



# 病毒感染引起的炎症反应：宿主对抗病毒的“双刃剑”

葛海亮<sup>1,2</sup>, 李素<sup>2</sup>, 于少雄<sup>2</sup>, 李淑红<sup>2</sup>, 李连峰<sup>2</sup>, 周萍萍<sup>2</sup>, 杨玉莹<sup>1\*</sup>, 仇华吉<sup>2\*</sup>

1 长江大学动物科学学院, 湖北 荆州 434023

2 中国农业科学院哈尔滨兽医研究所, 兽医生物技术国家重点实验室, 黑龙江 哈尔滨 150069

葛海亮, 李素, 于少雄, 李淑红, 李连峰, 周萍萍, 杨玉莹, 仇华吉. 病毒感染引起的炎症反应：宿主对抗病毒的“双刃剑”. *微生物学报*, 2022, 62(5): 1571–1586.

Ge Hailiang, Li Su, Yu Shaoxiong, Li Shuhong, Li Lianfeng, Zhou Pingping, Yang Yuying, Qiu Hua-Ji. Inflammatory responses to viral infections: a double-edged sword in the antiviral defense of host. *Acta Microbiologica Sinica*, 2022, 62(5): 1571–1586.

**摘 要：**先天性免疫系统作为宿主抵抗外来病原入侵的第一道防线，也是最迅速的防御系统。宿主先天性免疫系统中的模式识别受体识别入侵信号并激活炎症信号通路，诱导产生大量促炎性细胞因子，引起炎症反应。病毒感染是激活炎症反应的条件之一，诱导机体产生强烈的免疫应答，强大的炎症反应调控网络在宿主抗病毒过程中发挥关键作用，以维持机体的平衡。本文综述了病毒感染引起的炎症反应，重点介绍了宿主对炎症反应的调控网络，以及 DNA 和 RNA 病毒对炎症反应的调节机制，为病毒感染引起的免疫性疾病的治疗提供参考。

**关键词：**炎症反应；病毒感染；免疫调节机制；病理损伤

## Inflammatory responses to viral infections: a double-edged sword in the antiviral defense of host

GE Hailiang<sup>1,2</sup>, LI Su<sup>2</sup>, YU Shaoxiong<sup>2</sup>, LI Shuhong<sup>2</sup>, LI Lianfeng<sup>2</sup>, ZHOU Pingping<sup>2</sup>, YANG Yuying<sup>1\*</sup>, QIU Hua-Ji<sup>2\*</sup>

1 College of Animal Science, Yangtze University, Jingzhou 434023, Hubei, China

2 State Key Laboratory of Veterinary Biotechnology, Harbin Veterinary Research Institute, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Harbin 150069, Heilongjiang, China

**Abstract:** Innate immune response serves as the first line and the most rapid system of host defense

**基金项目：**国家自然科学基金(32072866)；黑龙江省自然科学基金(JQ2020C002)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (32072866) and by the Natural Science Foundation of Heilongjiang Province of China (JQ2020C002)

\*Corresponding author. Tel/Fax: +86-451-51051708; E-mail: QIU Hua-Ji, [qiuhuaji@caas.cn](mailto:qiuhuaji@caas.cn), YANG Yuying, [yangyycn@msn.com](mailto:yangyycn@msn.com)

Received: 10 September 2021; Revised: 28 October 2021; Published online: 1 March 2022

against the invasion of microbial pathogens. Pattern recognition receptors in the host innate immune system activate a number of proinflammatory cytokines and cause inflammatory response after recognizing the invasion signal. Viral infections may activate immune responses of host. The strong regulatory network of inflammatory response plays a key role in the antiviral process of host to maintain the homeostasis. This paper reviews the inflammatory response induced by viral infections, focusing on the host regulatory network of inflammatory response, and the mechanisms of DNA and RNA viruses in regulating inflammatory response, aiming to provide some references for the treatment of immune diseases caused by viral infections.

**Keywords:** inflammatory response; viral infection; immunomodulatory mechanism; pathological damage

人体所处的环境中存在一些病毒、细菌、真菌、寄生虫等潜在威胁。先天性免疫系统是抵御这些入侵者的第一道防线,其产生的炎症对有害刺激(如病原体、死亡细胞或刺激物)做出反应并受到宿主的严格调控。Janeway 首次提出,宿主的先天免疫系统具有模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)这一概念<sup>[1]</sup>, PRRs 是一种存在于细胞表面或胞质内的受体,在识别入侵病原体和介导宿主免疫发挥重要作用<sup>[2]</sup>,包括 toll 样受体(toll-like receptors, TLRs)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors, NLRs)、视黄酸(维甲酸)诱导型基因 1 (retinoic acid-inducible gene 1, RIG-I)样受体(RIG-I-like receptors, RLRs)和胞质 DNA 受体等<sup>[3-4]</sup>。PRRs 能够识别病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)和损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs),激活下游信号通路,产生抗病毒先天免疫和炎症反应的关键介质,包括干扰素(interferon, IFN)、集落刺激因子(colony-stimulating factor, CSF)、趋化因子(chemokine)、白细胞介素(interleukin, IL)和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等促炎性细胞因子以对抗病原体<sup>[5]</sup>,进而启动宿主抗病毒先天免疫应答,引起炎症反应。

