



训练免疫在肿瘤综合治疗中的应用研究进展

卜一超, 傅修涛, 丁振斌, 刘卫仁, 史颖弘, 樊嘉, 唐政

引用本文:

卜一超, 傅修涛, 丁振斌, 刘卫仁, 史颖弘, 樊嘉, 唐政. 训练免疫在肿瘤综合治疗中的应用研究进展[J]. 中国临床医学, 2023, 30(5): 861-869.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2023.20231381>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

免疫检查点抑制剂相关不良事件的研究进展

Research progress on adverse events related to immune checkpoint inhibitors

中国临床医学. 2020, 27(6): 903-908 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200578>

免疫检查点抑制剂的抗肿瘤临床实践与展望

Immune checkpoint inhibitors in anti-cancer therapy: practice and perspective

中国临床医学. 2021, 28(1): 3-8 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20202381>

肿瘤免疫检查点抑制剂相关肺炎的管理

The management of tumor immune checkpoint inhibitor related pneumonitis

中国临床医学. 2020, 27(6): 922-925 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200575>

晚期肺癌免疫治疗现状及影像学疗效评价和预测

Research progress on immunotherapy and imaging evaluation and prediction for advanced lung cancer

中国临床医学. 2019, 26(4): 641-646 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190089>

新型自体T细胞回输治疗晚期实体肿瘤的安全性及疗效分析

The safety and efficacy of a novel autologous T cell therapy for advanced malignant solid tumors

中国临床医学. 2021, 28(5): 808-812 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210594>

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2023.20231381

· 综述 ·

训练免疫在肿瘤综合治疗中的应用研究进展



卜一超, 傅修涛, 丁振斌, 刘卫仁, 史颖弘, 樊嘉, 唐政*
复旦大学附属中山医院肝肿瘤外科, 复旦大学肝癌研究所, 上海 200032

引用本文 卜一超, 傅修涛, 丁振斌, 等. 训练免疫在肿瘤综合治疗中的应用研究进展[J]. 中国临床医学, 2023, 30(5): 861-869. BU Y C, FU X T, DING Z B, et al. Research progress on trained immunity in tumor multimodality therapy[J]. Chin J Clin Med, 2023, 30(5): 861-869.

[摘要] 经典的免疫系统分为固有免疫和适应性免疫。传统观念认为, 免疫记忆仅存在于适应性免疫中, 然而, 在缺乏适应性免疫的生物体中, 先天免疫系统的细胞能够在短暂刺激后获得记忆特征, 从而在二次抗原激活后增强有效免疫, 这种现象被称为训练免疫。训练免疫可以在肿瘤治疗中发挥独特的作用。卡介苗 (BCG) 诱导的训练免疫已经成为膀胱癌的标准治疗方法; BCG 在黑素瘤中的治疗效果也于近年得到肯定; 通过不可逆电穿孔 (irreversible electroporation, IRE) 提高治疗过程中训练免疫效应可以延长胰腺癌患者生存期; 全 β -葡聚糖颗粒 (whole β -glucan particle, WGP) 诱导的训练免疫可以有效抑制肿瘤肺转移; 通过纳米颗粒 (nanoparticles, NPs) 引入药物可以提高乳腺癌靶向部位的训练免疫效果。这些研究对改善现有治疗策略、延长患者生存获益具有重要意义。本文重点阐述训练免疫的概念、机制以及在肿瘤治疗领域的现状。

[关键词] 训练免疫; 固有免疫记忆; 免疫微环境; 肿瘤治疗

[中图分类号] R 730.3 **[文献标志码]** A

Research progress on trained immunity in tumor multimodality therapy

BU Yi-chao, FU Xiu-tao, DING Zhen-bin, LIU Wei-ren, SHI Ying-hong, FAN Jia, TANG Zheng*

Department of Liver Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Liver Cancer Institute, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] The classical immune system is divided into innate immunity and acquired immunity. The general view is that immune memory exists only in acquired immunity. However, in organisms lacking adaptive immunity, cells of the innate immune system are able to acquire memory signatures after a brief stimulus, thereby enhancing the response upon a secondary stimulus, a phenomenon known as training immunity. Trained immunity can play a unique anti-tumor role in tumors. In bladder cancer, training immunity induced by BCG vaccine has become the standard treatment for bladder cancer. The efficacy of BCG in the treatment of melanoma has also been recognized in recent years. Improving immune training during therapy through irreversible electroporation (IRE) can prolong survival in patients with pancreatic cancer. Whole β -glucan particle (WGP) can inhibit tumor lung metastasis. In breast cancer, the introduction of drugs through nanoparticles (NPs) can improve the training immune effect of targeted sites. This paper reviews the concepts, mechanisms, and current status of training immunity in the field of oncology therapy.

