

DOI: 10.13376/j.cbls/2025037

文章编号: 1004-0374(2025)04-0359-13

克隆性造血的环境驱动因素及相关机制研究进展

刘泽潼¹, 汪旭^{1,2}, 郭锡汉^{1*}

(1 云南师范大学生命科学学院, 昆明 650500; 2 台州耶大基因与细胞治疗研究院, 台州 318000)

摘要: 克隆性造血 (clonal hematopoiesis, CH) 是指循环系统中由携带驱动突变 (从点突变到染色体畸变) 的造血干细胞分化而来的血细胞比例持续增加的现象, 是一系列慢性疾病和全因死亡的独立危险因素。随着暴露组学的兴起, 各类环境暴露物对人体的健康效应及其机制备受关注。大规模人群队列的基因组和暴露组数据显示, CH 流行率与人群的内外环境暴露密切相关。因此, CH 是联系环境暴露与特定疾病表型的关键纽带, 也是疾病防控端口前移的潜在落脚点。阐明不同环境因素驱动 CH 的特异性机制和共有性机制是有效预防 CH 和相关疾病的重要前提。本文重点讨论了与 CH 相关的环境驱动因素以及环境-遗传互作对 CH 的影响及分子机制, 并总结各类环境因素诱发 CH 的共同途径——炎症反应。相关综述成果将为推动环境健康研究和预防医学的变革提供理论参考。

关键词: 克隆性造血; 驱动突变; 队列研究; 环境因素; 炎症

中图分类号: Q31; R12 **文献标志码:** A

Advances in the environmental driving factors of clonal hematopoiesis and the underlying mechanisms

LIU Ze-Tong¹, WANG Xu^{1,2}, GUO Xi-Han^{1*}

(1 School of Life Sciences, Yunnan Normal University, Kunming 650500, China;

2 Yeda Institute of Gene and Cell Therapy, Taizhou 318000, China)

Abstract: Clonal hematopoiesis (CH) refers to the phenomenon of increased proportion of blood cells differentiated from hematopoietic stem cells with driver mutations (ranging from point mutations to chromosome aberrations) in the circulatory system, and it's an independent risk factor for a range of chronic diseases and all-cause mortality. With the rise of exposomics, the effects of exposure to various environmental factors and their mechanisms have attracted extensive attention. The genomic and exposure data from large-scale population cohorts indicate that CH is closely related to the environmental exposure of population. Therefore, CH is the key linker between environmental exposure and specific disease phenotypes, and a potential foothold to push forward the port for disease prevention and control. Elucidating the specific mechanism and co-mechanism of environmental factors affecting CH is an important prerequisite for effective prevention of CH and the related diseases. This review discusses the environmental driver factors related to CH and the influence of environment-gene interaction on CH and the mechanisms, and summarizes the common pathway underlying environment-derived CH—the inflammation. The results of this review will provide theoretical reference for promoting the reform of environmental health research and preventive medicine model.

Key words: clonal hematopoiesis; driver mutations; cohort study; environmental factors; inflammation

收稿日期: 2024-08-11; 修回日期: 2024-10-29

基金项目: 国家自然科学基金项目(32260148); 云南省兴滇英才-青年人才项目

*通信作者: E-mail: guo_xihan@163.com

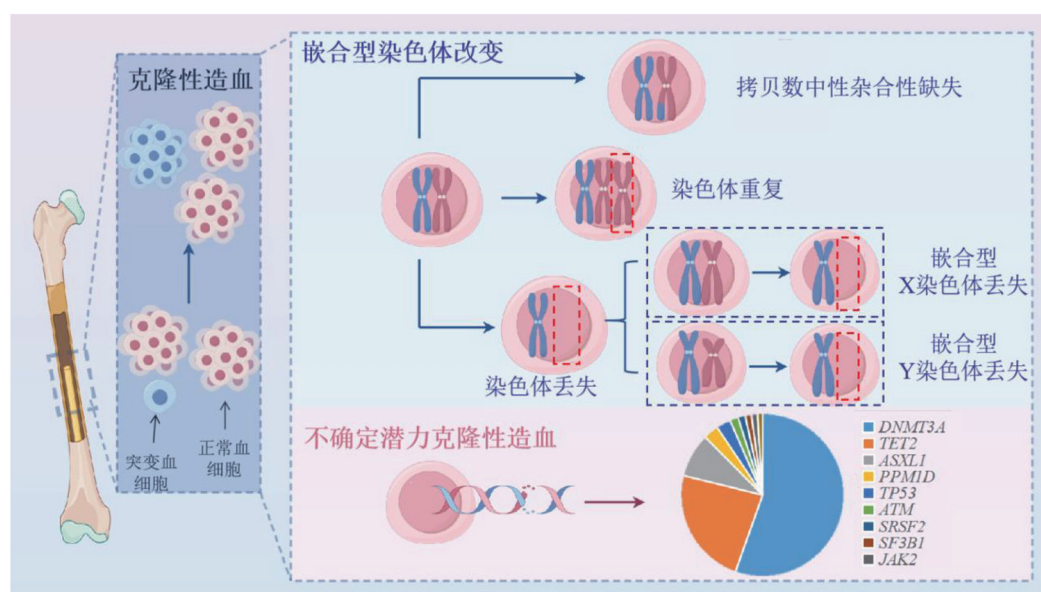
克隆性造血 (clonal hematopoiesis, CH) 是指携带遗传突变的造血干细胞 (hematopoietic stem cells, HSCs) 发生克隆性分化和扩增, 造成血液中携带该突变的细胞增多的现象, 根据突变的尺度可分为嵌合型染色体改变 (mosaic chromosomal alterations, mCAs) 和不确定潜力克隆性造血 (clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP)。mCAs 指的是染色体片段、染色体臂或整条染色体出现丢失、重复或拷贝数中性杂合性缺失的现象^[1]。嵌合型 Y 染色体丢失 (mosaic loss of Y chromosome, mLOY) 和嵌合型 X 染色体丢失 (mosaic loss of X chromosome, mLOX) 分别是男性和女性中最常见的 mCAs 类型^[2]。通常根据突变细胞的占比将 mCAs 分为扩张型 (突变细胞 $\geq 10\%$) 和非扩张型 (突变细胞 $< 10\%$)^[3]。克隆性造血还可源于癌症驱动基因中发生的大于 2% 变异等位基因频率 (variant allele frequency, VAF) 的突变, 因其生物学效应未知故称为 CHIP。CHIP 中最为常见的驱动突变发生在 *DNMT3A*、*TET2* 和 *ASXL1* 等基因中^[4,5] (图 1)。

近年来, 队列研究逐步揭开了 CH 与人类健康的关系。在 2 型糖尿病关联研究队列和美国杰克逊心脏研究队列中, 当受调查者的 *DNMT3A*、*TET2* 及 *ASXL1* 等突变基因的 VAF $\geq 10\%$ 时, 其血液肿

瘤风险约为健康人群的 49 倍^[7]。来自英国生物库 (UK biobank, UKB) 的数据表明, CH 携带者的恶性血液肿瘤的风险较正常人群增加 2 倍以上, 特别是急性髓系白血病和骨髓增生异常综合征的风险增加 10 倍以上, CH 对肺癌和脑癌等非血液癌也产生一定影响^[6]。CH 在何时、何种细胞以及以何种方式产生, CH 的发展受哪些因素调控等一直是 CH 相关领域的研究热点。

随着全球环境变化日益加剧, 地球多个圈层中的物理、化学、生物环境因素对人体暴露所产生的健康效应及其机制受到学术界的广泛关注。暴露组学 (exposomics) 应运而生, 其核心理念是基于大规模人群队列, 通过暴露组关联分析挖掘出人体全生命周期中所有暴露因素中影响人类健康的关键环境因素。广泛的队列研究表明 CH 与环境因素之间存在密切联系, 也进一步提示 CH 是连接环境暴露与特定疾病表型 (表 1) 的关键纽带之一。

本文总结了国内外队列研究 (包括社区队列和临床队列) 中已经识别的与 CH 有关的内外环境因素, 结合动物和细胞模型中的分子生物学研究数据梳理出环境因素诱发 CH 的潜在机制, 简要展望了未来 CH 的环境驱动因素研究的发展方向, 以期对人类健康维护和疾病预防提供新的科学视角。