DNA 病毒感染时,病毒 DNA 作为主要的 PAMPs 引起抗病毒先天免疫反应,表达和利用最广泛的感受器是环鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cyclin GMP-AMP synthase, cGAS),它在病毒感染时激活并介导 cGAMP 的合成,cGAMP 与内质网(endoplasmic reticulum, ER)相关蛋白 STING 结合,随后将 STING 易位到核周围<sup>[6]</sup>。在这些过程中,TANK 结合激酶 1 (TANK-binding kinase 1, TBK1)和干扰素调节因子 3 (interferon regulatory factor 3, IRF3)被招募到 STING 并被磷酸化,诱导其下游抗病毒基因的转录。RIG-I 和 MDA5 等 RLRs 是双链 RNA 病毒和 5'ppp-RNA 识别的关键识别受体。最新的研究表明,RIG-I 被认为是流感病毒的最重要感受器<sup>[7]</sup>,它结合病毒 5'ppp-RNA,并与接头分子 MAVS 相互作用,引起 IRF3、IRF7 和 NF- $\kappa$ B 的激活,从而诱导 IFN-I 和炎性细胞因子的释放。因此,必须严格调节 RIG-I 的激活,以确保能够有效抑制病毒复制,同时最大程度地减少过度的炎症反应。

本篇综述将对宿主与病毒在炎症反应中的博弈进行阐述,有助于提供新型抗病毒制剂的研发策略,分析病毒与宿主之间动态相互作用,为病毒感染引起的相关炎症性疾病治疗提供新的靶点,开辟免疫疗法新途径。病毒感染与免疫逃逸的策略,亦将为新型高效疫苗的研发和疾病的临床治疗提供理论依据。

## 1 病毒感染引起的炎症反应

### 1.1 炎症反应

炎症反应, 在组织水平上表现为血管扩张、毛细血管通透性的改变、组织液和蛋白质渗出到炎症部位、白细胞的积累, 在某些情况下出现肉芽组织。在分子水平上, 是指炎症相关细胞因子的表达而引起的炎症。病毒在体内迅速大量复制可刺激宿主细胞释放大量细胞因子, 通过利用不同的接头蛋白、激酶和调节蛋白激活各种信号途径<sup>[8]</sup>。这些信号途径导致核转录因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 和 IRF3 等活化, 产生炎症细胞因子, 调控机体免疫和炎症反应以及诱导抗病毒效应蛋白, 以抵抗病原感染。

### 1.2 炎症反应的作用

炎症是免疫反应消除感染因子不可或缺的一部分。炎症反应始于对病原体的识别, 最终清除病原体并恢复机体稳态。病毒的免疫逃逸策略精细复杂, 若不能及时有效地被宿主清除, 便会对宿主导致严重的病理性损伤甚至死亡。然而, 一些病毒如高致病性冠状病毒、甲型流感病毒 (influenza A virus, IAV) 和埃博拉病毒 (ebola virus, EBOV), 会引起过度 and 长时间的细胞因子/趋化因子反应, 称为“炎症因子风暴”, 导致高发病率和死亡率<sup>[9]</sup>。因此, 过度的免疫调节应答最终导致自身免疫系统崩溃, 直接对宿主发起攻击<sup>[10]</sup>, 而炎症因子不足可导致病原体的持续感染。持续或调控不当导致炎症过度, 可引起慢性或全身炎症性疾病, 使机体发生免疫性病理损伤<sup>[11]</sup>。

## 2 炎症反应的激活与调控网络

机体拥有抗病毒炎症反应调控网络, 病毒被 PRRs 识别引起许多接头分子的相互作用, 激活炎症细胞并启动炎症信号通路, 如 NF- $\kappa$ B 通路、JAK-STAT 通路、炎症小体通路等。

### 2.1 NF- $\kappa$ B 通路对炎症反应的调控

NF- $\kappa$ B 通路被认为是炎症过程的中心调节机制<sup>[12]</sup>, 随着近年来生命科学技术的发展, 对机体调节免疫与炎症反应的研究逐渐增多, 而在宿主先天免疫反应的多种途径当中, NF- $\kappa$ B 信号通路在此过程中发挥着重要的作用, 涉及多种应激反应, 进而介导各种转录过程, 最终诱导 IFN 的产生<sup>[13]</sup>。NF- $\kappa$ B 也是细胞生命周期的重要调节器, 如程序性细胞死亡和增殖调控, 或在肿瘤的发生中至关重要。

#### 2.1.1 NF- $\kappa$ B 信号通路的构成

NF- $\kappa$ B 由 NF- $\kappa$ B1(p50)、NF- $\kappa$ B2(p52)、RelA(p65)、RelB 和 c-Rel(Rel) 5 个 Rel 家族成员组成。二聚体是其发挥活性的状态, 最常见的是 p50/p65。所有的 Rel 蛋白都含有一个保守的氨基端 Rel 同源区 (Rel homology domain, RHD), RHD 的氨基端结构域 (N-terminal domain, NTD) 和羧基端结构域 (C-terminal domain, CTD) 包含 DNA 结合区域和二聚化区域<sup>[14]</sup>, CTD 的核定位区域 (nuclear localization signal, NLS) 是活化的 NF- $\kappa$ B 复合物入核所必需的。p65、RelB 和 c-Rel 在 RHD 的羧基端含有反式激活结构域 (transactivation domains, TDs), 而 p50 和 p52 不具有 TDs, 因此不能单独作为转录激活因子<sup>[15]</sup>, p105 和 p100 可被蛋白酶体切除羧基端 I $\kappa$ B 样部分形成 p50 和 p52 蛋白<sup>[16]</sup>, 使具有活性的 p52 蛋白发挥转录调控作用<sup>[17]</sup>。在未受刺激的情况下, NF- $\kappa$ B 二聚体与抑制剂蛋白 I $\kappa$ B 相互作用<sup>[13]</sup>, 所有已知的 I $\kappa$ B 都包含锚蛋白重复序列 (ankyrin repeat domain, ARD)<sup>[18]</sup>, 与 NF- $\kappa$ B 蛋白 RHD 相互作用, 从而隐藏 NLS 并抑制其入核<sup>[19]</sup>。