[Key Words] trained immunity; innate immune memory; immune microenvironment; tumor therapy

脊椎动物的免疫反应通常分为固有免疫反应和适应性免疫反应。固有免疫反应是机体遇到病原体时的一种迅速、非特异性且缺乏记忆性的免疫反应, 参与的细胞主要有单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞;

适应性免疫反应主要由T细胞 (细胞免疫) 和B细胞 (体液免疫) 构成, 反应较慢但具有特异性。然而, 免疫反应并不仅由上述2种模式构成。随着对模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs) 研究的不断深入, 近年来发现一种新的免

[收稿日期] 2023-08-25 **[接受日期]** 2023-09-14

[基金项目] 国家自然科学基金(82003084), 中国科学院重大资助项目(2019-I2M-5-058)。Supported by National Natural Science Foundation of China (82003084) and Major Program of the Chinese Academy of Sciences (2019-I2M-5-058).

[作者简介] 卜一超, 硕士生. E-mail: yichao_bu_robin@163.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: tang.zheng@zs-hospital.sh.cn

疫模式——训练免疫。训练免疫最初定义为在缺乏适应性免疫的生物体中，先天免疫系统的细胞能够在短暂刺激后发生免疫细胞的重新编程，获得记忆特征，从而在二次刺激时增强反应的免疫反应。随着研究的深入，这种免疫模式不仅在没有适应性免疫的植物和无脊椎动物中有报道^[1]，在哺乳动物中也发现存在同样的现象^[2]。

与经典的免疫记忆相比，训练免疫有许多明确的特征：（1）参与构成训练免疫的细胞（如髓系细胞、NK细胞、固有淋巴细胞）以及遗传编码的识别和效应分子（如PRRs、细胞因子）与经典免疫不同。（2）经典的免疫记忆依赖于基因重排和抗原特异性淋巴细胞的增殖；而训练免疫基于2个重要基点，即细胞的表观遗传调控和代谢重编程，通过上述2个途径来调控基因表达和细胞生理上的持续变化^[3]。这种训练免疫通常能存在数周到数月，与适应性免疫相比较为短暂^[4]。

1 训练免疫的过程及相关调控机制

目前认为，训练免疫是免疫细胞、表观遗传和代谢三者之间相互作用的结果。固有免疫细胞代谢的改变影响了表观遗传，而表观遗传也能进一步影响代谢通路和细胞因子的产生。然而，三者作用的具体机制仍处于研究阶段。

1.1 训练免疫的构成细胞 训练免疫的构成细胞主要有髓系细胞和固有免疫细胞。其中，髓系细胞包括单核细胞和巨噬细胞，固有免疫细胞包括NK细胞、固有淋巴样细胞（innate lymphoid cells, ILCs）和树突状细胞（dendritic cells, DCs）。

β -葡聚糖通过白细胞介素（interleukin, IL）-1 β 诱导造血干细胞祖细胞的重编程，从而增强对二次感染的反应能力，单核细胞/巨噬细胞暴露于 β -葡聚糖中，可增强其随后对病原体或病原体相关分子模式（pathogen-associated molecular patterns, PAMPs）和损伤相关分子模式（damage-associated molecular patterns, DAMPs）刺激的反应。

在人体内接种卡介苗（BCG）后，NK细胞可获得记忆表型并增强效应功能；在健康的人类志愿者中，接种BCG 3个月后，NK细胞产生的肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor α , TNF- α ）、

IL-1 β 、IL-6增加。但并非只有微生物刺激才能诱导NK细胞产生训练免疫，细胞因子IL-12、IL-15和IL-18的组合被证明可以诱导有免疫记忆能力的NK细胞^[5]。

在肺部炎症消退后，DCs的局部调节导致继发感染的长期易感性，表明DCs具有耐受性；同时，DCs可以在二次刺激时表现出增强的转录激活，这是一个由表观遗传修饰驱动的过程^[6]。

研究^[7]表明，ILCs亚群ILC1能够以非抗原特异性的方式启动，在巨细胞病毒（cytomegalovirus, CMV）感染后1个月诱导稳定的转录、表观遗传和表型改变。ILC2也能在受过敏原刺激后获得免疫记忆特征^[8]。

越来越多的证据^[9]表明，各种非免疫细胞（血管内皮细胞、血管平滑肌细胞、成纤维细胞、上皮干细胞和小胶质细胞）受到短暂刺激后，也会出现长期的适应能力，被称为扩大的训练免疫。

其中，不同微环境中的组织干细胞是扩大训练免疫产生的基石。在间充质干细胞中，训练免疫可以通过暴露于脂多糖（lipopolysaccharide, LPS）后的microRNA表达和DNA甲基化改变来诱导，即使在没有刺激的情况下，促炎细胞因子的表达也保持相对稳定。在皮肤中，上皮干细胞能够在化学、机械和微生物刺激后产生免疫记忆，从而增强愈合能力。该过程中的主要调节因子——黑素瘤缺乏因子2（absent in melanoma 2, AIM2）及其下游效应因子含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-1（caspase-1, CASP1）和IL-1 β ，是皮肤炎症反应中创伤修复增强的中枢调节因子。炎症后上皮干细胞对组织损伤的高反应性涉及染色质动力学，炎症活化的组织因子促进了某些染色质结构域的打开，持续开放的染色质结构域可以储存损伤相关信息。这种记忆模式被称为炎症记忆^[10]。

