

疾病诱导的训练免疫在脓毒症中的研究进展

李雪峰 徐继前 尚游

华中科技大学同济医学院附属协和医院重症医学科, 湖北武汉 430022

通信作者: 尚游, Email: you_shang@hust.edu.cn

【摘要】 训练免疫是一种先天免疫细胞重编程现象, 表现为在二次刺激时增强的非特异性免疫应答, 常作为一种增强的免疫调节策略, 被认为在以免疫功能受损为主要特征的脓毒症个体中具有较好的应用前景。然而近期研究表明, 除了作为增强的免疫策略, 在动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD)、哮喘、系统性红斑狼疮 (SLE) 等内源性驱动的持续性炎症条件下, 持续性的病原体相关分子模式 (PAMP)、损伤相关分子模式 (DAMP) 和代谢应激改变激活后也会诱发与训练免疫相似的信号途径改变与特征, 但其会造成免疫失调, 加剧疾病进展。这些发生在疾病进程中的不同于经典规律的训练免疫尚未被总结与综述。本文针对常见疾病诱导的训练免疫与脓毒症的关系进行总结, 并围绕疾病诱导的训练免疫现象和机制, 重点论述其与脓毒症的关系, 以及脓毒症诱导的训练免疫及潜在诱导物, 旨在为脓毒症新型靶向治疗策略的制定与研发提供新方向。

【关键词】 训练免疫; 脓毒症; 骨髓抑制; 免疫调节

基金项目: 国家科技重大专项 (2023ZD0506504); 国家自然科学基金 (82372176, 82272217, 82002026); 湖北省重点研发计划 (2023BCB091)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2026.04.021

Research progress on disease-induced trained immunity in sepsis

Li Xuefeng, Xu Jiqian, Shang You

Department of Critical Care Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei, China

Corresponding author: Shang You, Email: you_shang@hust.edu.cn

【Abstract】 Trained immunity is a reprogramming phenomenon of innate immune cells, characterized by an enhanced non-specific immune response upon secondary stimulation. It is recognized as an enhancing immunomodulatory strategy, particularly promising for sepsis patients characterized mainly by impaired immune function. However, recent studies indicate that beyond its beneficial role, under endogenously driven persistent inflammatory conditions: such as atherosclerotic cardiovascular disease, asthma, and systemic lupus erythematosus: sustained exposure to pathogen-associated molecular pattern (PAMP), damage-associated molecular pattern (DAMP), and metabolic stress can also activate signaling pathways that characteristic similar to trained immunity. This maladaptive induction often leads to immune dysregulation and exacerbates disease progression. The distinct patterns of this disease-induced trained immunity, which differ from the classical protective form, have not yet been systematically summarized. This review aims to synthesize the relationship between trained immunity commonly induced in various diseases and sepsis, focusing on the underlying phenomena and mechanisms. It will also explore sepsis-induced trained immunity and its potential inducers, providing new directions for developing novel targeted therapeutic strategies for sepsis.

【Key words】 Trained immunity; Sepsis; Myelosuppression; Immunomodulatory

Fund program: National Major Science and Technology Project (2023ZD0506504); National Natural Science Foundation of China (82372176, 82272217, 82002026); Hubei Provincial Key Research and Development Program of China (2023BCB091)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2026.04.021

训练免疫是一种进化上保守的先天免疫记忆形式, 其特征是微生物暴露或疫苗接种后单核/巨噬细胞的持久表观遗传和功能重编程^[1-2], 进而表现出对后续刺激的非特异性免疫应答增强, 包括细胞因子〔如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 (interleukins, IL-6, IL-1 β)〕产生、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成、抗肿瘤及抗菌活性增加^[3]。这些效应使得训练免疫作为一种免疫刺激策略, 在各类疾病或低免

疫状态中被广泛研究, 如卡介苗 (Bacillus Calmette-Guérin, BCG)^[1]、 β -葡聚糖 (真菌细胞壁成分)^[2] 的异源保护效应。然而, 近期研究表明, 训练免疫可由疾病本身所诱导。在动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 等多种疾病中, 无需使用额外诱导物即可发生训练免疫现象, 产生的持续促炎效应成为不利因素, 加剧了疾病的进展^[4-6]。脓毒症作为一种严重感染下的免疫应答障碍^[7-8], 上述过程可能参与了脓毒症早期的

