérin, BCG)的小鼠实验显示,BCG可通过诱导T细胞非依赖性保护作用,抵抗白色念珠菌及曼氏血吸虫在小鼠的继发感染,因此,脊椎动物也可以有先天性免疫记忆特性。同时,在小鼠中注射减毒PCA-2株白色念珠菌菌株时,会诱导小鼠预防强毒株CA-6感染的保护作用^[4]。这种保护作用也在无胸腺小鼠和重组活化基因(recombination activating gene, RAG)1缺陷型动物(即那些不能重新排列其抗原受体的动物)中被诱导出来,进一步证明该机制与淋巴细胞无关,而是取决于巨噬细胞和促炎细胞因子,而这两者都是先天性免疫系统成分^[5]。除了BCG和白色念珠菌外,一些病毒和寄生生物也可以通过不同于适应性免疫的机制发挥保护作用。疱疹病毒潜伏期,通过增加产生细胞因子干扰素(IFN)- γ 和激活全身巨噬细胞,可有效抵抗李斯特菌和鼠疫耶尔森菌的感染^[6]。同样,感染巴西钩虫蠕虫会诱导一种长期的巨噬细胞表型,一方面杀死寄生虫,另一方面诱导非依赖T和B淋巴细胞的保护作用抵抗再感染^[7]。

NK细胞也被证实具有先天性免疫的记忆特性。这一成果也首先在小鼠实验中得到证实,该研究显示半抗原诱导的接触性超敏反应依赖于至少持续4周的NK细胞。巨细胞病毒(mCMV)感染后能诱导小鼠产生不依赖T细胞和B细胞的免疫记忆。这些保护作用都是由NK细胞介导,NK细胞在淋巴和非淋

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81770276,81571871);哈尔滨医科大学附属第三医院“Nn10计划”基金资助项目

作者单位:150081 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院重症医学科

通讯作者:于凯江,教授,主任医师,博士生导师,电子信箱:drkai-jiang@163.com

巴器官中增殖并持续存在。再感染后,这些记忆 NK 细胞进行二次扩增,迅速脱粒并释放细胞因子,从而产生保护性免疫应答。同时,感染期间 NK 细胞在骨髓中诱导单核细胞,也是导致先天免疫反应长期作用的原因^[8]。事实上,除了巨噬细胞、NK 细胞和单核细胞外,先天性免疫记忆也存在于其他类型细胞中,例如固有免疫细胞或多形核白细胞。

三、先天性免疫记忆在动物、植物体内的研究进展

大量免疫学研究显示,在动、植物体内均存在先天性免疫记忆。植物先天性免疫系统能对之前的感染建立记忆,且这种记忆特性能够使其在再感染过程中做出更有效的反应,这种现象被称为系统获得性抵抗(systemic acquired resistance, SAR)。无脊椎动物的先天免疫系统同样有记忆特征,例如,蚊子通过先天性免疫记忆特性抵抗疟原虫,欧洲熊蜂可对 3 种不同病原体产生先天性免疫记忆,绦虫在桡足类甲壳动物中也可诱导先天性免疫记忆^[9]。

事实上,相似的结论也同样适用于脊椎动物中。在小鼠的实验中,用模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)的微生物配体刺激(或训练)小鼠可防止随后发生致死性感染。例如,由 β -葡聚糖(真菌细胞壁主要的多糖成分)免疫训练后,小鼠可抵抗金黄色葡萄球菌感染^[10]。胞壁酰二肽的肽聚糖成分诱导后,有助于抵抗弓形虫。提前 3 天用 Toll 样受体(toll like receptor, TLR)9 激动剂进行预防性治疗,可防止小鼠由大肠杆菌引起的脓毒症和脑膜炎^[11]。此外,鞭毛蛋白可诱导抵抗轮状病毒的保护作用,但这个过程与适应性免疫无关,由树突状细胞衍生的白细胞介素(interleukin, IL)-18 诱导,从而驱动上皮细胞产生 IL-22^[12]。除了微生物配体之外,也有证据表明某些促炎性细胞因子可以诱导训练后免疫,提前 3 天注射重组 IL-1,可保护小鼠免于铜绿假单胞菌感染所致死亡。

