综 述

内毒素耐受的分子机制及临床应用研究进展

史慧芳，杨妍妍 综述　卢明芹 审校
温州医科大学附属第一医院 感染科（温州 325000）

【摘　要】内毒素耐受是指机体或细胞提前经低剂量脂多糖连续刺激后，对大剂量脂多糖的再刺激呈低反应甚至是无反应的一种现象。内毒素耐受是一个复杂的病理生理过程，涉及多个细胞信号通路、生物分子和受体改变。到目前为止，确切的机制尚不十分清楚。最近的研究表明内毒素耐受现象与一些疾病有关，如脓毒症、糖尿病、囊性纤维化和癌症等。本文就内毒素耐受的体内和体外模型、Toll样受体家族及其下游信号转导途径、表观遗传学及其对内毒素耐受机制的调控及临床应用研究进展做一综述。

【关键词】内毒素耐受；模型；Toll样受体；信号转导途径；表观遗传学
【中图分类号】R392　　文献标志码 A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.02.015

Research advances in the molecular mechanism and clinical application of endotoxin tolerance

SHI Huifang, *YANG Yanyan* reviewing *LU Mingqin* checking
Department of Infection Disease, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China

【**Abstract**】Endotoxin tolerance refers to the phenomenon that the body or cells show low response or even no response to the restimulation of high-dose lipopolysaccharide after continuous stimulation of low dose of lipopolysaccharide in advance. Endotoxin tolerance is a complex pathophysiological process involving multiple cellular signal pathways, biological molecules and receptor alternations. As yet, the exact mechanism remains unclear. Recent studies have shown that endotoxin tolerance is also associated with certain diseases such as sepsis, diabetes mellitus, cystic fibrosis, and cancer. This article reviews in vivo and in vitro models of endotoxin tolerance, toll-like receptor family and its downstream signal transduction pathways, epigenetics and its regulation of endotoxin tolerance mechanism, clinical application and research progress.

【**Key words**】Endotoxin tolerance; Model; Toll-like receptor; Signal transduction pathway; Epigenetics

内毒素耐受（endotoxin tolerance，ET）是指细胞预先受到小剂量脂多糖（1ipopolysaccharide，LPS）刺激后，对后续致死剂量的LPS刺激表现为反应性降低甚至无反应的现象。内毒素耐受作为机体抵抗炎症的保护性机制，可以改善发热、缺氧和休克等症状，但目前对内毒素耐受形成的具体机制尚不十分清楚。最近，已有较多关于内毒素耐受的分子机制研究，主要集中在与LPS相互作用的受体，以及受体后细胞信号转导途径。本文就内毒素耐受的体内和体外模型、Toll样受体家族及其下游信号转导途径、表观遗传学及其对内毒素耐受机制的调控与临床应用研究进展做一综述。

1 内毒素耐受的体内和体外模型

内毒素耐受的体内模型，已有鼠、猪、兔、狗、猴子、狒狒等动物模型。最常用的是通过小剂量LPS预处理不同种类的实验鼠得到的。笔者所在团队近十余年，以0.1 μg/d LPS对小鼠进行腹腔注射，连续5次，建立内毒素耐受小鼠模型[1]，将50 g/mL LPS溶于生理盐水，以0.1 mg/（kg·d）LPS对大鼠进行腹腔注射，连续5次，成功建立了内毒素耐受大鼠模型[2-3]。在体外模型方面，

基金项目：浙江省自然科学基金（LY18H030010）
第一作者简介：史慧芳，硕士研究生。
通信作者：卢明芹，教授，硕导。E-mail：Lmq0906@163.com
引用本文：史慧芳，杨妍妍，等.内毒素耐受的分子机制及临床应用研究进展[J].西南医科大学学报，2022，45（2）：161-165.DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.02.015.

