DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0966
文章编号 1671-8852(2025)05-0561-14

训练免疫：有记忆的天然免疫

张雯雯 杜玄霜 孙素娟 罗凤玲 刘 敏 章晓联
武汉大学泰康医学院（基础医学院）免疫学系 湖北 武汉 430071

摘要 训练免疫是一种由代谢重编程和表观遗传修饰驱动的天然免疫记忆。近年来，训练免疫在感染性疾病防治、慢性炎症性疾病调控及癌症治疗中展现出广阔的应用潜力。本综述系统回顾了训练免疫的诱导机制，包括外源性和内源性诱导因子、表观遗传修饰和代谢重塑；分析了其在局部免疫细胞功能增强、中枢免疫系统调控、炎症反应中的双刃剑效应及抗肿瘤免疫中的作用；并探讨了训练免疫的临床应用前景，特别是训练免疫疫苗的开发及与现有免疫疗法的联合应用。未来，随着单细胞组学、空间转录组学及人工智能技术的整合，训练免疫有望推动感染性疾病、癌症及免疫失调疾病的精准治疗。

关键词 训练免疫；代谢重编程；表观遗传修饰；感染性疾病；癌症；免疫疗法
中图分类号 R398.911
文献标识码 A
开放科学（资源服务）标识码（OSID）：

Trained immunity: Innate immunity with memory

ZHANG Wenwen, DU Xuanshuang, SUN Sujuan, LUO Fengling, LIU Min, ZHANG Xiaolian
Dept. of Immunology, Taikang Medical School (School of Basic Medical Sciences), Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China

Abstract

Trained immunity, driven by metabolic reprogramming and epigenetic modifications, represents a novel concept of innate immune memory. In recent years, trained immunity has shown tremendous potential in combating infectious diseases, regulating chronic inflammatory conditions, and improving cancer immunotherapy. This review systematically examines the induction mechanisms of trained immunity, including exogenous and endogenous inducers, epigenetic modifications, and metabolic reprogramming. It further explores the biological effects of trained immunity in enhancing local immune cell functions, regulating central immune systems, its dual-edged role in inflammation, and its impact on antitumor immunity. Additionally, the clinical prospects of trained immunity are discussed, particularly the development of trained immunity-based vaccines (TIBVs) and their integration with existing immunotherapies. With the integration of single-cell omics, spatial transcriptomics, and artificial intelligence technologies, trained immunity holds promise for driving precision medicine in infectious diseases, cancer, and immune disorders.

Key Words Trained Immunity; Metabolic Reprogramming; Epigenetic Modifications; Infectious Diseases; Cancer; Immunotherapy

课题来源：国家自然科学基金面上项目（编号：82272978，81971904）
作者简介：张雯雯，女，2000—，医学硕士生，主要从事肿瘤免疫的研究，E-mail：1745585314@qq.com
通信作者：章晓联，女，1965—，武汉大学弘毅特聘教授，二级教授，博士生导师，主要从事感染免疫的研究，E-mail：zhangxiaolian@whu.edu.cn；
刘敏，女，1977—，副教授，硕士生导师，主要从事肿瘤免疫及治疗的研究，E-mail：mliu@whu.edu.cn

免疫记忆长期以来被认为是适应性免疫系统的专属功能[1],其核心机制依赖于T细胞和B细胞对特定抗原的识别和长期储存。然而,近年来的研究揭示了一种新的免疫现象——训练免疫(trained immunity),即天然免疫系统在初次刺激后能够通过表观遗传和代谢重编程,增强对后续刺激的响应能力[2]。这种记忆效应不仅存在于单核细胞和巨噬细胞中,还可影响骨髓中的造血干细胞,从而对多种免疫细胞的后代产生持久影响。

与适应性免疫不同,训练免疫的特点在于其非特异性应答能力,这意味着它可以对异质病原体产生广谱的保护作用。例如,研究[3-4]表明接种卡介苗(Bacillus Calmette-Guérin,BCG)疫苗不仅能有效预防结核病,还能降低其他感染性疾病的发生率。这一发现不仅挑战了传统的免疫学观念,也为开发广谱疫苗提供了新思路。

训练免疫的生物学基础主要是通过代谢重编程和表观遗传修饰实现的[5]。外源性刺激(如疫苗或病原体相关分子模式)可以诱导免疫细胞的代谢途径发生变化(如糖酵解和三羧酸循环的增强),同时重塑组蛋白的修饰状态,从而影响相关基因的表达。这些改变为免疫细胞在后续刺激中快速响应奠定了基础。

尽管训练免疫在增强抗感染免疫中的作用备受关注,其潜在的负面效应也引起了学界的警惕[6]。例如,在慢性炎症性疾病和自身免疫性疾病中,训练免疫的过度激活可能导致组织损伤和病理性炎症。此外,其与肿瘤免疫的复杂关系仍需进一步探索。本文旨在系统回顾训练免疫的机制、诱导因素及其在不同病理状态中的作用,并重点分析其在传染病、肿瘤、自身免疫疾病等领域的潜在应用价值。通过整合最新研究成果,本文将为未来训练免疫相关的基础研究和临床应用提供指导。

1 训练免疫的诱导机制

训练免疫是由多层次的诱导因子和分子机制协同作用的复杂过程,其核心是通过表观遗传和代谢重编程[7],使天然免疫细胞在短暂刺激后形成一种长期增强的功能状态。以下将从诱导因子、表观遗传修饰、代谢重编程及骨髓造血干细胞重塑四个方面进行详细探讨。

1.1 诱导因子:触发训练免疫的核心驱动力 训练免疫的形成需要外部信号或内源性刺激的激发,这些信号通过与模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)相互作用,触发免疫细胞的表观遗传和代谢网络重塑[8-9]。如图1所示,外源性诱导因子主要包括微生物衍生分子和疫苗。β-葡聚糖(β-glucan或whole glucan particle,WGP)是最经典的训练免疫诱导剂之一,它来源于真菌细胞壁[10],通过与受体Dectin-1结合,激活下游的脾酪氨酸激酶(spleen tyrosine kinase,Syk)和Caspase招募结构域9(CARD9)信号轴。这些信号通路进一步启动核因子κB(nuclear factor kappa-B,NF-κB)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)信号通路的活化,从而上调炎症基因如肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)和白细胞介素(interleukin,IL)-6的表达[11]。同时,β-葡聚糖还能够诱导组蛋白第3亚基4号赖氨酸的三甲基化(H3K4me3)组蛋白修饰的增加,这种染色质的开放性标志促进了促炎基因的快速转录。暴露于β-葡聚糖的单核细胞和巨噬细胞在面对后续异质病原体刺激时,能够表现出显著增强的炎症因子分泌能力,并且这种效应可持续数周。由于其广谱抗感染的特性,β-葡聚糖在免疫缺陷患者的抗真菌感染治疗中展现出潜力。

另一种重要的外源性诱导因子是BCG疫苗。这种经典的抗结核疫苗通过激活核苷酸结合寡聚结构域(nucleotide-binding oligomerization domain 2,NOD2)受体,引发细胞信号通路的重塑,显著上调组蛋白第3亚基第27位赖氨酸的乙酰化(H3K27ac)组蛋白修饰,同时诱导糖酵解和氧化磷酸化的代谢重编程,从而增强免疫细胞的功能活性[12]。接种BCG疫苗的人群不仅对目标病原体表现出更强的抵抗能力,还对非目标病原体如金黄色葡萄球菌和流感病毒表现出广谱保护。这种现象的核心在于BCG疫苗能够通过重塑骨髓造血干细胞的功能,产生持久的中枢训练免疫效应[13]。此外,其他减毒疫苗如脊髓灰质炎疫苗和麻疹疫苗也被证实可以通过激活特定受体信号通路诱导训练免疫,其诱导的免疫增强在对抗多种病原体时具有重要意义。

内源性诱导因子主要来源于机体的代谢和损伤信号,其中氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein,oxLDL)是一个重要的内源性触发因子。oxLDL通过Toll样受体4(Toll-like receptors 4,TLR4)受体激活单核细胞,并诱导NOD样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3,NLRP3)炎症小