#### 2.1.2 病毒感染诱导 NF- $\kappa$ B 信号通路活化

NF- $\kappa$ B 可以被 TNF、IL-1 等促炎性细胞因子、病毒感染等多种途径激活<sup>[20]</sup>。经典途径由 IL-1R、TNF-R 等细胞表面识别受体, 级联反应

会激活 I $\kappa$ B 激酶(inhibitor of NF- $\kappa$ B kinase, IKK)复合体, IKK 磷酸化 I $\kappa$ B 后, I $\kappa$ B 被 SCF (SKP1、CUL1 和 F-box 蛋白)型 E3 泛素连接酶复合体 SCF $^{\beta}$ -trCP 识别介导 I $\kappa$ B 的多聚泛素化, I $\kappa$ B 被蛋白酶体降解而激活 NF- $\kappa$ B 复合体,使其暴露 NLS 后入核<sup>[14,21]</sup>并在  $\kappa$ B 结合位点上结合 DNA 诱导基因表达<sup>[22-24]</sup>。IKK 由 3 个亚基组成: 其中发挥激酶作用的为 IKK $\alpha$  和 IKK $\beta$  两个亚基是主要的 I $\kappa$ B 激酶; 第 3 个亚基 IKK $\gamma$  (NF- $\kappa$ B essential modulator, NEMO)没有催化活性, 但对其他 2 个亚基起着关键的调控作用<sup>[25]</sup>。

病毒感染对细胞中 NF- $\kappa$ B 激活途径主要有 2 种(图 1): 经典通路主要由 IKK $\beta$  和 NEMO 介导 I $\kappa$ B $\alpha$  磷酸化和 p65 二聚体的入核。TNF 是功能研究得较为透彻的激活因子, 它与受体结合并招募 TNF 受体相关死亡结构域(TNF-associated

receptor death domain, TRADD)蛋白, TRADD 与 TNF 受体相关因子 2 (TNF receptor-associated factor 2, TRAF2)结合, 后者招募 NF- $\kappa$ B 诱导激酶(NF- $\kappa$ B-inducible kinase, NIK)<sup>[26]</sup>。相反, 非典型途径依赖于 IKK $\alpha$  介导的与 RelB 相关的 p100 蛋白磷酸化, 导致 p100 的加工并形成 p52/RelB 复合物<sup>[27]</sup>, 由 TNF 家族的指定成员诱导, 如 CD40 配体、B 细胞激活因子(B-cell activating factor, BAFF)和淋巴毒素  $\beta$  (lymphotoxin  $\beta$ , LT- $\beta$ )<sup>[28]</sup>。

感染的病毒会被先天免疫系统识别, 细胞上的 TLR 识别 PAMPs 也会激活 NF- $\kappa$ B, 产生促炎性细胞因子, 激活抗原递呈细胞, 并在 T 细胞内激活获得性免疫反应<sup>[29]</sup>, 通过骨髓分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)或 TRIF 激活的通路依赖途径, 或两者同时激活 NF- $\kappa$ B<sup>[30]</sup>。活化的 T 细胞, 反过来, 也可引发

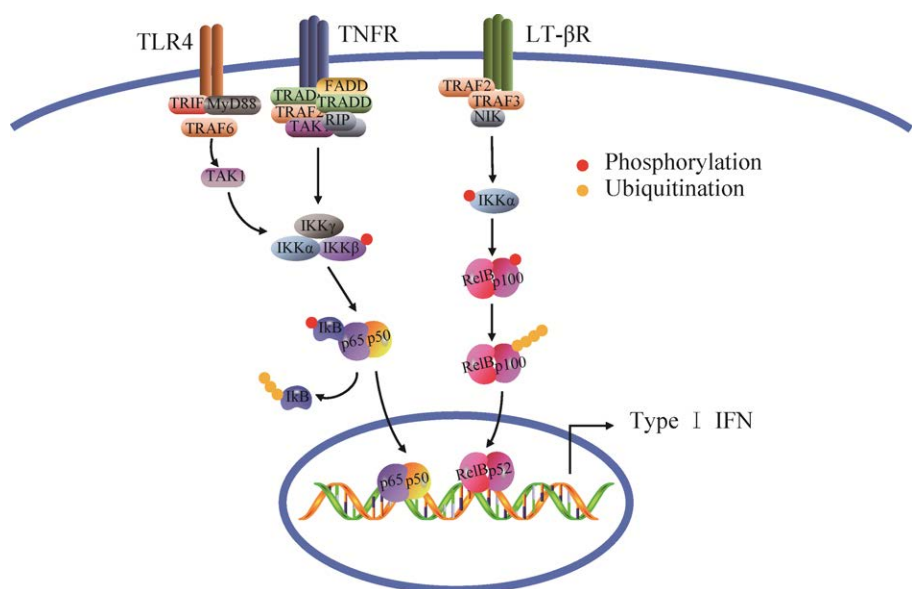


图 1 活化 NF- $\kappa$ B 的典型和非典型途径

Figure 1 Activation of NF- $\kappa$ B by canonical and noncanonical pathways. Under resting conditions, the NF- $\kappa$ B dimers bind to inhibitory I $\kappa$ B protein, which inhibits inactive NF- $\kappa$ B complex in the cytoplasm. I $\kappa$ B protein degradation is initiated by phosphorylation of the I $\kappa$ B kinase (IKK) complex, which includes two catalytically active kinases, IKK $\alpha$  and IKK $\beta$ , and the regulatory subunit IKK $\gamma$  (NEMO). The phosphorylated I $\kappa$ B protein targets ubiquitination and proteasomal degradation, which releases the bound NF- $\kappa$ B dimers so that they can be translocated into the nucleus. NF- $\kappa$ B signaling is often divided into two types of signaling pathways: canonical (left) and noncanonical (right) pathways.