除了在小鼠中诱导先天性免疫记忆的实验研究外,也有数据显示先天性免疫记忆也可以在人体中产生。首先,大量的流行病学研究显示 BCG、麻疹疫苗和口服脊髓灰质炎疫苗等活疫苗对抵抗目标疾病以外的其他感染也有非特异性的对抗作用^[13]。也就是说,这些疫苗可诱导训练免疫,防止非目标病原体感染。这个假设首先在健康成人志愿者中用 BCG 进行疫苗试验并得到验证,随后在新生儿相关临床试验中也得到验证^[14,15]。其次,某些感染如疟疾也可以诱

导一种高反应性状态,其功能等同于训练后免疫功能。最后,BCG 在治疗膀胱癌、黑色素瘤、白血病和淋巴瘤等恶性肿瘤过程中,通过先天性免疫提供非特异性保护作用。尽管直接炎症效应可能最重要,但长期持续的先天免疫记忆也可参与作用。另外,有研究显示,BCG 的抗癌作用直接取决于训练后免疫的能力,由于自噬缺陷无法诱导先天性免疫记忆的个体在 BCG 治疗膀胱癌后,无复发生存率降低^[16]。总之,这些互补的鼠类和人类研究表明,先天性免疫反应具有被激发和被训练的能力,从而在再感染时发挥新型的免疫记忆,即先天性免疫记忆。

四、先天性免疫记忆介导机制的研究进展

与淋巴细胞不同,先天性免疫细胞不表达重新排列的抗原受体基因,但它们却表达 PRRs 和其他受体,使其能够对病原体来源的结构,即病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP),以及内源性危险信号即损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)识别并响应^[17]。有证据表明 PRR 家族的不同成员(例如,TLR、NOD 样受体、C 型凝集素受体或组合)在巨噬细胞和树突状细胞上触发不同的信号转导途径,导致先天性免疫反应,适应特定类型的病原体^[18]。

在涉及先天性免疫记忆的各种细胞类型中,主要集中在巨噬细胞、NK 细胞和单核细胞。但这并不意味着这些细胞一定比其他先天性免疫细胞更适合于训练记忆,可能仅仅反映了这些细胞与脂多糖(LPS, 革兰阴性细菌细胞壁的组分)诱导的耐受性之间的联系。一些最早在分子水平上 LPS 诱导的耐受性的研究表明,巨噬细胞基因特异性染色质修饰与编码炎性分子的基因沉默相关,同时引发编码抗微生物分子的其他基因^[19]。这些发现提示巨噬细胞可能被 LPS 激发,对随后的激活信号或多或少起反应。另有研究进一步扩展了这一观察结果,单核细胞和巨噬细胞被白色念珠菌或 β -葡聚糖刺激后增强了它们对随后非目的性病原体或 PAMP 刺激的反应。即训练后免疫的过程,伴随着染色质标记的显著重新编程^[20]。除了细菌和真菌病原体之外,单核细胞和巨噬细胞也可以在感染寄生虫和病毒感染后训练免疫应答。

单核细胞参与训练免疫时,要考虑细胞的寿命。研究结果显示,接种 BCG 3 个月后,在个体循环中可鉴定出受过训练的单核细胞。单核细胞是半衰期很短的细胞,重编程必须在骨髓中的祖细胞水平上进行,而先天性免疫记忆可以通过造血干细胞和祖细胞

转移。源自造血干细胞和祖细胞的巨噬细胞通过接触 TLR2 配体而耐受,转移到经过紫外线辐射的小鼠体内后,可保留耐受性表型,影响炎性刺激并产生较少的炎性细胞因子和活性氧物质^[21]。同时,小鼠皮肤经过紫外线辐射后会诱发免疫抑制,这种免疫抑制最初被归因于树突细胞引发的缺陷 T 细胞。但随后显示其涉及表观遗传重编程和对骨髓中树突状细胞祖细胞的长效作用,这种长效作用可改变其分化后代的功能^[22]。此外,微生物群可以诱导骨髓祖细胞的长期功能重编程,并随后诱导树突细胞以防止感染溶组织内阿米巴^[23]。

BCG 等疫苗是否能自动训练免疫,并在祖细胞水平上产生或诱导类似的效应尚待确定。新的证据显示 NK 细胞在之前的刺激之后,也能更有力地做出反应。在接触细胞因子,例如 IL-12、IL-15 和 IL-18 或半抗原致敏作用之后,NK 细胞产生记忆,其诱导长寿命 NK 细胞介导接触超敏反应和长寿命抗原-特异性回忆反应。此外,NK 细胞在病毒感染过程中发生扩增,如 mCMV、A 型流感或痘苗病毒等。CMV 感染的研究表明,NK 细胞活化可以通过快速脱粒和产生细胞因子来提供 T 细胞非依赖性的再感染保护^[24]。同时,过继转移实验已经证明活化的 NK 细胞可以在体内增殖并保护幼稚受体小鼠免受病毒感染,这表明它们可以赋予保护性免疫记忆。BCG 感染的非特异性保护作用也与 NK 细胞的激活有关。接种 BCG 的个体的 NK 细胞对分枝杆菌和其他无关病原体响应,并促进促炎细胞因子产生,小鼠研究表明,BCG 有针对白色念珠菌的非特异性保护,至少部分通过 NK 细胞^[25]。