此外，呼吸道上皮祖细胞可以在过敏性炎症疾病期间获得免疫记忆，这是由长期的表观遗传变化介导的。上皮祖细胞在2型免疫慢性炎症环境中，受持久的IL-4和IL-13的影响，Wnt/CTNNB1通路激活，导致参与细胞外基质重塑减少和效应细胞的化学作用降低，蛋白酶抑制剂表达升高和代谢基因增多，从而使整个细胞系分化减少和再感染^[11]。

成熟的支气管上皮细胞可以通过表观遗传调节记忆感染。内皮细胞可以产生细胞因子和趋化因子,在动脉粥样硬化斑块的形成中起到重要作用。

1.2 训练免疫的诱导物 训练免疫的诱导物通常是微生物,但在单核细胞和巨噬细胞等髓细胞,非微生物刺激也可诱导训练免疫;此外,训练免疫可以在先天淋巴细胞群中诱导,如NK和ILCs。

已知的在单核细胞中引起训练免疫的微生物刺激的有减毒活疫苗,如BCG^[12]、口服脊髓灰质炎疫苗、天花疫苗和麻疹疫苗^[13]。真菌病原体白色念珠菌及其细胞壁成分 β -葡聚糖是最早在体内和体外描述的训练免疫诱导物,也是训练免疫实验研究中使用最多的诱导物。最近,疟疾病原体恶性疟原虫和乙型肝炎病毒被添加到不断增长的训练免疫微生物诱导物名单中^[14]。另一方面,大肠杆菌的脂多糖内毒素和其他微生物配体可以诱导免疫耐受,较低浓度的LPS也能诱导训练免疫^[15]。

训练免疫的非微生物内源性诱导物:脂蛋白,如氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, oxLDL)可以诱导固有免疫细胞持续激活^[16];肝脏X受体(liver X receptor, LXR)通路的激活依赖IL-1 β 和甲戊酸,使IL-6和TNF- α 启动子上的组蛋白修饰组蛋白第3亚基27号赖氨酸的乙酰化(H3K27ac)和组蛋白第3亚基4号赖氨酸的三甲基化(H3K4me3)的激活量显著增加,并显著减少耗氧量,增加有氧糖酵解,通过表观遗传和代谢重编程诱导人类单核细胞的促炎免疫表型^[17];醛固酮可以诱导一种以炎症反应增强为特征的免疫记忆形式,这是由盐皮质激素受体的激活、脂肪酸合成的激活,以及组蛋白修饰水平上的表观遗传重编程介导的^[18];干扰素可在巨噬细胞中产生持久的转录记忆,以提高对病毒感染的抵抗力^[19]。对非微生物训练免疫诱导物的研究目前仍处于初级阶段,一些诱导物(如儿茶酚胺^[20])在体外或小鼠中被证明可以诱导单核细胞的训练免疫,但在人体实验中仍缺乏相关数据支持。一般来说,训练免疫的微生物诱导剂,如 β -葡聚糖和BCG,在二次刺激时比内源性刺激(如脂质)有更大的诱导炎症效应功能的潜力。

1.3 表观遗传 受过训练的固有免疫细胞有免疫

记忆,能对再次刺激产生更强烈的免疫应答;其机制主要涉及表观遗传重编程,表现为组蛋白的化学修饰(如甲基化和乙酰化),导致染色质可及性增强,免疫反应中的重要基因更易转录,从而改善细胞功能^[21]。这一过程主要包括3个组蛋白修饰位点:H3K4me1、H3K4me3和H3K27ac^[22]。其中,H3K4me3标记活跃的启动子,H3K4me1标记远端增强子,H3K27ac同时标记增强子和启动子区域^[23]。

用白色念珠菌或 β -葡聚糖刺激单核细胞/巨噬细胞后,其对后续刺激免疫的反应增强,此功能变化伴随着表观遗传重编程,体现在H3K4me1和H3K27ac增加。这2个修饰位点可以促进抗菌反应中的基因转录,同时伴随有特殊的染色质标记。刺激消除后,部分标记发生脱落,再次接受刺激时,残留的组蛋白标记会迅速启动并增强所标记的基因转录,进而产生更强烈的免疫应答^[24-25]。

研究^[26]表明,LPS和 β -葡聚糖都通过促分裂原活化的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)依赖的传导通路诱导训练免疫,该途径磷酸化活化转录因子7(activating transcription factor 7, ATF7),随后降低抑制性组蛋白标记H3K9me2。信号转导与转录激活因子1(signal transducer and activator of transcription 1, STAT1)在训练免疫激活中也具有重要作用。在训练免疫中,单核细胞形成的免疫网络依赖于STAT1的激活,而在慢性皮肤黏膜念珠菌病患者中,由于STAT1突变导致训练免疫缺陷^[27]。除此之外,激活子蛋白-1(activator protein 1, AP-1)、NF- κ B等相关信号激活相关炎症细胞因子,也可以诱导训练免疫^[28]。