根据突变的尺度, 克隆性造血可分为染色体结构或数目改变导致的嵌合型染色体改变和驱动基因突变导致的不确定潜力克隆性造血。嵌合型染色体改变可分为拷贝数中性杂合性缺失、染色体重复和染色体丢失三种类型, 而染色体丢失中较为常见的是男性嵌合型 Y 染色体丢失和女性嵌合型 X 染色体丢失。根据英国生物库数据^[6], 图中展示不确定潜力克隆性造血所涉及的最常见的 10 个突变的驱动基因及其比例 (绘自 Figdraw)。

图1 克隆性造血的现存分类

表1 各类亚型的CH与不同疾病之间的联系

CH类型	研究疾病	队列来源	主要结果	参考文献
常染色体mCAs	膀胱癌	中国	常染色体mCAs会导致膀胱癌风险增加, 但高水平体力活动可有效降低风险度	[8]
常染色体mCAs	淋巴细胞白血病、髓系白血病、粒细胞缺乏症等多种血液疾病	英国	常染色体mCAs与多种疾病类型存在显著关系, 其中血液系统恶性肿瘤、突发感染和癌症治疗有关的疾病相关度最高	[9]
常染色体mCAs	感染性疾病、COVID-19	英国、美国、日本	扩张型常染色体mCAs与脓毒症、肺炎、消化系统感染和泌尿生殖系统感染等有关	[3]
mLOX	髓系和淋巴系白血病等多种疾病	芬兰、爱沙尼亚、英国、美国、日本等	感染性疾病相关, 同时与COVID-19严重程度有关	[10, 11]
mLOY	结肠癌和前列腺癌等非血液系统癌症	中国、英国、美国	mLOX与急性髓系白血病、慢性淋巴细胞白血病和白血病整体有显著关联, 且关联度会随着mLOX细胞比例增多而增强	[12-14]
mLOY	肺部疾病	中国、英国	吸烟可能是mLOY与肺癌风险关联的重要因素	[13, 15-17]
mLOY	血液系统癌症和心血管疾病	中国、英国、德国、荷兰	扩张型mLOY与所有肺部疾病、肺癌、慢性阻塞性肺病和特发性肺纤维化的风险显著相关, 且mLOY与吸烟间存在一定正向相互作用	[14, 18-22]
mLOY	AD	法国、瑞典等	mLOY与心脏病、中风和动脉粥样硬化等心血管疾病, 骨髓增生异常等血液系统癌症以及高剂量阿糖胞苷治疗的急性髓系白血病患者的高复发风险相关	[14, 23, 24]
CHIP	心血管病、血液系统癌症等	美国	大脑和血液中的mLOY与AD风险增加显著相关	[7, 25]
CHIP	非血液系统癌症	中国、美国	<i>DNMT3A</i> 、 <i>TET2</i> 和 <i>ASXL1</i> 等突变与血液系统癌症、冠心病及缺血性卒中的风险密切相关, 其中 <i>Tet2</i> 缺失突变可促进小鼠动脉粥样硬化	[26, 27]
CHIP	AD等神经退行性疾病	英国、美国	在中国非血液系统癌症患者队列中14%的患者被检测到CHIP相关突变, 美国队列中25.1%患者的造血细胞中有至少一个克隆性体细胞突变, 且CHIP发生率在不同类型癌症之间存在差异	[28, 29]

mCAs, 嵌合型染色体改变; mLOX, 嵌合型X染色体丢失; mLOY, 嵌合型Y染色体丢失; CHIP, 不确定潜力克隆性造血; AD, 阿尔茨海默病

低AD风险

1 CH与内源性环境因素

1.1 CH与肥胖

肥胖是包括我国在内的世界主要经济体面临的一个重大公共卫生挑战。UKB 中肥胖人群的 CHIP 携带率及相关基因突变率显著高于正常人群^[30, 31], 特别是高体质指数 (body mass index, BMI) 非血液癌症患者中 *ASXL1* 及 *TET2* 等的突变率显著升高^[30]。在绝经后妇女中的人群调查显示正常 BMI 与低 CHIP 风险相关^[32]。此外, Hubbard 等^[33] 发现某些脂质生物标志物与 mCAs 相关, 且总胆固醇只与 mLOY 的多基因风险评分 (polygenic risk score, PRS)——一种依据个体种系突变评估其具有相关性状或罹患相关疾病风险的评估工具——之间存在负相关。

小鼠模型研究已经逐渐揭示了肥胖促进 CH 的分子机制。Pasupuleti 等^[30] 发现在 BMI 和腰臀比较高的小鼠中, *Dnmt3a* 突变的 HSCs 生长受到促进, 且 *Tet2* 突变 HSCs 的选择性优势增强; 这可能是通过诱发慢性炎症增强 *Tet2* 缺失 HSCs 的选择性优势。进一步研究发现 *Tet2* 杂合突变小鼠模型通过增加细胞内 Ca^{2+} 浓度诱导 *Nfat* 和 *Irf1* 基因过表达从而推动 CH^[30]。与 *Tet2* 类似, 肥胖小鼠中 *Dnmt3a* 突变细胞克隆在 IL-6 作用下进一步扩大^[34]。此外, 肥胖可借助炎症反应推动促炎单核细胞增殖, Nagareddy 等^[35] 进行脂肪垫移植研究后发现, 瘦素缺乏小鼠的脂肪组织借助 IL-1 β 诱使单核细胞产生; 在高脂饮食诱导的小鼠肥胖模型中, 肥胖同样与循环单核细胞和中性粒细胞数量增加有关。在 *Tet2* 突变及瘦素缺失小鼠竞争性骨髓移植实验中发现, 肥胖小鼠血液中的中性粒细胞、M1 型巨噬细胞及促炎单核细胞的比例增加提高了促炎因子水平, 进而扩大突变型 HSCs 的选择优势, 在 *Tet2* 杂合突变小鼠模型中也观察到类似结果^[30]。

1.2 CH与性激素

激素在各组织系统间的信息交流中起到至关重要的作用。Hubbard 等^[33] 在 436 784 名 UKB 参与者中发现血清性激素结合球蛋白 (sex hormone-binding globulin, SHBG) 与常染色体 mCAs 呈正相关, 睾酮与常染色体 mCAs 为负相关, 且女性的相关度大于男性; 另有研究发现 mLOY 与睾酮水平之间正相关, 且 mLOY 及其 PRS 与 SHBG 之间存在显著关联。Dawoud 等^[36] 利用孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 分析确定了 SHBG 与 mLOY 之

间的正向因果关系。Honigberg 等^[37] 研究表明, 早绝经尤其是自然早绝经与 CHIP 显著相关, 其中 *DNMT3A* 是与早绝经相关性最强的驱动突变基因。由于绝经通常伴随着雌激素水平的降低, 因此雌激素可能是影响 CHIP 的因素之一。

目前, 性激素与炎症的关系已得到证实, 但具体机制仍有待研究。例如, Dubey 等^[38] 研究表明游离雌二醇指数与所有美国男性及 ≥ 50 岁的美国女性的高敏 C 反应蛋白水平呈正相关。在 < 50 岁的美国女性中, 游离雄激素指数与高敏 C 反应蛋白呈正相关。男性睾酮缺乏有促进肥胖的作用, 且在阉割后小型猪的肝脏中介导免疫和炎症反应、氧化应激和细胞凋亡的相关基因表达显著上调^[39, 40]。Adachi 等^[41] 发现银屑病患者体内雌二醇可抑制中性粒细胞产生 IL-1 β ; 而在小鼠中雌二醇借助雌激素受体抑制中性粒细胞及炎性巨噬细胞中 IL-1 β 的产生。此外, Nakada 等^[42] 发现, 雌性小鼠的 HSCs 分裂速率高于雄性; 通过卵巢切除术、基因敲除、雌激素强化和注射阿那曲唑等方法, 他们发现雌激素水平的增加促进 HSCs 分裂和红细胞生成, 这可能是性激素驱动 CH 的机制之一。性激素对 HSCs 的影响, 特别是影响突变型 HSCs 增殖与分化的分子机制, 将是未来的研究方向之一。