过度炎症和后期的免疫抑制。同时,其他疾病诱导的训练免疫对脓毒症的影响也有待进一步阐明。现就疾病诱导的训练免疫现象和机制,及其在脓毒症相关研究中的进展综述如下。

1 训练免疫的概述

1.1 训练免疫的定义:训练免疫发现于 BCG 接种后介导的异源性保护现象,由 Netea 等^[1]的开创性研究最终确立,BCG 介导的对白色念珠菌感染的保护效应,从根本上改变了人们对先天免疫可塑性的理解,并为免疫治疗策略创造了新的可能性。从训练部位分类,训练免疫包括外周训练免疫和中枢训练免疫。外周训练免疫增强外周单核/巨噬细胞功能,效应持续数周至数月^[2]。中枢训练免疫源于骨髓中造血干细胞和祖细胞(hematopoietic stem and progenitor cell, HSPC)的重编程,改变髓系生成,产生超越外周免疫细胞寿命的长期效应^[9]。

1.2 训练免疫的机制:训练免疫始发于诱导物的刺激,主要包括病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)和损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMP)。对 PAMP 诱导物的研究较为充分,并且主要关注其产生的免疫应答增强效应。其中, β -葡聚糖^[2]、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)^[10]、革兰阴性菌外膜主要成分、减毒活疫苗(如 BCG、口服脊髓灰质炎疫苗和麻疹疫苗)^[11]最受关注。除 PAMP 外,DAMP 如氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, oxLDL)、游离血红素和干扰素已被证实为内源性诱导物,能在疾病期间建立持续性训练状态^[12-14]。

代谢重编程与表观遗传学变化是训练免疫的核心机制。免疫细胞动态调节其代谢网络,包括糖酵解、三羧酸循环、氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)和脂肪酸/氨基酸氧化,以适应微环境挑战并维持效应功能。训练免疫期间,单核/巨噬细胞通过模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)识别 PAMP 和 DAMP,触发下游炎症信号转导以及代谢重编程。有氧糖酵解的增强是训练免疫的主要代谢标志,即在常氧条件下优先利用葡萄糖产生乳酸以快速生成三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)和中间体(如还原型辅酶 II 和核糖-5-磷酸),哺乳动物雷帕霉素靶蛋白/低氧诱导因子-1 α (mammalian target of rapamycin/hypoxia inducible factor-1 α , mTOR/HIF-1 α)信号轴

通过增加葡萄糖转运蛋白 1(glucose transporter 1, GLUT1)的表达和糖酵解酶活性(如己糖激酶 2 和乳酸脱氢酶)来协调这种转变,从而维持免疫细胞的激活^[15]。增强的糖酵解驱动谷氨酰胺水解,导致三羧酸循环中富马酸的积累。富马酸直接抑制赖氨酸去甲基化酶 5(lysine demethylase 5, KDM5),稳定促炎基因(如 TNF- α 和 IL-6)启动子处的组蛋白 H3 第 4 位赖氨酸的三甲基化修饰(trimethylated H3 lysine 4, H3K4me3)标记^[16]。相反,衣康酸(三羧酸循环衍生的免疫代谢物)抑制琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)活性以限制富马酸合成,同时通过活化转录因子 3(activating transcription factor 3, ATF3)和核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)激活抗炎途径,建立训练免疫的双向调节检查点^[17]。

表观遗传重编程是形成训练免疫的分子基础,先天免疫细胞通过染色质修饰建立长期功能适应。此过程涉及免疫反应基因启动子和增强子处组蛋白标记(如 H3K4me3 和 H3K27ac)的动态沉积,可逆性调节转录活性而不改变 DNA 序列。这种可塑性允许免疫细胞在快速适应环境挑战的同时保持基因组的完整性,最终形成稳定的表观遗传记忆,增强对二次刺激的免疫应答。源自糖酵解(如乙酰辅酶 A)、三羧酸循环(如富马酸、 α -酮戊二酸)和脂肪酸氧化的中间代谢物作为染色质修饰酶的辅因子或抑制剂,直接将细胞代谢与染色质状态联系起来,实现了长期功能适应的建立。而有氧糖酵解和氧化代谢之间的平衡,则可以调节这些代谢物的可用性,从而控制组蛋白修饰的幅度和持久性,此过程对建立和维持训练免疫表型至关重要^[18]。

训练免疫表观遗传的改变主要在于组蛋白修饰,其中, H3K4me1、H3K4me3 和 H3K27ac 是促炎基因激活的关键标记^[19]。 β -葡聚糖诱导细胞因子调控元件(如 TNF- α 和 IL-6)处 H3K4me1/me3 的富集,而 BCG 诱导能增强 PRR 处 H3K4me3 和 H3K4ac 的富集,导致刺激特异性的表观遗传模式改变^[20-21]。此外, DNA 甲基化、染色质架构如拓扑关联域(topologically associated domains, TAD)的改变也参与了训练免疫期间表观遗传学的改变^[22-23]。