主要是培养对内毒素敏感的细胞，通过不同剂量LPS处理而得。单核细胞、巨噬细胞、外周血单个核细胞（peripheral blood mononuclear cell，PBMC）被认为是内毒素耐受体外模型的主要细胞。有研究显示耐受的PBMC在LPS再刺激后TNFα和IL-1β细胞因子mRNA表达和TNFα分泌减弱[4]。内毒素耐受还会影响其他骨髓细胞，如树突细胞（dendritic cell，DC）和中性粒细胞，以及非免疫细胞如肠内皮细胞。笔者所在团队的研究表明，与来自正常小鼠的脾脏调节性树突状细胞（regulatory dendritic cells，DCregs）相比，来自ET暴露小鼠的脾脏DCregs（ET-DCregs）的CD40、CD80和MHC-II标志物表达水平更低，对同种异体T细胞的抑制和对IL-10和IL-12分泌的调节更强。此外，脾脏ET-DCregs中TNF-α和P65的mRNA和蛋白质水平显著低于正常小鼠脾脏的DCregs[5]。有研究发现骨髓源性树突细胞（bone marrow-derived dendritic cells，BMDC）对LPS刺激表现出无反应并抑制细胞因子的产生。随着内毒素耐受的建立，耐受的DCs中IRAK-M、PDL-1表达升高[6]。

2 内毒素耐受与Toll样受体家族及其下游信号转导途径

Toll样受体（Toll-like receptors，TLRs）作为模式识别受体（pattern recognition receptor，PRRs）最重要的家族之一，在启动固有性免疫反应和促进适应性免疫反应方面发挥着关键作用。TLRs能够识别微生物病原相关分子模式（pathogen-associated molecular patterns，PAMAs），介导机体的固有性免疫反应，从而诱导适应性免疫反应的发生。迄今为止，已在哺乳动物中找出了13种不同的TLR（TLR1-TLR13），其中最重要的是TLR4受体，它是TLRs家族中最早被发现的受体。TLR在受到病原体或危险相关分子模式的刺激后，通过两种不同的衔接子途径介导信号传导，即骨髓分化因子88（MyD88）和含有TIR结构域的衔接子诱导干扰素-β（TRIF）。MyD88途径通过白介素-1受体相关激酶1（interleukin 1 receptor associated kinase1，IRAK1）和IRAK4和肿瘤坏死因子受体相关因子6（tumor necrosis factor receptor-associated factor 6，TRAF6）来激活NF-κB和丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）/激活蛋白1（AP-1）信号传导，促进促炎细胞因子的转录。TRIF通路的激活导致janus激酶（JAK）/信号转导，转录激活因子（STAT）和I型干扰素激活，并增加干扰素诱导基因的表达。Xiong等[7]发现内毒素耐受通过抑制Lyn和c-Src磷酸化及其向TLR4的募集来干扰TLR4信号传导，同时增加磷酸酶活性和PP2A、PTPN22、PTP1B和MKP1的表达。Murphy等[8]的研究揭示了内毒素耐受细胞中TLR4信号重编程的机制，包括LPS介导的TLR4和Mal酪氨酸磷酸化缺陷、IRAK4和TBK1的激活受损以及TLR4信号传导负调节因子的表达增加，如A20、SOCS-1、SH2肌醇磷酸酶1和IRAK-M，并且发现Pellino-3b作为内毒素耐受的重要介质，是在MyD88-IRAK1-TAK1-TRAF6和TRIF-TBK1信号轴内运行的TLR2和TLR4信号传导的关键负调节因子。故有理由认为TLR4在内毒素耐受的发生机制中具有重要作用。

3 表观遗传学及其对内毒素耐受机制的调控

近年来，在有关内毒素耐受的机制研究中，表观遗传学机制越来越受到重视。表观遗传学是指研究不涉及DNA序列改变，而基因表达具有可遗传特征的学科。表观遗传修饰则是一类可在特定时间内不断发挥调控效应，在转录及转录后水平影响基因表达的化学修饰，主要包括DNA甲基化、染色质重塑、组蛋白修饰，以及长链非编码RNA、微小RNA（microRNA）。