在训练免疫的表观遗传改变中,长链非编码RNA发挥重要作用,其能够以增强子RNA的方式参与调控免疫基因转录及表观遗传修饰而参与训练免疫过程。最初的病原刺激和信号激活后,活化的、未标记的增强子RNA被转录因子修饰,识别并结合到组蛋白H3K4me3的活跃区域。当病原刺激消失,增强子持续留在标记区域;当细胞被重新刺激时,增强子能够迅速激活,并介导炎症反应。该机制几乎在所有训练免疫模式中是相同的。这种能促进训练免疫表观遗传的长链非编码RNA被

命名为免疫触发基因^[29]。

1.4 代谢过程 训练免疫的诱导和维持涉及多种代谢途径,主要包括有氧糖酵解、三羧酸循环、胆固醇合成和脂质代谢^[30]。

其中,糖酵解是训练免疫涉及最广泛的代谢途径。糖酵解在细胞代谢中起着重要作用,其上调在单核细胞/巨噬细胞激活过程中至关重要。糖酵解的上调导致葡萄糖摄取增加,葡萄糖随后转化为丙酮酸和乳酸,从细胞中释放出来。在 β -葡聚糖训练诱导的单核细胞中,葡萄糖消耗增加,表明糖酵解途径上调。葡萄糖通过糖酵解途径活性的增加转化为乳酸。该途径的几种代谢物可作为DNA和组蛋白甲基转移酶的辅助因子,表明代谢途径与表观遗传重编程之间存在联系^[31]。在 β -葡聚糖训练诱导的单核细胞中,参与糖酵解的基因(如己糖激酶和丙酮酸激酶)通过激活组蛋白标记进行表观遗传修饰。因此,当糖酵解被抑制,表观遗传重编程所造成的训练免疫也会被抑制^[32]。

三羧酸循环的产物琥珀酸在巨噬细胞产生免疫训练的过程中升高,而琥珀酸可以抑制组蛋白去甲基化酶JMJD3的活性,导致H3K27me3增强,从而抑制其表达。乙酰CoA的积累也会引起组蛋白乙酰化,延胡索酸盐的积累可以抑制组蛋白去甲基化酶的活性,也能引起训练免疫中的表观遗传重编程^[33]。

他汀类药物对胆固醇合成途径的抑制也会抑制 β -葡聚糖、BCG和oxLDL的训练免疫诱导,表明胆固醇合成途径对训练免疫至关重要。在胆固醇合成途径中,IGF1R-Akt-mTOR通路的诱导导致了甲戊酸的积累,从而导致了训练免疫的进一步扩增^[34]。

脂肪酸合成通过诱导细胞内应激和激活NLRP3炎症小体促进炎症,而脂肪酸氧化通常被认为具有抗炎作用。研究^[35]发现, β -葡聚糖可诱导造血祖细胞中脂肪酸代谢产物的减少,证实了脂肪酸合成途径在训练免疫中的作用。 β -葡聚糖培养的细胞内脂质更短、更饱和。另一方面,在二次刺激发生时,脂肪酸合成的抑制会导致训练免疫表型的功能减弱。而醛固酮诱导的训练免疫通过激活盐皮质激素受体诱导脂肪酸合成,最终导致脂

肪酸合成途径基因上H3K4me3增加,以及IL-6和TNF- α 的增加。

2 训练免疫在肿瘤方面的研究进展与应用

在肿瘤中,免疫系统的激活是一把双刃剑。免疫系统的有效激活可诱导抗肿瘤作用和消除癌症,但过度激活或慢性炎症也可促进肿瘤进展。慢性炎症是癌症的重要组成部分,是免疫系统参与的直接证据。慢性炎症微环境由淋巴细胞、巨噬细胞、DCs、NK细胞和成纤维细胞组成,通常不会阻止肿瘤的生长,反而促进其生长^[22]。因此,以逆转固有免疫细胞的肿瘤表型或促进其抗肿瘤表型为目标的免疫疗法是一种很有吸引力的抗肿瘤方法。训练免疫就是通过这一手段达到抑制肿瘤的目的。

2.1 膀胱癌 膀胱癌是常见的癌症,发病率在世界范围内排名第8位。其中,非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC)约占膀胱癌病例总数的70%。迄今为止,使用BCG治疗NMIBC的历史已经有40年,且BCG灌注治疗目前仍是NMIBC的标准治疗方法^[36]。虽然接受BCG治疗的NMIBC患者存在睡眠质量降低等不良反应,但该方法疗效较好,临床上仍持续应用。

