

DOI: 10.13376/j.cblls/2020007

文章编号: 1004-0374(2020)01-0054-08

# 内毒素耐受分子调控机理

李玉龙

(陕西中医药大学基础医学院, 咸阳 712046)

**摘要:** 多种免疫细胞(如单核细胞等)经低剂量内毒素预处理后可产生对高剂量内毒素的耐受,这种免疫反应称之为内毒素耐受。内毒素耐受是一种由细胞因子信号通路下游负反馈激活的,具有防止炎症持续性伤害的免疫稳态维持机制,主要调控因子包括 IL-10 细胞因子信号通路、细胞因子信号通路抑制因子和 IL-1 受体相关激酶。另外,在内毒素耐受免疫反应中存在表观遗传修饰的稳定作用。现就内毒素耐受的主要调控机制及维持机制进行阐述。

**关键词:** 内毒素耐受; IL-10 信号通路; 细胞因子信号通路抑制因子; IL-1 受体相关激酶; 表观遗传修饰

**中图分类号:** Q75; R392 **文献标志码:** A

## The molecular regulation mechanism of endotoxin tolerance

LI Yu-Long

(College of Basic Medical Science, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China)

**Abstract:** Innate immune cells, such as monocytes, will become more tolerable to subsequent endotoxin after prior exposure to minute amounts of the same endotoxin. This is the so-called endotoxin tolerance. Endotoxin tolerance is activated through negative feedback mechanism, and the main regulatory factors are IL-10 signaling pathway, suppressors of cytokine signaling, and IL-1 receptor-associated kinases. Epigenetic modifications are also critical for the maintenance of endotoxin tolerance. Endotoxin tolerance plays critical role in preventing the sustained damage of long-term inflammation, and maintaining the balance of immune system. In this review, we summarize and discuss the regulatory mechanism and the maintaining mechanism of endotoxin tolerance.

**Key words:** endotoxin tolerance; IL-10 signaling pathway; suppressors of cytokine signaling; interleukin-1 receptor-associated kinases; epigenetic modifications

环境中的微生物对动物免疫系统有着重要影响,可调控动物免疫系统发育、淋巴细胞增殖分化、细胞因子活化等生命过程<sup>[1-2]</sup>。在动物肠道、肺泡及皮肤中寄生着巨量微生物,其中的共生菌与机体免疫系统持续“接触”,产生长期稳定互作;不同于对病原菌的高度“警戒”,免疫系统对共生菌更多的是被动的“耐受”,以利于维持动物的免疫稳态<sup>[3-5]</sup>。内毒素耐受是一种机体应对肠道复杂免疫环境演化产生的适度激活免疫反应。肠道上皮细胞作为一种特殊的固有免疫细胞,经内毒素诱导亦可发生内毒素耐受样免疫反应<sup>[6-7]</sup>。在此过程中,免疫信号通路诱导的内毒素耐受发挥重要调控效应,内毒素耐受相关研究发现微生物源内毒素反复刺激

单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞等固有免疫细胞可诱导其产生对该内毒素的抗性,这种免疫学现象称之为内毒素耐受。但内毒素耐受并非免疫抑制,而是一种具有免疫学调控意义的“基因表达重编程”<sup>[8]</sup>。脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)免疫耐受的研究发现,这种基因表达的重编程在保持免疫细胞清除病源能力的同时<sup>[9]</sup>,抑制炎症相关基因的表达<sup>[10-12]</sup>。换言之,内毒素耐受是一种机体免疫系统的最优化适应,保证其病原杀伤活力的前提下防止免疫系统对机体的持续性物理损伤。

收稿日期: 2019-09-18; 修回日期: 2019-10-09

通信作者: E-mail: 18792662772@163.com

内毒素耐受免疫反应具有多方面生物学功能,首先是内毒素耐受的抗炎调控效应。内毒素耐受反应可影响 Treg 和 Th17 的数量与比例,并可抑制促炎细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 CXCL10 的表达,同时激活抗炎细胞因子 IL-10 和 TGF- $\beta$  的表达,从而抑制炎症反应,并防止持续炎症导致的脓毒症<sup>[8,13-14]</sup>;内毒素耐受的另—调节效应是免疫系统的适度激活作用,在内毒素耐受免疫反应状态下,I 类干扰素、IL-4 等细胞因子的合成活性提高,这些细胞因子可促进肠道上皮更新<sup>[4]</sup>,改善肠道形态,优化宿主肠道消化吸收功能<sup>[15]</sup>。内毒素耐受相关研究还发现内毒素耐受反应在缓解术后认知障碍<sup>[16]</sup>、改善外周循环系统免疫功能<sup>[17]</sup>、防止胎儿炎性细胞毒性反应<sup>[18]</sup>等方面均有一定调控效应。

## 1 免疫识别受体与内毒素耐受反应

细胞免疫调控依赖于自我和非我的识别,此过程依赖于免疫相关模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR) 的免疫识别<sup>[19-20]</sup>。其中, Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 信号通路是免疫细胞识别病原相关模式分子 (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) 最主要的分子机制,而 TLRs 对应的各类抗原物质均可诱导内毒素耐受免疫反应<sup>[21-24]</sup>。就 TLR4 通路来讲,其下游信号通路 (TRIF 和 MyD88) 的活性状态决定了免疫反应的结果 (免疫清除或炎症反应)<sup>[25-26]</sup>。而免疫信号通路活性具有高可诱导性,如蛋白质修饰酶可通过催化通路下游核因子 NF- $\kappa$ B 的 RelB 亚基肽链末端 22-Lys、46-Ser、24-Thr 和 10-Tyr 等残基的共价修饰 (磷酸化、泛素化、苏素化修饰等) 激活或抑制 RelB 相关的 NF- $\kappa$ B 通路活性,调控相关免疫反应过程<sup>[27]</sup>。高通量分析结果显示,TLR2、TLR3、TLR4 和 TLR9 配体诱导的内毒素耐受免疫反应均可改变 TLRs 下游通路活性,特异性调控细胞因子表达状态,由促炎性反应转变为炎症抑制,防止炎症反应对机体的持续性伤害<sup>[28]</sup>。