五、展 望

先天免疫的记忆特性是哺乳动物免疫应答中宿主防御的基本特性之一。尽管由 T 和 B 淋巴细胞介导的经典免疫记忆是特异性和抗原依赖性的,其中抗原特异性是通过在特定淋巴细胞中通过扩增和收缩进行基因重组,但先天免疫记忆是非特异性的并且通过表观遗传重编程髓样细胞或 NK 细胞等产生。经典免疫记忆与训练后免疫之间的一个重要区别还涉及效应的持续性,训练后免疫中的记忆比经典适应性免疫记忆持续时间短。目前先天性免疫记忆的研究已经有了突破性的进展,但在创新治疗方法方面仍有以下几个方面需要解决:①设计结合自适应和先天免疫记忆的新一代疫苗;②使用先天免疫记忆诱导剂治疗免疫性麻痹;③降低先天免疫记忆在自体炎性疾病

中潜在有害后果。只有当这些研究都完成后,训练后先天性免疫才能发挥其全部治疗潜力。

参考文献

- 1 Netea MG, Joosten LA. Trained immunity: a program of innate immune memory in health and disease[J]. *Science*,2016,352(6284): aaf1098
- 2 Bistoni F. Evidence for macrophage - mediated protection against lethal *Candida albicans* infection[J]. *Infect Immun*, 1986, 51(2): 668 - 674
- 3 Kleinnijenhuis J, Van Crevel R. Trained immunity: consequences for the heterologous effects of BCG vaccination[J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*,2015, 109(1):29 - 35
- 4 Arts RJW, Carvalho A. Immunometabolic pathways in BCG - induced trained immunity[J]. *Cell Rep*,2016, 17(10):2562 - 2571
- 5 Bistoni F. Immunomodulation by a low - virulence, agerminative variant of *Candida albicans*. Further evidence for macrophage activation as one of the effector mechanisms of nonspecific anti - infectious protection[J]. *J Med Vet Mycol*,1988,26(5):285 - 299
- 6 Barton ES. Herpesvirus latency confers symbiotic protection from bacterial infection[J]. *Nature*,2007,447(7142):326 - 329
- 7 Chen F. Neutrophils prime a long - lived effector macrophage phenotype that mediates accelerated helminth expulsion[J]. *Nat Immunol*, 2014,15(10):938 - 946
- 8 Askenase MH. Bone - marrow - resident NK cells prime monocytes for regulatory function during infection[J]. *Immunity*, 2015, 42(6): 1130 - 1142
- 9 O'Sullivan TE, Sun JC, Lanier LL. Natural killer cell memory[J]. *Immunity*,2015, 43(4):634 - 645
- 10 Novakovic B. β - Glucan reverses the epigenetic state of LPS - induced immunological tolerance[J]. *Cell*,2016, 167(5):1354 - 1368
- 11 Ribes S. Intraperitoneal prophylaxis with CpG oligodeoxynucleotides protects neutropenic mice against intracerebral *Escherichia coli* K1 infection[J]. *J Neuroinflammation*,2014,23(1):11 - 14
- 12 Zhang B. 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 - 865
- 13 Arts RJW, Moorlag SJCFM. 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
- 14 Arts RJ, Blok BA. Long - term in vitro and in vivo effects of γ - irradiated BCG on innate and adaptive immunity[J]. *J Leukoc Biol*, 2015,98(6):995 - 1001
- 15 Hong M. Trained immunity in newborn infants of HBV - infected mothers[J]. *Nat Commun*,2015,25(6):6588
- 16 Buffen K. Autophagy controls BCG - induced trained immunity and the response to intravesical BCG therapy for bladder cancer[J]. *PLoS Pathog*,2014,10(10):e1004485
- 17 Brubaker SW, Bonham KS. Innate immune pattern recognition: a cell biological perspective[J]. *Annu Rev Immunol*,2015,33:257 - 290

(转第 185 页)