BCG对膀胱癌的免疫训练效应可分为局部效应和全身效应。在局部效应中,炎症、肉芽肿形成和Th1细胞偏向性免疫应答的启动对于有效的BCG免疫反应是至关重要的。BCG诱导的训练免疫的抗肿瘤效应必须经过免疫激发,这种免疫激发刺激膀胱壁中BCG诱导的细胞的PRRs,并导致Th1细胞偏向性细胞因子产生增加,导致炎症和肉芽肿的形成。在NMIBC患者BCG滴注期间,膀胱微环境可发现多种分子,包括PAMPs和DAMPs,其可以作为BCG诱导的细胞的二次刺激物。已经证明有诱导BCG作用的PAMPs包括磷脂酰肌醇甘露糖苷(phosphatidylinositol mannosides, PIM)、脂阿拉伯甘露聚糖(lipoarabinomannan, LAM)、甘露糖帽修饰的脂阿拉伯甘露聚糖(mannose-capped lipoarabinomannan, ManLAM)、分枝杆菌DNA、

LPS等, DAMPs包括IL-1 α 、HMGB1、热休克蛋白70(heat shock protein 70, HSP70)等。

在全身效应中,通过反复的BCG滴注治疗,引起尿道上皮中Th1细胞偏向性细胞因子应答,大量白细胞将被募集到膀胱,细胞因子的产生增加,从而对随后的抗肿瘤免疫反应产生有益的影响^[37]。同时,BCG灌注治疗的不良反应如发热、睡眠质量降低等也是BCG治疗的全身效应的体现。

2.2 黑素瘤 BCG通过PRRs对PAMPs进行非特异性识别,导致巨噬细胞、DCs和NK细胞活化。研究^[38]表明,使用BCG作为黑素瘤的免疫治疗药物可导致肿瘤消退,局部或瘤内注射BCG可诱导免疫细胞浸润,并增强趋化因子(CXCL9、CXCL10、CXCL11)和细胞因子[IL-15、TNF- α 和干扰素(interferon, IFN)- γ]的长期表达。BCG还可以增加中性粒细胞中肿瘤坏死因子凋亡相关诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)的表达和Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)4和TLR2的激活,触发癌细胞凋亡,改善黑素瘤患者的预后。

此外,BCG可与化疗药物和免疫治疗药物联合使用,并通过基因编辑产生表达外源蛋白或过表达免疫原性蛋白的重组BCG(rBCG)菌株,增加免疫应答,提高患者生存率。最常见的用于抗癌治疗的rBCG株是表达IL-2(rBCG-IL-2)和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF; rBCG-GM-CSF)的rBCG株。药物组合增加了INF- γ 的产生,而INF- γ 是抑制肿瘤细胞生长的重要细胞因子,由此提高机体的抗肿瘤能力。目前最重要的菌株之一是巴斯德菌株,其含有控制IL-2表达的HSP60启动子。在C57BL/6小鼠B16黑素瘤模型中,rBCG表现出免疫调节特性,使肿瘤体积减小45%。rBCG可能是接下来使用BCG进行黑素瘤治疗的重点研究方向^[39]。

通过BCG诱导训练免疫在各种皮肤黑素瘤治疗中的应用,经过近一个世纪的观察和实验,已经得到了明确的证实。美国国家综合癌症网络指南(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)中指出,病灶内BCG(IL-BCG)免疫疗

法是一种高效、经济有效的治疗不能手术的III期转移性黑素瘤的方法。2011年至2013年,8例患者被诊断为III期转移性黑素瘤,并根据NCCN指南接受IL-BCG治疗。治疗的目标是局部控制和减轻或预防转移相关的症状。持续给予IL-BCG,直到完全消退或疾病进展^[38]。结果显示,直接注射BCG能有效导致转移性黑素瘤消退,并且在免疫耐受患者的远端未注射结节中有明显的治疗效果。

2.3 胰腺癌 胰腺肿瘤微环境是免疫疗法应用于胰腺癌的一个主要挑战。胰腺肿瘤微环境的特点是密集的促肿瘤性纤维增生间质,间质中有大量的免疫抑制细胞亚群,如肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophages, TAMs)、调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)和骨髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs),缺乏激活的抗肿瘤免疫细胞,血管供血不足导致微环境缺氧。因此,如何将体外实验获得效果的药物输送到靶向位点是一个难题。

Geller等^[40]使用酵母源的全 β -葡聚糖颗粒(whole β -glucan particle, WGP)进入胰腺,导致依赖CCR2的单核细胞/巨噬细胞涌入胰腺,经验证具有训练免疫的良好效应。经过训练的CCR2⁺髓系细胞是抗肿瘤机制中的主要效应细胞,这些细胞在暴露于肿瘤细胞和肿瘤衍生因子时可被激活,并对胰腺肿瘤细胞表现出增强的细胞毒性和吞噬作用。在原位胰管腺癌模型中, β -葡聚糖治疗的小鼠肿瘤负担明显减轻,生存期延长,与免疫治疗联合使用时,生存期进一步延长。

同时,WGP对MDSCs也有抑制效果。MDSCs是髓系来源的一群异质细胞,具有免疫抑制活性,参与肿瘤细胞的免疫逃逸,损坏机体的抗肿瘤免疫功能。WGP通过dectin-1信号途径介导M-MDSC分化为更为成熟的CD11c⁺F4/80⁺Ly6C^{low}群细胞,使MDSC的免疫抑制能力显著下降^[41]。WGP在肿瘤转移中也有至关重要的作用。WGP通过dectin-1信号诱导DC活化并表达GITRL,抑制Treg的免疫抑制功能,促进效应性T细胞的增殖,抑制肿瘤生长。

