

造血干细胞与免疫系统的相互作用

郝莎 王娅婕 董芳 程涛

Crosstalk between hematopoietic stem cells and immune system Hao Sha, Wang Yajie, Dong Fang, Cheng Tao

Corresponding author: Cheng Tao, State Key Laboratory of Experimental Hematology, Institute of Hematology and Blood Disease Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China. Email: chengtao@ihcams.ac.cn

造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)是一群数量极少、具有自我更新能力和可生成各种血细胞及免疫细胞的起始细胞,多数以静息状态存在于骨髓中。当机体受到外界刺激时,HSC可被迅速激活进而增殖分化成下游成熟细胞来维持机体的造血稳态,HSC的调节失控或病变将会引发多种血液性疾病。目前,造血干细胞移植(HSCT)被认为是根治某些恶性血液病及遗传性疾病的最佳选择。

传统观念认为,HSC主要存在于骨髓造血微环境中,特殊的微环境可以保护HSC免受机体免疫系统的攻击。同时,HSC表面低水平表达HLA-I类分子且几乎不表达HLA-II类分子,被认为具有免疫豁免特性。然而最新研究表明HSC仍然受到免疫调控:①骨髓造血微环境中存在多种免疫细胞可以直接调控HSC;②HSC可以通过改变自身免疫抗原的表达来调节其生物学特性和功能;③当机体受到刺激时,HSC可以通过其表面的受体直接或间接地参与免疫反应。因此HSC也被视为免疫系统中非常重要的参与者,本文我们主要就HSC与免疫系统之间相互作用的研究进展进行综述。

一、HSC与免疫微环境

成骨细胞、破骨细胞、血管内皮细胞、间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)、CXCL12丰富的网状细胞(CXCL12-abundant reticular cell, CAR)及部分神经细胞等作为经典的骨髓造血微环境细胞参与HSC的调控。在HSC龕中还存在着免疫细胞,对HSC的维持也具有重要作用。

1. CD4⁺ T细胞与HSC: Monteiro等^[1]发现在正常小鼠中,持续激活的CD4⁺ T细胞对于维持造血稳态十分重要,其主要通过分泌IL-3及GM-CSF参与造血调控。此外,CD4⁺

Th1细胞可以通过分泌制瘤素M维持造血稳态^[2]。CD4⁺ CD25⁺FOXP3⁺调节性T细胞(Treg)在骨髓中约占CD4⁺ T细胞的30%,主要定位于骨小梁附近血管内皮^[3];而在胸腺和脾脏等免疫器官中仅占CD4⁺ T细胞的5%~10%^[4]。Urbietta等^[5]发现将Treg细胞与小鼠骨髓细胞共移植,Treg细胞会降低造血干/祖细胞(hematopoietic stem progenitor cell, HSPC)的克隆形成和髓系分化能力。Fujisaki等^[6]通过荧光素标记同种异基因HSPC移植实验结合体内高分辨成像系统发现Treg细胞和HSPC共定位于骨内膜区域,提示Treg细胞可能参与了HSPC在骨髓中的归巢、定位及维持;进一步研究证实Treg细胞是通过分泌IL-10来为HSPC提供免疫豁免的微环境,从而保护其免受宿主的免疫攻击。

2. CD8⁺ T细胞与HSC: Monteiro等^[1]的研究表明T细胞缺陷小鼠髓系祖细胞的终末分化是缺陷的。CD8⁺ T细胞与HSC共移植能够增加异基因HSC的植入效率,其主要通过CD8 α 分子而非经典杀伤作用促进HSC的植入^[7]。Geerman等^[8]发现中心记忆CD8⁺ T细胞(memory CD8⁺ T cells, Tcm)能增加HSC自我更新能力,且发现Tcm缺失小鼠HSC数量减少,认为Tcm对HSC的保护作用可能在免疫激活后更加明显,并且这种作用主要是通过Tcm分泌的因子所影响的。

3. 骨髓巨噬细胞与HSC: Winkler等^[9]报道在骨内膜HSC龕中存在一种骨内膜巨噬细胞Osteomacs,其免疫表型为F4/80⁺Ly-6G⁺CD11b⁺,通过支持成骨细胞而维持HSC的功能。用Fas诱导的巨噬细胞凋亡的转基因小鼠或者用clodronateloaded liposomes特异性去除巨噬细胞后,会导致骨内膜成骨细胞造血调控因子如基质细胞衍生因子1(stromal cell-derived factor 1, SDF-1)、c-Kit配体(c-Kit ligand, KL)和血管生成素(Angiopoietin-1, Ang-1)的减少,并促进HSC的动员^[9-10]。由此可见,Osteomacs在微环境中对维持HSC具有重要作用。

