

DOI: 10.13376/j.cbls/2019121

文章编号: 1004-0374(2019)10-0985-11

· 评述与综述 ·

锌稳态代谢调控造血发育的研究进展

盛 健, 赵 璐*, 王福俤*

(浙江大学医学院公共卫生学院, 杭州 310058)

摘 要: 锌是机体必需微量元素, 对人体多系统发育有重要作用。锌缺乏是全球人群重要营养失衡性问题之一, 与多种疾病发生相关。其中, 锌稳态对于造血发育有着重大影响。造血发育是机体生成并分化成各系血细胞的过程, 对生命的维系至关重要。临床研究数据提示, 锌失衡会使髓系或者淋系造血细胞分化异常, 尤其是对淋系影响更大, 进而损伤机体免疫功能, 影响人类健康。鉴于其关键生物功能, 哺乳动物体内的锌稳态被严密调控, 其中二价金属离子转运体 SLC30 和 SLC39 家族扮演着重要角色。近年研究发现, 多个 SLC30/SLC39 蛋白通过调节锌稳态参与造血调控, 如 SLC39A8 调控 T 细胞的活化、SLC39A10 调控 B 细胞和巨噬细胞的分化、SLC30A1 和 SLC39A10 可能参与红细胞成熟过程等。该综述将对锌稳态及其转运蛋白在造血发育中的研究进展进行回顾, 并对该领域的未来发展方向进行探讨。

关键词: 锌; 锌转运蛋白; 造血; 免疫

中图分类号: Q952.5; R339.3 **文献标志码:** A

Research progress of zinc homeostasis in hematopoiesis

SHENG Jian, ZHAO Lu*, WANG Fu-Di*

(School of Public Health, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China)

Abstract: Zinc, an essential trace element in the body, plays an important role in human development. As one of the most important nutritional imbalance problems globally, zinc deficiency is related to the occurrence of various diseases of different systems, including the hematopoietic system. Hematopoiesis is the generation and differentiation of blood cells of all lineages, which is fundamental for life maintenance. Recently, multiple clinical studies suggest that the imbalance of zinc homeostasis leads to abnormal development of the myeloid lineage and the lymphatic lineage, especially disrupted lymphatic differentiation, which impairs the immune function and affects human health. Due to the significant biological function of zinc, its balance needs to be precisely regulated in mammals. The divalent metal transporter SLC30 and SLC39 families play an important role in the regulation of zinc homeostasis. Recently, several SLC30/SLC39 proteins have been found to be involved in the hematopoietic process. For example, SLC39A8 regulates T cell activation; SLC39A10 participates in the differentiation process of B cells and macrophages; and SLC30A1 and SLC39A10 are associated with the maturation of RBCs. In this review, we describe the recent research progress of zinc homeostasis and its transporters in hematopoiesis, as well as discuss the future research directions in this area.

Key words: zinc; zinc transporter; hematopoiesis; immunity

收稿日期: 2019-02-02; 修回日期: 2019-06-24

基金项目: 国家自然科学基金项目(31530034, 31971088); 国家重大研发计划(2018YFA0507802)

*通信作者: E-mail: fwang@zju.edu.cn (王福俤); lzhaol@zju.edu.cn (赵璐)

锌是生命体必需微量元素, 成年人体内含锌 2~3 g。大约 60% 的锌储存在骨骼肌里, 约 30% 储存在骨骼内, 约 5% 储存在肝脏和皮肤, 剩下约 2%~3% 的锌分布在其他组织^[1]。在血液中, 红细胞锌占血液总锌 75%, 血浆锌占 22%, 另外 3% 的锌分布在白细胞中^[2]。在细胞中, 锌在细胞质中大约占 50%, 细胞核中占 30%~40%, 细胞膜上约占 10%^[3]。锌调控着多种生物分子的表达和活化, 如转录因子、酶、适配体、生物通道和生长因子及其受体等。锌是 300 多种酶的关键结构或催化成分, 涉及到细胞信号转导的各个层面。锌也调控着细胞信号转导、增殖、分化和生存^[4]。因此, 细胞中几乎所有的重要生理过程都需要依赖锌才能正常进行。然而, 据世界卫生组织报道, 锌缺乏仍是目前全球人群面临的重要营养失衡性挑战之一, 在世界重要健康危险因素中排第 11 位, 并在发展中国家中排第 5 位^[5]。锌缺乏与多种疾病发生有关, 可导致生长发育、细胞分化、免疫应答、神经系统功能和蛋白质合成等关键生物过程出现障碍^[1]。近年来, 大量临床及基础研究提示, 锌与造血系统中多个血细胞系的发育及功能有密切关系, 本综述对锌稳态与造血发育相关研究新进展展开重点讨论。

1 机体造血发育基本过程

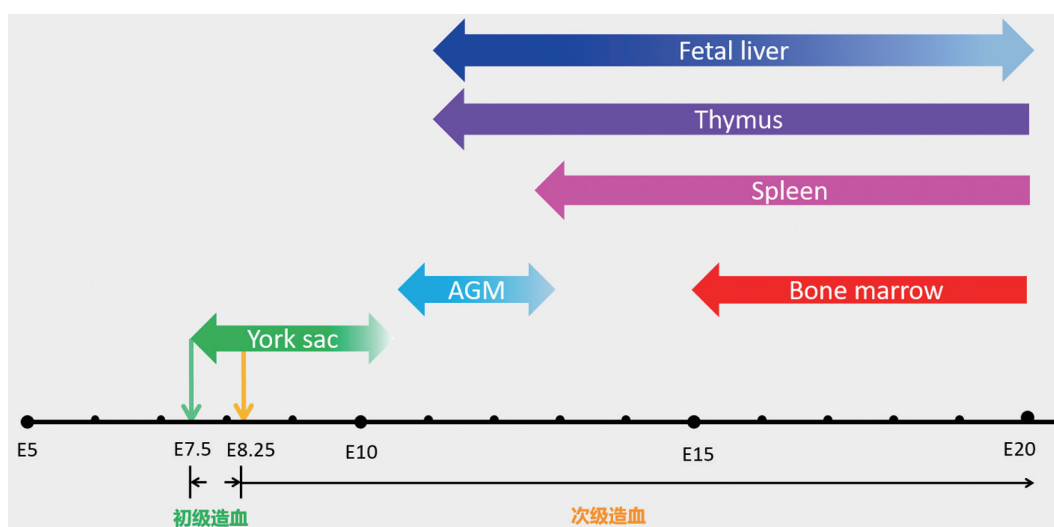
在人体胚胎发育过程中, 卵黄囊的血岛部位首先产生血液, 之后脾脏、肝脏和淋巴结也开始产生血液, 随着发育成熟, 骨髓最终成为血细胞的主要来源^[6]。在儿童中, 造血发生在股骨和胫骨等长骨的骨髓中; 成人主要发生在骨盆、头盖骨、椎骨和胸骨。此外, 在脾脏、胸腺和淋巴结中, 仍存在淋巴样细胞的成熟、活化和增殖^[7]。

目前, 动物模型小鼠造血干细胞的早期发育研究相对较多。在小鼠中, 卵黄囊、主动脉-性腺-中肾(aorta-gonad-mesonephros, AGM)、胎盘、胎肝、胸腺和脾都先后参与了造血细胞的发生。与人类一样, 小鼠等多种脊椎动物的造血过程大致可分为两个阶段, 即初级/胚胎造血(primitive or embryonic hematopoiesis)和次级/成体造血(definitive or adult hematopoiesis)^[8]。在小鼠胚胎 7.5 d (embryonic day 7.5, E7.5) 时, 胚胎外的卵黄囊开始产生造血位点, 即由胚外中胚层分化而形成的血岛, 此过程称为初级造血^[9]。在初级造血过程中, 机体产生原始红细胞和一些原始髓细胞, 分别为胚胎早期发育提供必要的氧气和免疫保护^[8]。初级造血是一个短暂的过