1.3 CH与肠道微生物

目前主流的队列研究尚未系统性地纳入微生物组数据, 因此肠道微生物与 CH 的关系尚不明确, 但相关研究已经在小鼠中开展。Josefsdottir 等^[43] 发现, 广谱抗生素导致小鼠肠道微生物群损耗, 干扰 STAT1 信号转导, 从而影响祖细胞的维持和粒细胞的成熟。对 HSCs-*Tet2* 敲除小鼠模型的研究表明, 在肠道细菌移位进入循环系统后, IL-6 水平上调以及巨噬细胞祖细胞 IL-6 受体 α 的表达显著增加, 进而促进前白血病骨髓增生^[44], 这提示肠道微生物可通过诱发炎症反应促进携带 *Tet2* 驱动突变的 HSCs 发生克隆性扩增。Zhang 等^[45] 进一步研究发现小鼠中的微生物群通过影响巨噬细胞吞噬红细胞的过程来调控骨髓微环境中的铁浓度, 从而调节 HSCs 的自我更新和分化。随着人群队列的数据收集向个体化和精细化发展, 部分队列已将宏基因组学纳入调查体系, 人源微生物如何影响 CH 等问题将迎刃而解^[46]。

2 CH与外源性环境因素

2.1 CH与环境污染

随着经济的快速发展以及无序的城市化和工业

化,环境污染已不可避免地成为全球最迫切的挑战之一。大量研究发现大气污染对CH具有一定促进作用。Wong等^[47]对5888名老年参与者的血液样本进行分析,发现mLOY与PM₁₀之间存在显著关联,但与O₃、CO、NO₂和SO₂等污染物无显著关联。Guan等^[48]发现调查人群在检测前28天内的PM_{2.5}和PM₁₀暴露水平与mLOY间存在正相关。然而,Leiser等^[49]发现PM_{2.5}和NO₂等污染物与调查人群CHIP携带率没有显著相关性。Jasra等^[50]发现首批参与世贸中心恐袭救援的消防员的血液CH携带率增加,DNMT3A和TET2为主要突变基因,而摄入世贸中心颗粒物的小鼠的CHIP也显著增加。多环芳烃(polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs)是空气污染中常见的有毒成分。Liu等^[51]在焦化厂的1005名中国男性工人的血样中发现,PAHs的暴露水平与白细胞mLOY存在明显的线性剂量响应关系;在分析年龄和吸烟史后,研究人员观察到吸烟史增强了PAHs对mLOY的影响,这表明各环境因素对mLOY的影响存在协同效应。CH还与其他多种污染物暴露有关。Chang等^[52]分析美国农业健康研究队列的数据后发现,虽然草甘膦与人群总体mLOY率无显著相关性,但与血液的扩张型mLOY呈正相关。Mužinić等^[53]通过体外实验发现低浓度氯菊酯、吡虫啉和 α -氯氰菊酯等杀虫剂能诱导人外周血淋巴细胞9号、18号、X和Y染色体数量变化,其可能诱导mCAs发生。Bai等^[54]在研究中发现,我国焦炉工人血液中mLOY率与锑和钼存在显著相关性。孟加拉国的人群研究发现,饮用水和尿液中砷浓度与mLOY率呈正相关^[55]。

目前CH与环境污染物间的机制研究较少,但环境污染物的促炎作用与核因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)相关通路息息相关。在Zhang等^[56]的研究中,PM_{2.5}被发现通过Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)/NF- κ B通路促进HMC3细胞中IL-6和COX-2等促炎因子表达。而Han等^[57]则发现PP2A-IRE1 α -NLRP3可能是PM_{2.5}暴露引起肺部炎症的关键通路,Caceres等^[58]发现作为PM_{2.5}替代物的残油粉煤灰可通过K⁺外流、溶酶体破裂和促进TNF- α 释放继而激活NLRP3炎症小体等机制诱导IL-1 β 水平上升。在重金属污染物方面,Liu等^[59]发现铅(Pb)暴露下的小胶质细胞和星形胶质细胞中IL-1 β 、TNF- α 水平升高,其认为TLR4-MYD88-NF- κ B通路是最有可能启动炎症过程的途径。Pb同样可通过活性氧(reactive oxygen species,

ROS)促进炎症,例如在Pb的肝毒性实验中发现Pb诱发过氧化氢等自由基的产生从而促进ROS产生;此外,Pb还通过抑制谷胱甘肽水平、谷胱甘肽还原酶活性、过氧化氢酶及超氧化物歧化酶等的正常功能使抗氧化系统紊乱,间接促进体内ROS水平上升^[60,61]。

2.2 CH与饮食模式

饮食是最常见的外源性环境因素之一。西方饮食模式的特征是高度加工和精制食品比重较高,而水果、蔬菜、全谷物和坚果摄入不足。Bianchini等^[62]对载脂蛋白E缺陷小鼠进行研究后发现,短期西方饮食模式喂养可诱导HSCs向多能祖细胞转变;同时层粘连蛋白水平上升诱发HSCs分化,促进骨髓小动脉重塑,最终均导致HSCs数量减少。Singer等^[63]研究发现,高脂饮食暴露下,未受刺激的小鼠骨髓树突状细胞中*Tnfa*、*Il6*和*Nos2*等基因及调节细胞增殖基因的表达显著增加,即饮食可促进髓系细胞的产生并产生促炎特性。此外,Loftfield等^[13]研究表明,过度饮酒人群的LOY率较不饮酒人群显著提高。Young等^[64]发现中度和高度饮酒的女性较轻度饮酒女性具有更高的mLOX风险。需要注意的是,CH与饮食之间的关系仍存在一定分歧:在普通人群中不健康饮食增加CHIP携带率,而在绝经后妇女中饮食与CHIP携带率之间无显著关系^[32,65]。这表明饮食与CH的关系可能受其他因素的干扰。

2.3 CH与吸烟

目前已有队列研究表明吸烟与CH密切相关^[31,66]。例如吸烟与mLOY之间存在密切联系,且这种关联在当前吸烟者中最为强烈^[18,48,67]。Levin等^[66]利用MR分析发现吸烟与mCAs,特别是mLOY,存在因果关系,可能机制是吸烟促使突变的HSCs获得选择性优势。Machiela等^[68]在19197名参与者队列中却发现女性mLOX与吸烟无显著联系,而Liu等^[10]发现mLOX细胞大于5%的曾经吸烟者携带mLOX风险显著增加。除mCAs外,CHIP亦与吸烟有关。Haring等^[32]在一项针对绝经妇女的研究中发现吸烟与CHIP之间存在显著关联。van Zeverter等^[69]通过人群调查证实*ASXL1*突变率与吸烟史显著相关。Lee等^[70]同样发现CHIP,特别是DNMT3A和PPM1D突变型CHIP的携带率与吸烟状态显著相关,且当前吸烟者的突变率均高于过往吸烟者。Levin等^[66]发现吸烟与CHIP之间存在显著相关性,但是MR分析显示二者无因果关系。

利用小鼠模型, Ramanathan 等^[71]发现香烟烟雾通过诱导炎症反应来增强携带 *Jak2* 和 *Tet2* 驱动突变细胞的选择优势。但是, 吸烟对于 mCAs 的驱动作用仍然缺乏动物模型的验证。同时, 基于小鼠模型的 CH 响应香烟暴露的机制研究仍然较为匮乏。

2.4 CH与放化疗

放化疗在杀伤癌细胞的同时也严重损害健康细胞。受化疗影响的 CH 驱动突变主要集中在 DNA 损伤应答 (DNA damage response, DDR) 有关的基因。有观点认为化疗通过诱发新突变从而促进 CH; 也有观点认为化疗主要通过增加突变型 HSCs 的选择性优势促进 CH。Wong 等^[72]在治疗相关急性髓系白血病的研究中发现注射入 C57BL/6 小鼠中的 *Tp53* 嵌合型缺失骨髓细胞在抗癌药物治疗中表现出更大的生存优势。*PPM1D* 突变细胞在多种化疗药物处理下表现出更强的抗凋亡能力, 从而产生选择性优势^[73, 74]。且有小鼠研究发现白消安治疗暴露下, *Dnmt3a* 突变细胞的增殖优势得以扩大^[75]。此外, 在肿瘤患者中, 接受过放疗群体的 CHIP 流行率显著增加, 特别是接受过放化疗群体的 *TP53* 驱动突变数量和克隆大小均显著增加^[76, 77]。

尽管目前放化疗诱发 CH 的机制仍有待研究, 但放化疗的副作用之一是促进炎症。例如紫杉醇可激活受体 TLR4 从而引起局部炎症; 此外, 顺铂或紫杉醇使用时可通过 NF- κ B 通路导致促炎因子水平上升^[78, 79]。放疗作为电离辐射的一种, 可破坏共价键造成氧化损伤, 且放疗引发的 ROS 与体内促炎因子水平上升有着密切联系^[80]。表 2 总结了接受化疗人群中的 CH 情况。