有研究显示,特异性清除骨髓中CD169⁺Gr-1⁺CD115^{int}F4/80⁺巨噬细胞可以促进HSC的动员,并且敲除的巨噬细胞主要通过降低CXCL12的水平而促进G-CSF作用时HSC向外周血的迁移^[11]。进一步研究表明骨髓CD169⁺巨噬细胞通过促进Nestin⁺MSC表达CXCL12、Ang-1以及血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)来促进HSC的维持,并参与稳态及压力诱导下的红系造血^[12]。

近期Ludin等^[13]报道了一种骨髓中新的稀有巨噬细胞亚群,其表面高表达 α 平滑肌肌动蛋白(α -SMA)和环氧合酶2(COX-2),空间位置接近HSPC。照射不会诱导这些单核巨

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.12.014

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973项目)(2013CB966902、2015CB964400);国家自然科学基金(81421002、81300374)

作者单位:300020 天津,中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院;实验血液学国家重点实验室

通信作者:程涛,Email: chengtao@ihcams.ac.cn

噬细胞的凋亡,还能上调其COX-2的表达,COX-2再促进前列腺素E2(PGE2)的分泌进而通过激活AKT信号通路抑制活性氧(ROS)升高,同时还上调CXCL12表达来维持HSPC的静息状态从而保护HSPC不被损伤。提示,这群新的 α -SMA⁺巨噬细胞在机体受到应急损伤时对HSPC具有保护作用。此外,巨噬细胞还能通过吞噬衰老的中性粒细胞调控HSPC进入外周循环的昼夜节律^[14]。

由此可见,HSC 龕中存在多种免疫细胞,对HSC具有直接调控作用,但是否还存在其他类型的免疫细胞参与调控及其具体作用机制仍然值得深入研究。HSC与骨髓免疫微环境见图1。

二、HSC的免疫原性

HSC作为各类血细胞的起始细胞被广泛应用于HSCT中,针对HSC自身及其分化细胞的免疫原性研究是进行细胞治疗临床应用的热点课题^[15]。早期报道集中于HSC低水平的表达HLA-I类分子、CD80、CD86等共刺激分子,几乎不表达HLA-II类分子等。最新研究表明HSC较高水平表达CD47和CD274等免疫抑制分子参与调控HSC豁免。

1. CD47——保护HSC免受天然免疫攻击:稳态造血情况下,骨髓微环境的HSC可以受到龕细胞的保护而不受免疫攻击,但当机体受到损伤或感染时,HSC需要迁出HSC龕,这必将会遇到机体激活的免疫系统,难免会被清除。这时HSC则会通过上调自身CD47的表达而受到天然免疫系统巨噬细胞的保护。CD47是一类整合素相关的蛋白,通过和巨噬细胞表面的抑制性受体信号调节蛋白 α (SIRP α)结合而不被巨噬细胞所吞噬。Majeti等^[16]报道,新鲜分离的骨髓HSC的CD47表达相对较低,但在受到炎性刺激后,迁移至外周的HSC高表达CD47分子,这是HSC自我保护的一种内在的分子机制。也有报道显示,在某些恶性血液病或实体瘤癌细胞也存在CD47表达上调,进而保护自己不受宿主免疫系统的攻击^[17]。

2. CD274——避免HSC遭受适应性免疫的攻击:HSC

除了可以免遭天然免疫的攻击外,也可以避免被适应性免疫系统所清除。CD274(B7-H1或PD-L1)是B7家族的一员,通常表达在树突细胞(DC)、活化的免疫细胞及免疫豁免区(如眼睛、胎盘等)的实质细胞表面,通过抑制天然免疫及适应性免疫而保护自身^[18-19]。也有研究者报道CD274可选择性在肿瘤细胞表面表达,从而抑制肿瘤特异的T细胞活化并诱导T细胞凋亡^[19]。