程, 很快就被次级造血所代替。次级造血过程分为两个阶段, 第一阶段为 E8.25, 发生于第一波原始红细胞产生之后, 血液循环建立之前, 此阶段在卵黄囊中检测到了红系-髓系前体细胞(erythromyeloid progenitor, EMP)^[10]。造血干细胞产生于次级造血第二阶段, 具有长期的、完整的造血能力。这些造血干细胞由动脉血管内皮细胞中一少部分特殊的生血内皮细胞分化而来, 于 E10.5 出现在 AGM 区^[11]。之后, AGM 产生的造血干细胞随着血流于 E11 定植于肝脏^[12]。淋巴定向前体细胞于 E11 定植于胸腺^[13]。造血干细胞对胎鼠脾脏的定植发生在 E12.5~E13 之间^[14]。到了 E15 左右, 造血干细胞渐渐开始迁移到骨髓, 约在 E20 完全定植于骨髓。此后, 骨髓成为了机体主要且永久的造血器官^[15](图 1)。此外, 有文章报道提示胎盘尿囊和绒毛膜有可能产生髓样和定向红细胞^[16]。这提示胎盘不仅维持造血细胞的环境, 还可能生成造血细胞, 但尚需更多研究证明。除此之外, 2012 年, 军事医学科学院刘兵团队发现小鼠胚胎头部是产生造血干细胞的一个新位点^[17]。

目前普遍接受的造血干细胞分化理论是: 造血干细胞可以被分为两个亚群, 长效造血干细胞(long-term hematopoietic stem cell, LT-HSC)和短效造血干细胞(short-term hematopoietic stem cell, ST-HSC)^[18]。LT-HSCs 具有极强的自我更新能力, 因而在维持机体终生造血的过程中起着主要的作用。在稳定状态下, LT-HSCs 是静止的; 但是, 一旦受到刺激, 这些细胞被重新激活并进入细胞周期^[19]。ST-HSCs 具有短期重建能力, 可分化为多潜能前体细胞(multipotent progenitors, MPPs)。与 HSCs 相比, MPPs 具有更高的分化活性, 但无自我更新能力。MPPs 继而分化成共同淋巴系前体细胞(common lymphoid progenitors, CLPs)或共同髓系前体细胞(common myeloid progenitors, CMPs)。CLPs 可继续分化为 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞以及自然杀伤细胞。CMPs 进一步分化为粒细胞/巨噬细胞系前体细胞(granulocyte/macrophage progenitors, GMPs)与巨核细胞/红细胞系前体细胞(megakaryocyte/erythrocyte progenitors, MEPs)。随后, GMPs 再分化成嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、中性粒细胞、巨噬细胞和树突状细胞, 而 MEPs 则分化成巨核细胞、血小板以及红细胞^[20]。

造血干细胞分化的精密调控对于机体造血和免疫的稳态都十分关键。相关信号通路一旦发生紊乱, 多种疾病即可能发生。例如, Notch 信号通路是 T 细胞发育调控的重要组成部分, Notch 信号异常可导



在小鼠E7.5, 卵黄囊开始产生造血位点, 意味着初级/胚胎造血的开始。在E8.25, 次级/成体造血的第一阶段产生的红系-髓系前体细胞(EMP)也在卵黄囊产生。AGM于E10.5检测到造血干细胞。之后胎肝、胸腺和脾也陆续发挥造血功能。到了E15左右, 造血干细胞渐渐开始迁移到骨髓, 骨髓承担起终身造血的主要作用, 同时脾脏和胸腺在出生后依旧发挥造血功能。

图1 小鼠胚胎造血的时间轴

致机体发生 T 淋巴细胞白血病^[21]。此外, 还有多种遗传性疾病与造血细胞发育异常有关, 如腺苷脱氨酶缺乏症^[22]、 β -地中海贫血^[23]或镰状细胞贫血^[24]。

2 锌稳态失衡引起机体造血紊乱

虽然锌的毒性很低, 锌中毒也较为少见, 但锌过量也会引起严重的症状, 如过量锌的摄入会导致低铜血症, 表现为白血球减少以及小细胞低色素性贫血^[25]。而锌缺乏较为多见, 锌缺乏与多种人类疾病的发生相关, 如顽固性腹泻、脱发、味觉丧失、免疫功能紊乱、认知能力降低、精神状态改变等^[26]。对以上部分患者进行补锌可显著改善临床症状。例如, 已知锌的外源性补充是儿童急性腹泻、威尔逊氏病、普通感冒的治疗手段, 也是老年人黄斑变性预防失明的有效措施, 且能显著降低老年人感染风险^[27]。

根据 10 840 例儿童的一项研究结果, 锌被证明对治疗 6 个月以上的儿童急性腹泻有效, 能缩短腹泻时间约 11.46 h, 并且显著减少持续腹泻 (≥ 7 d) 的患儿数量。同时发现, 锌对于治疗伴有营养不良的儿童急性腹泻的缓解效果更为明显: 补锌后, 儿童腹泻持续时间减少了大约 26.39 h。除了急性腹泻, 锌补充能缩短儿童持续性腹泻的病程近 16 h^[28]。

近年来, 临床研究提示, 锌水平的紊乱与多种造血相关疾病有关。在先天性再生障碍性贫血患者中发现, 锌水平比正常人明显降低, 且疾病越严重,

患者的血锌水平越低, 血清锌/铜的值也越低, 但是血铜水平与疾病的严重程度无关^[29]。在缺铁性贫血患者中发现, 血锌水平比对照组低, 锌缺乏会加重缺铁性贫血的症状。该研究建议锌水平的检测和补充应被运用到缺铁性贫血的治疗中^[30]。同时, 在急性白血病、急性淋巴细胞白血病、急性非淋巴样白血病、慢性髓系白血病患者中, 血锌水平与对照组相比都有明显的减少^[31]。低血锌和高血清铜与锌比值可能是诊断急性白血病的指标^[31]。

小鼠实验也提示锌在造血发育中有重要且复杂的功能。King 等^[32]使用 6 周龄 A/J 小鼠进行为期 34 d 的锌处理实验。锌缺乏 (zinc-deficient, ZD) 组小鼠在 2 周后体重逐渐下降。根据体重下降的程度, 将 ZD 组分为中度锌缺乏 (moderately zinc-deficient, MZD) 组和严重锌缺乏 (severely zinc-deficient, SZD) 组。其中, MZD 组与 SZD 组小鼠血清锌水平相似, 为 11.5~12.2 $\mu\text{mol/L}$, 均远低于对照组 (24 $\mu\text{mol/L}$)。实验发现, MZD 组小鼠的红细胞下降了 25% 以上, 其比例降至有核骨髓细胞的 13.7%, 而 SZD 组小鼠的红细胞下降了近 60%, 其比例降至有核骨髓细胞的 9.1%。红细胞数目的大幅度减少提示, 锌缺乏导致红系生成障碍, 并且相较对照组, MZD 组小鼠中的淋系细胞数下降了 50%, SZD 组小鼠中的淋系细胞数下降了 70%^[32]。而同一研究组之前在 6 周龄的 A/J 雌性小鼠上发现骨髓中不成熟的 B 细胞会因为缺锌程度的不同, 发生程度在 35%~80% 之间

的数目下降。对于成熟 B 细胞而言, 其对于中度锌缺乏有一定的抵御性, MZD 组只出现了中度的数目下降; 而在 SZD 组中, 成熟 B 细胞数目明显下降^[33]。以上两个研究表明, 锌缺乏会影响骨髓中红系与淋系发育, 提示临床中相关疾病, 如淋巴球减少症可能与锌缺乏有联系。同时, 锌缺乏对骨髓定向祖细胞数目也有影响, MZD 组小鼠骨髓定向祖细胞数目轻微增加, 而 SZD 小鼠中该细胞数目增加了 50%^[33]。综上, 锌缺乏会影响骨髓中多系细胞的数目和比例, 提示锌参与调控造血多系细胞的发育分化。