NF- $\kappa$ B 激活抗原递呈细胞<sup>[31]</sup>。在 B 细胞生长和发育过程中, BAFF 诱导 p100 形成 p52 的过程依赖于 BAFFR 和 NIK, 而不是 IKK 复合体<sup>[32]</sup>。dsRNA 依赖的蛋白激酶 R (double-stranded RNA-dependent protein kinase, PKR) 和 IKK $\alpha$  之间的相互作用, 以及 PKR 和 P65 的共定位等现象<sup>[33]</sup>, 提示 PKR 可能通过调节其磷酸化和入核以促进 NF- $\kappa$ B 的活化。

## 2.2 JAK-STAT 通路对炎症反应的调控

PAMPs 识别后引起 NF- $\kappa$ B 等信号通路的激活, 最终产生的 IFN 分泌到胞外, 与其他细胞表面受体结合, 并通过 JAK-STAT (janus tyrosine kinase-signal converter and activator of transcription, JAK-STAT) 通路启动级联信号传导, 这也是炎症反应关键细胞信号途径之一, 从而导致数以百计的 IFN 刺激基因 (IFN-stimulated genes, ISGs) 的转录<sup>[34]</sup>。

### 2.2.1 JAK-STAT 通路的构成

JAK 属于一个约 130 kDa 的非受体蛋白酪氨酸激酶 (tyrosine kinases, TYKs) 家族成员, 由 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 组成<sup>[35]</sup>, 不同的基因编码 7 种 STAT 蛋白<sup>[36-37]</sup>。2 个 JAK 相互靠近引起反式磷酸化而激活, 激活的 JAKs 随后磷酸化下游的靶点 STATs, 其羧基端附近有 1 个被 JAKs 磷酸化的保守酪氨酸残基, 与 SH2 结构域相互作用二聚化。磷酸化的 STATs 依赖于核输入蛋白  $\alpha$ -5 和 Ran 蛋白入核途径进入细胞核激活或抑制靶基因的转录。

### 2.2.2 病毒感染激活的 JAK-STAT 通路参与炎症反应

病毒感染引起多种细胞产生的 IFN 是 JAK-STAT 通路重要的调控因子。I 型和 II 型 IFN 与不同的受体结合激活不同的基因, IFN- $\alpha$  激活 JAK1 和 TYK2, 然后磷酸化 STAT1 和 STAT2, 磷酸化的 STATs 结合 IRF9/p48, 形成异源三聚体 IFN 基因刺激因子 3 (IFN-stimulated gene

factor 3, ISGF3) 复合体<sup>[38]</sup>, 入核后在细胞核与 IFN 刺激反应元件 (IFN-stimulated response elements, ISRE) 结合启动多个 ISGs 的转录, 作用于病毒感染和复制的不同阶段, 限制病毒扩散, 从而有效清除入侵的病毒。IFN- $\gamma$  与其受体结合激活 JAK1 和 JAK2, 导致 STAT1 磷酸化, 但 STAT2 不发生磷酸化, 而磷酸化的 STAT1 与 GAF-AAF 复合体相结合, 易位到细胞核, 与 IFN- $\gamma$  诱导基因中的 GAS 结合<sup>[39]</sup>。

此外, 一些其他的效应蛋白被鉴定与 JAK-STAT 信号有关, 如 STAMs、STATIP 和 SH2B 信号蛋白家族 (SH2-B、LNK 和 APS)。STAMs 是具有保守的 VHS 和 SH3 结构域的配体, 促进特定靶基因的转录激活<sup>[36]</sup>。JAK-STAT 通路受 3 类负调控因子的严格调控: SOCS、PIAS 和 PTPs。SOCS 是细胞因子信号抑制物, 使 JAK-STAT 通路形成负反馈调控: STATs 的激活刺激 SOCS 转录, 产生的 SOCS 蛋白的 SH2 结构域与磷酸化的 JAK 结合, 直接抑制 JAKs 的激酶结构域, 从而关闭 JAK-STAT 通路<sup>[40]</sup>; PIAS 蛋白与 E2 结合酶 Ubc9 作用, 并与 E3 连接酶作用介导 SUMO 降解, 是 STATs 转录激活的抑制蛋白<sup>[41]</sup>; PTPs 是蛋白酪氨酸磷酸酶, 可以逆转 JAKs 的活性。

## 2.3 炎症小体通路对炎症反应的调控

炎症小体为 PAMPs 或 DAMPs 信号后组装的多聚蛋白复合物<sup>[42-43]</sup>, 最后形成的多蛋白信号转导平台, 在调节先天免疫和炎症反应中发挥着重要作用。炎症小体有目前研究最广泛的核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 以及 NLRC4、IFI16、RIG-I 和 AIM2 等<sup>[44]</sup>。NLRP3 在已知的炎症小体中具有很重要的地位, 在其形成后 caspase-1 被激活, 切割 pro-IL-1 $\beta$  和 pro-IL-18, 同时切割

pro-GSDMD 并使其在细胞膜上打孔允许 IL-1 $\beta$  和 IL-18、IL-1 $\alpha$  和 HMGB1 分泌到细胞外<sup>[45]</sup>。过量的 IL-1 $\beta$  可以通过激活不同的信号通路诱导炎症反应, 促进 IL-6、TNF、IFN- $\alpha$  以及 IFN- $\beta$  等大量的细胞因子释放, 产生“炎症因子风暴”, 导致急性炎症性疾病。MyD88 介导的 TLR4 信号可以通过非转录机制在 NLRP3 基础表达水平上快速启动 NLRP3 炎症小体<sup>[46]</sup>, 进一步加强与 NF- $\kappa$ B 信号通路之间的联系。