3.1 MicroRNA与内毒素耐受 MicroRNA and endotoxin tolerance

MicroRNA（miRNA）是由19 ~ 25个核苷酸组成的非编码单链RNA分子，它通过与靶基因的3′端非翻译区（3'-untranslated region，3'-UTR）结合，促进mRNA的降解或抑制mRNA的翻译，从而调控其靶基因的表达。在内毒素耐受阶段，两种LPS诱导型miRNA，miR-155和miR-146a已显示通过单等位基因染色体间关联、组蛋白甲基标记的改变和转录因子结合协同调节，有助于调节内毒素耐受[9]。miR-146a是第一个被描述为促进内毒素耐受的miRNA[10]。miR-146a在巨噬细胞中TLR激活后被诱导，其表达随着LPS再刺激而进一步上调。然后miR-146a靶向IRAK1和TRAF6，这是TLR信号下游的关键成分，其长期表达与内毒素耐受和交叉耐受有关。另一方面，miR-155抑制负调节因子SHIP1和SOCS1的表达，增强TLR信号，促进TNFα翻译并在巨噬细胞中建立促炎表型[11]。LI等[12]研究发现miR-146a-5p模拟物通过抑制IRAK-1上调来拮抗巨噬细胞中ABCA1和ABCG1对牙龈卟啉单胞菌（Pg）-LPS或晚期糖基化终产物（AGEs）刺激的失调。有研究报道miR-155在LPS诱导炎症反应的初始阶段主要通过抑制TAB2蛋白翻译作为抗炎介质，在后期通过下调SOCS1作为促炎介质。同时，巨噬细胞中TAB2 3′-UTR的过表达通过与miR-155竞争结合促进了内毒素耐受的发展，这使得SOCS1蛋白的表达水平升高[13]。上调这些microRNA有助于内毒素耐受的形成。miR-98靶向巨噬细胞中的IL-10，这是形成内毒素耐受的关键细胞因子，并且miR-98表达水平和IL-10分泌呈负相关。LPS刺激巨噬细胞后，miR-98明显下调，从而无法

抑制IL-10[14]。最近的一项研究表明，miR-221和miR-222被确定为内毒素耐受期间巨噬细胞功能重编程的调节剂。在小鼠中长时间用LPS刺激导致miR-221和miR-222被诱导，两者均通过调节SWI/SNF（开关/蔗糖不可发酵）和STAT转录因子介导的染色质重塑促进炎症基因子集的转录沉默，进而促进内毒素耐受[15]。

3.2 lncRNA与内毒素耐受

长链非编码RNA（lncRNA）是由大于200个核苷酸组成的非编码RNA。lncRNA已成为先天免疫反应和TLR信号传导的重要调节因子。其中几种TLR诱导的lncRNA通过负调节TLR信号来限制过度的炎症反应。THRIL在TNFα基因的启动子区域与hnRNPL相互作用，诱导TNFα表达。然而，THRIL在TLR2触发时下调，表明THRIL抑制可能是控制TNFα水平和促进交叉耐受的保护性反馈回路[16]。Mirt2在巨噬细胞中表达并由LPS诱导，负向调节TLR4信号，Mirt2抑制TRAF6泛素化，从而抑制NF-κB和MAPK通路的激活并限制促炎细胞因子的产生[17]。已发现lncRNA MALAT1通过抑制NF-κB来负向调节TLR反应；MALAT1在LPS激活的巨噬细胞中上调并与细胞核中的NF-κB相互作用，抑制LPS诱导的TNFα和IL-6的表达[18]。NKILA是另一种调节TLR4信号并抑制NF-κB激活的lncRNA；NKILA由肿瘤细胞中的LPS诱导，并与NF-κB/IκB复合物相互作用，抑制IκB磷酸化和NF-κB激活[19-20]。此外，NKILA过表达还通过调节miR-21表达来抑制NF-κB和JNK通路[21]。lncRNA SeT响应LPS在巨噬细胞中表达，其同源缺失导致双等位基因TNFα表达和TNFα水平增加，表明lncRNA SeT通过调节两个基因等位基因的同源配对并最终调节其双等位基因模式来控制TNFα基因水平[22]。最近发现LncRNA DRAIC通过与IKK复合物相互作用并抑制IKK激酶对IκBα的磷酸化作用，从而抑制NF-κB的激活[23]。