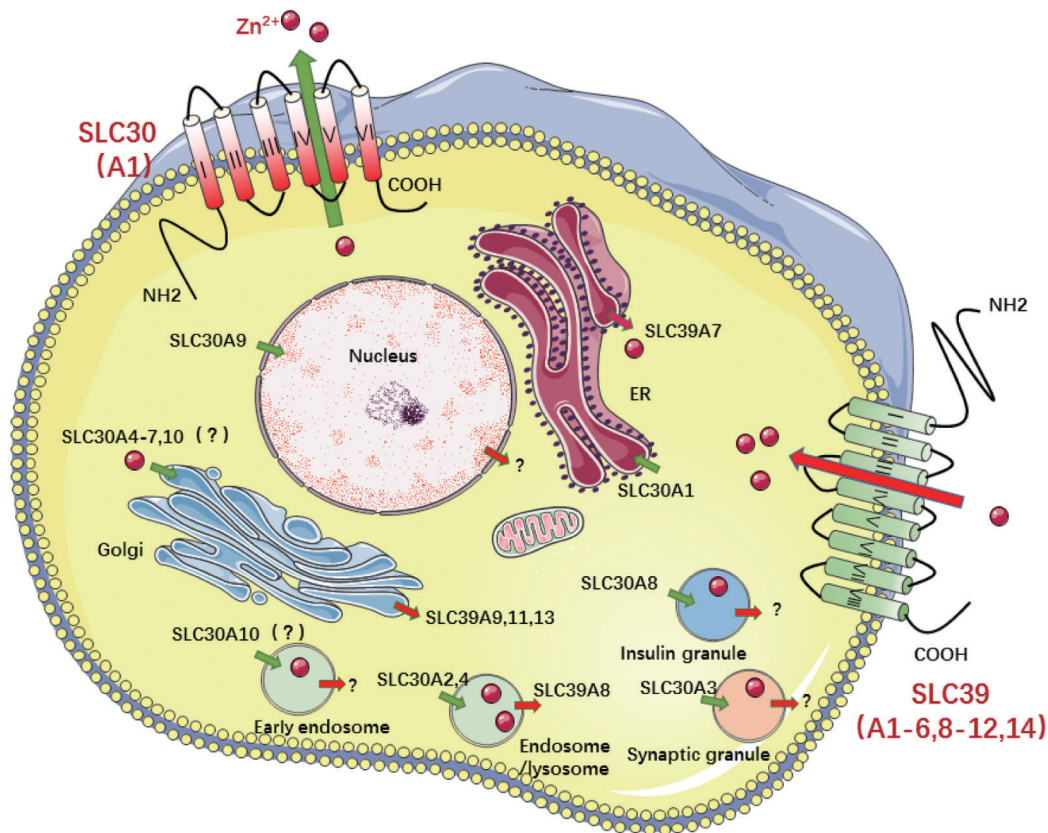
3 机体锌稳态的调控机制

由于动物体内没有发现锌离子特异储存器官, 机体每日需要从膳食中摄入锌, 因此, 体内锌的动态调控很重要。多种锌转运蛋白共同调控锌稳态平衡。基于膜拓扑结构预测, 锌转运体分为两大家族, 分别是 SLC30 (又称为 ZnT) 和 SLC39 (又称为 ZIP) 转运蛋白家族^[34]。SLC39 家族共有 14 个成员, 其中多个成员已被证明可将胞外或细胞器内的锌离子

转运到细胞质来增加胞质锌浓度^[35]; SLC30 共有 10 个成员, 与 SLC39 家族功能相反, 多个家族成员可协助锌离子从细胞质内转运到胞外或进入细胞器内, 从而降低胞质锌浓度^[36](图 2)。但也有多项研究提示, 若干 SLC30/SLC39A 家族成员可转运其他二价金属离子^[37-39]。

SLC30 蛋白通常有 6 个跨膜域, 其 N 端和 C 端都位于细胞质内。SLC30 转运蛋白以 Zn^{2+}/H^+ 交换的方式来运转锌^[40], 跨膜域 II 和 V 的两个天冬氨酸和两个组氨酸 (HD-HD) 被认为是膜内锌结合位点^[41], 这个位点的突变会使 SLC30 蛋白转锌能力丧失。组氨酸在跨膜域 II 中的位置可能在决定金属底物特异性方面起着重要作用。因为有研究发现, 当 HD-HD 被 DD-HD 替换后, SLC30 除了转运锌离子还可以转运镉离子^[42]。SLC30 转运体的另一个特点是在跨膜域 IV 和 V 之间存在一段富含组氨酸的环状结构, 这个结构可能是细胞质内锌离子水平的感受器^[43]。在锌离子经过 HD-HD 之前, 该环状结构可以将锌离子稳定地结合在这个结构域中^[26]。

大多数 SLC39 蛋白有 8 个跨膜域, 且其 N 端



哺乳动物细胞中, 锌稳态由 SLC30 和 SLC39 家族转运蛋白共同维持, 不同细胞器表达不同的锌转运体, 其具体分布尚未完全明确, 并且个别 SLC30/39 蛋白成员, 如 SLC30A10, 到底是否转锌目前尚未定论。

图2 锌离子转运机制模式图

和 C 端位于细胞质外或细胞器内。跨膜域 IV 和 V 上的组氨酸域被推测为胞内的锌结合位点^[26]。SLC39 形成二聚体来转运锌, 其跨膜域 V 上的 CHEXP-HEXGD 基序中保守的亲水性残基可能决定了转运金属底物的特异性^[26]。SLC39 转运锌的机制目前还没有完全明确。有研究报道, SLC39A2、SLC39A8 和 SLC39A14 可能通过碳酸氢盐 / 锌同向转运机制转运锌^[44-46]。

不同 SLC30 或 SLC39 成员在不同组织脏器中发挥功能。SLC30A1^[47]、SLC39A4^[48] 和 SLC39A5^[49] 参与小肠的锌转运, SLC30A1^[50] 和 SLC39A10^[51] 参与肾脏锌重吸收, SLC30A1^[48]、SLC30A2^[52] 和 SLC39A5^[53] 参与胰腺释放内源性锌。多种锌转运蛋白通过其组织特异性功能共同协调机体的锌稳态平衡。此外, 还有研究报道, SLC30A1、SLC30A2、SLC30A4 和 SLC39A3 参与泌乳^[54], 而 SLC39A6^[55]、SLC39A7^[56] 和 SLC39A10^[57] 参与转移性乳腺癌发生; SLC39A5 参与胰岛素分泌, 影响葡萄糖耐量^[58], 而 SLC30A8 参与胰岛素加工过程并且是 1 型糖尿病患者的自身抗原等^[59-60]。

有趣的是, 由于不同 SLC30 或 SLC39 的蛋白结构特性, 部分家族成员对其他二价金属离子也具备转运能力。例如, SLC30A10 的跨膜域 II 和 V 中并不含有传统的 HD-HD 结构, 而是 ND-HD 结构。近期, 许多研究揭示 SLC30A10、SLC39A8 及 SLC39A14 具有转运锰离子的重要功能^[61]。如人类遗传学研究发现 *SLC30A10* 突变引发高锰血症, 而未见锌代谢异常, 提示 SLC30A10 的主要功能是转运锰离子^[62-63]。与人相似, 斑马鱼 *slc30a10* 突变体相比于野生型对高锰刺激更加敏感, 蓄积在肝和脑中的锰最终会诱发突变体出现肝硬化和神经功能缺陷等症状^[38]; 还有研究揭示, 小鼠 *Slc30a10* 在肝脏和胃肠道的表达共同调控着脑锰水平的稳态^[64]。SLC39 跨膜域 V 上的 CHEXPHEXGD 基序中保守的亲水性残基可能也决定了转运金属的特异性。例如, 这段基序有轻微改变的 SLC39A8 和 SLC39A14 均被报道能转运除锌离子外的多种二价金属离子, 包括铁、锰和镉离子等^[37,39,44]。此外, 在果蝇体内, SLC39A13 也不仅转运锌, 还可能转运铁^[65]。而在植物中, SLC30 同系物可以转运锰离子^[66]。

SLC30 或 SLC39 对其他金属离子的转运同样具有重要生理意义。以 SLC39A14 为例, SLC39A14 在人体中转运锰, 其功能丧失使患儿体内锰过量积累, 导致儿童期出现帕金森肌张力障碍, 并且随时