### 2.3.1 NLRP3 炎症小体的组装

NLRP3 炎症小体形成的复合体结构非常复杂, 由感应蛋白 NLRP3、衔接蛋白 ASC 和效应蛋白 caspase 1 组成(图 2)。NLRP3 是一种由三部分组成的蛋白, 包含一个氨基端热蛋白结构域(pyrin domain, PYD)、一个中心 NACHT 结构域和一个羧基端富含亮氨酸重复(leucine-rich repeat, LRR)结构域, NACHT 结构域具有 ATP 酶活性, 对于发挥其功能至关重要<sup>[47]</sup>。ASC 有

2 个蛋白质相互作用域, 氨基端的 PYD 和羧基端的 caspase 募集结构域(caspase recruitment domain, CARD), 因此也被称为 PYCARD<sup>[44]</sup>。全长的 caspase 1 由氨基端 CARD、大亚基催化结构域(p20)和羧基端小亚基催化结构域(p10)组成<sup>[48]</sup>。

### 2.3.2 NLRP3 炎症小体的激活

NLRP3 炎症小体作为炎症反应的一个重要过程, 因此必须受到严格的调控, 包括多个上游信号, 其中大多数并不是相互排斥的, 包括 K<sup>+</sup> 或 Cl<sup>-</sup> 的外流、Ca<sup>2+</sup> 信号、活性氧(ROS)、溶酶体破坏、线粒体功能障碍、代谢变化和反式高尔基体分解等<sup>[49]</sup>。首先 PRRs 识别各种 PAMPs 或通过细胞因子激活 NF- $\kappa$ B, 上调 NLRP3、pro-IL-1 $\beta$ 、pro-IL-18 的表达<sup>[50]</sup>, 此过程还会形成多个 NLRP3 的翻译后修饰(posttranslational modifications, PTMs), 包括泛素化、磷酸化和乙酰化, 可稳定 NLRP3 的活性与功能; 随后激活炎症小体的形

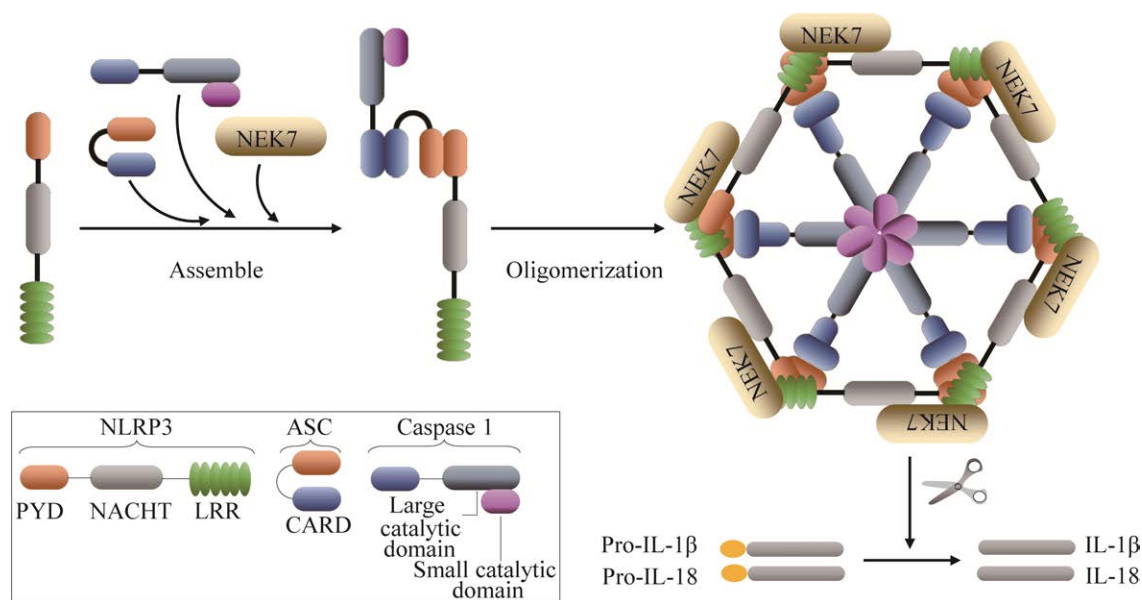


图 2 NLRP3 炎症小体组装

Figure 2 Assembly of NLRP3 inflammasome. NLRP3, which contains the PYD domain, recruits pro-caspase-1 through an adaptor protein. ASC uses its N-terminal PYD and C-terminal CARD domain homologous proteins to interact to recruit NLRs and pro-caspase-1 to assemble into inflammasome.



成, NLRP3 通过 NACHT 结构域之间相互作用并募集 ASC 形成寡聚体。组装的 ASC 通过 CARD-CARD 相互作用募集 pro-caspase 1, 并诱导 pro-caspase 1 的自我切割活化并作用于 pro-IL-1 $\beta$  和 pro-IL-18<sup>[51]</sup>, 产生成熟且具有生物活性的 IL-1 $\beta$  和 IL-18。ASC 聚集的 caspase 1 在 p20 和 p10 之间的连接处(interdomain linker, IDL)自我切割, 形成 CARD 和 p20 的 p33 复合体, 但该复合体仍与 ASC 结合并具有蛋白水解的活性<sup>[52]</sup>。进一步在 CARD 和 p20 之间的连接处(CARD domain linker, CDL)切割后会从 ASC 释放 p20/p10 异源四聚体。释放的 p20/ p10 异源四聚体在细胞中不稳定, 因此, 终止其蛋白酶活