Woeste等^[42]发现,不可逆电穿孔(irreversible electroporation, IRE)作为一种用于局部晚期不可

切除胰腺癌治疗的无热肿瘤消融方法,能增强一些免疫治疗的效果。受过IRE消融治疗的肿瘤细胞在体内诱导了有效的训练免疫反应,增强了抗肿瘤功能。

IRE可导致胰腺癌细胞释放DAMPs,从而引起强效的训练免疫效果,增强免疫细胞吞噬作用和细胞毒性。在体内, β -葡聚糖联合IRE降低了小鼠原位胰腺癌模型的局部和远处肿瘤负荷,延长了生存期。这种结合增强了免疫细胞对胰腺癌肿瘤微环境的浸润,并增强了来自肿瘤浸润髓系细胞的训练免疫效应。此外,口服 β -葡聚糖是在小鼠胰腺中诱导训练免疫的替代途径,并在联合IRE的情况下延长胰腺癌小鼠存活时间。

2012年12月至2017年9月,局部晚期胰腺癌或切除术后局部复发的患者接受了经皮CT引导的IRE前瞻性治疗。研究主要终点是诊断后的中位总生存期(overall survival, OS)。未接受诱导化疗或基于吉西他滨诱导化疗的患者的目标中位OS为11.6个月,而接受5-氟尿嘧啶、亚叶酸钙、伊立替康和奥沙利铂诱导患者的目标中位OS为14.9个月。在CT引导下经皮IRE治疗中,局部晚期胰腺癌患者中位OS为17个月,局部复发患者为16个月,均超过目标中位OS^[43]。可见,IRE能改善胰腺癌患者的预后。

2.4 肺 癌 训练免疫在肺癌中的应用主要是减少肿瘤肺转移,WGP诱导的训练免疫能有效控制肿瘤转移。WGP在体内训练诱导骨髓形成,导致骨髓细胞的系统性增加。WGP会诱导肺间质巨噬细胞(interstitial macrophages, IMs)而非肺泡巨噬细胞(alveolar macrophages, AMs)的产生,使得IMs成为主要的效应细胞。训练免疫能够有效抑制肿瘤肺转移,不仅减少了转移性肺癌的产生,对原发肿瘤的治疗和预后都有明显益处。WGP诱导产生训练免疫可导致IMs对肿瘤细胞的吞噬和细胞毒性增加。WGP训练的巨噬细胞不仅增加了对LPS的反应,而且也增加了对肿瘤源性因子的反应。WGP诱导的训练性免疫由代谢物鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine-1-phosphate, S1P)介导,而不是缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)通路或IL-1 β -IL-1R通路。阻断S1P合成

和线粒体裂变可破坏WGP诱导的训练免疫及其对肺转移的抑制作用,因此,S1P合成和线粒体裂变对该免疫机制至关重要。WGP还能诱导人单核细胞的训练免疫,产生抗肿瘤活性,从而增强抗肿瘤免疫能力^[44]。但是,该研究虽然证明了WGP通过诱导训练免疫对肿瘤肺转移的作用,在临床上还没有具体的应用。

2.5 乳腺癌 目前,通过纳米颗粒(nanoparticles, NPs)引入药物治疗乳腺癌的研究较为广泛。NPs可应用于细胞治疗、肿瘤微环境免疫诱导和激发固有免疫细胞,其用于局部癌症治疗可以避免系统毒性,治疗效果更好、更高效。NPs可以携带抗体、抗PD-1药物或siRNA等免疫阻隔剂,或直接激活免疫反应,从而产生训练免疫或免疫耐受。NPs通过TLR2、TLR3和TLR4刺激固有免疫产生训练免疫,改善放疗的抗癌效果。CD163⁺肿瘤相关的巨噬细胞也有类似的作用。研究^[45]表明,氧化铁NPs(FeONPs)可以极化M1型巨噬细胞的抗癌表型。Chen等^[46]将NPs加入20 μ g/mL的干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING),通过激发INF- β 介导的反应,持久、有效地刺激固有免疫产生训练免疫。一项使用氯膦酸钠、IPI-549和IFN- γ 的临床试验^[47]显示,巨噬细胞在三者作用下被活化进而对抗乳腺癌。钼纳米片(TMDs)或二维过渡金属二硫化化合物(MoS₂)在暴露于表观遗传(如组蛋白甲基转移酶)和代谢途径(如有氧糖酵解)中的微生物成分后,可激活巨噬细胞来刺激训练免疫,以及促进IL-6、TNF- α 、IL-1 β 和TGF- β 超家族促炎细胞因子的释放^[48]。同样,使用NPs诱导训练免疫对乳腺癌患者治疗的研究数据尚不充分,需要进一步的研究验证。