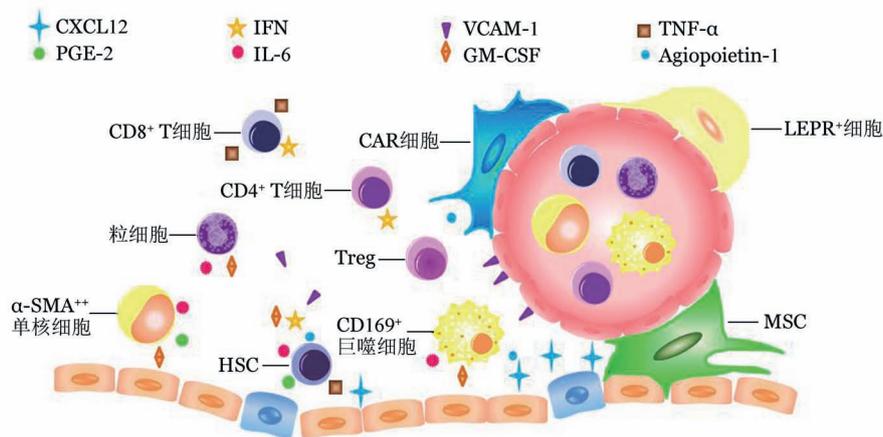
近期研究发现,新鲜分离的小鼠骨髓长周期HSC表达低水平的CD274,而在体外培养后不仅使HSC的数量得以扩增,同时也使CD274的表达上调了10倍;从而HSC可以克服同种异基因移植中的组织相容性障碍,并有效抑制宿主T细胞的活化而提高移植率;同样在人骨髓Lin⁻CD34⁺CD38⁻CD90⁺HSC中约有10%的HSC表面表达CD274,体外培养后此比例可上调至50%^[20]。Fiorina等^[21]发现用CXCR4的拮抗剂处理小鼠后,其脾脏Lin⁻Kit⁺细胞会上调其CD274的表达,提示HSPC在被动动员后CD274的表达也会升高。

3. CD27——抑制造血干细胞功能:CD27是肿瘤坏死因子受体(TNFR)超家族中的一员,表达于淋巴细胞及HSC表面,通过与其唯一的配体CD70结合后发挥作用^[22]。CD70-CD27信号对于淋巴细胞的扩增、存活、记忆形成及细胞因子产生都有十分重要的影响^[23]。CD70-CD27信号激活后会降低HSPC的体外克隆形成能力以及体内淋系分化能力^[24]。由于CD70仅表达于淋巴细胞和部分DC,因此CD70-CD27信号可能是HSPC在感染中的重要调控机制。

可见,HSC的免疫原性强弱可被微环境调控,这为克服HSC同种异基因移植障碍的研究提供了依据。同时也为免疫治疗带来新的启示,如何寻找最佳的肿瘤特异抗原或相关抗原,并能最大程度保留HSC的生物学功能将会成为未来血液系统恶性疾病治疗的一个重要目标^[25]。HSC表面抗原及细胞因子受体表达情况见图2。

三、HSC与感染

当机体受到急性或慢性感染时,活化的免疫细胞会迅速



CXCL12:趋化因子CXCL12;PGE-2:前列腺素E2;VCAM-1:血管细胞黏附分子1;Angiopoietin-1:血管生成素1;CAR细胞: CXCL12丰富的网状细胞;LEPR:瘦素受体;Treg:调节性T细胞; α -SMA:平滑肌肌动蛋白 α ;MSC:间充质干细胞

图1 造血干细胞(HSC)与骨髓免疫微环境示意图

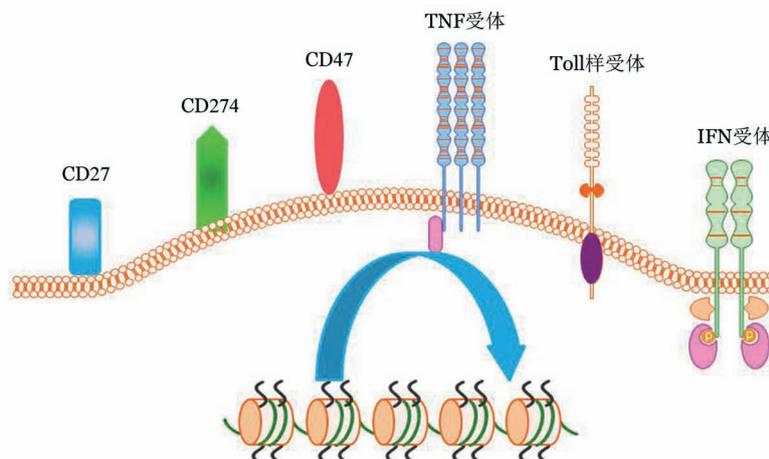


图2 造血干细胞表面抗原及细胞因子受体示意图

迁移至感染部位,启动免疫反应将病原体清除,同时感染引起的淋巴细胞和中性粒细胞的大量耗竭会刺激骨髓中的造血祖细胞迅速进入细胞周期,生成新的细胞来维持造血稳态^[26]。同时,骨髓也是多种病原体(如CMV、细小病毒、HBV、HIV等)直接攻击的目标^[27],那么,HSC如何应对感染及其对感染后造血稳态的维持有何贡献呢?