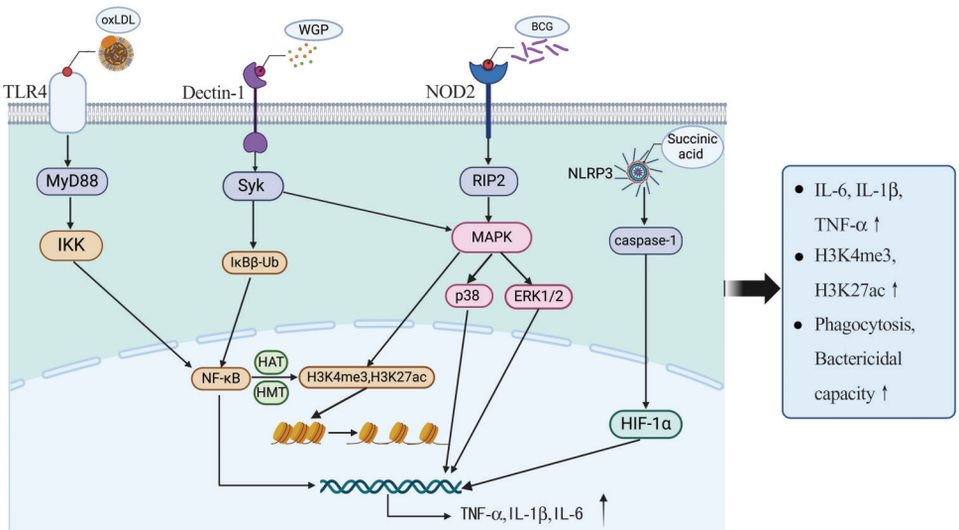


图 1　训练免疫的诱导机制示意图

图示训练免疫的诱导因子（外源性因子如 WGP、BCG 及内源性因子如 oxLDL、琥珀酸等）结合模式识别受体，激活下游信号级联反应，导致细胞代谢重编程（糖酵解增强、脂质代谢改变及表观遗传改变等），从而促进细胞前炎症因子的释放，增强细胞迁移及吞噬的能力。WGP：β-葡聚糖；oxLDL：氧化低密度脂蛋白；BCG：卡介苗；succinic acid：琥珀酸；TLR4：TOLL 样受体 4；Dectin-1：β-葡聚糖受体；NLRP3：炎症小体；RIP2：受体相互作用蛋白激酶 2；MyD88：髓样分化因子 88；Syk：脾酪氨酸激酶；MAPK：丝裂原活化蛋白激酶；caspase-1：半胱天冬酶 1；IKK：κB 抑制因子激酶；IκBβ-Ub：人核因子 κB 抑制蛋白泛素化；NF-κB：核因子 κB；HAT：组蛋白乙酰转移酶；HMT：组蛋白甲基转移酶；H3K4me3：组蛋白第三亚基四号赖氨酸的三甲基化；H3K27ac：组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸的乙酰化；HIF-1α：缺氧诱导因子 1 亚基 α；IL-6：白细胞介素-6；IL-1β：白细胞介素 1β；TNF-α：肿瘤坏死因子 α

体的组装和激活。这一过程中，oxLDL 还能够诱导 TNF-α 和 IL-6 等基因的去甲基化，促进其长期转录活性增强[14]。oxLDL 暴露后的单核细胞不仅表现出更高的促炎能力，还能够在多种病原体的刺激下表现出更强的杀伤活性。尽管 oxLDL 增强了抗感染能力，但其在慢性炎症性疾病如动脉粥样硬化中的作用需谨慎对待，过度激活可能带来负面效应。

此外，代谢中间产物如柠檬酸（citric acid）和琥珀酸（succinic acid）在训练免疫中也发挥了重要作用[15]。柠檬酸作为三羧酸（tricarboxylic acid，TCA）循环的重要中间产物，能够通过抑制组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylase，HDAC）促进 TNF-α 和 IL-6 等炎症基因的转录。与此同时，琥珀酸通过稳定缺氧诱导因子（hypoxia-inducible factor，HIF-1α），进一步增强糖酵解通路的活性，从而提升免疫细胞的功能状态[16]。这些代谢产物不仅为训练免疫提供了必要的能量支持，还通过调控表观遗传状态直接增强炎症反应的持久性。因此，训练免疫的诱导机制并不仅限于外部病原体刺激，机体内部的代谢和损伤信号同样是触发免疫记忆形成的重要因素[17]。

1.2　表观遗传修饰：训练免疫的分子基础　表观遗传修饰是训练免疫形成的核心分子机制之一[18]，它通过调控染色质的结构和基因表达的活性状态，为免疫细胞赋予长期的功能记忆。与传统意义上的基因突变不同，表观遗传修饰是可逆且动态的[19]，这使得免疫细胞能够在适应环境变化的同时维持其功能增强状态。训练免疫的表观遗传修饰主要包括组蛋白修饰和 DNA 甲基化的重塑[20]。

组蛋白修饰是训练免疫中最为显著的表观遗传变化，其中 H3K4me3 被认为是开放性染色质的标志。在暴露于诱导因子（如 β-葡聚糖或 BCG）后，单核细胞和巨噬细胞的 H3K4me3 水平显著上调。这种修饰能够增加关键基因启动子的开放性，从而促进促炎基因（如 TNF-α 和 IL-6）的转录[21]。研究[8]显示，即使在外部刺激移除后，H3K4me3 的修饰状态依然可以维持数周至数月，支撑了训练免疫的持久性。另一个重要的组蛋白修饰是 H3K27ac，其水平的上调显著增强了染色质活跃区域的转录效率。H3K27ac 的修饰在 BCG 疫苗诱导的训练免疫中尤为显著，与糖酵解的代谢重编程密切相关。这些组蛋白修饰通过改变染色质结构，提高了免疫细胞在后续感染中的快速应答能力[19]。

除了组蛋白修饰，DNA 甲基化的变化也是训练免疫的重要调控机制之一。在训练免疫过程中，关键基因启动子的去甲基化能够显著增强这些基因的转录效率[22]。例如，IL-1β 和 TNF-α 基因的启动

子区域在暴露于诱导因子后发生去甲基化,从而使其在后续刺激中表现出更高水平的表达[23]。此外,DNA甲基化状态的变化通常与细胞代谢状态密切相关[24]。而糖酵解的激活和柠檬酸的积累会进一步加强DNA去甲基化的动态调控,为免疫细胞的功能增强提供支持。

表观遗传修饰的动态性和可塑性为训练免疫的形成提供了重要的分子基础。通过这些修饰,免疫细胞能够快速调整其基因表达模式,在外部刺激下激活并维持适应性功能状态。更重要的是,这些修饰的持久性和可逆性为训练免疫在生物学中的广泛应用提供了可能性。例如,通过调控表观遗传修饰,可以人为增强或抑制训练免疫的功能,从而用于感染性疾病的治疗或慢性炎症的调控[25]。未来的研究应进一步揭示表观遗传修饰的精确调控机制,以便更好地利用这一生物学过程进行精准治疗。

1.3 代谢重编程:训练免疫的能量与功能基础

代谢重编程在训练免疫中扮演了核心角色,为免疫细胞提供能量支持并产生关键的代谢信号分子[26]。这些代谢途径的重塑不仅为细胞应对外部刺激提供了物质基础,还通过与表观遗传修饰的协同作用,进一步增强了免疫细胞的功能和记忆效应。以下将详细阐述训练免疫相关的关键代谢途径及其在免疫功能中的作用。

在训练免疫过程中,糖酵解的激活是最显著的代谢变化之一。如图2所示,糖酵解是细胞快速供能的核心途径,它通过将葡萄糖分解为乳酸[27],为细胞快速响应提供了ATP支持。与糖酵解相关的代谢酶如己糖激酶2(hexokinase2,HK2)和磷酸果糖激酶(6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 3,PFKFB3)在暴露于β-葡聚糖或BCG后显著上调[28]。这种激活不仅满足了细胞对能量的需求,还通过乳酸积累启动了下游信号通路。例如,乳酸能够通过稳定HIF-1α,进一步增强促炎基因(如IL-1β和TNF-α)的表达。此外,糖酵解的激活还通过改变胞内代谢物的动态平衡,直接参与表观遗传修饰,例如调控H3K4me3的增加[29]。这种糖酵解与表观遗传的双向联动,为训练免疫的持久性提供了重要保障。

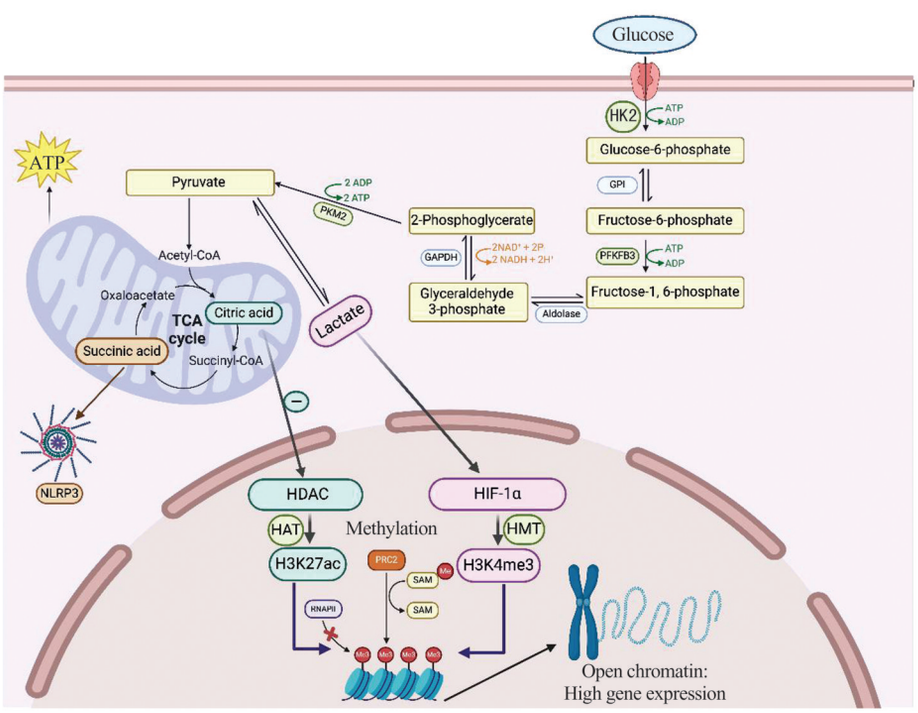


图2 训练免疫中代谢重编程与表观遗传修饰的协同作用

本图展示了训练免疫过程中代谢重编程通过关键代谢途径、代谢产物和表观遗传调控之间的协同作用,实现了炎症基因表达的长期增强。Glucose:葡萄糖;HK2:己糖激酶2;Glucose-6-phosphate:葡萄糖-6-磷酸;Fructose-6-phosphate:果糖6-磷酸;Fructose-1, 6-phosphate:果糖1,6-磷酸;Glyceraldehyde 3-phosphate:甘油醛3-磷酸;Pyruvate:丙酮酸;PFKFB3:磷酸果糖激酶;PKM2:丙酮酸激酶M2;Aldolase:醛缩酶;PRC2:甲基转移酶;SAM:S-腺苷甲硫氨酸;Lactate:乳酸;Citric acid:柠檬酸;TCA cycle:三羧酸循环;Oxaloacetate:草酰乙酸;Succinyl-CoA:琥珀酰辅酶A合成酶;HAT:组蛋白乙酰转移酶;HMT:组蛋白甲基转移酶;H3K4me3:组蛋白第3亚基4号赖氨酸三甲基化;H3K27ac:组蛋白第3亚基27位赖氨酸的乙酰化;NLRP3:炎症小体;HIF-1α:缺氧诱导因子1α;HDAC:组蛋白去乙酰化酶