3.3 组蛋白修饰与内毒素耐受

组蛋白修饰（histone modification）是指组蛋白在相关酶的作用下发生甲基化、乙酰化、磷酸化、腺苷酸化、泛素化等修饰的过程。RelB，SIRT1是表观遗传重编程的基因特异性双重调节因子，它不与抗炎IkBα启动子结合，但它抑制TNF-α和IL-1β的转录，并激活RelB转录。SIRT1在启动子的赖氨酸310处去乙酰化RelA/p65，以限制内毒素耐受启动期间促炎细胞因子基因的转录。因此，SIRT1是协调表观遗传重编程，以及在急性TLR4反应和脓毒症炎症期间改变功能表型的主开关的一部分[24]。当LPS刺激活化RelB基因时，组蛋白H3K9的甲基转移酶G9a与其相互作用，从而抑制NF-κB的表达[25]。有研究发现抑制EZH2（一种甲基转移酶，是PRC2的关键组成部分）增强了LPS诱导的IRAK-M表达。相比之下，UTX是KDM6亚家族的一种去甲基化酶，参与巨噬细胞的促炎反应，抑制LPS诱导的IRAK-M表达。当不表达IRAK-M时，结合在IRAK-M启动子上的H3在初始状态的K27处被三甲基化。LPS刺激后，IRAK-M启动子上的H3K27被去甲基化，从而允许其转录，这是内毒素耐受所需的条件[26]。Wen等[27]发现一种名为泛素特异性肽酶25（ubiquitin-specific peptidase 25，USP25）的去泛素化酶，与TRAF3相互作用并稳定库普弗细胞（Kupffer cells，KCs）中的内毒素耐受。USP25的慢病毒敲低激活了K48连接的TRAF3泛素化和耐受KCs中MyD88相关多蛋白复合物的细胞质易位。这一结果导致随后MyD88依赖性c-Jun N末端激酶（JNK）的激活和p38介导的炎性细胞因子下调。TRAF3的过表达减弱了USP25敲低在耐受的KCs中的促炎作用。因此，当机体受到LPS刺激后，可通过不同的组蛋白修饰方式来调控基因表达，使促炎因子释放受抑制，从而促进内毒素耐受的形成。

4 内毒素耐受相关疾病及临床应用

据报道，内毒素耐受现象不仅见于脓毒症、SIRS、胰腺炎等感染性疾病，还见于外伤、糖尿病、肝缺血再灌注损伤、囊性纤维化和癌症等非感染性疾病[28]。近年来，有关内毒素耐受的部分机制已被揭示，但对其确切机制仍不十分清楚，而实验研究得出的部分结论与临床结果又相互冲突，使研究者必须重新回到临床上去证明实验模型的可靠性。

4.1 脓毒症

脓毒症是一种由感染引起的全身炎症反应综合征。脓毒症期间的一个主要内毒素耐受标志是单核细胞/巨噬细胞无法加强适应性反应，这可能是脓毒症期间进化不良的原因。内毒素耐受状态下，来自脓毒症患者的血液单核细胞通过诱导HIF1α而在其细胞表面表达高水平的PD-L1，并控制内毒素耐受期间T细胞增殖的诱导受损[29]。内毒素耐受期间，与HLA-DR表达降低相关的抗原呈递减少。此外，来自脓毒症患者的血液单核细胞在受到LPS刺激后，促炎细胞因子TNF、IL-1、IL-6和IL-12分泌减少。与单核细胞内毒素耐受相似，自然杀伤细胞（natural killer，NK）对TLR激动剂的体外IFN-γ产生减少。这一观察结果表明，NK细胞耐受性可能是潜伏病毒（如CMV）重新激活的原因，常在危重患者群体中被提及，并且可能作为治疗干预的潜在目标[30]。此外，有研究发现脓毒症免疫抑制中的T细胞功能障碍可能是由于DCs无反应和IRAK-M表达上调，因此可作为DCs治疗脓毒症免疫抑制的治疗靶点