LPS 诱导的内毒素耐受相关研究最多,低剂量 LPS 处理巨噬细胞后采用高剂量 LPS 刺激可激活 TLR4 通路内毒素耐受反应, RNA-seq 分析结果显示,TLR4 相关信号因子和细胞因子的表达发生了重编程<sup>[29]</sup>。TLR4 下游包括 MyD88 和 TRIF 两条通路,两条通路的激活偏向性决定了 TLR4 通路处于内毒素耐受或炎症反应状态<sup>[10,30]</sup>。Medvedev 等<sup>[31]</sup>研究发现,LPS 反复刺激小鼠巨噬细胞可活化 TLR4 通路内毒素耐受免疫反应,其 MyD88 通路活性降

低 (NF- $\kappa$ B 和 AP-1 表达下调),下游前炎性细胞因子 (TNF- $\alpha$  和 IL-1) 表达下调,且 TLR2 信号通路也表现出了一致性变化,即炎症抑制特性。LPS 反复刺激诱导的巨噬细胞 TLR4 信号通路内毒素耐受可抑制 MyD88/前炎性细胞因子 (TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、CCL3 等) 通路活性,并保持病原清除相关的 TRIF/IFN- $\beta$  通路处于高活性状态<sup>[32-33]</sup>;同时,内毒素耐受状态下,免疫效应分子可将嗜中性粒细胞募集至 LPS 感染部位,增强其免疫清除能力<sup>[34]</sup>。另外, Bagchi 等<sup>[32]</sup>研究发现,在内毒素耐受诱导过程中存在不同 TLRs 通路间的协同调控作用,且相同信号通路的不同激活因子先后添加亦可活化内毒素耐受免疫反应。总之, PAMP 重复刺激诱导的内毒素耐受在保持免疫系统病原清除能力的同时,抑制细胞毒性反应的发生,以保持动物的免疫稳态并避免组织损伤的持续发生。

研究发现,通过外源添加 IFN- $\gamma$ , LPS 诱导的人单核细胞内毒素耐受可被逆转,细胞因子 TNF- $\alpha$  和 IL-10 等表达可恢复至内毒素耐受前状态<sup>[35]</sup>。这就说明内毒素诱导的免疫耐受状态是由下游负反馈调控因子维持的,而非内毒素本身的调控效应。已有研究证实,内毒素耐受相关主要负反馈调控因子为 IL-10 细胞因子信号通路诱导的 TGF- $\beta$  等负反馈因子、细胞因子信号通路抑制因子 (suppressors of cytokine signaling, SOCS)、白介素 1 受体相关激酶 (interleukin-1 receptor-associated kinases, IRAK) 等 (图 1),它们通过负反馈调控作用抑制 PRR 通路活性,诱导内毒素耐受免疫反应的发生。在此过程中,表观遗传修饰调节作用的存在使内毒素耐受状态维持较长时间,以防止细胞毒性反应 (炎症及氧化应激反应) 的持续发生,保持动物免疫稳态<sup>[36-37]</sup>。

## 2 IL-10 细胞因子信号通路激活的内毒素耐受免疫反应

IL-10 可通过其细胞因子信号通路抑制炎症反应,并可有效抑制 T 细胞、单核细胞及巨噬细胞免疫活性,影响多种免疫细胞的发育及分化<sup>[38-39]</sup>,产生内毒素耐受样调控效应。免疫细胞表面的 TLR4 识别 LPS 后可活化下游的 TRIF/IFN- $\beta$  (I 类干扰素) 信号通路,增强下游细胞因子 IL-10 的表达<sup>[40]</sup>。IL-10 细胞因子信号通路 STAT1/TGF- $\beta$  激活并诱导负调控因子肌醇 5' 磷酸酶 (Src homology 2 domain-containing inositol-5-phosphatase, SHIP) 高表达, TGF- $\beta$  和 SHIP 均可作为负调控因子共同参与 LPS 再次刺