最新研究表明,机体受到感染后,在外周血细胞减少还未发生时,HSC就可以对感染做出反应并参与免疫应答。关于HSC如何感知和参与免疫调控,Goodell提出了以下三种调控模式:①HSC直接被感染进而导致其胞内信号传导;②HSC通过Toll样受体(TLR)直接识别病原微生物释放的病原体相关分子模式(PAMP)引起免疫应答;③HSC的变化作为一种感染的结果,即感染后引起细胞因子或细胞与微环境相互作用的变化,再间接地作用于HSC本身。

1. HSC与直接感染:将小鼠用大肠杆菌感染后分析不同时间点骨髓HSPC表型,结果表明感染会直接引起小鼠骨髓HSPC细胞的扩增,同时血清中G-CSF的含量显著升高,这说明骨髓中的HSPC对感染做出了直接反应^[28]。并且在其他微生物感染的模型中也得到了相似的结果^[29]。但是目前还没有直接的实验证据说明HSC可被细菌或病毒直接感染^[28]。

另一方面,Kolb-Mäurer等^[30]发现HSC通常不会被病原体直接感染,即使在全身系统性感染发生时,HSC也不会被感染;并且在体外将HSC和高浓度的细菌或病毒共培养,也不会使HSC感染。这提示机体在受到感染后对HSPC的影响不是通过直接感染,而是通过其他方式起作用。

2. HSC通过TLR识别感染信号:TLR作为天然免疫系统的核心通过识别广泛存在于病原体表面的保守的分子结构,即病原相关的分子模式(PAMP)而介导炎症介质的释放,并最终激活适应性免疫。成熟的免疫细胞如B细胞、DC等可表达多种TLR来识别不同的病原微生物。虽然HSPC不能被细菌或病毒直接感染,但HSPC却具有直接识别感染

的能力。

近来研究表明HSPC不同程度地表达TLR,如小鼠HSC表达TLR2/3/4和低水平的TLR9^[31]。Nagai等^[32]报道,IL-7R⁻Lin⁻Sca-1⁺c-Kit⁺HSPC和IL-7R⁻Lin⁻Sca-1^{low}c-Kit^{low}淋系祖细胞(CLP)等表达高水平的TLR2和TLR4,分别用TLR2和TLR4的配体PAM3CSK4和脂多糖(LPS)体外处理HSPC,可通过MyD88依赖的方式促进HSPC的增殖,并促进髓系分化及CLP向DC的分化^[32]。此外,Megias等^[33]的研究结果显示TLR的激活能直接促进HSPC向单核-巨噬系统的分化。

人HSPC也可表达TLR,采用TLR1/2的激动剂PAM3CSK4能直接刺激人HSC向髓系分化,同时抑制淋系分化^[34];而采用TLR7或8的配体刺激人HSC后,可以促进HSC向髓系及CLP向DC的分化^[35]。

Zhao等^[36]采用单细胞蛋白组学分析发现,在体外将PAM3CSK4及LPS短期作用于HSPC,能通过其TLR的激活,直接刺激短周期HSC和多能祖细胞产生多种细胞因子,并且HSPC激活后产生细胞因子的总量和持续时间高于成熟的免疫细胞,HSPC这种直接的免疫应答作用主要依赖于NF- κ B信号通路的激活。

由此可见,人和小鼠的HSC都可以通过其表面的TLR受体对病原微生物进行直接识别并应答,结合单细胞技术可以进一步明确人和小鼠不同阶段HSPC上特异性表达的TLR,以及其对不同病原微生物识别的独特机制^[37]。

3. 促炎性细胞因子对HSC的影响:感染或疾病发生时,HSC也受到促炎性细胞因子的调控。HSC表面表达多种细胞因子的受体,如IFN-R、TNF-R及IL-R等,感染引起的促炎性细胞因子如TNF- α 、IFN(IFN- α 、 β 及 γ)、IL-1、IL-6及IL-8等可以激活静息期的HSC,使其进入细胞周期并得以活化和动员^[38]。促炎性细胞因子对HSC的调控可以抵消最初的感染,短期内维持造血稳态,但最终还是会损伤HSC的功能。这可能是引起造血异常的主要原因之一,如异常的IFN和

TNF等与骨髓增生异常综合征(MDS)和骨髓衰竭等疾病有关。因此,深入了解促炎性细胞因子对HSC调控的病理生理机制对维持造血稳态具有重要意义。目前相关报道主要集中在以下3个方面。

(1) I型IFN——IFN- α/β :