性<sup>[48]</sup>。NLRP3 炎性小体特有的核心成分 NIMA 相关激酶 7 (never in mitosis gene A-related kinase 7, NEK7)是其必不可少的组成部分<sup>[53]</sup>。

### 3 病毒感染对炎症反应的调控

病毒基因组编码能力有限, 因此会利用细胞促进其基因组的复制并产生子代病毒粒子, 并进化出许多策略诱导宿主细胞 DNA 损伤反应, 通过劫持和操纵细胞复制和修复过程, 选择性地利用或放弃细胞不同机制来完成它们的生命周期(图 3)。对病毒及其如何与细胞相互作用过程的研究, 很多科学家为基础生物学和致病机制的研究提供了开创性的见解。

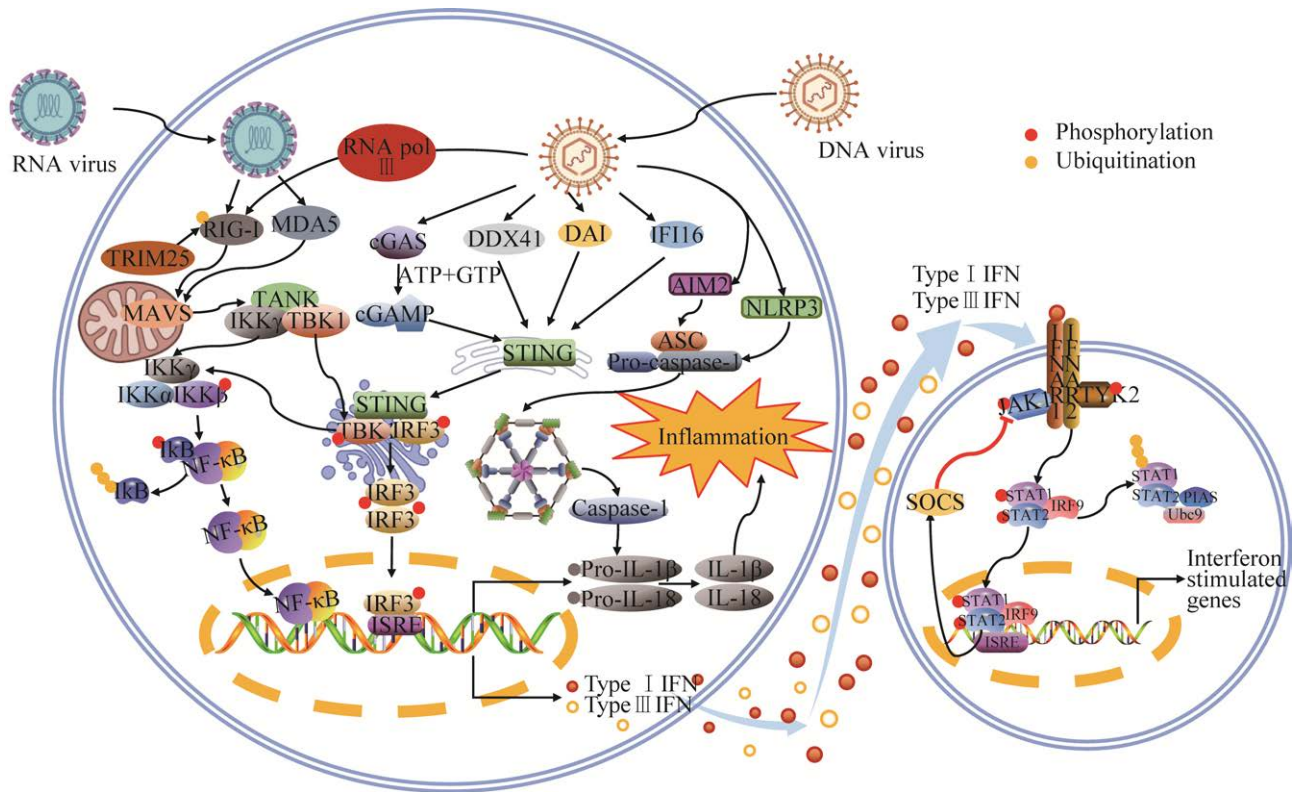


图 3 病毒感染引起的炎症反应激活与调控网络

Figure 3 Inflammatory response activation and regulatory network induced by viral infections. Mechanisms of host innate immune responses and virus antagonism. Overview of innate immune sensing (left) and interferon signaling (right).

病毒拥有 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\beta$  的逃逸系统,一些较小的病毒中可能与单个或多个病毒基因的功能有关。具有 IFN 逃逸功能的蛋白如: A 和 B 型流感病毒的 NS1 蛋白<sup>[54]</sup>、埃博拉病毒的 VP35 蛋白<sup>[55]</sup>、裂谷热病毒的 NSs 蛋白<sup>[56]</sup>、尼帕病毒的 V、W 和 C 蛋白、新城疫病毒的 V 蛋白<sup>[57]</sup>。痘病毒至少编码 4 种抑制 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\beta$  的基因产物,并且也可抑制产生 IFN- $\gamma$  的细胞。此外,2019 新型冠状病毒(SARS-CoV-2)通过促进自噬抑制宿主细胞 I 型 IFN 的产生<sup>[58]</sup>。cGAS-STING-NLRP3 通路在 DNA 病毒感染和胞质 DNA 刺激时,促进 NLRP3 炎症小体激活和 IL-1 $\beta$  分泌<sup>[59]</sup>。最近的研究表明,IFI16 是流感病毒感染的抗病毒先天免疫应答中 RIG-I 信号传导的关键调节因子,凸显其在 RLR 介导的对 IAV 和其他 RNA 病毒的先天免疫应答中的作用,提示其可能作为新的调节抗病毒反应的策略<sup>[60]</sup>。