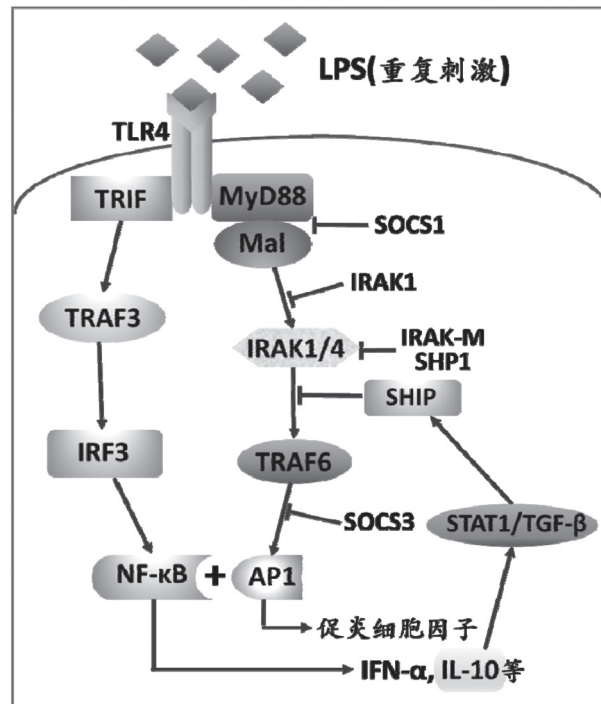


图1 内毒素耐受调控因子对TLR4通路的负调控效应

激时的内毒素耐受反应<sup>[10]</sup>。研究人员采用基因敲除方法检验 IL-10 细胞因子信号通路关键因子在内毒素耐受过程中的调控作用，以小鼠骨髓和肥大细胞为模型，敲除 IL-10 细胞因子信号通路下游的 SHIP 基因后，内毒素 LPS 重复刺激不能诱导抗炎性内毒素耐受，说明 SHIP 在 LPS 免疫耐受中具有关键性调控效应<sup>[41-42]</sup>。另外，外源添加 TLR4 负反馈调控因子可直接诱导内毒素免疫反应，IL-10 和 TGF- $\beta$  协同刺激可诱导与 LPS 重复刺激类似的抗炎性内毒素耐受性状，IL-10 主要抑制单核细胞在 IFN- $\gamma$  诱导下产生 IL-12、IL-18、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等炎症因子，TGF- $\beta$  则参与抑制 T 细胞和 NK 细胞表达 IFN- $\gamma$ ，两者协同作用可激活内毒素耐受反应<sup>[43]</sup>。TGF- $\beta$  相关的内毒素耐受免疫反应中还存在泛素化调控作用：TGF- $\beta$  除了可影响 SHIP1 外，还可诱导泛素编辑酶 A20 的表达，影响杜利什曼虫诱导的 TLR4 通路激活，并抑制前炎症细胞因子 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的表达<sup>[44]</sup>。总之，IL-10 细胞因子信号通路是重要的内毒素耐受激活通路，可诱导免疫负调控因子 TGF- $\beta$  和 SHIP 高表达，激活内毒素耐受。

### 3 SOCS相关的内毒素耐受调控机制

细胞因子信号通路参与调控固有免疫反应状态，并可影响免疫调控、癌症“监控”、适应性免疫等免疫功能，其中，I 类干扰素信号通路可激活

JAK/STAT 信号通路，并产生时空和环境可塑性的调控效应<sup>[45]</sup>。SOCS 是重要的细胞因子信号通路和 PRR 通路抑制因子，参与调节固有和适应性免疫活性状态。免疫系统的功能状态很大程度上取决于细胞因子信号通路的调控效应，JAK 是细胞因子信号通路中重要的胞内信号因子<sup>[46-47]</sup>。多种细胞因子，如 IL-6<sup>[48]</sup> 等，均可通过 JAK/STAT 通路调控下游基因表达，而 SOCS 蛋白家族可通过结构互作识别结合 JAK 后抑制细胞因子信号通路的活化，进而调控细胞因子表达及淋巴细胞的分化、成熟及功能状态<sup>[49-50]</sup>。2018 年，Liau 等<sup>[51]</sup> 研究发现，SOCS1 可通过其 Src 同源体 2 (Src homology 2, SH2) 结构域结合到 JAK 蛋白活化区，抑制 JAK/STAT 通路，进而抑制 IFN- $\gamma$  通路。SOCS3 生物学结构分析发现其 SH2 结构域可同时结合 JAK2 和 IL-6 受体  $\beta$  链，激酶抑制区可抑制 JAK 与细胞因子受体结合及 JAK 磷酸化催化活性，降低 NF- $\kappa$ B 通路活性和炎症发生，发挥其细胞因子信号通路抑制作用<sup>[52]</sup>。

STAT1 还可诱导下游调控因子 SOCS1 和 SOCS3 表达，SOCS1 可抑制 Mal，SOCS3 可抑制 TRAF6 活性，负反馈抑制 MyD88 相关信号通路活性，而 TRIF 通路保持其活化状态，产生内毒素耐受调控效应<sup>[10,53]</sup>。有研究指出，敲除小鼠 SOCS1 和 SOCS3 后可影响细胞因子表达状况，导致淋巴细胞及骨髓细胞分化异常，易诱导炎症反应迅速发生<sup>[54-55]</sup>。总

之, SOCS 可通过抑制 JAK/STAT 通路负反馈调节细胞因子信号通路和 TLR 信号通路活性, 激活内毒素耐受免疫反应。

#### 4 Toll样受体信号通路相关蛋白激酶与内毒素耐受的相关性

在固有免疫反应过程中存在多种蛋白激酶的协同调控作用<sup>[56]</sup>, 其中 IRAKs 家族及酪氨酸蛋白激酶是 PRR 通路内毒素耐受免疫反应的关键调控因子。IRAKs 是前炎性细胞因子 IL-1 信号通路的关键信号转导因子, 并反馈调控 IL-1R/TLRs 下游 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 通路活性<sup>[57-58]</sup>, 参与多种内毒素(如 LPS、脂蛋白等)诱导的炎症和内毒素耐受免疫反应<sup>[59]</sup>。IRAKs 蛋白家族主要有 4 种激酶, 包括 IRAK1 和 IRAK4 两个通路激活因子及 IRAK-M 和 IRAK2 两个通路抑制因子, 其中 IRAK1/4 可通过结合 TLRs/IL-1R 下游接头蛋白活化下游通路; 而 IRAK2/M 则可竞争性抑制 MyD88 通路活性, 诱导内毒素耐受免疫反应<sup>[58]</sup>。