[6]。

4.2 急性肝衰竭

急性肝衰竭(acute liver failure,ALF)是多种因素导致的肝脏严重受损,会在短时间内发生凝血障碍和肝性脑病,并诱发涉及多器官的全身炎症。Li等[31]的实验显示在二乙基亚硝胺(DEN)刺激的情况下,可观察到P38、ERK1/2、JNK和NF-κB的磷酸化增加,以及产生TNF-α和IL-1β,而在LPS预处理DEN模型中这些激活受到抑制。LPS预处理减少了DEN诱导的信号传导,表明LPS预处理通过诱导肝脏"内毒素耐受"来预防DEN诱导的急性肝损伤。笔者所在团队通过向大鼠注射D-半乳糖胺(D-GalN)/LPS来诱发急性肝衰竭,LPS预处理能够显著降低D-GalN/LPS治疗大鼠的血清TNF-α和IL-6水平,LPS预处理显著提高了大鼠存活率,并明显减轻了大鼠肝脏组织病理学损伤,其机制可能与LPS预处理通过TLR4途径抑制炎性细胞因子如NF-κB和IRAK-1产生有关[3, 32]。LPS预处理还通过负调控JAK2/STAT1通路,转导SOCS1基因的DC表现为DCregs,并通过抑制TLR4通路来改善D-GalN/LPS诱导的急性肝衰竭[33]。

4.3 癌症

慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia,CLL)是西方国家血液肿瘤死亡的主要原因。当CLL患者的单核细胞在体外受到LPS刺激时,它们表现出内毒素耐受特征,包括炎症因子产生减少、吞噬活性增强和抗原呈递受损。研究发现miR-146a参与了这种现象,并发现IRAK1和TRAF6明显下调[34]。与内毒素耐受现象相似的还有"肿瘤耐受",通过LC3相关的吞噬作用(LAP)吞噬垂死细胞解释了肿瘤微环境中巨噬细胞的抗炎极化,从而抑制T细胞功能,并且促进了肿瘤耐受[35]。大多数肿瘤细胞不能表达共刺激分子,因此可以在没有共刺激的情况下通过与T细胞受体结合来诱导T细胞耐受。已知肿瘤通过TGF-β和IL-10依赖的方式将平衡从Th1转移到Th2(免疫偏差)来逃避免疫攻击。因此,促进耐受和免疫偏差的事件是导致癌症免疫逃避的重要因素[35]。

4.4 囊性纤维化

囊性纤维化(cystic fibrosis,CF)是一种由囊性纤维化跨膜转运调节因子(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator,CFTR)突变引起的常染色体隐性遗传性疾病。CF患者的感染与其并发症有关,慢性下呼吸道细菌定植会使患者死亡率增加。有研究表明铜绿假单胞菌是CF患者中最常见的革兰氏阴性细菌病原体。在铜绿假单胞菌定植的CF患者上易位LPS会导致PD-L1过表达并产生内毒素耐受现象[36]。CF患者反复发生感染会使肺组织逐渐恶化、肺功能下降,并最终导致90%的CF患者死于呼吸衰竭。用LPS预处理CF患者的单核细胞后,IL表达模式改变、抗原呈递能力减弱、吞噬能力增强,并且CF患者的血浆LPS浓度显著高于健康人,这有利于形成内毒素耐受。循环LPS可能是CF患者表现出的内毒素耐受等级的标志,并且可能为CF患者的全身感染寻找出新的临床策略[37]。

5 小结与启示

内毒素耐受是一个涉及多个细胞信号通路、受体改变和生物分子的复杂病理生理过程,是机体对抗过度炎症反应时产生的一种保护性机制,同时又与多种疾病的继发感染、患者病死率相关,更好地理解内毒素耐受的保护和调节机制,对各种相关疾病的临床治疗具有重要启迪与价值。虽然目前关于内毒素耐受的机制已有很多研究,但确切机制尚需进一步探索。

(利益冲突:无)

参 考 文 献

[1] 施春玮,董进中,张赛男,等. 内毒素耐受小鼠脾脏CD11clow CD45RBhigh树突状细胞培养与生物学特性鉴定[J]. 中华传染病杂志,2014,32(12): 710-714.

[2] 洪巧,王柯尹,施春玮,等. 内毒素耐受对急性肝功能衰竭大鼠肝脏CXCR7表达的影响[J]. 中华急诊医学杂志,2013,22(4): 390-394.

[3] ZHANG SN,YANG NB,NI SL,*et al*. Pretreatment of lipopolysaccharide (LPS) ameliorates D-GalN/LPS induced acute liver failure through TLR4 signaling pathway[J]. Int J Clin Exp Pathol,2014,7(10): 6626-6634.