IFN家族包括I型(IFN- α/β)和II型(IFN- γ),IFN主要调控宿主对病原微生物的免疫应答,并能直接影响HSC的功能^[39]。IFN- α/β 能由多种免疫细胞合成分泌参与免疫应答,直接抑制病毒的复制和播散^[40]。IFN- α 可以通过STAT-1依赖的信号通路刺激静息的HSC进入细胞周期^[41]。此外,IFN- α 的转录抑制分子IFN-RF2能够维持HSC的静息状态及重建能力^[42]。因此,病毒感染初期IFN- α 的产生会促进HSC的增殖,相反,IFN- α 的长期作用会导致HSC的耗竭^[41-43]。

(2) II型IFN——IFN- γ :

IFN- γ 主要由免疫细胞产生,包括巨噬细胞和活化的T细胞。与IFN- α/β 类似,IFN- γ 对于正常造血具有活化和抑制的双向作用,主要依赖于其分泌的量与持续时间。

早在20世纪90年代,Brugger等^[44]就报道了IFN- γ 协同其他造血调控因子可以促进人造血前体细胞的扩增。Binder等^[45]发现穿孔素缺失的小鼠感染淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒(LCMV)后,持续激活的CD8⁺T细胞通过分泌过量的IFN- γ 和TNF- α 诱发致死的全血细胞减少^[45]。此外,多个研究小组通过更接近生理感染的动物模型发现,IFN- γ 能促进HSPC的扩增,并调控成熟粒细胞的产生^[46-48]。Baldrige等^[46]利用结核分枝杆菌感染模型发现,IFN- γ 能通过STAT-1信号激活直接促进HSC的增殖。Schürch等^[49]通过急性LCMV感染模型发现,活化的CD8⁺T细胞分泌的IFN- γ 会刺激多能祖细胞和髓系祖细胞的扩增,进一步研究表明这种作用是通过刺激骨髓MSC分泌IL-6来间接实现的。这些研究结果均证实,IFN- γ 不仅维持正常造血稳态,而且在感染状态下也会促进HSC的细胞周期进程。

关于IFN- γ 对HSC的作用也有相反的研究结果报道,早期研究发现IFN- γ 能直接诱导人和鼠HSC的凋亡并降低其体外克隆形成能力^[50]。另外,IFN- γ 转基因小鼠由于过表达IFN- γ 而导致B细胞减少,T细胞和NK细胞发育也异常,同时髓系祖细胞的克隆形成能力降低,且HSC的凋亡增加等^[48]。在临床研究中也发现,骨髓衰竭性疾病如再生障碍性贫血(AA)、阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)和MDS等患者IFN- γ 的分泌升高,提示IFN- γ 对疾病的发生可能具有促进作用。Zeng等^[51]利用IFN- γ 处理HSPC后分析了其基因变化情况,结果显示IFN- γ 处理后HSPC的基因表达模式与AA、PNH和MDS等患者来源的HSPC非常相似。这表明,IFN- γ 对HSPC的抑制作用可能直接参与疾病进程的调控。

由此可见,IFN- γ 对HSPC的不同作用可能与不同的疾病类型或感染的时期有关。

(3) 肿瘤坏死因子——TNF- α :

Fugier-Vivier等^[52]和Rezzoug等^[53]报道,将纯化的HSC与CD8⁺TCR⁻(FC)T或p-preDC共移植,可提高同种异基因

或自体HSCT的成功率并降低移植物抗宿主病(GVHD)的发生风险。进一步的研究证实,HSC与CD8⁺TCR⁻T细胞相互作用后可以刺激T细胞分泌IFN- α 和TNF- α ,TNF- α 通过上调HSC中Bcl-3的表达而抑制HSC进入细胞周期并减少HSC的凋亡,并促进HSC细胞的克隆形成。体外用低剂量的TNF- α 作用于HSPC后同样可以上调Bcl-3的mRNA表达。此外作者用TNFR^{-/-}来源的HSC进行异基因移植时,发现TNFR^{-/-}的HSC不能成功植入。同时体外实验结果也表明,TNFR^{-/-}的HSPC克隆形成能力远远低于正常对照组。因此,TNF- α 能直接调控HSPC的生物学功能。

由此可见,机体受到感染时,HSC可以直接识别病原微生物改变自身的生物学特性;同时又能被促炎性细胞因子所影响而直接参与免疫反应,作出其特有的免疫应答。

四、HSC免疫调控与疾病相关性

无论在正常生理条件还是机体受到损伤或感染刺激时,HSC都可受到免疫系统的调控。目前临床上许多感染性疾病可导致骨髓衰竭,虽然病理原因还不明确,但据统计约有三分之一的获得性AA由感染引发,如EBV或CMV感染及HIV感染常常伴有骨髓抑制^[54]。机体感染后炎症因子的释放可能是造成骨髓衰竭的重要原因之一,如某些情况下IFN在初期有可能促进HSPC的增殖和分化,而长期作用的结果则会导致HSPC过度活化而使其耗竭^[38]。