2.5 外源性病毒

当前 CH 与外源性病毒间关系的研究主要集中于人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 和新冠病毒。Dharan 等^[89]的一项涉及澳大利亚 446 名 55 岁以上个体的研究发现, CH 在艾滋病患者中的流行率较高。在瑞士, 一项针对年龄在 21~83 岁的队列研究发现 HIV 感染和 CHIP 流行率增加显著相关, 其中 *ASXL1* 是最常见的驱动突变基因^[90]。Rocco 等^[91]在另一组 HIV 感染者中发现 HIV 感染者中最为常见的突变基因为 *DNMT3A* 和 *TET2*。Wang 等^[92]发现艾滋病患者的 CHIP 流行率显著增高, 并且可能加速冠状动脉疾病的发展。Lin 等^[93]发现 HIV 与 mCAs 或 mLOY 之间无显著关联, 但在艾滋病患者中观察到 14 号染色体长臂出现拷贝数中性杂合性缺失。

Kessler 等^[31]分析了 628 388 名个体的外显子序列数据后发现 CH 和 2019 冠状病毒病 (corona virus disease 2019, COVID-19) 之间有密切关联, Bolton 等^[94]也得出相似的结果。而 Zhou 等^[95]的研究则表明 *DNMT3A*、*TET2*、*ASXL1* 等常见 CH 驱动突变与 COVID-19 没有显著关联。Bruhn-Olszewska 等^[96]研究发现, mLOY 在骨髓细胞特别是低密度中性粒细胞中最为严重, 且与 COVID-19 严重程度密切相关, 而康复后低密度中性粒细胞的 LOY 率则相对重症患者显著降低。Pérez-Jurado 等^[97]亦发现 mLOY 及 mCAs 与 COVID-19 严重程度相关。

3 环境-遗传互作对CH的影响

作为一种获得性性状, CH 易感性与种系突变密切相关。例如, 针对 UKB 的全基因组关联研究发现 156 个与 mLOY 相关的种系突变位点^[98]。也有研究表明, 环境暴露可通过与遗传互作来驱动 CH。Guan 等^[48]基于 *TCL1A*、*PMF1*、*DLK1* 等基因上的 SNP 位点计算与 mLOY 相关的 PRS, 结果显示高 PRS 高 PM 暴露人群的 LOY 率显著高于低 PRS 低 PM 暴露人群, 且相同 PM 暴露人群中的高 PRS 人群的 LOY 率高于低 PRS 人群, 即 PRS 和 PM 在促进 mLOY 时存在协同效应。Liu 等^[51]还在焦炉工人队列中发现 *TCL1A* 的 rs1122138 位点上的 C 等位基因与 PAHs 暴露对 mLOY 具有协同促进作用, 相同 PAHs 暴露下 rs1122138 位点 CC 基因型的 LOY 白细胞比例高于 CA 和 AA 基因型; 而相同基因型的人群在高 PAHs 暴露下的 LOY 水平较低 PAHs 暴露上升。此外, 年龄 (>45 岁)、吸烟史、PAHs 及 *TCL1A* 突变对 mLOY 表现出联合促进效应: 人群 LOY 率与满足以上风险因素的数量呈正相关^[99]。

由于人群的遗传多样性, 环境暴露与遗传的交互作用在理论上主导了群体内 CH 差异的形成。但是, 因为这类研究对群体大小 (特别是各种基因型的样本数量) 要求较高, 数据量大且维度高, 导致混杂和中介效应难以区分等特点, 迫使环境-遗传互作研究需要突破传统模型分析方法的局限。这些挑战导致当前环境-遗传互作影响 CH 发生发展的研究较少。

4 炎症反应是内外环境因素驱动CH的共有机制之一

与 CH 相关的内外环境因素种类繁多且诱发

表2 接受化疗人群中的CH情况汇总

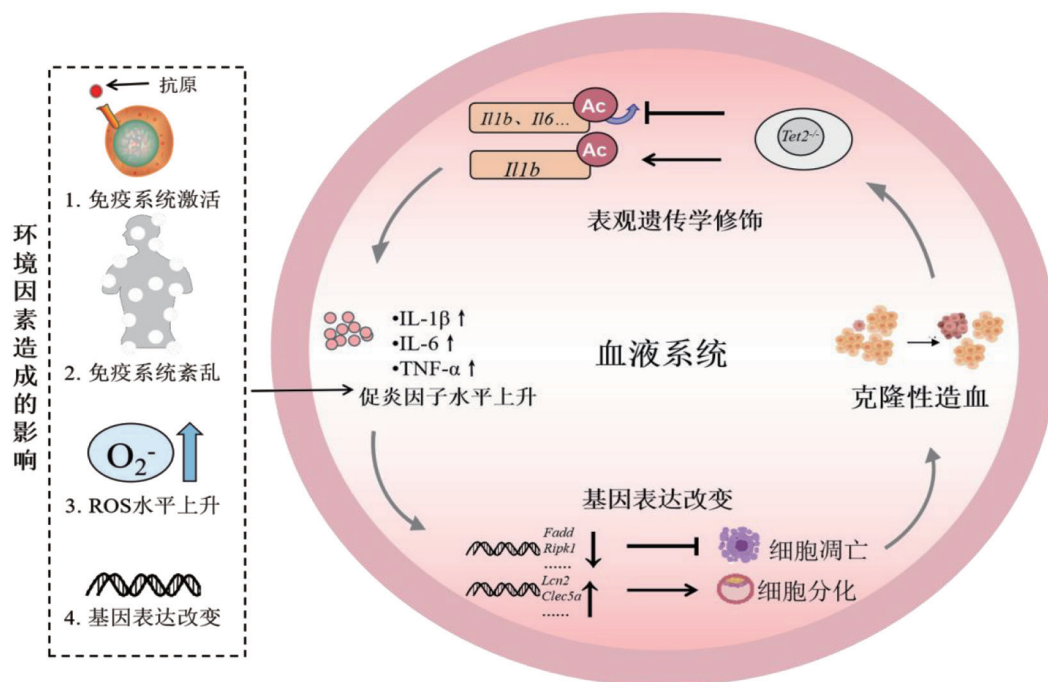
队列来源	队列规模(人)	化疗药物	主要结果	参考文献
美国	3 184	烷化剂蒽环类药物、博来霉素、放线菌素D、 氨甲蝶呤、长春花生物碱等	幸存者CH携带率显著高于对照，与接触博来霉素和烷化剂暴露有关，而与铂类药物暴露无显著关联； <i>STAT3</i> 和 <i>TP53</i> 为主要治疗相关CH突变	[81]
日本	3 925	抗TNF α 抗体、硫嘌呤等	20岁前的硫嘌呤暴露是mCAs发生发展的一个独立危险因素	[82]
美国	40	紫杉醇、卡铂、环磷酰胺等	化疗后患者CH携带率增加，且与环磷酰胺暴露相关； <i>PPMID</i> 和 <i>TP53</i> 突变在化疗中增多	[83]
美国	138	烷化剂、拓扑异构酶II抑制剂、铂类药物等	化疗前的恶性淋巴瘤中已存在少量 <i>TP53</i> 突变，且化疗可以导致部分DDR基因的突变；40%的AML患者在化疗后携带驱动突变的细胞迅速扩张	[72, 84]
西班牙	2 245	铂类药物、5-氟尿嘧啶等	在铂类药物处理下，未携带铂类相关突变的样本的增殖能力无显著变化；携带10个以上铂类药物相关突变的样本的增殖能力则显著增强	[85]
荷兰				
美国				
美国	34 284	490种不同的癌症治疗药物	化疗对DDR基因突变具有显著影响，CH与顺铂及拓扑异构酶II抑制剂暴露存在显著相关性	[86]
韩国	1 195	铂类药物、拓扑异构酶抑制剂、紫杉醇等	乳腺癌或卵巢癌患者体细胞 <i>PPMID</i> 突变发生率较低，且与顺铂化疗史有关	[87]
美国	384	顺铂、阿霉素、依托泊苷、长春新碱等	20%的tAML和tMDS治疗患者存在 <i>PPMID</i> 突变，并且与顺铂暴露密切相关； <i>PPMID</i> 突变细胞因具有较强抗凋亡能力，从而具有选择性优势	[73]
欧洲	157	卡铂、PARPi、HSP90i等	PARPi和HSP90i暴露以剂量依赖的方式促进 <i>PPMID</i> 和 <i>TP53</i> 等驱动突变的扩增	[88]
TNF- α ，肿瘤坏死因子 α ；mCAs，嵌合型染色体改变；AML，急性髓细胞白血病；MDS，骨髓增生异常综合征；DDR，DNA损伤应答；tAML，治疗相关急性髓细胞白血病；tMDS，治疗相关骨髓增生异常综合征；PARPi，DNA修复酶抑制剂；HSP90i，热休克蛋白90抑制剂				