[4] WEISHEIT CK,KLÜNERS A,WILD L,*et al*. Sustained immunoparalysis in endotoxin-tolerized monocytic cells[J]. Mediators Inflamm,2020,2020: 8294342.

[5] ZHANG SN, YANG NB, NI SL, *et al*. Splenic $CD11c^{low}CD45RB^{high}$ dendritic cells derived from endotoxin-tolerant mice attenuate experimental acute liver failure[J]. Sci Rep,2016,6: 33206.

[6] ZHOU YP,XIA Q,WANG X,*et al*. Endotoxin tolerant dendritic cells suppress inflammatory responses in splenocytes via interleukin-1 receptor associated kinase (IRAK)-M and programmed death-ligand 1 (PDL-1)[J]. Med Sci Monit,2018,24: 4798-4806.

[7] XIONG YB,MURPHY M,MANAVALAN TT,*et al*. Endotoxin tolerance inhibits Lyn and c-Src phosphorylation and association with toll-like receptor 4 but increases expression and activity of protein phosphatases[J]. J Innate Immun,2016,8(2): 171-184.

[8] MURPHY MB,XIONG YB,PATTABIRAMAN G,*et al*. Pellino-3 promotes endotoxin tolerance and acts as a negative regulator of TLR2 and TLR4 signaling[J]. J Leukoc Biol,2015,98(6): 963-974.

[9] DOXAKI C,KAMPRANIS SC,ELIOPOULOS AG,*et al*. Coordinated regulation of miR-155 and miR-146a genes during induction of endotoxin tolerance in macrophages[J]. J Immunol,2015,195(12): 5750-5761.

[10] NAHID MA,PAULEY KM,SATOH M,*et al*. miR-146a is critical for endotoxin-induced tolerance: implication in innate immunity[J]. J Biol Chem,2009,284(50): 34590-34599.

[11] ANDROULIDAKI A,ILIOPOULOS D,ARRANZ A,*et al*.

The kinase Akt1 controls macrophage response to lipopolysaccharide by regulating microRNAs[J]. Immunity, 2009, 31 (2): 220-231.

[12] LI X, JI Z, LI S, *et al*. miR-146a-5p Antagonized AGEs- and P. g-LPS-induced ABCA1 and ABCG1 dysregulation in macrophages via IRAK-1 downregulation[J]. Inflammation, 2015, 38 (5): 1761-1768.

[13] LIU YH, WAN XP, YUAN Y, *et al*. Opposite effects of miR-155 in the initial and later stages of lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammatory response[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2021, 22(7): 590-598.

[14] LIU Y, CHEN QY, SONG YJ, *et al*. MicroRNA-98 negatively regulates IL-10 production and endotoxin tolerance in macrophages after LPS stimulation[J]. FEBS Lett, 2011, 585 (12): 1963-1968.

[15] SEELEY JJ, BAKER RG, MOHAMED G, *et al*. Induction of innate immune memory via microRNA targeting of chromatin remodelling factors[J]. Nature, 2018, 559(7712): 114-119.

[16] LI ZH, CHAO TC, CHANG KY, *et al*. The long noncoding RNA THRIL regulates TNFα expression through its interaction with hnRNPL[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(3): 1002-1007.

[17] DU M, YUAN L, TAN X, *et al*. The LPS-inducible lncRNA Mirt2 is a negative regulator of inflammation[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 2049.

[18] ZHAO G, SU ZY, SONG D, *et al*. The long noncoding RNA MALAT1 regulates the lipopolysaccharide-induced inflammatory response through its interaction with NF-κB[J]. FEBS Lett, 2016, 590(17): 2884-2895.

[19] YANG T, LI SS, LIU JJ, *et al*. lncRNA-NKILA/NF-κB feedback loop modulates laryngeal cancer cell proliferation, invasion, and radioresistance[J]. Cancer Med, 2018, 7(5): 2048-2063.

[20] LIU BD, SUN LJ, LIU Q, *et al*. A cytoplasmic NF-κB interacting long noncoding RNA blocks Iκ B phosphorylation and suppresses breast cancer metastasis[J]. Cancer Cell, 2015, 27 (3): 370-381.