2 疾病诱导的训练免疫与脓毒症

2.1 疾病诱导训练免疫现象的发现:长久以来,训练免疫相关研究主要聚焦于其作为免疫刺激策略的可行性及效果。然而,近期研究表明,训练免疫可在

疾病中由相关因素刺激而自发诱导产生,无需外界诱导物引发诱导。如在 ASCVD 中,关键致动脉粥样硬化分子 oxLDL 通过 mTOR/HIF-1 α 途径诱导单核/巨噬细胞发生训练免疫,长期增强细胞因子的产生,并显著加剧了 ASCVD 的进展^[4-5]。类似炎症加剧的现象在哮喘^[24]、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)^[25]、白癜风^[26]以及自身免疫性疾病^[27-28]中也被报告。以上研究表明,与通常认为的保护作用不同,疾病诱导的训练免疫参与了疾病的发生发展过程,可能成为不利因素,这与持续存在的诱导物维持了训练免疫的长期促炎状态有关。

2.2 其他疾病诱导的训练免疫对脓毒症的影响:脓毒症被定义为宿主免疫反应失调导致危及生命的器官功能障碍,表现为早期发生过度免疫,而在晚期发生免疫抑制^[7]。上述疾病诱导的训练免疫使机体处于长期促炎状态,以及对继发刺激的免疫应答增强,这可能会对有相关背景的脓毒症患者产生不利影响,包括加剧早期炎症风暴,以及免疫耗竭,最终使机体进入免疫抑制状态。

许多研究显示,ASCVD 可能通过炎症、免疫失调或并发症增加脓毒症的严重程度和死亡风险。一项回顾性队列研究显示,罹患 ASCVD 的脓毒症患者,相较于无 ASCVD 的脓毒症患者,其 30 d 和 1 年全因病死率显著增加^[29]。作为 ASCVD 炎症发生决定因素的 oxLDL 在脓毒症中显著升高^[30],反映脓毒症的严重程度^[31],同时能通过与低剂量 LPS 协同激活巨噬细胞^[32-33],诱导巨噬细胞发生训练免疫,通过线粒体代谢重编程增强炎症响应,这可能在脓毒症中加剧持续炎症及器官损伤^[34],并影响脓毒症预后^[35]。

基础研究表明,哮喘的某些潜在机制可能同时有助于预防脓毒症。哮喘患者的脓毒症和(或)脓毒症相关疾病病死率较低,其特征是促炎通路的激活,对宿主病原体的正常反应至关重要^[36]。多种 DAMP 与 PAMP 的暴露在先天免疫细胞(如气道上皮细胞、树突状细胞、2 型先天性淋巴组织细胞、肥大细胞、单核/巨噬细胞及自然杀伤细胞)中诱导训练免疫,参与了哮喘的发病机制,甚至可能起到决定性作用^[37]。哮喘诱导的训练免疫可能以提高先天免疫的方式对脓毒症产生保护作用,稳定型哮喘与严重脓毒症患者的预后较佳相关,然而急性加重性哮喘则与重症脓毒症患者的预后较差相关^[38]。后者的原因之一可能是训练反应效应导致免疫细胞过

度激活,促进炎症风暴的发生。

除上述研究外,SLE^[39-40]、白癜风^[41]及其他自身免疫性疾病^[42]具有放大感染、加剧脓毒症的风险,疾病诱导的训练免疫是其潜在机制,但证据并不充分,仍需进一步研究。

3 脓毒症诱导的训练免疫

脓毒症病理状态涉及免疫细胞代谢重编程,表现为有氧糖酵解与氧化磷酸化间的动态转变,以及基因表达的表现遗传调节^[7-8],上述病理学改变与训练免疫的关键机制相平行,这为脓毒症诱导训练免疫提供了机制层面的基础。