间逐步恶化^[67]; 在小鼠中 *Slc39a14* 的敲除也会导致小鼠出现肌张力障碍、血液及多器官锰蓄积等症候^[37]。此外, SLC39A14 为非转铁蛋白结合铁 (non-transferrable ferritin binding iron, NTBI) 进入肝细胞所必需, 对于血色素沉着症中肝铁超载的发生和肝细胞铁负荷的发生至关重要^[68]。关于 SLC39A14 转运 NTBI 相关机制及铁稳态代谢系统的进一步知识可参见 Guo 等^[69] 于 2016 年发表的一篇综述文章。本综述将集中讨论与锌稳态调控相关的 SLC30/39 转运蛋白相关功能。

4 锌稳态在各系血细胞发育中的功能与分子机制

锌稳态对于各系血细胞的发育必不可少。锌影响红细胞和血小板的正常发育。同时, 已有大量文献报道了锌在单核细胞 / 巨噬细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞、T 细胞和 B 细胞的作用^[70]。

4.1 锌与红系发育

研究发现, 与对照组相比, 缺锌组大鼠在急性失血后引发的红系再生过程中, 骨髓会摄取更多的锌, 提示红细胞分化过程中需要摄入足够的锌^[71]。此外, 已知多种锌指转录因子为终末红细胞成熟过程的蛋白质表达所必需^[72]。一项基于鲤鱼模型的研究发现, 高浓度的锌可能对鲤鱼红细胞产生毒性, 导致膜流动性和溶血抗性发生变化^[73]。还有报道提示, 锌中毒可引起铁粒幼细胞性贫血^[74], 这可能是由于在血红素生物合成过程中, 过量的游离锌离子替代亚铁离子结合到原卟啉, 干扰了正常的红细胞生成。因此, 细胞内锌水平在红细胞分化过程中必须被严格控制, 以避免锌供应不足或过量所带来的不利影响。探索红细胞如何调控锌动态平衡的分子机制是一个重要研究方向。

锌转运蛋白在红系发育中也有重要功能。在小鼠的成熟红细胞表面探测到 *Slc30a1*、*Slc39a8* 和 *Slc39a10* 蛋白的表达, 提示其参与成熟红细胞的锌稳态调控^[74]。此外, 由于成熟红细胞上的转运蛋白是从分化过程中的红系前体细胞上遗留下来的, 因此, 探索锌转运蛋白在红细胞分化及成熟过程中的功能机制也十分重要。在用促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 处理红系晚期前体细胞后发现, *Slc30a1* 的 mRNA 水平在 EPO 处理后 24 h 内持续上升; *Slc39a10* 的 mRNA 水平在 EPO 处理 6 h 之内上升, 而后开始下降; 而 *Slc39a8* 的 mRNA 水平仅在 EPO 处理 2 h 之内上升, 之后逐渐下降, 提

示 Slc30a1 和 Slc39a10 在红细胞成熟过程中发挥更重要的作用。有趣的是, 与之一致, Tanimura 等^[75]最近通过多组学分析发现, GATA-1/ 血红素调控回路与 Slc30a1 有密切关系; 进一步的实验提示红细胞发育过程中, 机体通过降低 Slc30a1 表达, 减少胞内锌水平, 并加速红细胞分化。此外, 在活体动物中, 低锌饲喂小鼠的红细胞上 *Slc30a1* 表达减少, *Slc39a10* 表达增加, 而低锌对 *Slc39a8* 的表达没有显著调控作用^[76]。该结果提示, 在缺锌状态下, 机体会为维持红细胞内锌稳态而代偿性调控 Slc39a10 和 Slc30a1 的表达量。因此, Slc39a10 和 Slc30a1 在红细胞中的表达水平可以作为评估膳食锌状态的标志, 并可能参与红细胞相关疾病的发生, 是潜在治疗靶点。

4.2 锌与血小板发育

小鼠研究发现, 锌水平与血小板活化相关。缺锌小鼠的出血现象增加, 鼠尾出血时间延长^[77-78]。类似现象在临床试验中也被报道过, 在 2 例低锌癌症患者 (1 例为鳞状细胞癌, 1 例为非霍奇金淋巴瘤) 中, 都出现瘀点、出血时间延长、血小板聚集反应异常等症状, 而在口服硫酸锌后, 患者出血表型都能恢复^[79], 提示维持正常的锌稳态对于血小板的生理功能十分重要。还有研究提示, 锌稳态可能通过多种机制调控血小板功能: 锌可能通过调控血小板的钙离子通道, 如 P2X1 和 Orail 通道来激活蛋白激酶 C, 影响血小板的活化。此外, 已知血小板活化受到多种蛋白酪氨酸磷酸酶的调控, 而锌离子能显著抑制其中某些蛋白酪氨酸磷酸酶的活性。锌离子还可能通过作用于磷酸二酯酶、腺苷酸和鸟苷酸环化酶等参与血小板的活化^[80]。

4.3 锌与T细胞发育

锌在 T 细胞发育中的研究较多。T 细胞在胸腺中要经历多个过程才能达到成熟水平。首先, CD4⁻CD8⁻ 双阴性胸腺细胞转变为 CD4⁺CD8⁺ 双阳性胸腺细胞, 再转变为单阳性 T 细胞 (CD4⁺CD8⁻ 或 CD4⁻CD8⁺), 最后离开胸腺成为幼稚 T 细胞。在人和哺乳动物模型中发现, 锌缺乏会导致胸腺萎缩并伴随着大量的双阳性胸腺细胞的减少, 最终导致成熟 T 细胞数量减少^[81-82]。在由 *SLC39A4* 突变导致的肠病性肢端皮炎患者中, 存在严重的锌缺乏症状并伴有免疫功能缺陷, 主要以胸腺萎缩和淋巴细胞减少为特点。其中, T 细胞凋亡升高是导致胸腺萎缩的原因之一^[83]; 在缺锌的 CD4⁺CD8⁺ 双阳性胸腺细胞中, 抗凋亡蛋白, 如 BCL-2 和 BCL-X 表达

降低, T 细胞凋亡水平升高^[84]。另一个潜在机制是锌缺乏导致胸腺九肽活性下降^[85]。胸腺九肽由胸腺上皮细胞群分泌, 可与 T 细胞表面特定的高亲和力受体结合, 促进 T 细胞成熟和细胞毒性作用^[86-87]。

锌对于维持不同 T 细胞亚群之间的平衡也很关键。锌缺乏会减少辅助 T 细胞 1 (T helper cell 1, Th1) 细胞因子的分泌, 而对 Th2 影响较小, 这会导致 Th1 和 Th2 亚群比例的失衡。而当锌达到正常的生理水平时, 这种失衡的现象可被纠正^[88]。促炎 Th17 细胞也会受到锌缺乏的影响。在慢性炎症过程中, Th17 细胞的发育被白介素 6 (interleukin 6, IL6) 激活的 STAT3 严格调控, 而锌通过抑制 STAT3 激活调控 Th17 的发育^[89]。

锌转运蛋白中, SLC39A8 与 T 细胞发育关系密切。SLC39A8 在人 T 细胞中高度表达。体外实验发现, 在 T 细胞受体 (T cell receptor, TCR) 刺激下, SLC39A8 表达显著上调。众所周知, T 细胞在适应性免疫中起着中心作用。T 细胞在被 TCR 介导活化后, 通过分泌细胞因子或颗粒胞吐介导的细胞毒性机制来进行免疫应答^[90]。例如, 干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 就是 T 细胞的标志性细胞因子, 可以抵抗胞内病原体攻击。T 细胞还可以通过脱颗粒作用释放穿孔蛋白、多种蛋白酶及颗粒酶来作用于靶细胞使之凋亡。而 SLC39A8 定位于溶酶体上, 在 T 细胞活化后表达上调, 使得溶酶体内的锌水平降低且胞质内的锌水平升高。胞质高锌会抑制钙调神经磷酸酶 (calcineurin, CN) 的活性, 导致环磷酸腺苷反应原件结合蛋白 (cAMP response element-binding protein, CREB) 转录因子活化增强, 及 IFN- γ 表达增加。同时, 溶酶体内低锌可促进穿孔蛋白分泌^[91]。这些都表明, SLC39A8 通过调控胞内锌稳态参与 TCR 介导的 T 细胞活化过程。