除了糖酵解，三羧酸循环在训练免疫中的角色同样不可忽视。在训练免疫细胞中，TCA 循环的一些步骤被重新配置以满足特殊的代谢需求。例如，柠檬酸作为 TCA 循环的中间产物，在细胞内积累并被重新利用[30]。柠檬酸不仅为脂质生物合成提供了原料，还通过抑制 HDAC，促进炎症基因的转录活性。同样，琥珀酸的积累通过抑制 HIF-1α 的降解，进一步增强了糖酵解通路的活性，并通过 NLRP3 炎症小体的激活，增强了促炎因子的释放[31]。这些代谢中间产物的动态调控既支持了细胞能量需求，又直接影响了细胞的炎症功能。

脂质代谢的重塑也是训练免疫中一个重要的特征。研究[32]表明，胆固醇代谢在 NLRP3 炎症小体的激活中起到关键作用，这种代谢的增强为细胞膜的稳定性和炎症小体的组装提供了必要的支持。此外，短链脂肪酸的氧化在调控促炎反应中也发挥了重要作用[33]，例如乙酸能够通过激活 G 蛋白偶联受体 41（G-Protein-coupled Receptor 41，GPR41）促进 IL-6 的分泌。与脂质代谢相关的脂肪酸氧化为训练免疫提供了额外的能量来源，同时也通过与 TCA 循环的交互从而影响细胞的功能状态。

氨基酸代谢，特别是谷氨酰胺的代谢，在训练免疫中扮演了多重角色。谷氨酰胺作为细胞氧化应激的重要调节因子，能够通过增加 α-酮戊二酸的生成，增强 TCA 循环的功能[11]。此外，谷氨酰胺代谢还与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian Target of Rapamycin，mTOR）通路的激活密切相关，为细胞的生长和炎症基因的表达提供支持。这些氨基酸代谢的改变进一步扩展了训练免疫的代谢调控网络，为细胞提供了更全面的功能保障。

总之，代谢重编程是训练免疫形成和维持的基础。糖酵解的激活提供了快速响应所需的能量，TCA 循环和脂质代谢的重塑则通过代谢中间产物直接调控了表观遗传状态。代谢重编程的动态性和多样性不仅为免疫细胞的快速功能增强提供了支持，也为训练免疫的长期效应奠定了物质基础。这一机制的揭示为开发基于代谢调控的免疫治疗提供了全新思路，例如通过靶向特定代谢通路增强抗感染或抗肿瘤免疫功能，同时避免代谢异常引发的慢性炎症性疾病。

1.4　骨髓造血干细胞的重塑：训练免疫的持久性基础　训练免疫的一个关键特点在于其能够通过影响骨髓造血干细胞（hematopoietic stem cells，HSCs）的功能重塑，实现免疫效应的长期维持[34]。这种现象被称为“中枢训练免疫（central trained immunity）”，它通过调控 HSCs 的代谢和表观遗传状态，不仅增强了外周免疫细胞的功能，还在系统层面上提供了持续的抗感染能力[3,13,35]。

暴露于训练诱导因子（如 β-葡聚糖或 BCG）后，HSCs 经历了显著的代谢重编程和表观遗传修饰[36]。这些改变使得 HSCs 能够分化出功能增强的免疫细胞后代，例如单核细胞、巨噬细胞和中性粒细胞[37]。研究[38]表明，这些“受训”后代细胞在感染环境中表现出更强的迁移能力和杀伤活性。这种功能增强并非暂时的，而是通过 HSCs 的长期重塑维持数周至数月。例如，暴露于 β-葡聚糖的小鼠，其 HSCs 的功能改变能够通过骨髓移植传递给受体小鼠，受体小鼠在感染异质病原体时表现出更高的生存率，这充分验证了中枢训练免疫的持久性。

代谢重编程是 HSCs 功能重塑的核心驱动力之一。β-葡聚糖或 BCG 疫苗能够通过糖酵解的激活和琥珀酸的积累，直接影响 HSCs 的分化潜能。这些代谢中间产物不仅提供了能量支持，还通过调控表观遗传修饰进一步稳定了训练免疫效应。例如，琥珀酸的积累能够抑制 HIF-1α 的降解，从而增强糖酵解通路，并通过组蛋白 H3K4me3 修饰的增加，为促炎基因的长期表达奠定了基础[39]。脂质代谢的变化同样在 HSCs 重塑中发挥了重要作用，胆固醇的代谢增加被认为是 NLRP3 炎症小体激活的重要驱动因素，这不仅增强了 HSCs 分化出的巨噬细胞的炎症能力，也为其在抗感染中的表现提供了支持。

表观遗传修饰是 HSCs 长期重塑的重要机制。β-葡聚糖或 BCG 疫苗的刺激能够显著增加 HSCs 染色质的开放性[40]，例如 H3K4me3 和 H3K27ac 修饰的水平提升，这些修饰增强了炎症基因的转录能力。与此同时，DNA 甲基化的去除进一步促进了炎症相关基因（如 IL-6 和 TNF-α）的长期激活。这种表观遗传状态的稳定性使得 HSCs 能够在训练因子刺激消失后依然维持其增强的功能状态，为免疫效应的长期性提供了分子基础。

中枢训练免疫不仅限于抗感染功能的增强，还可能在慢性炎症和肿瘤微环境中发挥重要作用。在慢性炎症中，HSCs 的重塑可能导致炎症反应的过度激活，进而引发组织损伤和病理性改变[41]。另一方面，训练免疫在抗肿瘤免疫中的作用逐渐受到关注，例如通过增强巨噬细胞的吞噬能力和 T 细胞的活化，改善肿瘤微环境中的免疫抑制状态。这种

基于HSCs的功能增强为训练免疫在癌症免疫治疗中的应用提供了新的可能性。

总之,骨髓造血干细胞的重塑是训练免疫持久性效应的关键基础。通过代谢重编程和表观遗传修饰的协同作用,HSCs不仅能够分化出功能增强的后代细胞,还为全身免疫系统提供了长期的保护效应。未来的研究应进一步聚焦于揭示中枢训练免疫的调控机制,从而开发针对HSCs重塑的精准免疫治疗策略,用于感染、炎症性疾病以及肿瘤治疗等多种病理条件的干预。

2 训练免疫的生物学效应

训练免疫作为一种新型的天然免疫记忆现象,其生物学效应在增强宿主防御、调节炎症反应以及抗肿瘤免疫中发挥了重要作用。这些效应既体现为局部免疫细胞功能的增强,也体现在系统性免疫的调控能力上。以下将详细探讨训练免疫的主要生物学效应。

2.1 局部免疫细胞的功能增强 训练免疫通过代谢和表观遗传的重塑,使局部免疫细胞(如单核细胞、巨噬细胞和中性粒细胞)在受到刺激后表现出显著的功能增强[42]。这种增强效应包括促炎细胞因子的分泌、病原体的清除能力、组织修复能力以及抗感染活性的全面提升。以下将分别探讨训练免疫对这些细胞功能的具体影响及其机制。

2.1.1 *单核细胞的功能增强* 单核细胞是训练免疫研究中最典型的模型细胞。在训练诱导后,单核细胞的促炎能力显著提升,尤其是在面对异质病原体刺激时,其分泌IL-6、IL-1β、TNF-α等促炎因子的能力增强[43]。例如,暴露于β-葡聚糖的单核细胞通过Dectin-1受体激活Syk-CARD9-NF-κB信号轴,上调H3K4me3修饰,增强了TNF-α和IL-6基因的表达[44]。这种功能增强不仅局限于直接的基因转录,还通过糖酵解途径的激活进一步提升细胞的应答效率。研究[45]表明,糖酵解代谢的显著增强为快速分泌炎症因子提供了能量支持,同时积累的乳酸通过稳定HIF-1α,进一步放大了炎症反应。此外,单核细胞的吞噬能力也在训练免疫中显著提高。经过训练的单核细胞能够更高效地摄取并杀灭病原体,其机制与代谢重编程和促炎基因的上调密切相关。这些功能增强使得单核细胞在急性感染和组织损伤的防御中表现出显著优势。