3.1 脓毒症诱导的外周/中枢训练免疫:研究已证实,脓毒症中可自发产生训练免疫现象。Bomans 等^[43]首先在盲肠结扎穿孔法(cecum ligation and puncture, CLP)诱导的脓毒症小鼠中证实了此现象,其中骨髓单核细胞表现出训练免疫特征,包括 LPS 再刺激时 TNF/IL-6 的产生增强、有氧糖酵解增加、细胞迁移和细胞因子反应基因表达的上调。Nakasone 等^[44]使用盲肠灌浆模型,揭示了亚致死脓毒症所产生的训练免疫能对后续的致命挑战提供保护性免疫反应。Wang 等^[45]确认了脓毒症诱导颗粒细胞的训练免疫,以及肺部是继发感染导致急性肺损伤时训练后颗粒细胞作用的关键靶器官。持续存在的训练免疫状态,是脓毒症早期过度免疫,后期发展为免疫耗竭抑制状态的潜在关键原因。脓毒症诱导的训练免疫能增强巨噬细胞释放趋化因子,促进 T 细胞的抗肿瘤效应^[46]。这进一步说明了训练免疫在疾病角色中的两面性。

中枢训练免疫参与了脓毒症期间的骨髓造血改变。骨髓作为造血主要场所,造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)在特化微环境中驻留,并持续生成成熟血细胞以维持造血平衡。在生理条件下,此过程被严格调节以确保免疫细胞适当更新。然而,在感染或急性炎症期间,生存时间短的先天免疫细胞的加速耗竭触发补偿反应,需要从 HSPC 中快速补充。这一适应机制被称为紧急髓系生成(emergency myelopoiesis, EM),是一种关键的宿主防御策略^[47]。脓毒症时,剧烈的髓系生成导致髓系细胞与淋巴系细胞严重失衡,最终造成免疫细胞耗竭、骨髓抑制及机体的免疫麻痹^[48]。中枢训练免疫期间,骨髓 HSPC 被诱导为长期的训练免疫状态,这一过程主要由 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)信号转导^[49],表现为造血祖细胞和多能祖细

胞(multipotent blood progenitor, MPP)增加伴随短期 HSPC(short term-HSPC, ST-HSPC)减少,以及粒/单核细胞祖细胞(granulocyte-monocyte progenitor, GMP)的扩张^[50],这与脓毒症早期的 EM 相一致。早期研究揭示白色念珠菌通过 TLR2 和树突状细胞相关 C 型凝集素 1(dectin-1)依赖性途径诱导 HSPC 髓系分化^[51],近期 Martínez 等^[52]的研究证明,感染小鼠的 HSPC 获得了训练免疫,其衍生巨噬细胞表现出增强的三棕榈酰-半胱氨酰-丝氨酰-四赖氨酸(Pam3-Cys-Ser-Lys4, Pam3CSK4)诱导的 TLR2 信号转导和增强的病原应答反应,这些是训练免疫的特征。然而,这些表型主要出现在白色念珠菌感染的早期低负荷期间,而随着感染进展, HSPC 衍生巨噬细胞逐渐发展为耐受状态。这表明训练免疫对骨髓造血改变存在时间-剂量依赖的双相效应,可能最终参与了脓毒症的骨髓抑制和免疫耐受。

3.2 脓毒症诱导的训练免疫的潜在诱导物:上述研究共同表明,脓毒症能通过内源性机制诱导训练免疫的发生。然而,脓毒症宿主持续暴露于 PAMP 和 DAMP,其中存在多种训练免疫的潜在诱导物,具体诱导物和表观遗传修饰等关键问题仍待阐明。

3.2.1 LPS: LPS 作为革兰阴性菌的关键组分,在脓毒症发病机制中扮演双重角色:一方面通过 TLR4 信号通路激活宿主防御,另一方面高剂量时可能诱导免疫耐受。作为一种特征明确的 PAMP, LPS 是脓毒症相关训练免疫的诱导剂之一^[53]。

研究表明, LPS 能通过重编程 HSC 并建立中枢训练免疫。de Laval 等^[10]研究显示,经 LPS 预处理的 HSC 可增强对继发感染(如铜绿假单胞菌、单核细胞增多性李斯特菌)的防御能力,同时改变骨髓动力学,增加长期 HSC(long term-HSC, LT-HSC)/MPP2 型或 3 型的群体数量,但短暂减少 MPP4 细胞群体数量。这些变化涉及 HSC 中持续的染色质修饰(超过 12 周)以及 TLR 信号通路的胞嘧啶-胞嘧啶-腺嘌呤-腺嘌呤-胸腺嘧啶/增强子结合蛋白 β (cytosine-cytosine-adenosine-adenosine-thymidine/enhancer binding protein β , C/EBP β) 依赖性表观遗传记忆。

LPS 对先天免疫的重编程具有剂量依赖的双相效应。Chen 等^[54]研究显示,超低剂量 LPS (100 ng/L)在 CLP 小鼠中诱导训练免疫,免疫应答增强;而传统低剂量 LPS (100 μ g/L)则诱导免疫耐受,表现为中性粒细胞浸润增加、脓毒症发生率和