[21] WANG DD, ZHANG JJ, SUN Y, *et al*. Long non-coding RNA NKILA weakens TNF-α-induced inflammation of MRC-5 cells by miR-21 up-regulation[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2020, 48(1): 498-505.

[22] STATHOPOULOU C, KAPSETAKI M, STRATIGI K, *et al*. Long non-coding RNA SeT and miR-155 regulate the Tnfα gene allelic expression profile[J]. PLoS One, 2017, 12 (9): e0184788.

[23] SAHA S, KIRAN M, KUSCU C, *et al*. Long noncoding RNA DRAIC inhibits prostate cancer progression by interacting with IKK to inhibit NF-κB activation[J]. Cancer Res, 2020, 80(5): 950-963.

[24] LIU TF, YOZA BK, EL GAZZAR M, *et al*. NAD^+-dependent SIRT1 deacetylase participates in epigenetic reprogramming during endotoxin tolerance[J]. J Biol Chem, 2011, 286 (11): 9856-9864.

[25] CHEN XP, EL GAZZAR M, YOZA BK, *et al*. The NF-kappaB factor RelB and histone H3 lysine methyltransferase G9a directly interact to generate epigenetic silencing in endotoxin tolerance[J]. J Biol Chem, 2009, 284(41): 27857-27865.

[26] LYRONI K, PATSALOS A, DASKALAKi MG, *et al*. Epigenetic and transcriptional regulation of IRAK-M expression in macrophages[J]. J Immunol, 2017, 198(3): 1297-1307.

[27] WEN J, BAI H, CHEN N, *et al*. USP25 promotes endotoxin tolerance via suppressing K48-linked ubiquitination and degradation of TRAF3 in Kupffer cells[J]. Mol Immunol, 2019, 106: 53-62.

[28] YAN J, LI S, LI SL. The role of the liver in sepsis[J]. Int Rev Immunol, 2014, 33(6): 498-510.

[29] AVENDAÑO-ORTIZ J, MAROUN-EID C, MARTÍN-QUIRÓS A, *et al*. PD-L1 overexpression during endotoxin tolerance impairs the adaptive immune response in septic patients via HIF1α [J]. J Infect Dis, 2018, 217(3): 393-404.

[30] DELANO MJ, WARD PA. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality?[J]. J Clin Invest, 2016, 126(1): 23-31.

[31] LI XJ, WANG Z, ZOU YL, *et al*. Pretreatment with lipopolysaccharide attenuates diethylnitrosamine-caused liver injury in mice via TLR4-dependent induction of Kupffer cell M2 polarization [J]. Immunol Res, 2015, 62(2): 137-145.

[32] DONG JZ, WANG LP, ZHANG SN, *et al*. LPS pretreatment ameliorates D-galactosamine/lipopolysaccharide-induced acute liver failure in rat[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7 (11): 7399-7408.

[33] LI SS, YANG M, CHEN YP, *et al*. Dendritic cells with increased expression of suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1) gene ameliorate lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced acute liver failure[J]. Mol Immunol, 2018, 101: 10-18.

[34] JURADO-CAMINO T, CÓRDOBA R, ESTEBAN-BURGOS L, *et al*. Chronic lymphocytic leukemia: a paradigm of innate immune cross-tolerance[J]. J Immunol, 2015, 194 (2): 719-727.

[35] CUNHA LD, YANG M, CARTER R, *et al*. LC3-associated phagocytosis in myeloid cells promotes tumor immune tolerance [J]. Cell, 2018, 175(2): 429-441.e16.

[36] AVENDAÑO-ORTIZ J, LLANOS-GONZÁLEZ E, TOLEDANO V, *et al*. Pseudomonas aeruginosa colonization causes PD-L1 overexpression on monocytes, impairing the adaptive immune response in patients with cystic fibrosis[J]. J Cyst Fibros, 2019, 18(5): 630-635.

[37] DEL FRESNO C, GARCÍA-RIO F, GÓMEZ-PIÑA V, *et al*. Potent phagocytic activity with impaired antigen presentation identifying lipopolysaccharide-tolerant human monocytes: demonstration in isolated monocytes from cystic fibrosis patients[J]. J Immunol, 2009, 182(10): 6494-6507.

(2021-10-27收稿, 2022-01-21修回)