### 3.1 DNA 病毒对炎症反应的调控

#### 3.1.1 单纯疱疹病毒 1 型

单纯疱疹病毒 1 型(herpes simplex virus 1, HSV-1)是疱疹病毒科  $\alpha$  病毒亚科成员,是一种有包膜的双链 DNA 病毒,主要感染上皮细胞或粘膜细胞,然后在感觉神经元潜伏感染,引起皮肤疱疹、单纯疱疹病毒性角膜炎(HSK)、口腔溃疡、脑炎等人类多种重大疾病<sup>[61]</sup>。

HSV-1 的 VP22 蛋白抑制 AIM2 依赖的炎症小体激活,因此 HSV-1 感染巨噬细胞主要诱导 AIM2 炎症小体激活<sup>[62]</sup>。宿主对 HSV-1 感染的早期应答诱导 NLRP3、NLRP12 和 IFI16 炎性小体以及 caspase-1 激活和 IL-1 $\beta$  的产生,导致损伤性的炎症反应。而 HSV-1 已经进化出免疫逃逸机制,从而关闭这些应答,逃避有害的炎症反应<sup>[63]</sup>。

#### 3.1.2 卡波西肉瘤相关疱疹病毒

卡波西肉瘤相关疱疹病毒(Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, KSHV)是一种双

链 DNA 病毒,已被国际癌症研究机构(IARC)列为 I 类致癌病毒。感染并持续存在于哺乳动物 B 淋巴细胞和内皮细胞中,并能在被感染的宿主中诱导多发性肉瘤、淋巴瘤和多中心型 Castleman 氏病(multicentric Castleman's disease, MCD)相关的浆母细胞淋巴瘤<sup>[64]</sup>。

KSHV 感染人类单核细胞可上调 TLR-3、IFN- $\beta$ 、CCL2 和 CXCL10 转录<sup>[65]</sup>。其 DNA 可以激活 IFI16,促进 IFI16-ASC-pro-caspase-1-炎症小体的组装从而激活 caspase-1<sup>[66]</sup>,产生具有促肿瘤作用的 IL-1 $\beta$  和 IL-18。KSHV 编码 4 种与细胞 IRFs 同源的 vIRFs,以逃逸宿主的炎症反应,vIRFs 抑制 TLR3 介导的 IFN 启动子的激活,作为细胞 IFN 应答的负调控因子抑制下游炎症因子的表达<sup>[67]</sup>。其编码的 miRNA、miR-K12-9 和 miR-K12-5 通过抑制 IRAK1 和 MyD88 蛋白的表达来调控 TLR/IL-1R 信号<sup>[68-69]</sup>。KSHV 已经与宿主免疫系统形成一种平衡,以限制其识别能力,并确保其在感染后的长期存活。

### 3.2 RNA 病毒对炎症反应的调控

#### 3.2.1 汉坦病毒

汉坦病毒(Hantavirus, HTNV)是一种单股负链 RNA 病毒,属于布尼亚病毒科,作为广泛出现的人畜共患病原体,死亡率高,受到了全世界的关注,已成为全球关注的公共卫生问题<sup>[70]</sup>。该病毒会引起人类两种疾病:汉坦病毒肺综合征(HPS)和汉坦病毒肾综合征出血热(HFRS)<sup>[71]</sup>。

HTNV 感染后立即诱导 AKT 磷酸化和 NF- $\kappa$ B 通路的激活,促进细胞因子/趋化因子和粘附分子的表达<sup>[72]</sup>。HTNV 的核衣壳蛋白(nucleocapsid protein, NP)能抑制 TNF- $\alpha$  诱导的 NF- $\kappa$ B 激活以及内源性 p65 的激活<sup>[73]</sup>。TLR4 介导的 IRF3 和 NF- $\kappa$ B 的激活可能通过 MyD88 独立信号通路,在宿主抗 HTNV 感染的抗病毒免疫中发挥重要作用<sup>[74]</sup>。而微小 RNA-146a (microRNA-



146a, miR-146a)对 HTNV 诱导的促炎性细胞因子具有负调控作用,从而有助于病毒的复制,表明 miR-146a 可能作为一种新的治疗 HTNV 感染的靶点。

### 3.2.2 寨卡病毒

寨卡病毒(Zika virus, ZIKV)是黄病毒科黄病毒属中的一种虫媒 RNA 病毒<sup>[75]</sup>。主要通过蚊子叮咬传播给人类,但也可以通过母婴传播、性传播和血液传播,并引起多种疾病,包括成年人的 Guillain-Barré 综合征、新生婴儿的小头症以及脑膜炎、急性骨髓炎等并发症<sup>[76]</sup>。

然而,先天免疫应答在 ZIKV 感染中的作用是有争议的。一些研究报道了胎盘巨噬细胞和原代人滋养层细胞分别产生 I 型和 III 型 IFN 来限制 ZIKV 感染的能力,并伴随着几种抗病毒基因的表达<sup>[77-79]</sup>。相反, Kumar 等在体外观察到在 ZIKV 感染的细胞中 IFN 和 ISG 表达受到强烈抑制,而 I 型和 III 型 IFN 信号显著降低<sup>[80]</sup>。Colavita 等进一步证实, ZIKV 不能诱导 I 型和 III 型 IFN,但能够激活 II 型 IFN,并产生大量 IL-6、IL-8 和 IL-9 等促炎性细胞因子<sup>[81]</sup>。最近对哺乳动物细胞的研究表明, ZIKV 的 NS5 蛋白能够选择性激活 IFN- $\gamma$ ,同时对 I 型和 III 型 IFN 具有抑制作用。因此, ZIKV 对 IFN- $\gamma$  信号的选择性激活也可能影响其他 IFN- $\gamma$  调节的免疫功能,例如巨噬细胞激活和 Th1 反应<sup>[82-83]</sup>。