3 总结与展望

训练免疫是指在缺乏适应性免疫的生物体中,先天免疫系统的细胞能在短暂刺激后获得记忆特征,从而在二次刺激时增强反应的免疫过程,通过表观遗传重编程和免疫代谢调控实现效应细胞的活化。同时,在不缺乏适应性免疫的动物中也有训练免疫的参与并有重要的生理病理作用。这种作

用既可以通过感染或接种疫苗的适应性诱导增强宿主对异源感染的防御和保护,也可能由于内源性配体的过度增强引起炎症增生,从而导致炎症介导的疾病。

使用训练免疫治疗肿瘤是一把双刃剑,有利之处在于其对于癌症的免疫治疗方向和方法有新的指导意义;不利之处在于训练免疫会导致炎症、免疫麻痹和动脉粥样硬化,对动脉粥样硬化患者或有潜在疾病的患者存在巨大威胁,对肿瘤的治疗效果也会产生负面影响。

目前,训练免疫无论是基础研究还是临床研究都处于初级阶段,尚有许多问题亟待解决,但训练免疫的概念在帮助开发和设计新型治疗方法上具有相当大的潜力,至少有3个潜在的研究方向:

(1) 设计结合适应性和先天免疫记忆的新一代疫苗;(2) 使用并发掘新的训练免疫的免疫诱导物治疗免疫耐受或用于各种肿瘤类型,如 β -葡聚糖、BCG;(3) 调节训练免疫在自身炎症性疾病中的潜在有害后果。训练免疫的潜力有待进一步发掘,如果能完成以上研究方向的突破,训练免疫未来可期。

利益冲突: 所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] KURTZ J. Specific memory within innate immune systems[J]. Trends Immunol, 2005, 26(4): 186-192.
- [2] 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.
- [3] NETEA M G, JOOSTEN L A B. Trained immunity and local innate immune memory in the lung[J]. Cell, 2018, 175(6): 1463-1465.
- [4] KLEINNIJENHUIS J, QUINTIN J, PREIJERS F, et al. Long-lasting effects of BCG vaccination on both heterologous Th1/Th17 responses and innate trained immunity[J]. J Innate Immun, 2014, 6(2): 152-158.
- [5] COOPER M A, ELLIOTT J M, KEYEL P A, et al. Cytokine-induced memory-like natural killer cells[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(6): 1915-1919.
- [6] ROQUILLY A, MCWILLIAM H E G, JACQUELINE C, et al. Local modulation of antigen-presenting cell development after resolution of pneumonia induces long-term susceptibility to secondary infections[J]. Immunity, 2017, 47(1): 135-147.e5.
- [7] WEIZMAN O E, SONG E, ADAMS N M, et al. Mouse cytomegalovirus-experienced ILC1s acquire a memory response dependent on the viral glycoprotein m12[J]. Nat Immunol, 2019, 20(8): 1004-1011.
- [8] MARTINEZ-GONZALEZ I, MATHÄ L, STEER C A, et al. Allergen-experienced group 2 innate lymphoid cells acquire memory-like properties and enhance allergic lung inflammation[J]. Immunity, 2016, 45(1): 198-208.
- [9] CASSONE A. The case for an expanded concept of trained immunity[J]. mBio, 2018, 9(3): e00570-e00518.
- [10] 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): 475-480.
- [11] ORDOVAS-MONTANES J, DWYER D F, NYQUIST S K, et al. Allergic inflammatory memory in human respiratory epithelial progenitor cells[J]. Nature, 2018, 560(7720): 649-654.
- [12] JENSEN K J, LARSEN N, BIERING-SØRENSEN S, et al. Heterologous immunological effects of early BCG vaccination in low-birth-weight infants in Guinea-Bissau: a randomized-controlled trial[J]. J Infect Dis, 2015, 211(6): 956-967.
- [13] RIECKMANN A, VILLUMSEN M, SØRUP S, et al. Vaccinations against smallpox and tuberculosis are associated with better long-term survival: a Danish case-cohort study 1971-2010[J]. Int J Epidemiol, 2017, 46(2): 695-705.
- [14] 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): 1243-1248.
- [15] 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): 534-545.
- [16] 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): 1731-1738.
- [17] SOHRABI Y, SONNTAG G V H, BRAUN L C, et al. LXR activation induces a proinflammatory trained