死亡率升高。尽管尚未直接研究这一过程中的造血改变,但这些结果提示, LPS 诱导的脓毒症相关训练免疫可能具有与白色念珠菌感染模型相似的剂量依赖性双相效应。

3.2.2 血红素:脓毒症时,血红素释放增加。在脓毒症患者和 CLP 模型小鼠中均观察到,病原体的直接效应和继发机制诱导了显著的红细胞损伤,此类损伤会引起红细胞的形态学改变和细胞内病变,进而导致凋亡,游离血红蛋白水平升高^[55]。受损红细胞所释放的游离血红素与不良临床结局密切相关,表明脓毒症相关性溶血是疾病进展的关键风险因素^[56]。此外,脓毒症发生的循环紊乱也是血红素的额外来源之一。严重感染时,血管通透性增加,凝血异常,可能进展为弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)。这些病理变化促进单核/巨噬细胞对红细胞的吞噬作用,进一步增加循环血红素水平。

尽管脓毒症中血红素代谢及其急性免疫调节作用已得到充分描述^[55],但其在训练免疫中的潜在作用仍未被充分关注。血红素已被证实可作为 DAMP 激活 PRR 及下游信号通路。研究表明,血红素能通过独特的脾酪氨酸激酶/c-Jun 氨基末端激酶(spleen tyrosine kinase/c-Jun N-terminal kinase, SYK/JNK)依赖性通路诱导外周和中枢训练免疫。与 β -葡聚糖诱导的依赖 mTOR 信号的经典训练免疫不同,血红素的训练作用由其卟啉环结构介导,而非铁原子介导,表明其分子机制具有独特性^[14]。

血红素介导的训练免疫可引发特征性免疫重编程,表现为细胞行为、代谢活性和表观遗传修饰的改变。值得注意的是,它会触发骨髓造血的特异性变化: MPP3 和 LT-HSC 群体增加,同时维持了 MPP4 和 ST-HSC 水平的稳定,这与其他训练免疫诱导剂的效应一致^[50]。

血红素的非 mTOR 依赖性通路的发现拓展了人们对训练免疫机制多样性的认知。然而,血红素诱导的造血变化在脓毒症中的临床意义仍需完全阐明。血红素诱导的训练免疫对脓毒症具有时间依赖的双相效应:在诱导后 7 d 提供保护作用,但至 28 d 时反而增加了死亡率^[14]。这种从有益向有害结局的转变,可能反映了血红素对造血干细胞功能的动态调节,以及脓毒症进展中病原体负荷的双相作用。

脓毒症中的多种介质通过不同的信号通路表现出复杂的剂量依赖性效应,但其精确机制仍需进一

步探究。值得注意的是,人们对其他 PAMP/DAMP 作为诱导剂及其对脓毒症的影响仍知之甚少。脓毒症具有动态演变的特征,具有阶段特异性的免疫改变,因此需要对脓毒症期间的训练免疫进行严谨详尽的时序分析。研究必须考虑疾病进展,以避免出现前后矛盾的结果,尤其是在免疫过渡期及抑制期。

4 讨论和展望

训练免疫涉及复杂的时空调控,既表现出系统性效应,也表现出组织特异性适应,并且在不同解剖部位(从免疫活跃的肺和胃肠道黏膜表面,到相对隔离的中枢神经系统微环境)之间存在显著差异。此外,训练免疫效应具有双相性,即过度激活和激活不足都可能产生有害影响,这强调了对其在疾病全程中精确轨迹理解的重要性。

训练免疫的潜在影响远不止于目前已研究的疾病。多种 DAMP 和细胞因子(如 IL-1 β)可通过不同机制诱导训练免疫,这表明训练免疫可能在多种感染性、炎症性及自身免疫性疾病中发挥作用。尽管疾病诱导的训练免疫在脓毒症病理生理中的研究仍显不足,但在脓毒症的急性期,治疗策略通常旨在防治炎症的加剧和代偿性抗炎反应综合征(compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS),而此时训练免疫可能持续维持在较高水平。在此阶段进行免疫刺激干预,可能通过先天免疫记忆机制加剧免疫失衡,最终导致免疫耐受或麻痹。而在脓毒症后期的免疫耐受阶段,训练免疫的不足或耗竭或可增加免疫应答损伤以及不良结局的风险;同时,从一些观察性临床队列研究来看,存在训练免疫激活的 ASCVD、SLE、白癜风及其他自身免疫性疾病的患者,脓毒症的预后较差,说明对于一些能诱导训练免疫的常见疾病,在发生脓毒症时,应该保持警惕。此外,脓毒症诱导的训练免疫持续作用于先天免疫系统,影响脓毒症患者的预后以及其他疾病的应答。