TNF- α , 肿瘤坏死因子 α ; mCAs, 嵌合型染色体改变; AML, 急性髓细胞白血病; MDS, 骨髓增生异常综合征; *DDR*, DNA损伤应答; tAML, 治疗相关急性髓细胞白血病; tMDS, 治疗相关骨髓增生异常综合征; PARPi, DNA修复酶抑制剂; HSP90i, 热休克蛋白90抑制剂

CH 的机制复杂, 但存在一个潜在的共有机制——炎症反应(图2)。首先, 上述环境暴露物可以增强炎症反应。肥胖会使脂肪细胞体积增大, 导致游离脂肪酸、ROS 和 IL-6、IL-1 β 等促炎性细胞因子的水平上升, 从而引发慢性炎症^[30, 100]。此外, 低睾酮水平与全身炎症增加有关, 且这些影响在高 BMI 的男性中最为明显^[101, 102]。过度饮酒会导致作为促炎细胞因子的氧化还原信号 ROS 的形成; 香烟燃烧时产生的颗粒状 ROS 能够继发产生更多的自由基, 激活上皮细胞胞内信号级联, 导致炎症基因激活^[103, 104]。除 ROS 外, 酒精还可改变炎症相关基因的表达来起到促炎作用^[105]。化疗药物同样如此, 例如顺铂与 TNF α 、IL-1 β 、IL-18 和 IL-6 的增加以及中性粒细胞浸润显著相关^[106, 107]。PM_{2.5} 等空气污染物及 Pb 等重金属污染物均通过多种机制诱发炎症反应^[56-59]。HIV1 型病毒借助 NLRP3 及其他炎症小体促使早期感染者中的 IFN- α 、IL-2、TNF- α 和单核细胞趋化蛋白 1 等促炎因子水平升高^[108]。

其次, 炎症反应可通过增强突变 HSCs 的选择性优势促进 CH, 从而产生恶性循环(图2)。老年

小鼠体内的 *Dnmt3a* 突变 HSCs 在 TNF- α 处理下有较强选择性优势^[109]。同样在 TNF- α 处理下, 小鼠中 DNMT3A-R878H 突变 HSCs 中凋亡相关基因(如 *Fadd* 和 *Casp8*) 以及坏死相关基因(如 *Ripk1* 和 *Ripk3*) 表达显著减少^[110, 111]。Hormaechea-Agulla 等^[112] 利用慢性分枝杆菌感染诱导持续 IFN- γ 介导的免疫反应, 发现 *Dnmt3a* 缺失 HSCs 表现出显著较高的抗 IFN- γ 诱导分化和凋亡应激的能力, 其潜在机制是 *Fos*、*Batf2*、*Jun* 等促分化基因的转录受到 *Dnmt3a* 缺失带来的启动子甲基化改变影响。Cai 等^[113] 通过 *Tet2* 敲除小鼠发现, 在利用脂多糖诱发的炎症反应中 *Tet2* 缺失激活 HSCs 的 IL-6/Shp2/Stat3/ *Morrbid* 通路, 并抑制 *Casp1* 和 *Bcl2l1l* 等促凋亡基因表达和促进 *Bcl2* 和 *Morrbid* 等促存活基因表达, 从而使其获得更强的抗凋亡能力。还有研究表明突变 HSCs 在促炎因子影响下的发育能力增强。Caiado 等^[114] 发现, 在 IL-1 α 长期暴露下, *Tet2* 缺失 HSCs 可通过 IL-1 受体 1 介导的途径增强多谱系分化能力, 进而具有更强增殖能力。同样 Rahman 等^[115] 发现在 IL-1 影响下, *Jak2* 缺失 HSCs 的 *Lcn2* 及 *Clec5a*



各类环境因素通过改变炎症因子相关基因的表达、促使免疫系统紊乱失调、诱发免疫系统应激反应以及提高体内活性氧(ROS)水平使血液系统内的促炎因子水平上升。血液系统中的促炎因子水平上升后, 一方面使突变型HSCs内的部分凋亡基因表达下调, 抑制突变型HSCs的凋亡; 另一方面促进部分细胞分化基因的表达, 增强突变型HSCs的分化发育; 两方面的作用合力使突变型HSCs具备了相对于野生型HSCs更大的选择性优势, 最终促进CH。此外, 某些CHIP亚型也通过影响表观遗传学修饰升高部分促炎因子的水平(绘自MedPeer)。

图2 炎症与CH的循环关系

等髓系发育和其他基因的表达上调。

最后,炎症诱发的CH反过来可进一步促进炎症反应(图2)。Cai等^[113]发现脂多糖处理后小鼠体内*Tet2*缺失HSCs的*Il6*和*Ccl2*的表达相比对照组显著上调。在Jaiswal等^[25]关于CHIP与动脉粥样硬化间联系的研究中,在低密度脂蛋白处理的*Tet2*缺失巨噬细胞中,*Cxcl1*、*Cxcl2*、*Cxcl3*、*Pf4*、*Il1b*和*Il6*的转录水平显著上调。在机制研究中,Zhang等^[116]发现小鼠细胞中*Tet2*的缺失抑制了炎症消退期间组蛋白去乙酰化酶与*Il6*启动子的结合,最终表现出更高的IL-6水平。同时,Fuster等^[117]的研究表明,*Tet2*缺陷巨噬细胞借助升高*Il1b*启动子处的组蛋白H3乙酰化程度来增加IL-1 β 的分泌。以上研究均表明炎症受多种内外环境因素及CH本身的影响,并主要通过增强突变型HSCs的选择性优势促进CH。

5 总结与展望

环境与人类健康休戚相关,如何通过多层次的研究找到损害健康的风险因子及其作用机制,是环境流行病学和环境健康研究的重要内容。随着全球队列研究的兴起和队列规模日趋扩大,收集的生物样本种类和数据也在不断精细化和多元化(如多组学、多表型、环境暴露、生活方式、临床数据、随访结局等参数),为寻找健康损害风险因子及其作用靶点提供了重要平台。大量的队列研究表明,CH与内外环境因素(包括肥胖、激素、肠道微生物等内源性环境,以及饮食、吸烟、放化疗、环境污染物和病毒等外源性环境)之间存在密切联系,证明CH是联系环境暴露与特定疾病表型的关键纽带之一。不同环境暴露对CH驱动突变有着截然不同的影响。例如,环境污染物暴露主要驱动男性LOY细胞的扩增,病毒感染主要驱动*DNMT3A*和*TET2*等突变细胞的扩增,而化疗主要驱动DDR通路基因突变细胞的扩增。这表明不同环境暴露物对CH驱动突变的诱发和(或)克隆性扩增有着特异性的影响。

驱动CH的内外环境因素仍在扩展中。近期的研究发现出生体重^[118]、宇航员所处的深空环境(如太空辐射和失重)^[119]、社交和运动(体力活动)^[64]等内外环境因素与CH之间亦存在密切相关性。更为重要的是,适度的运动可以显著降低mCAs所带来的膀胱癌风险^[6],表明环境因素不仅可以干预CH的发生发展,也有望成为CH诱发疾病过程中

的干预靶点之一。基于暴露组学的理念,人类处在多种环境因素的共同暴露之下,开展多环境因素对CH的协同影响研究将是未来的方向之一。Haring等^[32]基于美国老年女性队列,利用BMI、吸烟状态、运动量和饮食质量等参数计算出生活方式评分,虽然未发现该评分与CHIP之间存在明显相关性,但是该研究为在其他国家的人群队列中开展类似研究提供了范本。队列研究虽然为解析CH的环境驱动因素提供了不可替代的手段,但是其结果也存在不一致甚至矛盾之处,这可能与队列间人员组成结构的差异有关。例如,人群规模、年龄、性别、基因型、环境暴露水平等因素都会对表征环境暴露与CH发生发展之间的关系产生不同程度的干扰。