- innate immunity-phenotype in human monocytes[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 353.
- [18] VAN DER HEIJDEN C D C C, KEATING S T, GROH L, et al. Aldosterone induces trained immunity: the role of fatty acid synthesis[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(2): 317-328.
- [19] KAMADA R, YANG W J, ZHANG Y B, et al. Interferon stimulation creates chromatin marks and establishes transcriptional memory[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(39): E9162-E9171.
- [20] VAN DER HEIJDEN C D C C, GROH L, KEATING S T, et al. Catecholamines induce trained immunity in monocytes *in vitro* and *in vivo*[J]. *Circ Res*, 2020, 127(2): 269-283.
- [21] TERCAN H, RIKSEN N P, JOOSTEN L A B, et al. Trained immunity: long-term adaptation in innate immune responses[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(1): 55-61.
- [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): 375-388.
- [23] NOVAKOVIC B, HABIBI E, WANG S Y, et al. β -glucan reverses the epigenetic state of LPS-induced immunological tolerance[J]. *Cell*, 2016, 167(5): 1354-1368.e14.
- [24] LEE J, ZHANG T X, 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): 431-442.
- [25] RODRIGUEZ R M, SUAREZ-ALVAREZ B, LOPEZ-LARREA C. Therapeutic epigenetic reprogramming of trained immunity in myeloid cells[J]. *Trends Immunol*, 2019, 40(1): 66-80.
- [26] YOSHIDA K, MAEKAWA T, ZHU Y J, et al. The transcription factor ATF7 mediates lipopolysaccharide-induced epigenetic changes in macrophages involved in innate immunological memory[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(10): 1034-1043.
- [27] IFRIM D C, QUINTIN J, MEERSTEIN-KESSEL L, et al. Defective trained immunity in patients with STAT-1-dependent chronic mucocutaneous candidiasis[J]. *Clin Exp Immunol*, 2015, 181(3): 434-440.
- [28] LEOPOLD WAGER C M, HOLE C R, CAMPUZANO A, et al. IFN- γ immune priming of macrophages *in vivo* induces prolonged STAT1 binding and protection against *Cryptococcus neoformans*[J]. *PLoS Pathog*, 2018, 14(10): e1007358.
- [29] FANUCCHI S, FOK E T, DALLA E, et al. Immune genes are primed for robust transcription by proximal long noncoding RNAs located in nuclear compartments[J]. *Nat Genet*, 2019, 51(1): 138-150.
- [30] NETEA M G, GIAMARELLOS-BOURBOULIS E J, DOMÍNGUEZ-ANDRÉS J, et al. Trained immunity: a tool for reducing susceptibility to and the severity of SARS-CoV-2 infection[J]. *Cell*, 2020, 181(5): 969-977.
- [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): 419-430.
- [32] 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.
- [33] 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): 807-819.
- [34] 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): 135-146.e9.
- [35] 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): 176-190.e19.
- [36] MIYAKE M, NISHIMURA N, ODA Y, et al. Intravesical *Bacillus Calmette-Guerin* treatment-induced sleep quality deterioration in patients with non-muscle invasive bladder cancer: functional outcome assessment based on a questionnaire survey and actigraphy[J]. *Support Care Cancer*, 2022, 30(1): 887-895.
- [37] 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): 513-525.
- [38] YANG J, JONES M S, RAMOS R I, et al. Insights into local tumor microenvironment immune factors associated with regression of cutaneous melanoma metastases by *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guérin[J]. *Front Oncol*, 2017, 7: 61.
- [39] BENITEZ M L R, BENDER C B, OLIVEIRA T L, et al. *Mycobacterium bovis* BCG in metastatic melanoma therapy[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2019, 103(19):

- 7903-7916.
- [40] GELLER A E, SHRESTHA R, WOESTE M R, et al. The induction of peripheral trained immunity in the pancreas incites anti-tumor activity to control pancreatic cancer progression[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 759.
- [41] LIU J J, GUNN L, HANSEN R, et al. Combined yeast-derived beta-glucan with anti-tumor monoclonal antibody for cancer immunotherapy[J]. Exp Mol Pathol, 2009, 86(3): 208-214.
- [42] WOESTE M R, SHRESTHA R, GELLER A E, et al. Irreversible electroporation augments β -glucan induced trained innate immunity for the treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. J Immunother Cancer, 2023, 11(4): e006221.
- [43] RUARUS A H, VROOMEN L G P H, GEBOERS B, et al. Percutaneous irreversible electroporation in locally advanced and recurrent pancreatic cancer (PANFIRE-2): a multicenter, prospective, single-arm, phase II study[J]. Radiology, 2020, 294(1): 212-220.
- [44] DING C L, SHRESTHA R, ZHU X J, et al. Inducing trained immunity in pro-metastatic macrophages to control tumor metastasis[J]. Nat Immunol, 2023, 24(2): 239-254.
- [45] ZANGANEH S, HUTTER G, SPITLER R, et al. Iron oxide nanoparticles inhibit tumour growth by inducing pro-inflammatory macrophage polarization in tumour tissues[J]. Nat Nanotechnol, 2016, 11(11): 986-994.
- [46] CHEN Q, SUN L J, CHEN Z J. Regulation and function of the cGAS-STING pathway of cytosolic DNA sensing [J]. Nat Immunol, 2016, 17(10): 1142-1149.
- [47] ZARENEZHAD E, KANAAN M H G, ABDOLLAH S S, et al. Metallic nanoparticles: their potential role in breast cancer immunotherapy *via* trained immunity provocation[J]. Biomedicines, 2023, 11(5): 1245.
- [48] LEBRE F, BOLAND J B, GOUVEIA P, et al. Pristine graphene induces innate immune training[J]. Nanoscale, 2020, 12(20): 11192-11200.

[本文编辑] 殷悦, 贾泽军