经 LPS 处理后, 单核细胞和巨噬细胞质膜上的 TLR4 可诱导下游多种 IRAK(IRAK1/2/4) 高表达, 其中有通路激活因子 (IRAK1/4), 也有负反馈调控因子 (IRAK2); LPS 再次刺激可抑制 IRAK4 的募集和活化, 并阻止 IRAK1-K63-TRAF6 和 IRAK1-IKK $\gamma$  复合体形成, 高度激活去泛素酶 A20 活性, A20 可结合 IRAK1 并参与抑制 NF- $\kappa$ B 相关信号通路活性, 而抑制激酶 IRAK2 保持其表达活性, 进而 IRAK2 可负反馈抑制 TLR4 通路活性并诱导内毒素耐受反应的发生<sup>[11,60]</sup>。在 LPS 诱导的内毒素耐受反应中, IRAK-M 也发挥极为关键的调控效应, 且 IRAK-M 与 TLRs 信号通路调控及固有免疫内稳态的维持紧密相关。以人为模型的试验研究发现, 静脉注射 LPS (4 ng/kg) 1.5 h 后可诱导 TNF- $\alpha$  高表达, 随后 TNF- $\alpha$  细胞因子信号通路可诱导内毒素耐受免疫反应激活, 且主要调控机制为提高 IRAK-M 表达, 抑制 IRAK1 表达, 并激活 TLRs 负反馈调控因子 A20 和 IL-10 的表达<sup>[61]</sup>。幽门螺旋杆菌反复刺激树突状细胞同样可激活 IRAK-M 表达, 并可诱导 IL-10 及细胞表面标记物 (CD80 和 MHC- II) 高表达, 共同活化内毒素耐受免疫反应<sup>[62]</sup>。IRAK-M 可作为免疫抑制因子抑制 NF- $\kappa$ B 相关信号通路活性, 从而抑制炎症发生, 敲除 IRAK-M 可增强免疫系统的肿瘤细胞清除活性<sup>[10,63]</sup>。Kobayashi 等<sup>[64]</sup>的研究也有类似发现, IRAK-M 敲除后 TLR4 信号通路活性提高,

炎症反应易被迅速激活。总之, IRAK 是内毒素耐受相关的一种可诱导性调控因子, IRAK1/4 是 TLRs 下游细胞毒性反应信号通路的重要通路因子, 而 IRAK2/M 可负反馈抑制 TLRs 通路活性, IRAKs 家族成员共同参与维持免疫稳态。

酪氨酸蛋白激酶可调控多种免疫相关信号通路的活性, TLR4 识别 LPS 后可激活磷脂酰肌醇 3 激酶<sup>[11-12]</sup>, 以及 PTPN22、PTP1B、PP2A 和 MKP-1 等<sup>[65]</sup>蛋白激酶信号通路, 协同抑制 TLR4-Mal-MyD88 通路活性, 同时, 它可作为负调控因子抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等炎症相关细胞因子的表达, 参与调控 LPS 耐受反应<sup>[11]</sup>。另外, TLR4 激活的胞质内蛋白相关酪氨酸蛋白激酶 Fps/Fes 亦可负反馈抑制 LPS-TLR4 信号通路活性, 降低 TLR4 及 TNF- $\alpha$  表达水平<sup>[66]</sup>。SHP1/2 也是 TLRs 通路下游的一种酪氨酸蛋白激酶, 可负反馈抑制 TLRs 信号通路<sup>[67]</sup>。另外, 研究显示, SHP1 还可抑制 IRAK4 活性<sup>[10]</sup>。以上几种酪氨酸蛋白激酶均可抑制 TLRs 相关炎症的发生, 协同调控内毒素耐受状态的维持。

#### 5 内毒素耐受激活过程中的表观遗传调控作用

表观遗传修饰是一种可在一定时间内持续发挥调控效应<sup>[68]</sup>, 在转录及转录后水平影响基因表达的化学修饰。免疫学研究发现, 在免疫细胞分化成熟及免疫调控过程中均存在表观遗传调控效应<sup>[69-72]</sup>。细胞水平的研究显示, 在 LPS 内毒素耐受模型构建后 120 h 内, 内毒素耐受特性的细胞因子处于持续表达状态<sup>[73]</sup>, 这种基因表达模式的亚稳态维持符合表观遗传修饰的调控特性。

在 LPS 诱导的巨噬细胞内毒素耐受免疫反应中, 关键调控因子启动子区段的组蛋白共价修饰发生与其表达状况一致的改变<sup>[74-75]</sup>, 说明组蛋白修饰在内毒素耐受维持过程中发挥重要调控效应。LPS 激活 TLR4 信号通路后, 下游前炎性细胞因子 (IL-1 和 TNF- $\alpha$  等) 和炎症相关特异基因 (CCL5、CXCL9 和 CCL8) 的染色质构型和组蛋白修饰均发生与其表达特性相符的改变<sup>[10,75-76]</sup>。对人血液多核白细胞的研究发现, LPS 诱导产生的免疫耐受与表观遗传修饰具有强相关性, 在免疫耐受状态下, TNF- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B 及 MHC- II 保持低转录水平, 在此调控效应中, 染色质构型 (构型调控相关酶类 HMGB1 差异表达) 和 H3K9 甲基化具有重要调控效应<sup>[77]</sup>。Chan 等<sup>[78]</sup>研究发现, 免疫耐受状态下人血液白细胞中 IL-1 $\beta$  和 NF- $\kappa$ B 启动子区的 H3K9 甲基化水平上升,