4.4 锌与B细胞发育

B 细胞在体液免疫应答中扮演着关键角色, 是适应性免疫的主要武器^[92]。B 细胞首先在骨髓中发育, 从祖 B 细胞发育为前 B 细胞后, 再成为不成熟 B 细胞, 继而转移到脾脏分化为转移性 B 细胞, 最后演变为成熟 B 细胞, 如滤泡 (follicular, FO) 和边缘区 (marginal zone, MZ) B 细胞。

研究发现 Slc39a10 在 B 淋巴细胞中高度表达, 尤其是在 B 细胞发育的早期, 如祖 B 细胞^[93-94]。研究人员通过特异性敲除 Mb1-cre 小鼠 B 细胞中 *Slc39a10*, 深入研究了该锌转运蛋白在早期 B 细胞发育过程中的生理作用。实验发现, 条件性敲除的

小鼠外周血 B 细胞数量减少, 前 B 细胞存活率下降, 而 *Slc39a10* 敲除会增强半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (Caspases) 3、8、9 及 12 在祖 B 细胞中的活性, 从而导致细胞凋亡增加。使用金属离子螯合剂 TPEN 螯合胞内锌可模拟敲除小鼠表型, 而补充锌又可以减少祖 B 细胞凋亡^[94]。这些发现表明了 *Slc39a10* 通过介导锌稳态调控了由 Caspases 介导的祖 B 细胞凋亡水平。进一步研究发现, STAT3 和 STAT5 被激活后可通过细胞因子刺激 *Slc39a10* 的表达, 而已知细胞因子刺激诱导的 JAK-SATA 信号通路是祖 B 细胞生存和发育的关键调控通路^[94], 这些发现有力证明了“JAK/STAT-SLC39A10-Zn”信号轴对于祖 B 细胞的生存至关重要。

此外, 利用在抗原提呈细胞上 *Slc39a10* 敲除的小鼠模型发现了 *Slc39a10* 在晚期 B 细胞中的重要生理作用。成熟 B 细胞中, 条件性敲除 *Slc39a10* 后, 小鼠的 T 细胞依赖性抗原免疫应答 (TD) 与 T 细胞非依赖性抗原免疫应答 (TI) 均显著降低。在这些条件性敲除小鼠中, 出现 B 细胞生发中心严重减少, 这与锌缺乏小鼠中观察到的相关表型异常相似^[93,95]。因此, 小鼠中抗体特异的 IgG1 应答显著减少。此外, *Slc39a10* 缺乏可能通过导致 CD45R 蛋白酪氨酸磷酸酶活性下降, 引起 BCR 信号紊乱, 减少细胞增殖。因此, 该研究发现在晚期 B 细胞中, *Slc39a10* 可能通过调控 CD45R 蛋白酪氨酸磷酸酶活性及生发中心的形成调控 BCR 信号及细胞增殖水平^[96]。以上结果提示, 锌稳态在早期 B 细胞及成熟 B 细胞中均有至关重要的作用。

4.5 锌与单核/巨噬细胞发育

巨噬细胞通过多种机制抵抗微生物入侵, 包括一种被称为“锌滞留”的机制。已知多效细胞因子粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 可增强巨噬细胞对胞内病原体, 如荚膜组织胞浆菌的抗菌素防御能力, 但其作用模式仍不清楚。研究发现, GM-CSF 激活的受感染巨噬细胞可通过金属硫蛋白 (metallothionein, MTs) 来结合更多游离锌。同时, GM-CSF 上调锌转运体 SLC30A4 和 SLC30A7 在高尔基体上的表达, 从而使锌离子从吞噬细胞胞质转移到高尔基体内, 使胞质中的锌水平进一步下降。由于荚膜组织胞浆菌被选择性地剥夺了锌, 因此, 病原菌停止复制。这种独特的锌滞留策略也提高了吞噬体的 H⁺ 通道功能, 并通过还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (reduced form of nicotinamide adenine

dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶触发活性氧的产生, 以此增强抗菌能力。以上发现提示, GM-CSF 可能通过诱导锌滞留, 驱动巨噬细胞的抗菌效应^[97]。

此外, 本团队对巨噬细胞特异性 *Slc39a10* 敲除 (*Slc39a10^{fl/fl};LysM-Cre⁺*) 小鼠的研究发现, *Slc39a10* 通过介导锌稳态, 在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 介导的炎症刺激小鼠模型中的巨噬细胞存活过程中起着至关重要的作用。与 *Slc39a10^{fl/fl}* 小鼠相比, *Slc39a10^{fl/fl};LysM-Cre⁺* 小鼠在 LPS 刺激后死亡率显著降低, 肝脏损伤降低, 循环中炎症因子水平也降低。进一步研究发现, *Slc39a10^{fl/fl};LysM-Cre⁺* 小鼠细胞内锌浓度降低会导致 p53 蛋白稳定性升高, 从而促进巨噬细胞凋亡, 抑制免疫过激反应。而在 *Slc39a10^{fl/fl};LysM-Cre⁺* 小鼠中同时敲除 *p53* 会大大缓解表型。同时, TPEN 处理的 LPS 刺激野生型小鼠可模拟 *Slc39a10^{fl/fl};LysM-Cre⁺* 小鼠表型, 而补充锌能逆转该表型。该研究提示, *Slc39a10* 通过调控胞内锌稳态, 影响 p53 蛋白稳定性及巨噬细胞凋亡水平, 从而参与炎症反应过程^[98]。另外, 也有 Gao 等^[99] 研究表明, 锌和巨噬细胞状态与类风湿关节炎、肺泡功能和肥胖相关。

4.6 锌与树突状细胞发育

树突状细胞是从造血系分化出来的专一性抗原提呈细胞, 以不成熟的状态循环, 当受到抗原刺激时, 再分化为成熟的树突状细胞。树突状细胞接触抗原后, 将抗原分解为小肽, 并与主要组织相容性复合物 (major histocompatibility complex, MHC) II 结合, 再将抗原肽-MHC II 复合物递呈到 CD4⁺ 辅助性 T 细胞表面, 启动免疫应答^[100]。

体内与体外实验均提示, 小鼠树突状细胞暴露于内毒素或 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 4 时, 细胞发生分化, 伴有胞内游离锌水平下降, 及细胞表面 MHC II 和共刺激分子水平上升^[100]。同时, 在树突状细胞分化过程中, 锌转运体的表达量也会发生变化: *Slc39a6* 和 *Slc39a10* 水平下调, 而 *Slc30a1*、*Slc30a4* 和 *Slc30a6* 水平上调, 其综合作用使胞质内锌浓度下降。此外, 研究发现, 树突状细胞中过表达 *Slc39a6* 后, 将无法激活 CD4⁺ 辅助性 T 细胞^[101]。这些结果都表明, 细胞内锌水平对于树突状细胞的 MHC II 抗原提呈及适应性免疫应答十分重要。

4.7 锌与其他造血发育相关研究

还有研究报道锌离子对其他免疫细胞具有趋化作用。例如, 锌缺乏会减少粒细胞的趋化作用, 包括中性、嗜酸性和嗜碱性粒细胞等^[102]; 相反, 高

锌浓度 (500 $\mu\text{mol/L}$) 在体外实验中可诱导粒细胞趋化作用^[103]。再者, 锌缺乏症可减弱粒细胞的吞噬作用, 而补锌则有相反效果^[104]。还有文献报道, 锌缺乏或锌过量都会抑制 NADPH 的活性, 减少超氧阴离子的产生, 从而减弱中性粒细胞的吞噬作用^[105]。

在那些接受全肠外营养的锌缺乏患者身上发现, NK 细胞的溶菌能力降低, 这可能与 IL-2 减少相关, 因为 IL-2 及其受体基因的表达都需要锌^[88]。还有研究发现, 补充锌可促进 CD34⁺ 细胞向 CD56⁺ NK 细胞的分化, 并增强 NK 细胞的细胞毒性作用^[106]。