在甄别这些潜在环境物质是否能驱动CH及其分子机制时仍然需要实验研究的配合与辅助。目前队列研究已揭示大量与CH存在相关性的内外环境因素,仅有少部分研究利用小鼠实验梳理出了相关性背后的因果关系,更复杂的环境-遗传互作研究则更为稀少。此外,环境因素不一定仅是CH的“因”,也可能是CH的“果”,从而形成因果循环效应。例如,Reyes等^[120]发现虽然高脂饮食可以增加小鼠血液中*Dnmt3a*突变巨噬细胞数量,但是高脂饮食下的*Dnmt3a*突变小鼠较野生型小鼠具有更高的肥胖率和促炎通路表达水平等。这也暗示,CH可能与环境暴露发生相互作用,从而协同促进某些表型,甚至疾病。一项基于中国慢性病前瞻性队列和UKB的研究发现,扩张型mLOY群体中的当前吸烟者较未吸烟者和已戒烟者具有更高的肺部疾病风险^[17]。当前,动物实验中所用到的小鼠模型是通过敲除基因或染色体构建,无法完全模拟正常生理情况下CH的形成过程。因此,开发和利用与人类造血系统更为接近的非人灵长类动物模型以及构建合适的人源细胞系或类器官模型,是后续研究中亟待发展的方向之一。随着未来基因组学研究的进一步深入,在大型生物库之间采取一致的CH检测标准,运用体内外研究相结合的模式,将有力地加速对CH的环境驱动机制的解析,最终推动预防医学模式发生革命性的变化。

[参 考 文 献]

- [1] Dai X, Guo X. Decoding and rejuvenating human ageing genomes: lessons from mosaic chromosomal alterations. *Ageing Res Rev*, 2021, 68: 101342
- [2] Guo X, Dai X, Zhou T, et al. Mosaic loss of human Y chromosome: what, how and why. *Hum Genet*, 2020, 139:

- 421-46
- [3] Zekavat SM, Lin SH, Bick AG, et al. Hematopoietic mosaic chromosomal alterations increase the risk for diverse types of infection. *Nat Med*, 2021, 27: 1012-24
 - [4] Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood*, 2015, 126: 9-16
 - [5] Marnell CS, Bick A, Natarajan P. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP): linking somatic mutations, hematopoiesis, chronic inflammation and cardiovascular disease. *J Mol Cell Cardiol*, 2021, 161: 98-105
 - [6] Kar SP, Quiros PM, Gu M, et al. Genome-wide analyses of 200,453 individuals yield new insights into the causes and consequences of clonal hematopoiesis. *Nat Genet*, 2022, 54: 1155-66
 - [7] Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med*, 2014, 371: 2488-98
 - [8] Song M, Han Y, Zhao Y, et al. Association of autosomal mosaic chromosomal alterations with risk of bladder cancer in Chinese adults: a prospective cohort study. *Cell Death Dis*, 2024, 15: 706
 - [9] Lin SH, Brown DW, Rose B, et al. Incident disease associations with mosaic chromosomal alterations on autosomes, X and Y chromosomes: insights from a phenome-wide association study in the UK Biobank. *Cell Biosci*, 2021, 11: 143
 - [10] Liu A, Genovese G, Zhao Y, et al. Genetic drivers and cellular selection of female mosaic X chromosome loss. *Nature*, 2024, 631: 134-41
 - [11] Tang Z, Li Y, Wang SA, et al. Clinical significance of acquired loss of the X chromosome in bone marrow. *Leukemia Res*, 2016, 47: 109-13
 - [12] Noveski P, Madjunkova S, Sukarova Stefanovska E, et al. Loss of Y chromosome in peripheral blood of colorectal and prostate cancer patients. *PLoS One*, 2016, 11: e0146264
 - [13] Loftfield E, Zhou W, Yeager M, et al. Mosaic Y loss is moderately associated with solid tumor risk. *Cancer Res*, 2019, 79: 461-6
 - [14] 朱丽娜, 汪旭, 郭锡汉. 造血系统嵌合型Y染色体丢失: 从人群队列到致病机制. *遗传*, 2024, 16: 1-17
 - [15] Zhao YX, Song MY, Lyu J, et al. [Epidemiological distribution of mosaic loss of chromosome Y in adult men in 10 areas in China and its prospective association with lung cancer]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2024, 45: 56-62
 - [16] Qin N, Li N, Wang C, et al. Association of mosaic loss of chromosome Y with lung cancer risk and prognosis in a Chinese population. *J Thoracic Oncol*, 2019, 14: 37-44
 - [17] Weng C, Zhao Y, Song M, et al. Mosaic loss of chromosome Y, tobacco smoking, and risk of age-related lung diseases: insights from two prospective cohorts. *Eur Respir J*, 2024, 64: 2400968
 - [18] Loftfield E, Zhou W, Graubard BI, et al. Predictors of mosaic chromosome Y loss and associations with mortality in the UK Biobank. *Sci Rep*, 2018, 8: 12316
 - [19] Ganster C, Kämpfe D, Jung K, et al. New data shed light on Y-loss-related pathogenesis in myelodysplastic syndromes. *Genes Chromosomes Cancer*, 2015, 54: 717-24
 - [20] Sano S, Horitani K, Ogawa H, et al. Hematopoietic loss of Y chromosome leads to cardiac fibrosis and heart failure mortality. *Science*, 2022, 377: 292-7
 - [21] Haitjema S, Kofink D, van Setten J, et al. Loss of Y chromosome in blood is associated with major cardiovascular events during follow-up in men after carotid endarterectomy. *Circ Cardiovasc Genet*, 2017, 10: e001544
 - [22] Zhou W, Chen G, Gong D, et al. Loss of the Y chromosome predicts a high relapse risk in younger adult male patients with t(8;21) acute myeloid leukemia on high-dose cytarabine consolidation therapy: a retrospective multicenter study. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61: 820-30
 - [23] Dumanski JP, Lambert JC, Rasi C, et al. Mosaic loss of chromosome Y in blood is associated with Alzheimer disease. *Am J Hum Genet*, 2016, 98: 1208-19
 - [24] Caceres A, Jene A, Esko T, et al. Extreme downregulation of chromosome Y and Alzheimer's disease in men. *Neurobiol Aging*, 2020, 90: 150
 - [25] Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 2017, 377: 111-21
 - [26] Zhang Y, Yao Y, Xu Y, et al. Pan-cancer circulating tumor DNA detection in over 10,000 Chinese patients. *Nat Commun*, 2021, 12: 11
 - [27] Reed SC, Croessmann S, Park BH. CHIP happens: clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its relationship to solid tumors. *Clin Cancer Res*, 2023, 29: 1403-11
 - [28] Bouzid H, Belk JA, Jan M, et al. Clonal hematopoiesis is associated with protection from Alzheimer's disease. *Nat Med*, 2023, 29: 1662-70
 - [29] Liu X, Xue H, Wirdefeldt K, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and risk of neurodegenerative diseases. *J Intern Med*, 2024, 296: 327-35
 - [30] Pasupuleti SK, Ramdas B, Burns SS, et al. Obesity-induced inflammation exacerbates clonal hematopoiesis. *J Clin Invest*, 2023, 133: e163968
 - [31] Kessler MD, Damask A, O'Keefe S, et al. Common and rare variant associations with clonal haematopoiesis phenotypes. *Nature*, 2022, 612: 301-9
 - [32] Haring B, Reiner AP, Liu J, et al. Healthy lifestyle and clonal hematopoiesis of indeterminate potential: results from the women's health initiative. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10: e018789
 - [33] Hubbard AK, Brown DW, Zhou W, et al. Serum biomarkers are altered in UK Biobank participants with mosaic chromosomal alterations. *Hum Mol Genet*, 2023, 32: 3146-52
 - [34] Zioni N, Bercovich AA, Chapal-Ilani N, et al. Inflammatory signals from fatty bone marrow support DNMT3A driven clonal hematopoiesis. *Nat Commun*, 2023, 14: 2070
 - [35] Nagareddy PR, Kraakman M, Masters SL, et al. Adipose