2.1.2 *巨噬细胞的功能增强* 巨噬细胞作为组织驻留的天然免疫细胞,是训练免疫研究的重要目标。在训练免疫诱导下,巨噬细胞的功能表现出多层次的增强,包括促炎能力、吞噬作用以及组织修复功能的提升。研究[46]显示,暴露于BCG疫苗或β-葡聚糖的巨噬细胞中,炎症相关基因(如IL-6和TNF-α)的转录水平显著上调,这与组蛋白H3K27ac修饰的增加和糖酵解途径的激活密切相关。此外,巨噬细胞的吞噬作用也显著增强。例如,经过训练的巨噬细胞在面对病原菌(如金黄色葡萄球菌)时,其吞噬效率和杀菌能力显著高于未训练细胞[47]。训练免疫的代谢重塑进一步支持了这些功能的增强,例如柠檬酸的积累为脂质合成和细胞膜稳定提供了物质基础,而琥珀酸通过NLRP3炎症小体的激活增强了细胞的杀伤能力。此外,巨噬细胞的组织修复能力也在训练免疫中得到体现。研究[48]表明,训练诱导的巨噬细胞在清除凋亡细胞和促进组织重建方面表现出更高的效率,这为急性炎症后的组织恢复提供了保障。

2.1.3 *中性粒细胞的功能增强* 中性粒细胞是先天免疫中重要的效应细胞,其主要功能包括迁移、吞噬和释放抗菌因子[49]。训练免疫对中性粒细胞的功能增强体现在多个方面。例如,在暴露于训练诱导因子(如β-葡聚糖或BCG疫苗)后,中性粒细胞的迁移能力显著提高。这种迁移能力的增强与HIF-1α稳定性和趋化因子受体[如CXC Motif Chemoatokine Receptor 2(CXCR2)]的表达上调密切相关。此外,训练免疫能够增强中性粒细胞的吞噬作用和杀菌能力。经过训练的中性粒细胞在面对病原体时能够释放更多的抗菌因子(如活性氧和抗菌肽),从而更高效地清除病原体。研究[50]显示,这种杀菌能力的增强与糖酵解途径的激活和氧化磷酸化的重新配置有关。此外,中性粒细胞的细胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)形成能力也在训练免疫中表现出提升,这进一步扩展了其抗感染效应[51]。

2.1.4 *训练免疫功能增强的生物学意义* 训练免疫引起的局部免疫细胞功能增强在多种病理状态下具有重要的生物学意义。在急性感染中,这种增强效应显著提升了机体的病原体清除能力,从而降低了感染相关的发病率和死亡率。例如,接受BCG疫苗接种人群的单核细胞和巨噬细胞的功能增强,可显著改善他们对非目标病原体的抵抗能力[52]。在组织损伤后,训练诱导的巨噬细胞通过高效的吞噬作用和促修复功能,加速了损伤部位的愈合[53]。

此外，训练免疫还能够通过增强中性粒细胞的迁移和杀菌能力，在控制急性感染和炎症扩散中发挥重要作用。这些发现表明，局部免疫细胞功能的全面提升是训练免疫在生物学效应中不可或缺的一部分。尽管训练免疫在局部免疫细胞功能增强中的作用显著，但其效应的持续性和精确调控仍需深入研究。目前已知代谢重编程和表观遗传修饰的协同作用是维持训练免疫持久效应的关键。例如，H3K4me3和H3K27ac修饰的长期稳定性使得促炎基因的转录活性能够在诱导因子移除后依然保持较高水平。此外，代谢中间产物（如乳酸、琥珀酸）的积累为表观遗传修饰提供了持续的调控信号。然而，过度的功能增强可能带来潜在的病理性风险，如组织损伤和慢性炎症。因此，在实际应用中如何通过调控训练免疫的强度和时程，实现其最大化的生物学效益，同时避免副作用，是未来研究的重要方向。

2.2　中枢免疫系统的长期调控　训练免疫不仅局限于局部免疫细胞的功能增强，还通过HSCs的长期重塑，对中枢免疫系统产生广泛而持久的影响[54]。如前文所述，中枢训练免疫这一过程涉及造血干细胞的功能重塑、免疫细胞谱系的功能增强以及系统性抗感染能力的提升[55]。

2.2.1　*HSCs的功能重塑*　在训练免疫的诱导过程中，HSCs的代谢和表观遗传状态发生显著变化，从而为后续免疫细胞的功能增强奠定基础。研究[56]表明，暴露于β-葡聚糖或BCG疫苗的个体，其骨髓HSCs会经历糖酵解的显著激活。这一过程不仅提供了细胞分裂和增殖所需的能量支持，还生成了重要的代谢中间产物，如琥珀酸和柠檬酸。这些代谢产物通过调控表观遗传修饰（如H3K4me3的增加）增强了HSCs的基因表达活性。例如，琥珀酸的积累能够稳定缺氧诱导因子HIF-1α，从而放大促炎信号和糖酵解的代谢通路[57]。此外，HSCs中组蛋白修饰的动态变化（如H3K27ac的增加）进一步促进了染色质的开放性，使得促炎基因的转录效率显著提高[58]。这些改变使得HSCs能够分化出功能增强的免疫细胞，为中枢训练免疫提供了长期效应。

2.2.2　*免疫细胞谱系的功能增强*　经过重塑的HSCs分化出的后代免疫细胞在功能上表现出显著增强[19]。例如，来自训练诱导的小鼠HSCs的单核细胞和巨噬细胞，其促炎基因的表达水平显著高于未训练小鼠。研究显示，这种增强的促炎能力与表观遗传状态的持久改变密切相关。例如，IL-6和TNF-α基因的启动子区域在训练诱导后出现去甲基化，从而保持了长期的高转录活性。此外，这些后代细胞在抗感染能力上也表现出显著优势。例如，训练后分化出的中性粒细胞在面对异质病原体时，表现出更高的迁移能力和杀菌活性，这种能力的提升与趋化因子受体（如CXCR2）的表达上调以及抗菌因子的释放增加密切相关[59]。这些数据表明，通过重塑HSCs及其后代细胞，训练免疫能够赋予机体更强的抗感染能力和适应性免疫效应。

2.2.3　*系统性抗感染能力的提升*　中枢训练免疫通过对HSCs及其后代细胞的全面重塑，在系统层面上显著增强了机体的抗感染能力。例如，暴露于β-葡聚糖的小鼠在感染金黄色葡萄球菌或流感病毒时，表现出更低的死亡率和感染负担[60]。这种系统性保护效应不仅依赖于局部免疫细胞的功能增强，还与HSCs长期功能状态的稳定性密切相关。进一步的研究[61]表明，这种系统性保护可以通过骨髓移植传递。例如，将暴露于训练诱导因子的骨髓移植至未训练的小鼠，受体小鼠在面对病原体感染时表现出更高的存活率和更低的病原体载量。这一现象进一步证实了中枢训练免疫在系统性抗感染中的核心作用。

2.2.4　*持久性与传递性*　中枢训练免疫的持久性和传递性是其显著特点。与局部免疫细胞的功能增强相比，HSCs的重塑效应能够通过多个细胞代际得以维持。这种持久效应的核心在于HSCs的表观遗传和代谢状态的稳定性。例如，H3K4me3和H3K27ac修饰的增加使得染色质开放性得以长期维持，而去甲基化状态则进一步增强了基因转录活性[62]。此外，中枢训练免疫的效应具有跨个体传递的特性。例如，暴露于训练诱导因子的小鼠骨髓移植至健康受体后，受体小鼠的免疫细胞表现出与供体相似的功能增强状态[63]。这一现象提示，中枢训练免疫的生物学效应不仅是个体性的，还可能在临床上应用于特定免疫缺陷患者的治疗。

2.2.5　*调控挑战与应用前景*　尽管中枢训练免疫在增强系统性抗感染能力方面具有显著优势，但其过度激活可能引发病理性炎症反应或慢性疾病。例如，在慢性炎症性疾病（如动脉粥样硬化）中，HSCs的过度重塑可能导致促炎细胞的大量分化，从而加剧炎症和组织损伤。此外，训练免疫的长期效应可能在某些情况下影响肿瘤微环境，例如通过增强免疫抑制性细胞（如M2型巨噬细胞）的分化，间接促进肿瘤的生长[64]。因此，如何在增强训练免

疫保护效应的同时避免其潜在副作用,是未来研究的重要方向。

总之,中枢免疫系统的长期调控是训练免疫的重要组成部分。通过对HSCs的功能重塑,训练免疫赋予机体持久而广泛的防御能力。这种机制的深入研究不仅有助于理解免疫记忆的非特异性特征,还为开发基于HSCs调控的免疫治疗策略提供了理论基础。未来,针对中枢训练免疫的精准调控将有望应用于感染性疾病、炎症性疾病以及癌症的治疗。

2.3 炎症反应的双刃剑效应 训练免疫在增强抗感染能力的同时,其引发的炎症反应具有双刃剑效应。一方面,训练免疫通过代谢重编程和表观遗传修饰,显著提高了免疫细胞的促炎能力,在急性感染和病原体清除过程中发挥了积极作用;另一方面,这种增强的炎症反应在慢性炎症环境或自身免疫性疾病中可能会引发病理性变化[65],加剧组织损伤。以下将详细探讨训练免疫在炎症反应中的积极与消极效应,并分析潜在的调控策略。

2.3.1 *急性炎症中的保护性作用* 训练免疫通过增强免疫细胞的促炎能力和病原体清除效率,在急性感染中表现出显著的保护效应。例如,在暴露于β-葡聚糖的小鼠模型中,单核细胞和巨噬细胞的促炎基因如TNF-α、IL-1β和IL-6的表达水平显著上升[66],同时吞噬能力和杀菌活性增强。这种炎症反应的增强显著降低了感染相关的死亡率和病原体载量。其核心机制在于糖酵解的激活和代谢中间产物(如琥珀酸和柠檬酸)的积累,这些代谢物通过稳定缺氧诱导因子HIF-1α和调控组蛋白修饰,增强了促炎基因的转录效率。此外,中性粒细胞在训练免疫中的功能增强也在急性炎症中起到了重要作用。经过训练的中性粒细胞能够更迅速地迁移至感染部位,并释放更多的活性氧和抗菌肽,从而有效控制病原体的扩散[67]。这些研究表明,训练免疫通过放大炎症信号和细胞功能,为宿主提供了强有力的免疫保护。