此外, 除锌离子及锌转运蛋白外, 多个锌指蛋白也被报道与造血发育相关。如 2019 年, Kidoya 等^[107]发现, CCCH 锌指蛋白家族成员 Regnase-1 通过在转录后水平调控下游 mRNA 降解, 对造血干细胞的维护起关键作用。但由于锌指蛋白数量大, 功能复杂, 本综述对锌指蛋白与造血发育的关系不做进一步讨论, 可参考文献^[108-109]获得更多信息。

5 结语与展望

锌作为必需微量元素在造血发育过程中发挥着关键生物学功能, 而锌转运蛋白通过调控锌稳态积极参与造血发育与造血稳态。然而, 关于锌离子与锌转运蛋白在造血发育中的功能仍存在诸多未解之谜, 如锌转运体在造血发育中的各系造血细胞及血细胞分化过程中的表达与作用机制均不明确。

新型动物模型和生物科学技术的运用对造血领域研究发展极为重要。一方面, 转基因动物模型, 特别是基因敲除小鼠模型的应用极大推进了人们对造血发育过程的认知。而脊椎动物模型斑马鱼在造血发育研究中也具有独特优势, 包括体外受精发育、造血系统与哺乳动物高度保守等。另一方面, 新型生物技术的发展也值得关注。例如, 单细胞测序技术的发展, 让人们能够精确定位到某一类血细胞的特定关键发育阶段, 并在单细胞分辨率水平上研究决定其成熟分化的分子机制。例如, 刘兵团团队通过单细胞技术对造血干细胞起源进行了深度解析, 鉴别发现了一类新生 pre-HSCs 细胞的核心分子标记, 并证实其在转录组调控、信号通路及代谢水平上都有独特性质, 这对研究造血干细胞的早期发育有重大意义^[110]。此外, 近来研究提示, 多个锌转运蛋白除了能转运锌, 还能转运铁、锰及镉等微量元素, 这使得锌转运蛋白在造血发育中的功能更加复杂多样。特定的锌转运蛋白是否还转运了其他二价金属离子, 同一个锌转运蛋白是否通过协调不同微量元

素的稳态代谢调控造血发育, 其对于多种微量元素的转运功能是相互独立还是互相制衡的, 这些都是有待深入研究的重要科学问题。

综上, 使用转基因动物模型深入探讨锌稳态及锌转运蛋白在造血系统发育及疾病发生中的重要机制, 是未来锌代谢领域的重要研究方向。基于这些实验发现, 进一步结合临床干预试验, 将极大推动锌紊乱相关人类疾病的预防与治疗。

致谢: 感谢浙江大学医学院王福梯课题组成员对文稿的讨论与校审。

[参 考 文 献]

- [1] Hara T, Takeda TA, Takagishi T, et al. Physiological roles of zinc transporters: molecular and genetic importance in zinc homeostasis. *J Physiol Sci*, 2017, 67: 283-301
- [2] Bert L, John G. The zinc content of normal human whole blood plasma, leucocytes and erythrocytes. *J Biol Chem*, 1948, 176: 445-57
- [3] Haase H, Rink L. Zinc signals and immune function. *Biofactors*, 2014, 40: 27-40
- [4] Bonaventura P, Benedetti G, Albarède F, et al. Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmun Rev*, 2015, 14: 277-85
- [5] World Health Organization. The world health report 2002--reducing risks, promoting healthy life [EB/OL]. <https://www.who.int/whr/2002/en/>
- [6] Birbrair A, Frenette PS. Niche heterogeneity in the bone marrow. *Ann N Y Acad Sci*, 2016, 137: 82-96
- [7] Fernandez KS, de Alarcon PA. Development of the hematopoietic system and disorders of hematopoiesis that present during infancy and early childhood. *Pediatr Clin North Am*, 2013, 6: 1273-89
- [8] Orkin SH, Zon LI. Hematopoiesis: an evolving paradigm for stem cell biology. *Cell*, 2008, 132: 631-44
- [9] Palis J, Yoder MC. Yolk-sac hematopoiesis: the first blood cells of mouse and man. *Exp Hematol*, 2001, 29: 927-36
- [10] Bertrand JY, Kim AD, Violette EP, et al. Definitive hematopoiesis initiates through a committed erythromyeloid progenitor in the zebrafish embryo. *Development*, 2007, 134: 4147-56
- [11] Medvinsky A, Dzierzak E. Definitive hematopoiesis is autonomously initiated by the AGM region. *Cell*, 1996, 86: 897-906
- [12] Sanchez MJ, Holmes A, Miles C, et al. Characterization of the first definitive hematopoietic stem cells in the AGM and liver of the mouse embryo. *Immunity*, 1996, 5: 513-25
- [13] Yoshimoto M, Porayette P, Glosso NL, et al. Autonomous murine T-cell progenitor production in the extra-embryonic yolk sac before HSC emergence. *Blood*, 2012, 119: 5706-14
- [14] Bertrand JY, Desanti GE, Lo-Man R, et al. Fetal spleen stroma drives macrophage commitment. *Development*,