H3Ser10 磷酸化水平降低, H3 乙酰化水平无显著变化, 说明组蛋白共价修饰参与调控 LPS 耐受过程。Gazzar 等<sup>[79]</sup> 也对表观遗传修饰对免疫耐受的影响进行了研究: 免疫耐受状态下, NF- $\kappa$ B 和 TNF- $\alpha$  的核小体位置及组蛋白修饰 (H3K9 甲基化) 均发生了改变, 说明染色质状态及组蛋白修饰参与免疫耐受状态的维持。

MicroRNA 是一种重要的转录后基因表达调控分子, 而且在病原微生物感染过程中的免疫和炎症反应调控中发挥重要作用<sup>[80]</sup>。炎症因子活化的固有免疫通路可激活多种具有负反馈调控效应的 microRNA 的表达, 参与内毒素耐受免疫反应的激活和维持<sup>[81-82]</sup>。LPS 刺激可激活 miR181b 高表达, miR-181b 通过结合 IL-6 转录产物的 3' 端非翻译区负反馈抑制 IL-6 的合成, 活化巨噬细胞内毒素耐受免疫反应<sup>[83]</sup>。另外, 在免疫调控相关核心核因子 NF- $\kappa$ B 的合成及活性调控中存在 miR-146a 的抑制作用<sup>[84]</sup> 及 miR-155 的促进作用<sup>[85]</sup>; 在 LPS 激活的内毒素耐受免疫反应中存在 miR-146a 和 miR-155 的协同调控作用<sup>[86]</sup>。Nahid 等<sup>[81]</sup> 就 microRNA 调控内毒素诱导免疫耐受作用机制进行了综述, 认为 miR-146a 可通过抑制 IRAK1、IRAK4 和 TRAF6 而抑制 MyD88 信号通路, 调节 TLR4 下游通路活化的偏向性, 抑制炎症反应而促进病原清除。

除此之外, TLRs 与其配体结合后活化的信号通路可诱导产生多种其他 microRNA (miR-155、miR-146、miR-9 等), 这些 microRNA 均可通过调控相关信号因子及细胞因子的转录发挥其免疫调控效应<sup>[10,81]</sup>。而在内毒素耐受终止过程中亦存在 microRNA 调控效应, miR-19A 可通过抑制 SOCS3 表达而提高 IFN- $\alpha$  和 IL-6 相关 JAK-STAT3 通路活性<sup>[87]</sup>, NF- $\kappa$ B 激活因子 miR-155 可通过抑制 SOCS1-STAT3 通路活性终止 SOCS1 激活的内毒素耐受<sup>[88]</sup>。类似于其他内毒素调控因子, microRNA 在 TLRs 通路调控中可作为反馈调控因子影响通路活性, 而 miR-146、miR-19A 等可负反馈调节 TLRs 通路活性, 抑制前炎性细胞因子表达并活化内毒素耐受免疫反应。

总之, 染色体构象、组蛋白共价修饰及 microRNA 等表观遗传学因子是内毒素耐受免疫反应的重要调控因子, 可通过其亚稳态调控效应保证内毒素耐受免疫状态的维持。

## 6 结语和展望

免疫系统具有识别和清除非我 (入侵病原微生物及坏死细胞成分) 成分, 维持机体内稳态的作用。

免疫系统 PRR 识别 PAMP 后可通过诱导炎症发生来“清除”病原微生物并“切除”被感染组织。而炎症反应在清除病原的同时产生了细胞毒性作用, 损伤被感染组织的正常形态, 且病原入侵导致的组织损伤多源于其诱导的炎症反应。内毒素耐受是机体演化产生的一种通过负反馈调控作用适时终止炎症、抑制炎症持续发生、维持机体免疫稳态的重要机制。相同内毒素重复刺激免疫细胞可激活主要由 IL-10 细胞因子信号通路、SOCSs、IRAKs 等负反馈调节因子激活的内毒素耐受反应, 并由表观遗传修饰在转录和转录后水平稳定内毒素耐受相关调控因子的表达模式, 抑制炎症发生 (包括相关信号通路和细胞因子的表达), 保持免疫系统较高的免疫清除能力, 以利于维持机体的免疫稳态。

免疫系统高度精确调控免疫反应状态, 以维持机体的免疫稳态, 其中内毒素耐受在防止免疫系统过度激活中发挥重要调节效应。经过多年持续性研究, 人们对于内毒素耐受的分子调控机理已有一定的认识, 但仍有许多问题有待进一步解决, 如: TLRs 下游的 MyD88 和 TRIF 信号通路如何相互影响和作用; 如何合理运用最新的技术手段 (如单细胞测序等) 全面分析内毒素耐受的基因表达和表观遗传修饰特性; 表观遗传修饰与内毒素耐受调控因子是否存在更多、更深层次的互作关系; 调控内毒素耐受的相关表观遗传修饰是否可作为靶标用于临床诊疗脓毒症、炎性肠病等炎症疾病。

## [参 考 文 献]

- [1] Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*, 2014, 157: 121-41
- [2] Geva-Zatorsky N, Sefik E, Kua L, et al. Mining the human gut microbiota for immunomodulatory organisms. *Cell*, 2017, 168: 928-43.e11
- [3] Duerkop BA, Vaishnava S, Hooper LV. Immune responses to the microbiota at the intestinal mucosal surface. *Immunity*, 2009, 31: 368-76
- [4] Belkaid Y, Harrison OJ. Homeostatic immunity and the microbiota. *Immunity*, 2017, 46: 562-76
- [5] Thaiss CA, Zmora N, Levy M, et al. The microbiome and innate immunity. *Nature*, 2016, 535: 65-74
- [6] Gunther J, Petzl W, Zerbe H, et al. TLR ligands, but not modulators of histone modifiers, can induce the complex immune response pattern of endotoxin tolerance in mammary epithelial cells. *Innate Immun*, 2017, 23: 155-64
- [7] Stark RJ, Choi H, Koch SR, et al. Endothelial cell tolerance to lipopolysaccharide challenge is induced by