总之,未来的研究需要厘清脓毒症诱导的训练免疫如何与骨髓抑制通路相互作用,以及在不同临床情境下,它究竟代表一种适应性反应还是适应不良的免疫预激,并侧重于建立合适的、针对特定时间点的分析框架,以指导靶向免疫疗法的开发。期待未来可以有更多关于疾病诱导的训练免疫在脓毒症中作用的研究,为进一步探索脓毒症机制和治疗干预提供新的思路,最终改善患者生活质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Netea MG, Quintin J, van der Meer JW. Trained immunity: a memory for innate host defense [J]. *Cell Host Microbe*, 2011, 9 (5): 355–361. DOI: 10.1016/j.chom.2011.04.006.
- [2] Netea MG, Domínguez-Andrés J, Barreiro LB, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20 (6): 375–388. DOI: 10.1038/s41577-020-0285-6.
- [3] 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. DOI: 10.3969/j.issn.0559-7765.2022.04.009.
- [4] Riksen NP, Bekkering S, Mulder WJM, et al. Trained immunity in atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20 (12): 799–811. DOI: 10.1038/s41569-023-00894-y.
- [5] van der Heijden CDCC, Keating ST, Groh L, et al. Aldosterone induces trained immunity: the role of fatty acid synthesis [J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116 (2): 317–328. DOI: 10.1093/cvr/cvz137.
- [6] 陈馨浓,葛其卉,赵一璇,等. 训练免疫在动脉粥样硬化中的作用 [J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36 (7): 1327–1333. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2020.07.026.
- [7] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [8] Xu JQ, Gao CG, He YJ, et al. NLR3 expression in macrophage impairs glycolysis and host immune defense by modulating the NF- κ B–NFAT5 complex during septic immunosuppression [J]. *Mol Ther*, 2023, 31 (1): 154–173. DOI: 10.1016/j.ymthe.2022.08.023.
- [9] Patel AA, Ginhoux F, Yona S. Monocytes, macrophages, dendritic cells and neutrophils: an update on lifespan kinetics in health and disease [J]. *Immunology*, 2021, 163 (3): 250–261. DOI: 10.1111/imm.13320.
- [10] de Laval B, Maurizio J, Kandalla PK, et al. C/EBP β -dependent epigenetic memory induces trained immunity in hematopoietic stem cells [J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 26 (5): 657–674.e8. DOI: 10.1016/j.stem.2020.01.017.
- [11] Tarancón R, Domínguez-Andrés J, Uranga S, et al. New live attenuated tuberculosis vaccine MTBVAC induces trained immunity and confers protection against experimental lethal pneumonia [J]. *PLoS Pathog*, 2020, 16 (4): e1008404. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008404.
- [12] Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation [J]. *Cell*, 2014, 157 (1): 121–141. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.011.
- [13] Bekkering S, Quintin J, Joosten LA, 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. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303887.
- [14] Jenth E, Ruiz-Moreno C, Novakovic B, et al. Trained innate immunity, long-lasting epigenetic modulation, and skewed myelopoiesis by heme [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118 (42): e2102698118. DOI: 10.1073/pnas.2102698118.
- [15] Arts RJW, Carvalho A, La Rocca C, et al. Immunometabolic pathways in BCG-induced trained immunity [J]. *Cell Rep*, 2016, 17 (10): 2562–2571. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.11.011.
- [16] Arts RJ, 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. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.10.008.
- [17] Domínguez-Andrés J, Novakovic B, Li Y, et al. The itaconate pathway is a central regulatory node linking innate immune tolerance and trained immunity [J]. *Cell Metab*, 2019, 29 (1): 211–220.e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.09.003.
- [18] Cheng SC, Quintin J, Cramer RA, et al. mTOR- and HIF-1 α -mediated aerobic glycolysis as metabolic basis for trained immunity [J]. *Science*, 2014, 345 (6204): 1250684. DOI: 10.1126/science.1250684.
- [19] Jambhekar A, Dhall A, Shi Y. Roles and regulation of histone methylation in animal development [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*,