2.3.2 *慢性炎症中的潜在风险* 尽管在急性炎症中,训练免疫的促炎效应具有显著的保护性,但在慢性炎症环境中,这种效应可能带来负面影响[7,68]。例如,在动脉粥样硬化模型中,oxLDL作为内源性诱导因子,通过激活TLR4和NLRP3炎症小体,诱导巨噬细胞的训练免疫效应[59]。经过训练的巨噬细胞表现出更高的促炎因子表达水平,如IL-1β和TNF-α,这种过度激活的炎症反应加速了动脉斑块的形成和血管损伤。此外,在类风湿性关节炎等自身免疫性疾病中,训练免疫的过度激活可能通过增强单核细胞和巨噬细胞的促炎能力,加重关节的炎症和损伤[69]。这些负面效应的核心在于训练免疫的长期性和系统性,它不仅增强了外周免疫细胞的功能,还通过骨髓造血干细胞的重塑扩大了促炎细胞的比例,从而在慢性炎症环境中形成一个恶性循环。

2.3.3 *炎症反应中的调控策略* 为了利用训练免疫的保护性作用,同时避免其在慢性炎症中的潜在风险,科学家们提出了一系列调控策略。首先,通过靶向代谢通路调控训练免疫的强度和时程。例如,抑制糖酵解的关键酶(如己糖激酶2或磷酸果糖激酶)可以有效降低训练免疫的促炎效应,同时保留其抗感染能力[70]。此外,调控表观遗传状态也是一个重要的干预方向。例如,通过使用HDAC抑制剂或去甲基化抑制剂,可以精准控制促炎基因的转录活性,从而降低训练免疫的炎症风险[70]。其次,通过调控训练诱导因子的类型和剂量,可以进一步优化训练免疫的炎症效应。例如,使用β-葡聚糖和BCG疫苗的低剂量方案,可能既能增强宿主的抗感染能力,又能避免慢性炎症的风险。

2.3.4 *双刃剑效应的生物学意义* 训练免疫的双刃剑效应反映了其在进化过程中对宿主防御的适应性。急性感染环境下的炎症放大效应显著提高了宿主的生存率,而在慢性炎症环境中,这种效应的负面影响则可能成为代谢性疾病或自身免疫性疾病的重要致病因素。这一现象提示我们,在利用训练免疫增强免疫防御的同时,需要谨慎评估其在不同病理状态下的效应类型和强度[71]。通过精准调控训练免疫的代谢和表观遗传网络,可以最大化其保护性作用,同时将炎症相关的风险降至最低。

2.4 抗肿瘤免疫中的作用 训练免疫作为一种天然免疫记忆的现象,近年来在抗肿瘤免疫领域展现出巨大的潜力。通过重新激活和重塑肿瘤微环境中的免疫细胞,训练免疫能够增强宿主的抗肿瘤反应,有望为癌症治疗提供新策略。以下将从巨噬细胞功能的重塑、T细胞活化的增强、肿瘤微环境的调节以及潜在的临床应用展开详细探讨。

2.4.1 *巨噬细胞功能的重塑* 肿瘤微环境中,巨噬细胞通常表现为免疫抑制性的M2型表型,有助于肿瘤的生长和转移[72]。训练免疫通过重新编程巨噬细胞的代谢和表观遗传状态,将其从M2型转化为促炎和抗肿瘤的M1型表型,从而增强其抗肿瘤能力[73]。例如,研究[74]表明,经过β-葡聚糖或BCG疫苗刺激的巨噬细胞,其糖酵解通路显著激

活，伴随柠檬酸和琥珀酸等代谢中间产物的积累。这些代谢产物通过激活 NLRP3 炎症小体和稳定 HIF-1α，增强了巨噬细胞的促炎能力和肿瘤杀伤作用。此外，经过训练的巨噬细胞在清除凋亡肿瘤细胞方面表现出更高的效率。这种吞噬作用不仅直接降低了肿瘤细胞的存活率，还通过释放抗原进一步增强了适应性免疫的激活[75]。

2.4.2　*T 细胞活化的增强*　训练免疫对巨噬细胞和树突状细胞的功能重塑间接促进了 T 细胞的活化[76]，从而增强了适应性免疫的抗肿瘤作用。研究[77]显示，经过训练的树突状细胞能够更有效地呈递肿瘤抗原并激活 $CD8^+$ 细胞毒性 T 细胞。这种活化效应与促炎细胞因子的释放（如 IL-6 和 TNF-α）以及共刺激分子（如 CD80 和 CD86）的上调密切相关[78]。此外，训练免疫通过调控肿瘤微环境中的免疫检查点分子（如 PD-L1）的表达，进一步增强了 T 细胞的效应功能。例如，BCG 疫苗刺激的小鼠模型中，$CD8^+$ T 细胞的浸润显著增加[79]，表现为更高的 γ 干扰素（Interferon-γ，IFN-γ）分泌和更强的肿瘤杀伤能力。这些发现表明，训练免疫不仅在先天免疫层面增强了抗肿瘤反应，还通过影响适应性免疫系统为全面抗肿瘤免疫提供支持。

2.4.3　*肿瘤微环境的调节*　肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME）是肿瘤免疫逃逸的主要屏障。训练免疫通过调节 TME 的免疫细胞成分和代谢环境，有效逆转了免疫抑制状态[80]。例如，训练免疫能够减少肿瘤相关巨噬细胞（tumor-associated macrophages，TAMs）的免疫抑制性 M2 表型，增加 M1 型巨噬细胞的比例，从而改善 TME 中的免疫活性[81]。此外，训练免疫通过增强中性粒细胞的抗肿瘤活性和自然杀伤细胞（natural killer cell，NK 细胞）的杀伤能力，进一步增强了 TME 中的抗肿瘤效应。在代谢层面，训练免疫通过重新分配葡萄糖和脂质代谢资源，使 TME 中肿瘤细胞的营养供应受限，同时增强了免疫细胞的功能活性。这种代谢竞争不仅抑制了肿瘤细胞的增殖，还通过降低乳酸积累缓解了 TME 中的酸性环境，改善了免疫细胞的生存和功能。

3　临床应用与前景

训练免疫在癌症治疗中的应用已初见成效。例如，BCG 膀胱灌注治疗已被广泛用于浅表性膀胱癌[82]，其通过激活局部免疫细胞的训练免疫效应显著提高了肿瘤细胞的清除率。这一成功案例为其他癌症类型的训练免疫治疗提供了重要借鉴。此外，训练免疫与现有的免疫检查点抑制剂（如 PD-1/PD-L1 抑制剂）联合应用，也展现出增强抗肿瘤免疫效应的潜力。例如，通过训练免疫的诱导增强免疫检查点抑制剂的作用，可以进一步激活“冷肿瘤”中的免疫反应，将其转化为具有高度免疫活性的“热肿瘤”[80]。然而，训练免疫在临床应用中也面临一些挑战。例如，不同肿瘤类型对训练免疫的响应存在显著差异，需要优化诱导因子的选择和剂量。此外，训练免疫可能引发过度炎症反应，甚至导致免疫介导的副作用，例如慢性炎症或自身免疫反应[83]。因此，如何平衡训练免疫的抗肿瘤效应与其潜在副作用，是未来研究的重要方向。

训练免疫的广泛生物学效应在感染性疾病、慢性炎症性疾病和癌症治疗等多个领域展现出巨大应用潜力（见图 3）。通过代谢重编程和表观遗传修饰的调控，训练免疫可以增强免疫系统的适应性和功能。这一特性为开发新型免疫治疗手段提供了理论基础和实践依据。以下从感染性疾病防治、慢性炎症调控以及癌症治疗三个方面详细探讨训练免疫的临床应用与发展前景。

3.1　感染性疾病的防治　感染性疾病的防治是训练免疫最早且最广泛的应用领域之一。传统疫苗通常依赖于适应性免疫系统，通过抗原特异性反应提供保护[84]。然而，训练免疫的非特异性保护效应为疫苗开发提供了新思路。以 BCG 为例，除了对结核杆菌的保护作用[85]，BCG 还在多种非目标病原体感染（如金黄色葡萄球菌、流感病毒）中展现出广谱保护效果[86]。这种保护效应的核心机制在于 BCG 通过诱导单核细胞和巨噬细胞的代谢重编程和表观遗传修饰，增强了其促炎功能和抗病原体能力。

基于 BCG 的成功，训练免疫疫苗（trained immunity-based vaccines，TIBVs）正在成为疫苗研究的前沿领域。例如，针对新型病原体开发的 TIBVs 可通过诱导天然免疫细胞的功能增强，在短期内提供广泛的保护[87]。这种策略特别适用于免疫缺陷患者、老年人群或高危环境中的人群。此外，训练免疫与传统疫苗的结合可能进一步增强保护效力。例如，通过在适应性免疫疫苗中加入训练诱导因子，可以同时实现特异性免疫记忆和非特异性免疫增强，从而提高疫苗的广谱效应和长期保护性[87]。