此外,临床上在HSCT的初期,常常使用大量的免疫抑制剂来减少HSC的免疫排斥及GVHD的发生风险,但这也同时增加了感染的可能性^[55]。如何减少免疫抑制因子的使用从而降低严重感染的风险、又能最大限度跨越组织相容性障碍增加HSC植入是HSCT前后应该着重考虑的问题。

已有多个研究小组报道IFN- α 与化疗的联合运用能有效提高慢性髓性白血病的缓解率^[56-57]。探讨炎症因子(如TNF、IFN)对HSC诱导分化和缩短生存期的作用是否同样适用于肿瘤干细胞,能为恶性疾病的治疗带来新的启示^[41]。

五、结语

HSC受微环境中多种因素调控从而维持机体的造血稳态,包括经典髓细胞和免疫细胞,一旦外界或内在调控异常,可引发多种血液系统疾病。虽然传统的观念认为HSC存在于特殊的免疫豁免微环境中,免疫原性低且不受免疫系统的调控。但最新的研究发现HSC不仅受到机体免疫系统的调控,而且HSC还可以作为免疫系统的重要参与者对外界刺激做出反应。因此,深入认识和理解HSC与免疫系统的相互作用机制以及应用免疫调控方式增强HSC的功能,有望成为治疗恶性血液病的新契机,并能对其临床应用提供重要的科学依据。

参考文献

- [1] Monteiro JP, Benjamin A, Costa ES, et al. Normal hematopoiesis is maintained by activated bone marrow CD4⁺T cells [J]. Blood, 2005, 105(4): 1484-1491.
- [2] Broxmeyer HE, Bruns HA, Zhang S, et al. Th1 cells regulate