- 2019, 20 (10): 625–641. DOI: 10.1038/s41580-019-0151-1.
- [20] Saeed S, Quintin J, Kerstens HH, et al. Epigenetic programming of monocyte-to-macrophage differentiation and trained innate immunity [J]. *Science*, 2014, 345 (6204): 1251086. DOI: 10.1126/science.1251086.
- [21] Keating ST, Groh L, van der Heijden CDCC, et al. The set7 lysine methyltransferase regulates plasticity in oxidative phosphorylation necessary for trained immunity induced by β -glucan [J]. *Cell Rep*, 2020, 31 (3): 107548. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.107548.
- [22] Russell SK, Harrison JK, Olson BS, et al. Uropathogenic *Escherichia coli* infection-induced epithelial trained immunity impacts urinary tract disease outcome [J]. *Nat Microbiol*, 2023, 8 (5): 875–888. DOI: 10.1038/s41564-023-01346-6.
- [23] Devenish LP, Mhlanga MM, Negishi Y. Immune regulation in time and space: the role of local-and long-range genomic interactions in regulating immune responses [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 662565. DOI: 10.3389/fimmu.2021.662565.
- [24] Frey A, Lunding LP, Ehlers JC, et al. More than just a barrier: the immune functions of the airway epithelium in asthma pathogenesis [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 761. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00761.
- [25] Grigoriou M, Banos A, Filia A, et al. Transcriptome reprogramming and myeloid skewing in haematopoietic stem and progenitor cells in systemic lupus erythematosus [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79 (2): 242–253. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215782.
- [26] Post NF, Ginski G, Peters R, et al. Trained immunity in the pathogenesis of vitiligo [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2023, 36 (5): 348–354. DOI: 10.1111/pcmr.13101.
- [27] Borghini S, Ferrera D, Prigione I, et al. Gene expression profile in TNF receptor-associated periodic syndrome reveals constitutively enhanced pathways and new players in the underlying inflammation [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34 (6 Suppl 102): S121–S128.
- [28] Bekkering S, Arts RJW, Novakovic B, et al. Metabolic induction of trained immunity through the mevalonate pathway [J]. *Cell*, 2018, 172 (1–2): 135–146. e9. DOI: 10.1016/j.cell.2017.11.025.
- [29] Chang YC, Su MI, Hu WP, et al. Impact of atherosclerotic cardiovascular disease on mortality in ICU sepsis patients: a retrospective MIMIC-IV cohort study [J]. *BMJ Open*, 2025, 15 (12): e108713. DOI: 10.1136/bmjopen-2025-108713.
- [30] Behnes M, Brueckmann M, Liebe V, et al. Levels of oxidized low-density lipoproteins are increased in patients with severe sepsis [J]. *J Crit Care*, 2008, 23 (4): 537–541. DOI: 10.1016/j.jcrc.2008.09.002.
- [31] Bavunoglu I, Genc H, Konukoglu D, et al. Oxidative stress parameters and inflammatory and immune mediators as markers of the severity of sepsis [J]. *J Infect Dev Ctries*, 2016, 10 (10): 1045–1052. DOI: 10.3855/jide.7585.
- [32] Wiesner P, Choi SH, Almazan F, et al. Low doses of lipopolysaccharide and minimally oxidized low-density lipoprotein cooperatively activate macrophages via nuclear factor kappa B and activator protein-1: possible mechanism for acceleration of atherosclerosis by subclinical endotoxemia [J]. *Circ Res*, 2010, 107 (1): 56–65. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.218420.
- [33] Al-Banna N, Lehmann C. Oxidized LDL and LOX-1 in experimental sepsis [J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 761789. DOI: 10.1155/2013/761789.
- [34] Groh LA, Ferreira AV, Helder L, et al. oxLDL-induced trained immunity is dependent on mitochondrial metabolic reprogramming [J]. *Immunometabolism*, 2021, 3 (3): e210025. DOI: 10.20900/immunometab20210025.
- [35] Vavrova L, Rychlikova J, Mrackova M, et al. Increased inflammatory markers with altered antioxidant status persist after clinical recovery from severe sepsis: a correlation with low HDL cholesterol and albumin [J]. *Clin Exp Med*, 2016, 16 (4): 557–569. DOI: 10.1007/s10238-015-0390-1.
- [36] Zein JG, Love TE, Erzurum SC. Asthma is associated with a lower risk of sepsis and sepsis-related mortality [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196 (6): 787–790. DOI: 10.1164/rccm.201608-1583LE.
- [37] Wegmann M. Trained immunity in allergic asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 151 (6): 1471–1473. DOI: 10.1016/j.jaci.2023.02.023.