- tissue macrophages promote myelopoiesis and monocytosis in obesity. *Cell Metab*, 2014, 19: 821-35
- [36] Dawoud AAZ, Tapper WJ, Cross NCP. Age-related loss of chromosome Y is associated with levels of sex hormone binding globulin and clonal hematopoiesis defined by TET2, TP53, and CBL mutations. *Sci Adv*, 2023, 9: eade9746
- [37] Honigberg MC, Zekavat SM, Niroula A, et al. Premature menopause, clonal hematopoiesis, and coronary artery disease in postmenopausal women. *Circulation*, 2021, 143: 410-23
- [38] Dubey P, Singh V, Venishetty N, et al. Associations of sex hormone ratios with metabolic syndrome and inflammation in US adult men and women. *Front Endocrinol*, 2024, 15: 1384603
- [39] Navarro G, Allard C, Xu W, et al. The role of androgens in metabolism, obesity, and diabetes in males and females. *Obesity*, 2015, 23: 713-9
- [40] Cai Z, Jiang X, Pan Y, et al. Transcriptomic analysis of hepatic responses to testosterone deficiency in miniature pigs fed a high-cholesterol diet. *BMC Genomics*, 2015, 16: 59
- [41] Adachi A, Honda T, Egawa G, et al. Estradiol suppresses psoriatic inflammation in mice by regulating neutrophil and macrophage functions. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 150: 909-19
- [42] Nakada D, Oguro H, Levi BP, et al. Oestrogen increases haematopoietic stem-cell self-renewal in females and during pregnancy. *Nature*, 2014, 505: 555-8
- [43] Josefssdottir KS, Baldridge MT, Kadmon CS, et al. Antibiotics impair murine hematopoiesis by depleting the intestinal microbiota. *Blood*, 2017, 129: 729-39
- [44] Meisel M, Hinterleitner R, Pacis A, et al. Microbial signals drive pre-leukaemic myeloproliferation in a Tet2-deficient host. *Nature*, 2018, 557: 580-4
- [45] Zhang D, Gao X, Li H, et al. The microbiota regulates hematopoietic stem cell fate decisions by controlling iron availability in bone marrow. *Cell Stem Cell*, 2022, 29: 232-47
- [46] 蒋艳峰, 高培培, 陈兴栋. 大数据时代的大型人群队列. *生命科学*, 2023, 35: 1581-5
- [47] Wong JYY, Margolis HG, Machiela M, et al. Outdoor air pollution and mosaic loss of chromosome Y in older men from the Cardiovascular Health Study. *Environ Int*, 2018, 116: 239-47
- [48] Guan X, Zhong G, Zhang Z, et al. Particulate matter pollution, polygenic risk score and mosaic loss of chromosome Y in middle-aged and older men from the Dongfeng-Tongji cohort study. *J Hazard Mater*, 2024, 471: 134315
- [49] Leiser CL, Whitsel EA, Reiner A, et al. Associations between ambient air pollutants and clonal hematopoiesis of indeterminate potential. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev*, 2023, 32: 1470-3
- [50] Jasra S, Giricz O, Zeig-Owens R, et al. High burden of clonal hematopoiesis in first responders exposed to the World Trade Center disaster. *Nat Med*, 2022, 28: 468-71
- [51] Liu Y, Bai Y, Wu X, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons exposure and their joint effects with age, smoking, and TCL1A variants on mosaic loss of chromosome Y among coke-oven workers. *Environ Pollut*, 2020, 258: 113655
- [52] Chang VC, Zhou W, Berndt SI, et al. Glyphosate use and mosaic loss of chromosome Y among male farmers in the agricultural health study. *Environ Health Perspect*, 2023, 131: 127006
- [53] Mužinić V, Ramić S, Želježić D. Chromosome missegregation and aneuploidy induction in human peripheral blood lymphocytes *in vitro* by low concentrations of chlorpyrifos, imidacloprid and α -cypermethrin. *Environ Mol Mutagen*, 2019, 60: 72-84
- [54] Bai Y, Guan X, Wei W, et al. Effects of polycyclic aromatic hydrocarbons and multiple metals co-exposure on the mosaic loss of chromosome Y in peripheral blood. *J Hazard Mater*, 2021, 414: 125519
- [55] Demanelis K, Delgado DA, Tong L, et al. Somatic loss of the Y chromosome is associated with arsenic exposure among Bangladeshi men. *Int J Epidemiol*, 2023, 52: 1035-46
- [56] Zhang L, Xu F, Yang Y, et al. PM(2.5) exposure upregulates pro-inflammatory protein expression in human microglial cells via oxidant stress and TLR4/NF- κ B pathway. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2024, 277: 116386
- [57] Han B, Liu Q, Su X, et al. The role of PP2A /NLRP3 signaling pathway in ambient particulate matter 2.5 induced lung injury. *Chemosphere*, 2022, 307: 135794
- [58] Caceres L, Abogunloko T, Malchow S, et al. Molecular mechanisms underlying NLRP3 inflammasome activation and IL-1 β production in air pollution fine particulate matter (PM(2.5))-primed macrophages. *Environ Pollut*, 2024, 341: 122997
- [59] Liu JT, Chen BY, Zhang JQ, et al. Lead exposure induced microgliosis and astrogliosis in hippocampus of young mice potentially by triggering TLR4-MyD88-NF κ B signaling cascades. *Toxicol Lett*, 2015, 239: 97-107
- [60] Renu K, Chakraborty R, Myakala H, et al. Molecular mechanism of heavy metals (lead, chromium, arsenic, mercury, nickel and cadmium) - induced hepatotoxicity - a review. *Chemosphere*, 2021, 271: 129735
- [61] Chlubek M, Baranowska-Bosiacka I. Selected functions and disorders of mitochondrial metabolism under lead exposure. *Cells*, 2024, 13: 1182
- [62] Bianchini M, Möller-Ramon Z, Weber C, et al. Short-term western diet causes rapid and lasting alterations of bone marrow physiology. *Thromb Haemost*, 2023, 123: 1100-4
- [63] Singer K, DelProposto J, Morris DL, et al. Diet-induced obesity promotes myelopoiesis in hematopoietic stem cells. *Mol Metabol*, 2014, 3: 664-75
- [64] Young CD, Hubbard AK, Saint-Maurice PF, et al. Social, behavioral and clinical risk factors are associated with clonal hematopoiesis. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev*, 2024, 33: 1423-32
- [65] Bhattacharya R, Zekavat SM, Uddin MM, et al. Association of diet quality with prevalence of clonal