- 2006, 133: 3619-28
- [15] Galloway JL, Zon LI. Ontogeny of hematopoiesis: examining the emergence of hematopoietic cells in the vertebrate embryo. *Curr Top Dev Biol*, 2003, 53: 139-58
- [16] Zeigler BM, Sugiyama D, Chen M, et al. The allantois and chorion, when isolated before circulation or chorio-allantoic fusion, have hematopoietic potential. *Development*, 2006, 133: 4183-92
- [17] Li Z, Lan Y, He W, et al. Mouse embryonic head as a site for hematopoietic stem cell development. *Cell Stem Cell*, 2012, 11: 663-75
- [18] Spangrude GJ, Heimfeld S, Weissman IL. Purification and characterization of mouse hematopoietic stem cells. *Science*, 1988, 241: 58-62
- [19] Schoedel KB, Morcos M, Zerjatke T, et al. The bulk of the hematopoietic stem cell population is dispensable for murine steady-state and stress hematopoiesis. *Blood*, 2016, 128: 2285-96
- [20] 张岩. 造血干细胞生物学——研究与展望. *生命科学*, 2009, 21: 679-89
- [21] Weng AP, Ferrando AA, Lee W, et al. Activating mutations of NOTCH1 in human T cell acute lymphoblastic leukemia. *Science*, 2004, 306: 269-71
- [22] Blaese RM, Culver KW, Miller AD, et al. T lymphocyte-directed gene therapy for ADA-SCID: initial trial results after 4 years. *Science*, 1995, 270: 475-80
- [23] Cao A, Galanello R. β -thalassemia. *Genet Med*, 2010, 12: 61-76
- [24] Wailoo K. Sickle cell disease - a history of progress and peril. *N Engl J Med*, 2017, 376: 805-7
- [25] Hoffman HN, Phyliky RL, Fleming CR. Zinc-induced copper deficiency. *Gastroenterology*, 1988, 94: 508-12
- [26] Kambe T, Tsuji T, Hashimoto A, et al. The physiological, biochemical, and molecular roles of zinc transporters in zinc homeostasis and metabolism. *Physiol Rev*, 2015, 95: 749-84
- [27] Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency: its impact on human health and disease. *Adv Nutr*, 2013, 4: 176-90
- [28] Lazzarini M, Wanzira H. Oral zinc for treating diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 12: CD005436
- [29] Gupta V, Kumar A, Asthana RK. Serum zinc and copper levels in aplastic anemia. *Indian Pediatr*, 2012, 49: 493-4
- [30] Kelkitli E, Ozturk N, Aslan NA, et al. Serum zinc levels in patients with iron deficiency anemia and its association with symptoms of iron deficiency anemia. *Ann Hematol*, 2016, 95: 751-6
- [31] Zuo XL, Chen JM, Zhou X, et al. Levels of selenium, zinc, copper, and antioxidant enzyme activity in patients with leukemia. *Biol Trace Elem Res*, 2006, 114: 41-53
- [32] King LE, Fraker PJ. Zinc deficiency in mice alters myelopoiesis and hematopoiesis. *J Nutr*, 2002, 132: 3301-7
- [33] King LE, Osati-Ashtiani F, Fraker PJ. Depletion of cells of the B lineage in the bone marrow of zinc-deficient mice. *Immunology*, 1995, 85: 69-73
- [34] Baltaci AK, Yuce K. Zinc transporter proteins. *Neurochem Res*, 2018, 43: 517-30
- [35] Jeong J, Eide DJ. The SLC39 family of zinc transporters. *Mol Aspects Med*, 2013, 34: 612-9
- [36] 于昱, 王福佛. 锌转运蛋白家族SLC39A/ZIP和SLC30A/ZnT的研究进展. *中国细胞生物学学报*, 2010, 2: 176-88
- [37] Xin Y, Gao H, Wang J, et al. Manganese transporter Slc39a14 deficiency revealed its key role in maintaining manganese homeostasis in mice. *Cell Discov*, 2017, 3: 17025
- [38] Xia Z, Wei J, Li Y, et al. Zebrafish *slc30a10* deficiency revealed a novel compensatory mechanism of Atp2c1 in maintaining manganese homeostasis. *PLoS Genet*, 2017, 13: e1006892
- [39] Fujishiro H, Yano Y, Takada Y, et al. Roles of ZIP8, ZIP14, and DMT1 in transport of cadmium and manganese in mouse kidney proximal tubule cells. *Metallomics*, 2012, 4: 700-8
- [40] Shusterman E, Beharier O, Shiri L, et al. ZnT-1 extrudes zinc from mammalian cells functioning as a Zn^{2+}/H^{+} exchanger. *Metallomics*, 2014, 6: 1656-63
- [41] Ohana E, Hoch E, Keasar C, et al. Identification of the Zn^{2+} binding site and mode of operation of a mammalian Zn^{2+} transporter. *J Biol Chem*, 2009, 284: 17677-86
- [42] Hoch E, Lin W, Chai J, et al. Histidine pairing at the metal transport site of mammalian ZnT transporters controls Zn^{2+} over Cd^{2+} selectivity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 7202-7
- [43] Podar D, Scherer J, Noordally Z, et al. Metal selectivity determinants in a family of transition metal transporters. *J Biol Chem*, 2012, 287: 3185-96
- [44] Girijashanker K, He L, Soleimani M, et al. *Slc39a14* gene encodes ZIP14, a metal/bicarbonate symporter: similarities to the ZIP8 transporter. *Mol Pharmacol*, 2008, 73: 1413-23
- [45] He L, Girijashanker K, Dalton TP, et al. ZIP8, member of the solute-carrier-39 (SLC39) metal-transporter family: characterization of transporter properties. *Mol Pharmacol*, 2006, 70: 171-80
- [46] Gaither LA, Eide DJ. Functional expression of the human hZIP2 zinc transporter. *J Biol Chem*, 2000, 275: 5560-4
- [47] McMahon RJ, Cousins RJ. Regulation of the zinc transporter ZnT-1 by dietary zinc. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95: 4841-6
- [48] Liuzzi JP, Bobo JA, Lichten LA, et al. Responsive transporter genes within the murine intestinal-pancreatic axis form a basis of zinc homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 14355-60
- [49] Wang F, Kim BE, Petris MJ, et al. The mammalian Zip5 protein is a zinc transporter that localizes to the basolateral surface of polarized cells. *J Biol Chem*, 2004, 279: 51433-41
- [50] Palmiter RD. Protection against zinc toxicity by metallothionein and zinc transporter 1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 4918-23
- [51] Pal D, Sharma U, Singh SK, et al. Association between ZIP10 gene expression and tumor aggressiveness in renal cell carcinoma. *Gene*, 2014, 552: 195-8
- [52] Liuzzi JP, Bobo JA, Cui L, et al. Zinc transporters 1, 2 and 4 are differentially expressed and localized in rats during

- pregnancy and lactation. *J Nutr*, 2003, 133: 342-51
- [53] Geiser J, De Lisle RC, Andrews GK. The zinc transporter Zip5 (Slc39a5) regulates intestinal zinc excretion and protects the pancreas against zinc toxicity. *PLoS One*, 2013, 8: e82149
- [54] Kelleher SL, Lonnerdal B. Zn transporter levels and localization change throughout lactation in rat mammary gland and are regulated by Zn in mammary cells. *J Nutr*, 2003, 133: 3378-85
- [55] Taylor KM, Nicholson RI. The LZT proteins; the LIV-1 subfamily of zinc transporters. *Biochim Biophys Acta*, 2003, 1611: 16-30
- [56] Taylor KM, Vichova P, Jordan N, et al. ZIP7-mediated intracellular zinc transport contributes to aberrant growth factor signaling in antihormone-resistant breast cancer cells. *Endocrinology*, 2008, 149: 4912-20
- [57] Kagara N, Tanaka N, Noguchi S, et al. Zinc and its transporter ZIP10 are involved in invasive behavior of breast cancer cells. *Cancer Sci*, 2007, 98: 692-7
- [58] Wang X, Gao H, Wu W, et al. The zinc transporter Slc39a5 controls glucose sensing and insulin secretion in pancreatic β -cells via Sirt1- and Pgc-1 α -mediated regulation of Glut2. *Protein Cell*, 2019, 10: 436-49
- [59] Wenzlau JM, Liu Y, Yu L, et al. A common nonsynonymous single nucleotide polymorphism in the *SLC30A8* gene determines ZnT8 autoantibody specificity in type 1 diabetes. *Diabetes*, 2008, 57: 2693-7
- [60] Chimienti F, Devergnas S, Favier A, et al. Identification and cloning of a β -cell-specific zinc transporter, ZnT-8, localized into insulin secretory granules. *Diabetes*, 2004, 53: 2330-7
- [61] 黄鑫, 李玲玲, 王君豪, 等. 锰离子转运蛋白的发现及功能机制研究进展. *生命科学*, 2018, 30: 603-14
- [62] Quadri M, Federico A, Zhao T, et al. Mutations in *SLC30A10* cause parkinsonism and dystonia with hypermanganesemia, polycythemia, and chronic liver disease. *Am J Hum Genet*, 2012, 90: 467-77
- [63] Tuschl K, Clayton PT, Gospe SJ, et al. Syndrome of hepatic cirrhosis, dystonia, polycythemia, and hypermanganesemia caused by mutations in *SLC30A10*, a manganese transporter in man. *Am J Hum Genet*, 2016, 99: 521
- [64] Taylor CA, Hutchens S, Liu C, et al. *SLC30A10* transporter in the digestive system regulates brain manganese under basal conditions while brain *SLC30A10* protects against neurotoxicity. *J Biol Chem*, 2019, 294: 1860-76
- [65] Xiao G, Wan Z, Fan Q, et al. The metal transporter ZIP13 supplies iron into the secretory pathway in *Drosophila melanogaster*. *Elife*, 2014, 3: e03191
- [66] Gustin JL, Zanis MJ, Salt DE. Structure and evolution of the plant cation diffusion facilitator family of ion transporters. *BMC Evol Biol*, 2011, 11: 76
- [67] Tuschl K, Meyer E, Valdivia LE, et al. Mutations in *SLC39A14* disrupt manganese homeostasis and cause childhood-onset parkinsonism-dystonia. *Nat Commun*, 2016, 7: 11601
- [68] Jenkitkasemwong S, Wang CY, Coffey R, et al. *SLC39A14* is required for the development of hepatocellular iron overload in murine models of hereditary hemochromatosis. *Cell Metab*, 2015, 22: 138-50
- [69] Guo S, Frazer DM, Anderson GJ. Iron homeostasis: transport, metabolism, and regulation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2016, 19: 276-81
- [70] Hojyo S, Fukada T. Roles of zinc signaling in the immune system. *J Immunol Res*, 2016, 2016: 6762343
- [71] Huber KL, Cousins RJ. Zinc metabolism and metallothionein expression in bone marrow during erythropoiesis. *Am J Physiol*, 1993, 264: E770-5
- [72] Trainor CD, Ghirlando R, Simpson MA. GATA zinc finger interactions modulate DNA binding and transactivation. *J Biol Chem*, 2000, 275: 28157-66
- [73] Akahori A, Jozwiak Z, Gabryelak T, et al. Effect of zinc on carp (*Cyprinus carpio* L.) erythrocytes. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol*, 1999, 123: 209-15
- [74] Fiske DN, McCoy HR, Kitchens CS. Zinc-induced sideroblastic anemia: report of a case, review of the literature, and description of the hematologic syndrome. *Am J Hematol*, 1994, 46: 147-50
- [75] Tanimura N, Liao R, Wilson GM, et al. GATA/Heme multi-omics reveals a trace metal-dependent cellular differentiation mechanism. *Dev Cell*, 2018, 46: 581-94.e4
- [76] Ryu M, Lichten LA, Liuzzi JP, et al. Zinc transporters ZnT1 (Slc30a1), Zip8 (Slc39a8), and Zip10 (Slc39a10) in mouse red blood cells are differentially regulated during erythroid development and by dietary zinc deficiency. *J Nutr*, 2008, 138: 2076-83
- [77] Emery MP, Browning JD, O'Dell BL. Impaired hemostasis and platelet function in rats fed low zinc diets based on egg white protein. *J Nutr*, 1990, 120: 1062-7
- [78] Gordon PR, Woodruff CW, Anderson HL, et al. Effect of acute zinc deprivation on plasma zinc and platelet aggregation in adult males. *Am J Clin Nutr*, 1982, 35: 113-9
- [79] Stefanini M. Cutaneous bleeding related to zinc deficiency in two cases of advanced cancer. *Cancer*, 1999, 86: 866-70
- [80] Taylor KA, Pugh N. The contribution of zinc to platelet behaviour during haemostasis and thrombosis. *Metallomics*, 2016, 8: 144-55
- [81] King LE, Frentzel JW, Mann JJ, et al. Chronic zinc deficiency in mice disrupted T cell lymphopoiesis and erythropoiesis while B cell lymphopoiesis and myelopoiesis were maintained. *J Am Coll Nutr*, 2005, 24: 494-502
- [82] Fraker PJ. Roles for cell death in zinc deficiency. *J Nutr*, 2005, 135: 359-62
- [83] Zhang YH, Takahashi K, Jiang GZ, et al. *In vivo* induction of apoptosis (programmed cell death) in mouse thymus by administration of lipopolysaccharide. *Infect Immun*, 1993, 61: 5044-8
- [84] King LE, Osati-Ashtiani F, Fraker PJ. Apoptosis plays a distinct role in the loss of precursor lymphocytes during zinc deficiency in mice. *J Nutr*, 2002, 132: 974-9
- [85] Prasad AS, Meftah S, Abdallah J, et al. Serum thymulin in human zinc deficiency. *J Clin Invest*, 1988, 82: 1202-10
- [86] Safieh-Garabedian B, Ahmed K, Khamashta MA, et al. Thymulin modulates cytokine release by peripheral blood