3.2　慢性炎症性疾病的调控　慢性炎症性疾病（如动脉粥样硬化、类风湿性关节炎和慢性阻塞性

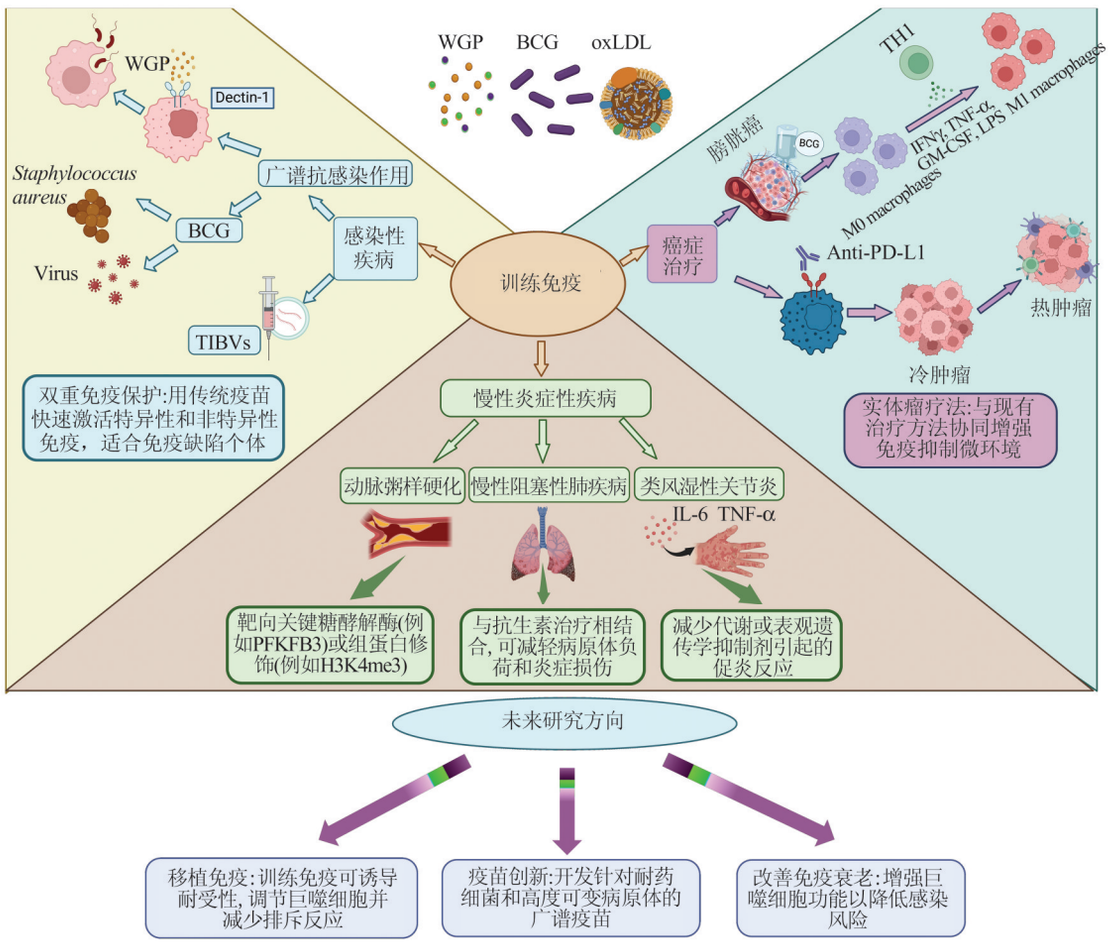


图 3　训练免疫的临床应用

本图总结了训练免疫在临床中的应用，主要包括感染性疾病防治、慢性炎症性疾病调控和癌症治疗三个领域，同时探讨未来的潜在应用方向(如疫苗开发、移植免疫和增强老年免疫功能)。WGP:β-葡聚糖;BCG:卡介苗;Dectin-1:β-葡聚糖受体;oxLDL:氧化低密度脂蛋白;*Staphylococcus aureus*:金黄色葡萄球菌;Virus:病毒;TIBVs:训练免疫疫苗;M0 Macrophages:M0 型巨噬细胞;M1 Macrophages:M1 型巨噬细胞;Anti-PD-L1:抗 PD-L1 抗体;IL-6:白细胞介素-6;TNF-α:肿瘤坏死因子 α;LPS:脂多糖;GM-CSF:粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子;IFNγ:干扰素 γ

肺疾病)是全球范围内的主要公共卫生问题。训练免疫在这些疾病中的作用复杂且多样。在某些情况下，训练免疫能够通过增强炎症反应加速疾病进程，例如在动脉粥样硬化中，巨噬细胞的训练免疫效应可能通过促炎基因的上调加剧动脉斑块的形成[88]。然而，通过精准调控训练免疫的代谢和表观遗传通路，可以在一定程度上逆转这些负面效应[89]。例如，通过抑制糖酵解或脂质代谢中的关键酶，能够有效降低训练免疫引发的促炎反应，同时保留其在急性感染中的保护性作用。

在其他慢性炎症性疾病中，训练免疫可能具有潜在的治疗作用。例如，在慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease，COPD)中，诱导巨噬细胞和中性粒细胞的训练免疫效应可能通过增强病原体清除能力，减少慢性感染和炎症反复发作[90]。此外，针对类风湿性关节炎等自身免疫性疾病，通过调控特定的训练因子或代谢途径，可以在降低炎症反应的同时改善组织修复功能。未来，针对这些疾病的精准训练免疫干预策略将是一个重要研究方向。

3.3　癌症治疗中的应用　训练免疫在癌症治疗中的潜力已经被初步验证，特别是在调控肿瘤微环境和增强免疫效应方面。BCG 膀胱灌注治疗作为训练免疫的成功案例，已经广泛应用于浅表性膀胱癌的治疗[91]，其通过激活局部巨噬细胞的训练免疫效应，显著提高了肿瘤细胞的清除率。类似地，在其他实体瘤中，训练免疫通过增强单核细胞和巨噬细胞的促炎功能，以及激活 $CD8^+$ T 细胞的杀伤能力，有望成为免疫治疗的重要补充手段。

此外，训练免疫与现有免疫治疗策略(如免疫

检查点抑制剂）结合的潜力也备受关注。例如，通过训练免疫诱导冷肿瘤向热肿瘤转化，可以显著提高免疫检查点抑制剂的疗效[92]。这一联合策略的核心在于训练免疫能够增加肿瘤微环境中的免疫细胞浸润，同时通过代谢和表观遗传调控，降低肿瘤细胞的免疫逃逸能力。然而，在实际应用中，如何优化训练免疫的诱导因子、剂量和给药方式，以最大化其抗肿瘤效应，同时避免慢性炎症或免疫相关副作用，仍是一个重要的研究挑战。

4　展望与未来方向

训练免疫作为一种动态的、可塑性的免疫记忆机制，开创了天然免疫研究的新领域。它不仅颠覆了传统对天然免疫“无记忆性”的认识，也为理解免疫系统的动态调控提供了新的视角。未来，通过深化分子机制研究、优化临床转化路径、推动个性化干预策略以及整合新技术，训练免疫有望为感染性疾病、癌症以及慢性炎症性疾病的治疗提供全新的解决方案。在科学研究和技术创新的双重推动下，训练免疫将从理论概念逐步走向临床实践，为全球健康挑战提供新的希望。

参考文献

[1] GECKIN B, FÖHSE F K, DOMÍNGUEZ-ANDRÉS J, et al. Trained immunity: Implications for vaccination [J]. Curr Opin Immunol, 2022, 77: 102190.

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

[3] KAUFMANN E, SANZ J, DUNN J L, et al. BCG educates hematopoietic stem cells to generate protective innate immunity against tuberculosis[J]. Cell, 2018, 172(1/2): 176-190. e19.

[4] DE LAVAL B, MAURIZIO J, KANDALLA P K, et al. C/EBPβ - dependent epigenetic memory induces trained immunity in hematopoietic stem cells[J]. Cell Stem Cell, 2020, 26(5): 657-674. e8.

[5] DING C L, SHRESTHA R, ZHU X J, et al. Inducing trained immunity in pro-metastatic macrophages to control tumor metastasis[J]. Nat Immunol, 2023, 24(2): 239-254.

[6] FUNES S C, RIOS M, FERNÁNDEZ-FIERRO A, et al. Trained immunity contribution to autoimmune and inflammatory disorders[J]. Front Immunol, 2022, 13: 868343.

[7] FLORES - GOMEZ D, BEKKERING S, NETEA M G, et al. Trained immunity in atherosclerotic cardiovascular disease[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2021, 41(1): 62-69.

[8] NETEA M G, JOOSTEN L A B, LATZ E, et al. Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease[J]. Science, 2016, 352(6284): aaf1098.

[9] PENKOV S, MITROULIS I, HAJISHENGALLIS G, et al. Immunometabolic crosstalk: An ancestral principle of trained immunity?[J]. Trends Immunol, 2019, 40(1): 1-11.

[10] QUINTIN J. Fungal mediated innate immune memory, what have we learned?[J]. Semin Cell Dev Biol, 2019, 89: 71-77.

[11] 苏婷，刘靖华 . 免疫训练：先天免疫记忆的发现和研究进展[J]. 中国免疫学杂志，2021，37(10): 1261-1265.
SU T, LIU J H. Discovery and development of trained immunity, memory of innate immunity[J]. Chin J Immunol, 2021, 37(10): 1261-1265.