- hematopoiesis and adverse cardiovascular events. *JAMA Cardiol*, 2021, 6: 1069-77
- [66] Levin MG, Nakao T, Zekavat SM, et al. Genetics of smoking and risk of clonal hematopoiesis. *Sci Rep*, 2022, 12: 7248
- [67] Dumanski JP, Rasi C, Lönn M, et al. Mutagenesis. Smoking is associated with mosaic loss of chromosome Y. *Science*, 2015, 347: 81-3
- [68] Machiela MJ, Zhou W, Karlins E, et al. Female chromosome X mosaicism is age-related and preferentially affects the inactivated X chromosome. *Nat Commun*, 2016, 7: 11843
- [69] van Zeventer IA, de Graaf AO, Salzbrunn JB, et al. Evolutionary landscape of clonal hematopoiesis in 3,359 individuals from the general population. *Cancer Cell*, 2023, 41: 1017-31
- [70] Lee JK, An H, Koh Y, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential is associated with current smoking status and history of exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberc Respir Dis*, 2024, 87: 309-18
- [71] Ramanathan G, Chen JH, Mehrotra N, et al. Cigarette smoke stimulates clonal expansion of Jak2(V617F) and Tet2(-/-) cells. *Front Oncol*, 2023, 13: 1210528
- [72] Wong TN, Ramsingh G, Young AL, et al. Role of TP53 mutations in the origin and evolution of therapy-related acute myeloid leukaemia. *Nature*, 2015, 518: 552-5
- [73] Hsu JI, Dayaram T, Tovy A, et al. PPM1D mutations drive clonal hematopoiesis in response to cytotoxic chemotherapy. *Cell Stem Cell*, 2018, 23: 700-13
- [74] Kahn JD, Miller PG, Silver AJ, et al. PPM1D-truncating mutations confer resistance to chemotherapy and sensitivity to PPM1D inhibition in hematopoietic cells. *Blood*, 2018, 132: 1095-105
- [75] Chen J, Matatall KA, Feng X, et al. Dnmt3a-null hematopoietic stem and progenitor cells expand after busulfan treatment. *Exp Hematol*, 2020, 91: 39-45
- [76] Coombs CC, Zehir A, Devlin SM, et al. Therapy-related clonal hematopoiesis in patients with non-hematologic cancers is common and associated with adverse clinical outcomes. *Cell Stem Cell*, 2017, 21: 374-82
- [77] Nead KT, Kim T, Joo L, et al. Impact of cancer therapy on clonal hematopoiesis mutations and subsequent clinical outcomes. *Blood Adv*, 2024, 8: 5215-24
- [78] Volk-Draper L, Hall K, Griggs C, et al. Paclitaxel therapy promotes breast cancer metastasis in a TLR4-dependent manner. *Cancer Res*, 2014, 74: 5421-34
- [79] Dos Santos Guimarães I, Ladislau-Magescky T, Tessarollo NG, et al. Chemosensitizing effects of metformin on cisplatin- and paclitaxel-resistant ovarian cancer cell lines. *Pharmacol Rep*, 2018, 70: 409-17
- [80] Obrador E, Salvador-Palmer R, Villaescusa JI, et al. Nuclear and radiological emergencies: biological effects, countermeasures and biodosimetry. *Antioxidants*, 2022, 11: 1098
- [81] Hagiwara K, Natarajan S, Wang Z, et al. Dynamics of age-versus therapy-related clonal hematopoiesis in long-term survivors of pediatric cancer. *Cancer Discov*, 2023, 13: 844-57
- [82] Kakuta Y, Iwaki H, Umeno J, et al. Crohn's disease and early exposure to thiopurines are independent risk factors for mosaic chromosomal alterations in patients with inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*, 2022, 16: 643-55
- [83] Mayerhofer C, Sedrak MS, Hopkins JO, et al. Clonal hematopoiesis in older patients with breast cancer receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*, 2023, 115: 981-8
- [84] Wong TN, Miller CA, Jotte MRM, et al. Cellular stressors contribute to the expansion of hematopoietic clones of varying leukemic potential. *Nat Commun*, 2018, 9: 455
- [85] Pich O, Cortes-Bullich A, Muiños F, et al. The evolution of hematopoietic cells under cancer therapy. *Nat Commun*, 2021, 12: 4803
- [86] Bolton KL, Ptashkin RN, Gao T, et al. Cancer therapy shapes the fitness landscape of clonal hematopoiesis. *Nat Genet*, 2020, 52: 1219-26
- [87] Kim B, Won D, Lee ST, et al. Somatic mosaic truncating mutations of PPM1D in blood can result from expansion of a mutant clone under selective pressure of chemotherapy. *PLoS One*, 2019, 14: e0217521
- [88] Arends CM, Kopp K, Hablesreiter R, et al. Dynamics of clonal hematopoiesis under DNA-damaging treatment in patients with ovarian cancer. *Leukemia*, 2024, 38: 1440
- [89] Dharan NJ, Yeh P, Bloch M, et al. HIV is associated with an increased risk of age-related clonal hematopoiesis among older adults. *Nat Med*, 2021, 27: 1006-11
- [90] Bick AG, Popadin K, Thorball CW, et al. Increased prevalence of clonal hematopoiesis of indeterminate potential amongst people living with HIV. *Sci Rep*, 2022, 12: 577
- [91] Rocco JM, Zhou Y, Liu NS, et al. Clonal hematopoiesis in people with advanced HIV and associated inflammatory syndromes. *JCI insight*, 2024, 9: e174783
- [92] Wang S, Pasca S, Post WS, et al. Clonal hematopoiesis in men living with HIV and association with subclinical atherosclerosis. *AIDS*, 2022, 36: 1521-31
- [93] Lin SH, Khan SM, Zhou W, et al. Mosaic chromosomal alterations detected in men living with HIV and the relationship to non-Hodgkin lymphoma. *AIDS*, 2023, 37: 1307-13
- [94] Bolton KL, Koh Y, Foote MB, et al. Clonal hematopoiesis is associated with risk of severe Covid-19. *Nat Commun*, 2021, 12: 5975
- [95] Zhou Y, Shalhoub R, Rogers SN, et al. Clonal hematopoiesis is not significantly associated with COVID-19 disease severity. *Blood*, 2022, 140: 1650-5
- [96] Bruhn-Olszewska B, Davies H, Sarkisyan D, et al. Loss of Y in leukocytes as a risk factor for critical COVID-19 in men. *Genome Med*, 2022, 14: 139
- [97] Pérez-Jurado LA, Cáceres A, Balagué-Dobón L, et al. Clonal chromosomal mosaicism and loss of chromosome Y in elderly men increase vulnerability for SARS-CoV-2. *Commun Biol*, 2024, 7: 202

- [98] Thompson DJ, Genovese G, Halvardson J, et al. Genetic predisposition to mosaic Y chromosome loss in blood. *Nature*, 2019, 575: 652-7
- [99] 刘宇航. 多环芳烃暴露与男性焦炉作业工人Y染色体丢失的关联性研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2019
- [100] Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137: 111315
- [101] Li Y, Liu M, Cui Y, et al. Increased risk of testosterone deficiency is associated with the systemic immune-inflammation index: a population-based cohort study. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 974773
- [102] van Koeveerden ID, de Bakker M, Haitjema S, et al. Testosterone to oestradiol ratio reflects systemic and plaque inflammation and predicts future cardiovascular events in men with severe atherosclerosis. *Cardiovasc Res*, 2019, 115: 453-62
- [103] Cederbaum AI. Alcohol metabolism. *Clinics Liver Dis*, 2012, 16: 667-85
- [104] Huang MF, Lin WL, Ma YC. A study of reactive oxygen species in mainstream of cigarette. *Indoor Air*, 2005, 15: 135-40
- [105] Sureshchandra S, Raus A, Jankeel A, et al. Dose-dependent effects of chronic alcohol drinking on peripheral immune responses. *Sci Rep*, 2019, 9: 7847
- [106] Faubel S, Lewis EC, Reznikov L, et al. Cisplatin-induced acute renal failure is associated with an increase in the cytokines interleukin (IL)-1 β , IL-18, IL-6, and neutrophil infiltration in the kidney. *J Pharmacol Exp Therapeutics*, 2007, 322: 8-15
- [107] Fang CY, Lou DY, Zhou LQ, et al. Natural products: potential treatments for cisplatin-induced nephrotoxicity. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42: 1951-69
- [108] Min AK, Fortune T, Rodriguez N, et al. Inflammasomes as mediators of inflammation in HIV-1 infection. *Translat Res*, 2023, 252: 1-8
- [109] SanMiguel JM, Eudy E, Loberg MA, et al. Distinct tumor necrosis factor α receptors dictate stem cell fitness versus lineage output in Dnmt3a-mutant clonal hematopoiesis. *Cancer Discov*, 2022, 12: 2763-73
- [110] Liao M, Chen R, Yang Y, et al. Aging-elevated inflammation promotes DNMT3A R878H-driven clonal hematopoiesis. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12: 678-91
- [111] Yamashita M, Passequé E. TNF- α coordinates hematopoietic stem cell survival and myeloid regeneration. *Cell Stem Cell*, 2019, 25: 357-72
- [112] Hormaechea-Agulla D, Matatall KA, Le DT, et al. Chronic infection drives Dnmt3a-loss-of-function clonal hematopoiesis via IFN γ signaling. *Cell Stem Cell*, 2021, 28: 1428-42
- [113] Cai Z, Kotzin JJ, Ramdas B, et al. Inhibition of inflammatory signaling in Tet2 mutant preleukemic cells mitigates stress-induced abnormalities and clonal hematopoiesis. *Cell Stem Cell*, 2018, 23: 833-49
- [114] Caiado F, Kovtonyuk LV, Gonullu NG, et al. Aging drives Tet2^{+/-} clonal hematopoiesis via IL-1 signaling. *Blood*, 2023, 141: 886-903
- [115] Rahman MF, Yang Y, Le BT, et al. Interleukin-1 contributes to clonal expansion and progression of bone marrow fibrosis in JAK2V617F-induced myeloproliferative neoplasm. *Nat Commun*, 2022, 13: 5347
- [116] Zhang Q, Zhao K, Shen Q, et al. Tet2 is required to resolve inflammation by recruiting Hdac2 to specifically repress IL-6. *Nature*, 2015, 525: 389-93
- [117] Fuster JJ, MacLauchlan S, Zuriaga MA, et al. Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice. *Science*, 2017, 355: 842-7
- [118] Schuermans A, Nakao T, Ruan Y, et al. Birth weight is associated with clonal hematopoiesis of indeterminate potential and cardiovascular outcomes in adulthood. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12: e030220
- [119] Mencia-Trinchant N, MacKay MJ, Chin C, et al. Clonal hematopoiesis before, during, and after human spaceflight. *Cell Rep*, 2020, 33: 108458
- [120] Reyes JM, Tovy A, Zhang L, et al. Hematologic DNMT3A reduction and high-fat diet synergize to promote weight gain and tissue inflammation. *iScience*, 2024, 27: 109122