- hematopoietic progenitor cell homeostasis by production of oncostatin M[J]. *Immunity*, 2002, 16(6):815-825.
- [3] Zhao E, Xu H, Wang L, et al. Bone marrow and the control of immunity[J]. *Cell Mol Immunol*, 2012, 9(1): 11-19.
- [4] Riether C, Schürch CM, Ochsenein AF. Regulation of hematopoietic and leukemic stem cells by the immune system[J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(2): 187-198.
- [5] Urbietta M, Barao I, Jones M, et al. Hematopoietic progenitor cell regulation by CD4+CD25+ T cells[J]. *Blood*, 2010, 115(23): 4934-4943.
- [6] Fujisaki J, Wu J, Carlson AL, et al. In vivo imaging of Treg cells providing immune privilege to the haematopoietic stem-cell niche[J]. *Nature*, 2011, 474(7350): 216-219.
- [7] Gandy KL, Domen J, Aguila H, et al. CD8+TCR+ and CD8+TCR- cells in whole bone marrow facilitate the engraftment of hematopoietic stem cells across allogeneic barriers [J]. *Immunity*, 1999, 11(5): 579-590.
- [8] Geerman MS, Fernanda M, Bhushal S. Msc, bone marrow memory CD8+ T cells play a supporting role in hematopoiesis[J]. *Blood*, 2014, 124: 4370-4370.
- [9] Winkler IG, Sims NA, Pettit AR, et al. Bone marrow macrophages maintain hematopoietic stem cell (HSC) niches and their depletion mobilizes HSCs[J]. *Blood*, 2010, 116(23): 4815-4828.
- [10] Barbier V, Winkler IG, Lévesque JP. Mobilization of hematopoietic stem cells by depleting bone marrow macrophages [J]. *Methods Mol Biol*, 2012, 904: 117-138.
- [11] Chow A, Lucas D, Hidalgo A, et al. Bone marrow CD169+ macrophages promote the retention of hematopoietic stem and progenitor cells in the mesenchymal stem cell niche [J]. *J Exp Med*, 2011, 208(2): 261-271.
- [12] Chow A, Huggins M, Ahmed J, et al. CD169+ macrophages provide a niche promoting erythropoiesis under homeostasis and stress[J]. *Nat Med*, 2013, 19(4): 429-436.
- [13] Ludin A, Itkin T, Gur-Cohen S, et al. Monocytes-macrophages that express α - smooth muscle actin preserve primitive hematopoietic cells in the bone marrow[J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(11): 1072-1082.
- [14] Casanova-Acebes M, Pitaval C, Weiss LA, et al. Rhythmic modulation of the hematopoietic niche through neutrophil clearance[J]. *Cell*, 2013, 153(5): 1025-1035.
- [15] 王娅婕, 郝莎, 袁卫平, 等. 诱导性多能干细胞免疫原性的发生机制与干预对策[J]. *中国细胞生物学学报*, 2013, 35(4): 410-416.
- [16] Majeti R, Chao MP, Alizadeh AA, et al. CD47 is an adverse prognostic factor and therapeutic antibody target on human acute myeloid leukemia stem cells[J]. *Cell*, 2009, 138(2): 286-299.
- [17] Jaiswal S, Chao MP, Majeti R, et al. Macrophages as mediators of tumor immunosurveillance [J]. *Trends Immunol*, 2010, 31(6): 212-219.
- [18] Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment[J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(6): 467-477.
- [19] Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity[J]. *Immunol Rev*, 2010, 236: 219-242.
- [20] Zheng J, Umikawa M, Zhang S, et al. Ex vivo expanded hematopoietic stem cells overcome the MHC barrier in allogeneic transplantation[J]. *Cell Stem Cell*, 2011, 9(2): 119-130.
- [21] Fiorina P, Jurewicz M, Vergani A, et al. Targeting the CXCR4-CXCL12 axis mobilizes autologous hematopoietic stem cells and prolongs islet allograft survival via programmed death ligand 1[J]. *J Immunol*, 2011, 186(1):121-131.
- [22] Nolte MA, van Olfen RW, van Gisbergen KP, et al. Timing and tuning of CD27-CD70 interactions: the impact of signal strength in setting the balance between adaptive responses and immunopathology[J]. *Immunol Rev*, 2009, 229(1): 216-231.
- [23] Feau S, Garcia Z, Arens R, et al. The CD4+ T-cell help signal is transmitted from APC to CD8+ T-cells via CD27-CD70 interactions[J]. *Nat Commun*, 2012, 3: 948.
- [24] Nolte MA, Arens R, van Os R, et al. Immune activation modulates hematopoiesis through interactions between CD27 and CD70[J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(4): 412-418.
- [25] 鹿萍, 郝莎, 程涛. 嵌合抗原受体——癌症免疫治疗的新希望[J]. *中华医学杂志*, 2015, 96(4): 311-313.
- [26] Takizawa H, Regoes RR, Boddupalli CS, et al. Dynamic variation in cycling of hematopoietic stem cells in steady state and inflammation[J]. *J Exp Med*, 2011, 208(2): 273-284.
- [27] Esplin BL, Shimazu T, Welner RS, et al. Chronic exposure to a TLR ligand injures hematopoietic stem cells [J]. *J Immunol*, 2011, 186(9): 5367-5375.
- [28] Lebedev VG, Moroz BB, Deshevoĭ IuB. [Effect of beta-interleukin on the content and proliferation of hemopoietic precursor cells in intact and irradiated long-term cultures of the bone marrow][J]. *Patol Fiziol Eksp Ter*, 2002,(4): 2-4.
- [29] Yáñez A, Murciano C, O'Connor JE, et al. *Candida albicans* triggers proliferation and differentiation of hematopoietic stem and progenitor cells by a MyD88-dependent signaling [J]. *Microbes Infect*, 2009, 11(4): 531-535.
- [30] Kolb-Mäurer A, Wilhelm M, Weissinger F, et al. Interaction of human hematopoietic stem cells with bacterial pathogens [J]. *Blood*, 2002, 100(10): 3703-3709.
- [31] Scumpia PO, Kelly-Scumpia KM, Delano MJ, et al. Cutting edge: bacterial infection induces hematopoietic stem and progenitor cell expansion in the absence of TLR signaling[J]. *J Immunol*, 2010, 184(5): 2247-2251.
- [32] Nagai Y, Garrett KP, Ohta S, et al. Toll-like receptors on hematopoietic progenitor cells stimulate innate immune system replenishment[J]. *Immunity*, 2006, 24(6): 801-812.
- [33] Megías J, Yáñez A, Moriano S, et al. Direct Toll-like receptor-mediated stimulation of hematopoietic stem and progenitor cells occurs in vivo and promotes differentiation toward macrophages [J]. *Stem Cells*, 2012, 30(7): 1486-1495.