- [38] Huang JJ, Zhang JR, Wang FX, et al. Association between comorbid asthma and prognosis of critically ill patients with severe sepsis: a cohort study [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1): 15395. DOI: 10.1038/s41598-021-93907-0.
- [39] Newman KA, Akhtari M. Management of autoimmune neutropenia in Felty's syndrome and systemic lupus erythematosus [J]. *Autoimmun Rev*, 2011, 10 (7): 432–437. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.01.006.
- [40] P A, Ingle V, Singhai A, et al. Aetiologies of acute complications in autoimmune rheumatologic diseases: a hospital-based cross-sectional study [J]. *Cureus*, 2023, 15 (3): e35916. DOI: 10.7759/cureus.35916.
- [41] Shah P, Hanson M, Waller JL, et al. The assessment of infection risk in patients with vitiligo undergoing dialysis for end-stage renal disease: a retrospective cohort study [J]. *Pathogens*, 2024, 13 (1): 94. DOI: 10.3390/pathogens13010094.
- [42] Li H, Pan XJ, Zhang S, et al. Association of autoimmune diseases with the occurrence and 28-day mortality of sepsis: an observational and Mendelian randomization study [J]. *Crit Care*, 2023, 27 (1): 476. DOI: 10.1186/s13054-023-04763-5.
- [43] Bomans K, Schenz J, Sztwiertnia I, et al. Sepsis induces a long-lasting state of trained immunity in bone marrow monocytes [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2685. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02685.
- [44] Nakasone R, Ashina M, Kido T, et al. Protective role of an initial low-dose septic challenge against lethal sepsis in neonatal mice: a pilot study [J]. *J Clin Med*, 2021, 10 (24): 5823. DOI: 10.3390/jcm10245823.
- [45] Wang BB, Zhu LL, Jia B, et al. Sepsis induces non-classic innate immune memory in granulocytes [J]. *Cell Rep*, 2023, 42 (9): 113044. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.113044.
- [46] Broquet A, Gourain V, Goronflot T, et al. Sepsis-trained macrophages promote antitumoral tissue-resident T cells [J]. *Nat Immunol*, 2024, 25 (5): 802–819. DOI: 10.1038/s41590-024-01819-8.
- [47] Schultze JL, Mass E, Schlitzer A. Emerging principles in myelopoiesis at homeostasis and during infection and inflammation [J]. *Immunity*, 2019, 50 (2): 288–301. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.01.019.
- [48] Nagaraju N, Varma A, Taksande A, et al. Bone marrow changes in septic shock: a comprehensive review [J]. *Cureus*, 2023, 15 (7): e42517. DOI: 10.7759/cureus.42517.
- [49] De Zuiari M, Frič J. Train the trainer: hematopoietic stem cell control of trained immunity [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 827250. DOI: 10.3389/fimmu.2022.827250.
- [50] Mitroulis I, Ruppova K, Wang BM, et al. Modulation of myelopoiesis progenitors is an integral component of trained immunity [J]. *Cell*, 2018, 172 (1–2): 147–161. e12. DOI: 10.1016/j.cell.2017.11.034.
- [51] Megías J, Maneu V, Salvador P, et al. Candida albicans stimulates *in vivo* differentiation of haematopoietic stem and progenitor cells towards macrophages by a TLR2-dependent signalling [J]. *Cell Microbiol*, 2013, 15 (7): 1143–1153. DOI: 10.1111/cmi.12104.
- [52] Martínez A, Bono C, Megías J, et al. Systemic candidiasis and TLR2 agonist exposure impact the antifungal response of hematopoietic stem and progenitor cells [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018, 8: 309. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00309.
- [53] Virzi GM, Mattiotti M, de Cal M, et al. Endotoxin in sepsis: methods for LPS detection and the use of omics techniques [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 13 (1): 79. DOI: 10.3390/diagnostics13010079.
- [54] Chen KQ, Geng S, Yuan RX, et al. Super-low dose endotoxin pre-conditioning exacerbates sepsis mortality [J]. *EBioMedicine*, 2015, 2 (4): 324–333. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.03.001.
- [55] Chan CY, Cheng CF, Shui HA, et al. Erythrocyte degradation, metabolism, secretion, and communication with immune cells in the blood during sepsis: a review [J]. *Tzu Chi Med J*, 2021, 34 (2): 125–133. DOI: 10.4103/tcmj.tcmj_58_21.
- [56] Effenberger-Neidnicht K, Hartmann M. Mechanisms of hemolysis during sepsis [J]. *Inflammation*, 2018, 41 (5): 1569–1581. DOI: 10.1007/s10753-018-0810-y.

(收稿日期: 2026-01-26)

(责任编辑: 邸美仙)