- monophosphoryl lipid A. *Clin Sci*, 2016, 130: 451-61
- [8] Zhang Q, Hu Y, Zhang J, et al. iTRAQ-based proteomic analysis of endotoxin tolerance induced by lipopolysaccharide. *Mol Med Rep*, 2019, 20: 584-92
- [9] Wheeler DS, Lahni PM, Denenberg AG, et al. Induction of endotoxin tolerance enhances bacterial clearance and survival in murine polymicrobial sepsis. *Shock*, 2008, 30: 267-73
- [10] Biswas SK, Lopez-Collazo E. Endotoxin tolerance: new mechanisms, molecules and clinical significance. *Trends Immunol*, 2009, 30: 475-87
- [11] Morris M, Li L. Molecular mechanisms and pathological consequences of endotoxin tolerance and priming. *Arch Immunol Ther Ex*, 2012, 60: 13-8
- [12] Fan H, Cook JA. Molecular mechanisms of endotoxin tolerance. *J Endotoxin Res*, 2004, 10: 71-84
- [13] Williams DL, Li C, Sherwood ER. Loss of monocyte metabolic plasticity in endotoxin tolerance: a model for understanding sepsis-induced immune paralysis? *J Leukocyte Biol*, 2019, 106: 7-9
- [14] Andrade MMC, Ariga SSK, Barbeiro DF, et al. Endotoxin tolerance modulates TREG and TH17 lymphocytes protecting septic mice. *Oncotarget*, 2019, 10: 3451-61
- [15] Manuel CR, Latuga MS, Ashby CR Jr, et al. Immune tolerance attenuates gut dysbiosis, dysregulated uterine gene expression and high-fat diet potentiated preterm birth in mice. *Am J Obstet Gynecol*, 2019, 220: 596.e1-28
- [16] Zhang Z, Ji M, Liao Y, et al. Endotoxin tolerance induced by lipopolysaccharide preconditioning protects against surgery-induced cognitive impairment in aging mice. *Mol Med Rep*, 2018, 17: 3845-52
- [17] Morita-Takemura S, Nakahara K, Hasegawa-Ishii S, et al. Responses of perivascular macrophages to circulating lipopolysaccharides in the subfornical organ with special reference to endotoxin tolerance. *J Neuroinflamm*, 2019, 16: 39
- [18] Kamity R, Sharma S, Hanna N. MicroRNA-mediated control of inflammation and tolerance in pregnancy. *Front Immunol*, 2019, 10: 718
- [19] Hayashi T, Nakamura T, Takaoka A. Pattern recognition receptors. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*, 2011, 34: 329-45
- [20] Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, 2010, 140: 805-20
- [21] Butcher SK, O'Carroll C, Wells CA, et al. Endotoxin tolerance induced by different TLR ligand. *bioRxiv*, 2018, 250415
- [22] Espinosa-Riquer ZP, Ibarra-Sánchez A, Vibhushan S, et al. TLR4 receptor induces 2-AG-dependent tolerance to lipopolysaccharide and trafficking of CB2 receptor in mast cells. *J Immunol*, 2019, 202: 2360
- [23] Günther J, Petzl W, Zerbe H, et al. TLR ligands, but not modulators of histone modifiers, can induce the complex immune response pattern of endotoxin tolerance in mammary epithelial cells. *Innate Immun*, 2016, 23: 155-64
- [24] Koch SR, Lamb FS, Hellman J, et al. Potentiation and tolerance of Toll-like receptor priming in human endothelial cells. *Transl Res*, 2017, 180: 53-67.e4
- [25] Lim KH, Staudt LM. Toll-like receptor signaling. *CSH Perspect Biol*, 2013, 5: a011247
- [26] Kawasaki T, Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways. *Front Immunol*, 2014, 5: 461
- [27] Baud V, Collares D. Post-translational modifications of RelB NF- $\kappa$ B subunit and associated functions. *Cells*, 2016, 5: 22
- [28] Butcher SK, O'Carroll CE, Wells CA, et al. Toll-like receptors drive specific patterns of tolerance and training on restimulation of macrophages. *Front Immunol*, 2018, 9: 933
- [29] Mages J, Dietrich H, Lang R. A genome-wide analysis of LPS tolerance in macrophages. *Immunobiology*, 2007, 212: 723-37
- [30] Biswas SK, Tergaonkar V. Myeloid differentiation factor 88-independent toll-like receptor pathway: sustaining inflammation or promoting tolerance? *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, 39: 1582-92
- [31] Medvedev AE, Kopydlowski KM, Vogel SN. Inhibition of lipopolysaccharide-induced signal transduction in endotoxin-tolerized mouse macrophages: dysregulation of cytokine, chemokine, and toll-Like receptor 2 and 4 gene expression. *J Immunol*, 2000, 164: 5564-74
- [32] Bagchi A, Herrup EA, Warren HS, et al. MyD88-dependent and MyD88-independent pathways in synergy, priming, and tolerance between TLR agonists. *J Immunol*, 2007, 178: 1164-71
- [33] Liu D, Cao S, Zhou Y, et al. Recent advances in endotoxin tolerance. *J Cell Biochem*, 2019, 120: 56-70
- [34] Ariga SK, Abatepaulo FB, Melo ES, et al. Endotoxin tolerance drives neutrophil to infectious site. *Shock*, 2014, 42: 168-73
- [35] Allantaz-Frager F, Turrel-Davin F, Venet F, et al. Identification of biomarkers of response to IFN $\gamma$  during endotoxin tolerance: application to septic shock. *PLoS One*, 2013, 8: e68218
- [36] Hedl M, Abraham C. Negative regulation of human mononuclear phagocyte function. *Mucosal Immunol*, 2013, 6: 205-23
- [37] Anwar MA, Basith S, Choi S. Negative regulatory approaches to the attenuation of Toll-like receptor signaling. *Exp Mol Med*, 2013, 45: e11
- [38] Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, et al. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol*, 2001, 19: 683-765
- [39] Busse M, Campe KJ, Nowak D, et al. IL-10 producing B cells rescue mouse fetuses from inflammation-driven fetal death and are able to modulate T cell immune responses. *Sci Rep*, 2019, 9: 9335
- [40] Chang EY, Guo B, Doyle SE, et al. Cutting edge: involvement of the type I IFN production and signaling pathway in lipopolysaccharide-Induced IL-10 production. *J Immunol*, 2007, 178: 6705-9
- [41] Sly LM, Rauh MJ, Kalesnikoff J, et al. LPS-induced upregulation of SHIP is essential for endotoxin tolerance.