- [34] De Luca K, Frances-Duvert V, Asensio MJ, et al. The TLR1/2 agonist PAM (3) CSK (4) instructs commitment of human hematopoietic stem cells to a myeloid cell fate [J]. *Leukemia*, 2009, 23(11): 2063-2074.
- [35] Sioud M, Fløisand Y, Forfang L, et al. Signaling through toll-like receptor 7/8 induces the differentiation of human bone marrow CD34+ progenitor cells along the myeloid lineage [J]. *J Mol Biol*, 2006, 364(5): 945-954.
- [36] Zhao JL, Ma C, O'Connell RM, et al. Conversion of danger signals into cytokine signals by hematopoietic stem and progenitor cells for regulation of stress-induced hematopoiesis [J]. *Cell Stem Cell*, 2014, 14(4): 445-459.
- [37] 董芳, 袁卫平, 程涛. 单细胞技术在干细胞研究中的应用 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2013, 35(1): 86-91.
- [38] King KY, Goodell MA. Inflammatory modulation of HSCs: viewing the HSC as a foundation for the immune response [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(10): 685-692.
- [39] Schürch CM, Riether C, Ochsenbein AF. Interferons in hematopoiesis and leukemia [J]. *Oncoimmunology*, 2013, 2 (6): e24572.
- [40] van den Broek MF, Müller U, Huang S, et al. Immune defence in mice lacking type I and/or type II interferon receptors [J]. *Immunol Rev*, 1995, 148: 5-18.
- [41] Essers MA, Offner S, Blancho-Bose WE, et al. IFN α activates dormant haematopoietic stem cells in vivo [J]. *Nature*, 2009, 458(7240): 904-908.
- [42] Sato T, Onai N, Yoshihara H, et al. Interferon regulatory factor-2 protects quiescent hematopoietic stem cells from type I interferon-dependent exhaustion [J]. *Nat Med*, 2009, 15(6): 696-700.
- [43] Passegué E, Wagers AJ, Giuriato S, et al. Global analysis of proliferation and cell cycle gene expression in the regulation of hematopoietic stem and progenitor cell fates [J]. *J Exp Med*, 2005, 202(11): 1599-1611.
- [44] Brugger W, Möcklin W, Heimfeld S, et al. Ex vivo expansion of enriched peripheral blood CD34+ progenitor cells by stem cell factor, interleukin-1 beta (IL-1 beta), IL-6, IL-3, interferon-gamma, and erythropoietin [J]. *Blood*, 1993, 81 (10): 2579-2584.
- [45] Binder D, van den Broek MF, Kägi D, et al. Aplastic anemia rescued by exhaustion of cytokine-secreting CD8+ T cells in persistent infection with lymphocytic choriomeningitis virus [J]. *J Exp Med*, 1998, 187(11): 1903-1920.
- [46] Baldrige MT, King KY, Boles NC, et al. Quiescent haematopoietic stem cells are activated by IFN-gamma in response to chronic infection [J]. *Nature*, 2010, 465(7299): 793-797.
- [47] Belyaev NN, Brown DE, Diaz AI, et al. Induction of an IL7-R (+)c-Kit(hi) myelolymphoid progenitor critically dependent on IFN-gamma signaling during acute malaria [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(6): 477-485.
- [48] Zhao X, Ren G, Liang L, et al. Brief report: interferon-gamma induces expansion of Lin(-)Sca-1(+)C-Kit(+) Cells [J]. *Stem Cells*, 2010, 28(1): 122-126.
- [49] Schürch CM, Riether C, Ochsenbein AF. Cytotoxic CD8+ T cells stimulate hematopoietic progenitors by promoting cytokine release from bone marrow mesenchymal stromal cells [J]. *Cell Stem Cell*, 2014, 14(4): 460-472.
- [50] Broxmeyer HE, Williams DE, Lu L, et al. The suppressive influences of human tumor necrosis factors on bone marrow hematopoietic progenitor cells from normal donors and patients with leukemia: synergism of tumor necrosis factor and interferon-gamma [J]. *J Immunol*, 1986, 136(12): 4487-4495.
- [51] Zeng W, Miyazato A, Chen G, et al. Interferon-gamma-induced gene expression in CD34 cells: identification of pathologic cytokine-specific signature profiles [J]. *Blood*, 2006, 107 (1): 167-175.
- [52] Fugier-Vivier IJ, Rezzoug F, Huang Y, et al. Plasmacytoid precursor dendritic cells facilitate allogeneic hematopoietic stem cell engraftment [J]. *J Exp Med*, 2005, 201(3): 373-383.
- [53] Rezzoug F, Huang Y, Tanner MK, et al. TNF-alpha is critical to facilitate hemopoietic stem cell engraftment and function [J]. *J Immunol*, 2008, 180(1): 49-57.
- [54] Young NS. Pathophysiologic mechanisms in acquired aplastic anemia [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2006: 72-77.
- [55] Kersun LS, Propert KJ, Lautenbach E, et al. Early bacteremia in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients on oral antibiotic prophylaxis [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2005, 45 (2): 162-169.
- [56] Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini FE, et al. Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(26): 2511-2521.
- [57] Simonsson B, Gedde-Dahl T, Markevörn B, et al. Combination of pegylated IFN- α 2b with imatinib increases molecular response rates in patients with low- or intermediate-risk chronic myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2011, 118(12): 3228-3235.

(收稿日期:2015-05-06)

(本文编辑:刘爽)