[12] KLEINNIJENHUIS J, QUINTIN J, PREIJERS F, et al. Bacille Calmette - Guerin induces NOD2 - dependent nonspecific protection from reinfection *via* epigenetic reprogramming of monocytes[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109(43): 17537-17542.

[13] CIROVIC B, CHARLOTTE J DE BREE L, GROH L, et al. BCG vaccination in humans elicits trained immunity *via* the hematopoietic progenitor compartment [J]. Cell Host Microbe, 2020, 28(2): 322-334. e5.

[14] FINDEISEN H M, VOGES V C, BRAUN L C, et al. LXRα regulates oxLDL-induced trained immunity in macrophages[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(11): 6166.

[15] SÁNCHEZ - GARCÍA F J, PÉREZ - HERNÁNDEZ C A, RODRÍGUEZ-MURILLO M, et al. The role of tricarboxylic acid cycle metabolites in viral infections [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 725043.

[16] LUO H T, WANG Q J, YANG F, et al. Signaling metabolite succinylacetone activates HIF - 1α and promotes angiogenesis in GSTZ1 - deficient hepatocellular carcinoma[J]. JCI Insight, 2023, 8(23): e164968.

[17] SHAO Y, SAREDY J, YANG W Y, et al. Vascular endothelial cells and innate immunity[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, 40(6): e138-e152.

[18] NETEA M G, QUINTIN J, VAN DER MEER J W M. Trained immunity: A memory for innate host defense[J]. Cell Host Microbe, 2011, 9(5): 355-361.

[19] 刘琴，张康，郭志廷，等 . 从训练免疫的新视角探讨动物感染性疾病的现代免疫防制策略[J]. 中国兽医学报，2023，43(6): 1342-1349.
LIU Q, ZHANG K, GUO Z T, et al. Trained immunity: Modern immune control strategies for infectious diseases of ani-mals[J]. Chin J Vet Sci, 2023, 43(6): 1342-1349.

[20] CECERE G. Small RNAs in epigenetic inheritance:

From mechanisms to trait transmission[J]. FEBS Lett, 2021, 595(24): 2953-2977.

[21] 骆雅鑫, 胡雪峰. 训练免疫的发现与研究进展[J]. 生物学教学, 2022, 47(9): 2-4.
LUO Y X, HU X F. Discovery and research progress of training immunity[J]. Biol Teach, 2022, 47(9): 2-4.

[22] NOVAKOVIC B, HABIBI E, WANG S Y, et al. β-glucan reverses the epigenetic state of LPS-induced immunological tolerance[J]. Cell, 2016, 167(5): 1354-1368. e14.

[23] 周思齐, 温海燕. DNA甲基化与骨关节炎发病机制研究进展[J]. 武汉大学学报(医学版), 2024, 45(11):1396-1402.
ZHOU S Q, WEN H Y. DNA methylation and the pathogenesis of osteoarthritis[J]. Medical Journal of Wuhan University, 2024, 45(11):1396-1402.

[24] WANG L J, WANG C, SARWAR M S, et al. PTEN-knockout regulates metabolic rewiring and epigenetic reprogramming in prostate cancer and chemoprevention by triterpenoid ursolic acid[J]. FASEB J, 2022, 36(11): e22626.

[25] GAO X, HUANG X, WANG Y H, et al. Global research hotspots and frontier trends of epigenetic modifications in autoimmune diseases: A bibliometric analysis from 2012 to 2022[J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(39): e35221.

[26] 刘娟宏, 刘峰. 免疫与代谢: 网络调控、取舍权衡与机体稳态[J]. 中国科学: 生命科学, 2024, 54(11): 2079-2099.
LIU J H, LIU F. Immunity and metabolism: Network regulation, trade-offs, and homeostasis (in Chinese)[J]. Sci Sin Vitae, 2024, 54(11): 2079-2099.

[27] CORDANI M, MICHETTI F, ZARRABI A, et al. The role of glycolysis in tumorigenesis: From biological aspects to therapeutic opportunities[J]. Neoplasia, 2024, 58: 101076.

[28] ARTS R J W, CARVALHO A, ROCCA C L, et al. Immunometabolic pathways in BCG-induced trained immunity[J]. Cell Rep, 2016, 17(10): 2562-2571.

[29] KEATING S T, GROH L, THIEM K, et al. Rewiring of glucose metabolism defines trained immunity induced by oxidized low-density lipoprotein[J]. J Mol Med (Berl), 2020, 98(6): 819-831.

[30] ARNOLD P K, FINLEY L W S. Regulation and function of the mammalian tricarboxylic acid cycle[J]. J Biol Chem, 2023, 299(2): 102838.

[31] ARTS R J W, NOVAKOVIC B, TER HORST R, et al. Glutaminolysis and fumarate accumulation integrate immunometabolic and epigenetic programs in trained immunity[J]. Cell Metab, 2016, 24(6): 807-819.

[32] YALCINKAYA M, LIU W L, XIAO T, et al. Cholesterol trafficking to the ER leads to the activation of CaMKII/JNK/NLRP3 and promotes atherosclerosis [J]. J Lipid Res, 2024, 65(4): 100534.

[33] ZHANG D, JIAN Y P, ZHANG Y N, et al. Short-chain fatty acids in diseases[J]. Cell Commun Signal, 2023, 21(1): 212.

[34] 陈晶晶, 范雨鑫, 刘玫肖, 等. 卡介苗发挥训练免疫的机制和最新应用进展[J]. 热带医学杂志, 2022, 22(9): 1312-1316, 1320.
CHEN J J, FAN Y X, LIU M X, et al. The mechanism and latest application progress of Bacille Calmette-Guerin vaccine to exert trained immunity[J]. J Trop Med, 2022, 22(9): 1312-1316,1320.

[35] MOORLAG S J C F M, KHAN N, NOVAKOVIC B, et al. β-glucan induces protective trained immunity against *Mycobacterium* tuberculosis infection: A key role for IL-1[J]. Cell Rep, 2020, 31(7): 107634.

[36] STOTHERS C L, BURELBACH K R, OWEN A M, et al. β-glucan induces distinct and protective innate immune memory in differentiated macrophages[J]. J Immunol, 2021, 207(11): 2785-2798.

[37] 张欣, 陈晴晴, 卜蓁蓁, 等. 造血干/祖细胞的受训后免疫机制研究进展[J]. 免疫学杂志, 2019, 35(12): 1093-1099.
ZHANG X, CHEN Q Q, BU Z Z, et al. Research advance on the mechanism of the trained immunity in hematopoietic stem/progenitor cells[J]. Immunol J, 2019, 35(12): 1093-1099.

[38] MITROULIS I, RUPPOVA K, WANG B M, et al. Modulation of myelopoiesis progenitors is an integral component of trained immunity[J]. Cell, 2018, 172(1/2): 147-161. e12.

[39] TANNAHILL G M, CURTIS A M, ADAMIK J, et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1β through HIF-1α[J]. Nature, 2013, 496(7444): 238-242.

[40] SUN S J, AGUIRRE-GAMBOA R, CHARLOTTE J, et al. BCG vaccination impacts the epigenetic landscape of progenitor cells in human bone marrow[J]. bioRxiv, 2023: 2023. 11. 28. 569076.

[41] BENAMEUR T, PORRO C, TWFIEG M E, et al. Emerging paradigms in inflammatory disease management: Exploring bioactive compounds and the gut microbiota[J]. Brain Sci, 2023, 13(8): 1226.

[42] 刘航, 马梦瑶, 李健波, 等. 训练免疫和跨代免疫的研究进展与展望[J]. 中国预防兽医学报, 2024, 46(8): 876-884.
LIU H, MA M Y, LI J B, et al. Research progress and prospect of training immunity and intergenerational immunity[J]. Chin J Prev Vet Med, 2024, 46(8):876-884.

[43] DOMINGUEZ-ANDRES J, NETEA M G. Long-term reprogramming of the innate immune system[J]. J Leukoc Biol, 2019, 105(2): 329-338.

[44] MATA-MARTÍNEZ P, BERGÓN-GUTIÉRREZ M, DEL FRESNO C. Dectin-1 signaling update: New perspectives for trained immunity[J]. Front Immunol, 2022, 13: 812148.

[45] APOSTOLOVA P, PEARCE E L. Lactic acid and

lactate: Revisiting the physiological roles in the tumor microenvironment[J]. Trends Immunol, 2022, 43(12): 969-977.

[46] 杨东敏，王悦冰，冯娟 . 训练免疫的研究进展[J]. 生理科学进展，2022，53(4): 281-286.
YANG D M, WANG Y B, FENG J. Research progress of training immunity[J]. Prog Physiol Sci, 2022, 53(4): 281-286.

[47] FEUERSTEIN R, FORDE A J, LOHRMANN F, et al. Resident macrophages acquire innate immune memory in staphylococcal skin infection[J]. eLife, 2020, 9: e55602.

[48] TRINH X T, LONG N V, VAN ANH L T, et al. A comprehensive review of natural compounds for wound healing: Targeting bioactivity perspective[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(17): 9573.

[49] MOORLAG S J C F M, RODRIGUEZ-ROSALES Y A, GILLARD J, et al. BCG vaccination induces long-term functional reprogramming of human neutrophils [J]. Cell Rep, 2020, 33(7): 108387.

[50] MORRISON T, WATTS E R, SADIKU P, et al. The emerging role for metabolism in fueling neutrophilic inflammation[J]. Immunol Rev, 2023, 314(1): 427-441.