- Immunity, 2004, 21: 227-39
- [42] Rauh MJ, Ho V, Pereira C, et al. SHIP represses the generation of alternatively activated macrophages. *Immunity*, 2005, 23: 361-74
- [43] Schroder M, Meisel C, Buhl K, et al. Different modes of IL-10 and TGF- $\beta$  to inhibit cytokine-dependent IFN- $\beta$  production: consequences for reversal of lipopolysaccharide Desensitization. *J Immunol*, 2003, 170: 5260-7
- [44] Das S, Pandey K, Kumar A, et al. TGF- $\beta_1$  re-programs TLR4 signaling in *L. donovani* infection: enhancement of SHP-1 and ubiquitin-editing enzyme A20. *Immunol Cell Biol*, 2012, 90: 640-54
- [45] Schreiber G, Piehler J. The molecular basis for functional plasticity in type I interferon signaling. *Trends Immunol*, 2015, 36: 139-49
- [46] Babon JJ, Lucet IS, Murphy JM, et al. The molecular regulation of Janus kinase (JAK) activation. *Biochem J*, 2014, 462: 1-13.
- [47] Yoshimura A, Yasukawa H. JAK's SOCS: a mechanism of inhibition. *Immunity*, 2012, 36: 157-9
- [48] Babon JJ, Varghese LN, Nicola NA. Inhibition of IL-6 family cytokines by SOCS3. *Semin Immunol*, 2014, 26: 13-9
- [49] Linossi EM, Babon JJ, Hilton DJ, et al. Suppression of cytokine signaling: the SOCS perspective. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2013, 24: 241-8
- [50] Yoshimura A, Ito M, Chikuma S, et al. Negative regulation of cytokine signaling in immunity. *CSH Perspect Biol*, 2018, 10: a028571
- [51] Liao NP, Laktuyushin A, Lucet IS, et al. The molecular basis of JAK/STAT inhibition by SOCS1. *Nat Commun*, 2018, 9: 1558
- [52] Kershaw NJ, Murphy JM, Liao NP, et al. SOCS3 binds specific receptor-JAK complexes to control cytokine signaling by direct kinase inhibition. *Nat Struct Mol Biol*, 2013, 20: 469-76
- [53] O'Neill LA. When signaling pathways collide: positive and negative regulation of Toll-like receptor signal transduction. *Immunity*, 2008, 29: 12-20
- [54] Ushiki T, Huntington ND, Glaser SP, et al. Rapid inflammation in mice lacking both SOCS1 and SOCS3 in hematopoietic cells. *PLoS One*, 2016, 11: e0162111
- [55] Qin H, Holdbrooks AT, Liu Y, et al. SOCS3 deficiency promotes M1 macrophage polarization and inflammation. *J Immunol*, 2012, 189: 3439-48
- [56] Gaestel M, Kotlyarov A, Kracht M. Targeting innate immunity protein kinase signalling in inflammation. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8: 480-99
- [57] Cao Z, Henzel W J, Gao X. IRAK: a kinase associated with the interleukin-1 receptor. *Science*, 1996, 271: 1128-31
- [58] Janssens S, Beyaert R. Functional diversity and regulation of different interleukin-1 receptor-associated kinase (IRAK) family members. *Mol Cell*, 2003, 11: 293-302
- [59] Li CH, Liu J, An M, et al. Bacterial lipoprotein-induced tolerance is reversed by overexpression of IRAK-1. *Immunol Cell Biol*, 2012, 90: 314-20
- [60] Xiong Y, Qiu F, Piao W, et al. Endotoxin tolerance impairs IL-1 receptor-associated kinase (IRAK) 4 and TGF- $\beta$ -activated kinase 1 activation, K63-linked polyubiquitination and assembly of IRAK1, TNF receptor-associated factor 6, and I $\kappa$ B kinase gamma and increases A20 expression. *J Biol Chem*, 2011, 286: 7905-16
- [61] van't Veer C, van den Pangaart PS, van Zoelen MAD, et al. Induction of IRAK-M is associated with lipopolysaccharide tolerance in a human endotoxemia model. *J Immunol*, 2007, 179: 7110-20
- [62] Cole TS, Zhang M, Standiford TJ, et al. IRAK-M modulates expression of IL-10 and cell surface markers CD80 and MHC II after bacterial re-stimulation of tolerized dendritic cells. *Immunol Lett*, 2012, 144: 49-59
- [63] Xie Q, Gan L, Wang J, et al. Loss of the innate immunity negative regulator IRAK-M leads to enhanced host immune defense against tumor growth. *Mol Immunol*, 2007, 44: 3453-61
- [64] Kobayashi K, Hernandez LD, Galan JE, et al. IRAK-M is a negative regulator of Toll-like receptor signaling. *Cell*, 2002, 110: 191-202
- [65] Xiong Y, Murphy M, Manavalan TT, et al. Endotoxin tolerance inhibits Lyn and c-Src phosphorylation and association with Toll-like receptor 4 but increases expression and activity of protein phosphatases. *J Innate Immun*, 2016, 8: 171-84
- [66] Parsons SA, Greer PA. The Fps/Fes kinase regulates the inflammatory response to endotoxin through down-regulation of TLR4, NF- $\kappa$ B activation, and TNF- $\alpha$  secretion in macrophages. *J Leukocyte Biol*, 2006, 80: 1522-8
- [67] Wang J, Hu Y, Deng WW, et al. Negative regulation of Toll-like receptor signaling pathway. *Microbes Infect*, 2009, 11: 321-7
- [68] Rittig N, Thomsen HH, Bach E, et al. Hormone and cytokine responses to repeated endotoxin exposures-no evidence of endotoxin tolerance after 5 weeks in humans. *Shock*, 2015, 44: 32-5
- [69] Busslinger M, Tarakhovskiy A. Epigenetic control of immunity. *CSH Perspect Biol*, 2014, 6: a019307
- [70] Kondilis-Mangum HD, Wade PA. Epigenetics and the adaptive immune response. *Mol Aspects Med*, 2013, 34: 813-2
- [71] Moleirinho S, Pels K, De Luca M, et al. The epigenetic landscape of innate immunity. *AIMS Mol Sci*, 2017, 4: 110-39
- [72] Zhang Q, Cao X. Epigenetic regulation of the innate immune response to infection. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19: 417-32
- [73] del Fresno C, Garcia-Rio F, Gomez-Pina V, et al. Potent phagocytic activity with impaired antigen presentation identifying lipopolysaccharide-tolerant human monocytes: demonstration in isolated monocytes from cystic fibrosis patients. *J Immunol*, 2009, 182: 6494-507
- [74] Klein K, Frank-Bertoncelj M, Karouzakis E, et al. The epigenetic architecture at gene promoters determines cell type-specific LPS tolerance. *J Autoimmun*, 2017, 83: 122-