- mononuclear cells: a comparison between healthy volunteers and patients with systemic lupus erythematosus. *Int Arch Allergy Immunol*, 1993, 101: 126-31
- [87] Haddad JJ. Thymulin and zinc Zn^{2+} -mediated inhibition of endotoxin-induced production of proinflammatory cytokines and NF- κ B nuclear translocation and activation in the alveolar epithelium: unraveling the molecular immunomodulatory, anti-inflammatory effect of thymulin/ Zn^{2+} *in vitro*. *Mol Immunol*, 2009, 47: 205-14
- [88] Prasad AS. Effects of zinc deficiency on Th1 and Th2 cytokine shifts. *J Infect Dis*, 2000, 182 Suppl 1: S62-8
- [89] Kitabayashi C, Fukada T, Kanamoto M, et al. Zinc suppresses Th17 development via inhibition of STAT3 activation. *Int Immunol*, 2010, 22: 375-86
- [90] Shen DT, Ma JS, Mather J, et al. Activation of primary T lymphocytes results in lysosome development and polarized granule exocytosis in $CD4^+$ and $CD8^+$ subsets, whereas expression of lytic molecules confers cytotoxicity to $CD8^+$ T cells. *J Leukoc Biol*, 2006, 80: 827-37
- [91] Aydemir TB, Liuzzi JP, McClellan S, et al. Zinc transporter ZIP8 (SLC39A8) and zinc influence IFN- γ expression in activated human T cells. *J Leukoc Biol*, 2009, 86: 337-48
- [92] Allman D, Pillai S. Peripheral B cell subsets. *Curr Opin Immunol*, 2008, 20: 149-57
- [93] Hojyo S, Miyai T, Fukada T. B-cell receptor strength and zinc signaling: unraveling the role of zinc transporter ZIP10 in humoral immunity. *Receptors Clin Investig*, 2015, 2: 1-4
- [94] Miyai T, Hojyo S, Ikawa T, et al. Zinc transporter SLC39A10/ZIP10 facilitates antiapoptotic signaling during early B-cell development. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 11780-5
- [95] Hojyo S, Miyai T, Fujishiro H, et al. Zinc transporter SLC39A10/ZIP10 controls humoral immunity by modulating B-cell receptor signal strength. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 11786-91
- [96] Takagishi T, Hara T, Fukada T. Recent advances in the role of SLC39A/ZIP zinc transporters *in vivo*. *Int J Mol Sci*, 2017, 18: 2708
- [97] Subramanian VK, Landero FJ, Porollo A, et al. Granulocyte macrophage-colony stimulating factor induced Zn sequestration enhances macrophage superoxide and limits intracellular pathogen survival. *Immunity*, 2013, 39: 697-710
- [98] Gao H, Zhao L, Wang H, et al. Metal transporter SLC39A10 regulates susceptibility to inflammatory stimuli by controlling macrophage survival. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114: 12940-5
- [99] Gao H, Dai W, Zhao L, et al. The role of zinc and zinc homeostasis in macrophage function. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 6872621
- [100] Mellman I, Steinman RM. Dendritic cells: specialized and regulated antigen processing machines. *Cell*, 2001, 106: 255-8
- [101] Kitamura H, Morikawa H, Kamon H, et al. Toll-like receptor-mediated regulation of zinc homeostasis influences dendritic cell function. *Nat Immunol*, 2006, 7: 971-7
- [102] Ibs K, Rink L. Immunity enhanced by trace elements. *J Nutr*, 2003, 133: 1452-6
- [103] Hujanena ES, Seppäb ST, Virtanena K. Polymorphonuclear leukocyte chemotaxis induced by zinc, copper and nickel *in vitro*. *Biochim Biophys Acta*, 1995, 1245: 145-52
- [104] Sheikh A, Shamsuzzaman S, Ahmad SM, et al. Zinc influences innate immune responses in children with enterotoxigenic *Escherichia coli*-induced diarrhea. *J Nutr*, 2010, 140: 1049-56
- [105] Hasegawa H, Suzuki K. Effects of zinc on the reactive oxygen species generating capacity of human neutrophils and on the serum opsonic activity *in vitro*. *Luminescence*, 2000, 15: 321-7
- [106] Muzzioli M, Stecconi R, Donnini A, et al. Zinc improves the development of human $CD34^+$ cell progenitors towards natural killer cells and induces the expression of GATA-3 transcription factor. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, 39: 955-65
- [107] Kidoya H, Muramatsu F, Shimamura T, et al. Regnase-1-mediated post-transcriptional regulation is essential for hematopoietic stem and progenitor cell homeostasis. *Nat Commun*, 2019, 10: 1072
- [108] Maeda T. Regulation of hematopoietic development by ZBTB transcription factors. *Int J Hematol*, 2016, 104: 310-23
- [109] Gao J, Chen YH, Peterson LC. GATA family transcriptional factors: emerging suspects in hematologic disorders. *Exp Hematol Oncol*, 2015, 4: 28
- [110] Zhou F, Li X, Wang W, et al. Tracing haematopoietic stem cell formation at single-cell resolution. *Nature*, 2016, 533: 487-92