[51] TEIJEIRA Á, GARASA S, GATO M, et al. CXCR1 and CXCR2 chemokine receptor agonists produced by tumors induce neutrophil extracellular traps that interfere with immune cytotoxicity[J]. Immunity, 2020, 52(5): 856-871. e8.

[52] HARTUNG F, ESSER-VON BIEREN J. Trained immunity in type 2 immune responses[J]. Mucosal Immunol, 2022, 15(6): 1158-1169.

[53] LAFUSE W P, WOZNIAK D J, RAJARAM M V S. Role of cardiac macrophages on cardiac inflammation, fibrosis and tissue repair[J]. Cells, 2020, 10(1): 51.

[54] NETEA M G, DOMÍNGUEZ-ANDRÉS J, BARREIRO L B, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease[J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(6): 375-388.

[55] 吴晨曦，陆培华 . 中性粒细胞的训练免疫在多种疾病中的作用及进展[J]. 中国医学前沿杂志(电子版)，2024，16(3): 62-66.
WU C X, LU P H. The role and research progress of training immunity of neutrophils in multiple diseases[J]. Chin J Front Med Sci Electron Version, 2024, 16(3): 62-66.

[56] CHAVAKIS T, MITROULIS I, HAJISHENGALLIS G. Hematopoietic progenitor cells as integrative hubs for adaptation to and fine-tuning of inflammation [J]. Nat Immunol, 2019, 20(7): 802-811.

[57] KOELWYN G J, CORR E M, ERBAY E, et al. Regulation of macrophage immunometabolism in atherosclerosis[J]. Nat Immunol, 2018, 19(6): 526-537.

[58] FOSTER M, HILL P C, SETIABUDIAWAN T P, et al. BCG-induced protection against *Mycobacterium* tuberculosis infection: Evidence, mechanisms, and implications for next-generation vaccines[J]. Immunol Rev, 2021, 301(1): 122-144.

[59] CHRIST A, GÜNTHER P, LAUTERBACH M A R, et al. Western diet triggers NLRP3-dependent innate immune reprogramming[J]. Cell, 2018, 172(1/2): 162-175. e14.

[60] BISTONI F, VERDUCCI G, PERITO S, et al. Immunomodulation by a low-virulence, agerminative variant of *Candida albicans*. Further evidence for macrophage activation as one of the effector mechanisms of nonspecific anti-infectious protection[J]. J Med Vet Mycol, 1988, 26(5): 285-299.

[61] KALAFATI L, KOURTZELIS I, SCHULTE-SCHREPPING J, et al. Innate immune training of granulopoiesis promotes anti-tumor activity[J]. Cell, 2020, 183(3): 771-785. e12.

[62] HIRAMATSU S, WATANABE K S, ZEGGAR S, et al. Regulation of Cathepsin E gene expression by the transcription factor Kaiso in MRL/lpr mice derived $CD4^+$ T cells[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 3054.

[63] GAO Y, LI Y F, GUO X, et al. Loss of STAT1 in bone marrow-derived cells accelerates skeletal muscle regeneration[J]. PLoS One, 2012, 7(5): e37656.

[64] FENG Y P, QIAO S F, CHEN J, et al. M2-type macrophages and cancer-associated fibroblasts combine to promote colorectal cancer liver metastases[J]. Onco Targets Ther, 2024, 17: 243-260.

[65] ARAKELYAN A, NERSISYAN L, POGHOSYAN D, et al. Autoimmunity and autoinflammation: A systems view on signaling pathway dysregulation profiles [J]. PLoS One, 2017, 12(11): e0187572.

[66] CHERNIKOV I V, STAROSELETZ Y Y, TATARNIKOVA I S, et al. siRNA-mediated *Timp1* silencing inhibited the inflammatory phenotype during acute lung injury[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(2): 1641.

[67] YANG F F, ZHANG F J, YANG L P, et al. Establishment of the reference intervals of whole blood neutrophil phagocytosis by flow cytometry[J]. J Clin Lab Anal, 2021, 35(8): e23884.

[68] BEKKERING S, QUINTIN J, JOOSTEN L A B, et al. Oxidized low-density lipoprotein induces long-term proinflammatory cytokine production and foam cell formation *via* epigenetic reprogramming of monocytes[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(8): 1731-1738.

[69] YANG S, ZHAO M, JIA S J. Macrophage: Key player in the pathogenesis of autoimmune diseases[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1080310.

[70] MULIK S, BERBER E, SEHRAWAT S, et al. Controlling viral inflammatory lesions by rebalancing immune response patterns[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1257192.

[71] PARK H J, KIM S M, CHOI U Y, et al. Multifacet-

ed roles of trained immunity in diverse pathological contexts[J]. BMB Rep, 2024, 57(10): 431-440.

[72] 黄凯翔, 陈科. 肿瘤相关巨噬细胞在肿瘤中的作用及相关治疗研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2024, 30(11): 893-906.
HUANG K X, CHEN K. Research progress on the roles of tumor-associated macrophages in malignant tumors[J]. Journal of Chinese Oncology, 2024, 30(11):893-906.

[73] JAYNES J M, SABLE R, RONZETTI M, et al. Mannose receptor (CD206) activation in tumor-associated macrophages enhances adaptive and innate antitumor immune responses[J]. Sci Transl Med, 2020, 12(530): eaax6337.

[74] BATISTA-GONZALEZ A, VIDAL R, CRIOLLO A, et al. New insights on the role of lipid metabolism in the metabolic reprogramming of macrophages[J]. Front Immunol, 2020, 10: 2993.

[75] CHEN J J, GAO L, WU X Y, et al. BCG-induced trained immunity: History, mechanisms and potential applications[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 106.

[76] YANG M, MCKAY D, POLLARD J W, et al. Diverse functions of macrophages in different tumor microenvironments[J]. Cancer Res, 2018, 78(19): 5492-5503.

[77] MARCISCANO A E, ANANDASABAPATHY N. The role of dendritic cells in cancer and anti-tumor immunity[J]. Semin Immunol, 2021, 52: 101481.

[78] WIK J A, SKÅLHEGG B S. T cell metabolism in infection[J]. Front Immunol, 2022, 13: 840610.

[79] MOREO E, JARIT-CABANILLAS A, ROBLES-VERA I, et al. Intravenous administration of BCG in mice promotes natural killer and T cell-mediated antitumor immunity in the lung[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 6090.

[80] 陈志南, 边惠洁, 杨向民. 肿瘤微环境稳态重塑可阻抑肿瘤进展[J]. 空军军医大学学报, 2024, 15(7): 723-731.
CHEN Z N, BIAN H J, YANG X M. Remodeling homeostasis of tumor microenvironment to suppress tumor progression[J]. J Air Force Med Univ, 2024, 45(7): 723-731.

[81] CHEN D G, ZHANG X M, LI Z J, et al. Metabolic regulatory crosstalk between tumor microenvironment and tumor-associated macrophages[J]. Theranostics, 2021, 11(3): 1016-1030.

[82] NISHIZAWA M, KUDO T, KIJIMA T, et al. Failed endovascular abdominal aortic aneurysm repair due to *Mycobacterium bovis* infection following intravesical Bacillus Calmette-Guérin therapy[J]. J Vasc Surg Cases Innov Tech, 2022, 8(4): 807-812.

[83] ARTS R J W, JOOSTEN L A B, NETEA M G. The potential role of trained immunity in autoimmune and autoinflammatory disorders[J]. Front Immunol, 2018, 9: 298.

[84] HU Z D, LU S H, LOWRIE D B, et al. Trained immunity: A Yin-Yang balance[J]. MedComm (2020), 2022, 3(1): e121.

[85] COVIÁN C, FERNÁNDEZ-FIERRO A, RETAMAL-DÍAZ A, et al. BCG-induced cross-protection and development of trained immunity: Implication for vaccine design[J]. Front Immunol, 2019, 10: 2806.

[86] 姜珊, 王彤, 许元富. 训练免疫: 现代免疫治疗及疫苗研发的新策略[J]. 中国细胞生物学学报, 2021, 43(11): 2191-2199.
JIANG S, WANG T, XU Y F. Trained immunity: New strategies for modern immunotherapy and vaccine development[J]. Chin J Cell Biol, 2021, 43(11): 2191-2199.

[87] SÁNCHEZ-RAMÓN S, CONEJERO L, NETEA M G, et al. Trained immunity-based vaccines: A new paradigm for the development of broad-spectrum anti-infectious formulations[J]. Front Immunol, 2018, 9: 2936.

[88] BLAGOV A V, MARKIN A M, BOGATYREVA A I, et al. The role of macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. Cells, 2023, 12(4): 522.

[89] 王宁, 石云. 天然免疫记忆研究进展[J]. 免疫学杂志, 2021, 37(1): 88-92.
WANG N, SHI Y. Progresses of innate immune memory[J]. Immunol J, 2021, 37(1): 88-92.

[90] FINICELLI M, DIGILIO F A, GALDERISI U, et al. The emerging role of macrophages in chronic obstructive pulmonary disease: The potential impact of oxidative stress and extracellular vesicle on macrophage polarization and function[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(3): 464.

[91] LAMM D L, MORALES A. A BCG success story: From prevention of tuberculosis to optimal bladder cancer treatment[J]. Vaccine, 2021, 39(50): 7308-7318.

[92] JANSEN C S, PROKHNEVSKA N, KISSICK H T. The requirement for immune infiltration and organization in the tumor microenvironment for successful immunotherapy in prostate cancer[J]. Urol Oncol, 2019, 37(8): 543-555.

(2024-12-13收稿)
编辑 张 峻