- 33
- [75] Seeley JJ, Ghosh S. Molecular mechanisms of innate memory and tolerance to LPS. *J Leukocyte Biol*, 2017, 101: 107-19
- [76] Foster SL, Hargreaves DC, Medzhitov R. Gene-specific control of inflammation by TLR-induced chromatin modifications. *Nature*, 2007, 447: 972-8
- [77] Gazzar ME, Yoza BK, Chen X, et al. Chromatin-specific remodeling by HMGB1 and linker histone H1 silences proinflammatory genes during endotoxin tolerance. *Mol Cell Biol*, 2009, 29: 1959-71
- [78] Chan C, Li L, McCall CE, et al. Endotoxin tolerance disrupts chromatin remodeling and NF- $\kappa$ B transactivation at the IL-1 promoter. *J Immunol*, 2005, 175: 461-8
- [79] El Gazzar M, Liu T, Yoza BK, et al. Dynamic and selective nucleosome repositioning during endotoxin tolerance. *J Biol Chem*, 2010, 285: 1259-71
- [80] Zhou X, Li X, Wu M. miRNAs reshape immunity and inflammatory responses in bacterial infection. *Signal Transduct Target Ther*, 2018, 3: 14
- [81] Nahid MA, Satoh M, Chan EK. MicroRNA in TLR signaling and endotoxin tolerance. *Cell Mol Immunol*, 2011, 8: 388-403
- [82] Vergadi E, Vaporidi K, Tsatsanis C. Regulation of endotoxin tolerance and compensatory anti-inflammatory response syndrome by non-coding RNAs. *Front Immunol*, 2018, 9: 2705
- [83] Zhang W, Shen X, Xie L, et al. MicroRNA-181b regulates endotoxin tolerance by targeting IL-6 in macrophage RAW264.7 cells. *J Inflamm*, 2015, 12: 18
- [84] Molteni M, Bosi A, Saturni V, et al. MiR-146a induction by cyanobacterial lipopolysaccharide antagonist (CyP) mediates endotoxin cross-tolerance. *Sci Rep*, 2018, 8: 11367
- [85] Mann M, Mehta A, Zhao JL, et al. An NF- $\kappa$ B-microRNA regulatory network tunes macrophage inflammatory responses. *Nat Commun*, 2017, 8: 851
- [86] Doxaki C, Kampranis SC, Eliopoulos AG, et al. Coordinated regulation of miR-155 and miR-146a genes during induction of endotoxin tolerance in macrophages. *J Immunol*, 2015, 195: 5750-61
- [87] Collins AS, McCoy CE, Lloyd AT, et al. miR-19a: an effective regulator of SOCS3 and enhancer of JAK-STAT signalling. *PLoS One*, 2013, 8: e69090
- [88] Zhao XD, Zhang W, Liang HJ, et al. Overexpression of miR-155 promotes proliferation and invasion of human laryngeal squamous cell carcinoma via targeting SOCS1 and STAT3. *PLoS One*, 2013, 8: e56395