### 3.2.3 丙型肝炎病毒

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)属于黄病毒科丙型肝炎病毒属,是一种约 9.6 kb 的单股正链 RNA 病毒,是一种小型囊膜 RNA 病毒,通常会导致进行性肝病,从慢性炎症恶化为纤维化、肝硬化,甚至肝细胞癌<sup>[84]</sup>。

HCV 诱导炎症的机制包括 PAMPs、炎症小体激活、肝内炎症级联反应以及氧化和内质网应激。肝细胞中持续的 HCV 复制导致过度的炎症和趋化因子的产生,而过度的炎性细胞因子进一

步引起肝脏炎症,最终加剧组织损伤并引起肝脏疾病<sup>[85]</sup>。HCV 感染过程中的炎症取决于 HCV RNA 和蛋白成分与 PRRs 和其他宿主细胞结构的相互作用,诱导促炎性细胞因子和趋化因子的产生,进而激活下游免疫系统和炎症相关的信号转导途径。例如, TLR3 识别 HCV 复制过程中产生的双链 RNA 并激活,导致 IL-8、CCL5、MIP-1 和 CXCL10 大量释放<sup>[86]</sup>。HCV 的感染也可以通过巨噬细胞通过网格蛋白介导的内吞作用,激活 MyD88 介导的 TLR7 信号通路,诱导 pro-IL-1 $\beta$  mRNA 的表达<sup>[87]</sup>。此外, TLR2 和 HCV 核心蛋白或 NS3 蛋白之间相互作用激活 TLR2 特异性炎症通路<sup>[88]</sup>。E2 与 CD81 的结合可能通过激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)<sup>[89]</sup>诱导 CCL5 的分泌。NS5A 特异性激活肝细胞和 B 细胞 TLR4 基因的启动子,从而激活 MyD88-IRF3 的信号转导级联,并刺激 NF- $\kappa$ B 介导的 IFN- $\beta$  和 IL-6 分泌<sup>[90]</sup>。NS5B 在小鼠肝脏和人肝细胞中的瞬时表达催化了 miRNA 的产生,这些 miRNA 通过 TBK 1、IRF3 和 NF- $\kappa$ B 激活先天免疫信号,并最终诱导 IFN 和炎性细胞因子的产生<sup>[91]</sup>。HCV 核心蛋白与多数肝脏疾病有关,在人肝细胞中激活信号传导和 STAT3 引起免疫激活、炎症和肿瘤<sup>[92]</sup>。

## 4 炎症反应在诱导宿主免疫保护和病理损伤过程中发挥双重作用

毫无疑问,了解每种信号通路如何影响不同信号通路以及如何受不同信号通路影响,将为病毒感染调节免疫应答提供重要的见解。近些年来对炎症小体的研究发现,很多 RNA 病毒也可以诱导 NLRP3 炎症小体激活,如 IAV<sup>[93]</sup>、水泡性口炎病毒(VSV)、脑心肌炎病毒(EMCV)<sup>[94]</sup>、麻疹病毒(MV)<sup>[95]</sup>、西尼罗河病毒(WNV)<sup>[96]</sup>、狂犬病病毒(RV)<sup>[97]</sup>、HCV<sup>[87]</sup>、登革病毒(DENV)<sup>[98]</sup>

等。一些 DNA 病毒也调节 NLRP3 炎症小体的激活,如腺病毒(AdV)<sup>[99]</sup>和 HSV-1<sup>[100]</sup>。抗病毒炎症细胞因子的激活招募免疫细胞到病毒感染部位,以控制病毒的扩散,并启动对病毒感染的适应性免疫反应。在病毒感染的情况下,最具特征的 PAMPs 便是病毒基因组本身或病毒在宿主细胞复制周期中产生的病毒核酸,如单/双链 RNA 转录本或 DNA。

NF- $\kappa$ B 在多种病理过程中起着重要作用,具有重要的医药学意义,对疾病的背景和特异性信号机制的研究,将为靶向治疗提供精准靶标。例如,IKK 抑制剂正在研究用于治疗炎症性疾病和癌症,中药中酚类化合物具有 IKK $\beta$  的功能,是一种很有前景的心血管疾病预防药物<sup>[101]</sup>。HIV-1 基因上游的 LTR 序列可以结合 NF- $\kappa$ B p65/p50 蛋白, NF- $\kappa$ B 通路或 PKC 通路的激活会活化 HIV-1 的 LTR,促进 HIV 的转录激活<sup>[102]</sup>,研究表明, SAMHD1 可以抑制 NF- $\kappa$ B 通路的激活,从而调控 HIV-1 感染的激活<sup>[103]</sup>。SAMHD1 在下调先天免疫应答中的功能和机制,提示其可能是控制病毒感染和自身免疫疾病的潜在治疗靶点<sup>[104]</sup>。已有多项研究表明,许多疾病组织产生的促炎性细胞因子和趋化因子也依赖于 NF- $\kappa$ B,如类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者的成纤维细胞样滑膜细胞<sup>[105]</sup>、人类动脉粥样硬化斑块<sup>[106]</sup>等。这些研究证实了 NF- $\kappa$ B 在炎症开始时诱导促炎性细胞因子的作用,也显示 NF- $\kappa$ B 在炎症消退的过程中抗炎基因表达和诱导白细胞凋亡中的作用。病毒复制过程中激活 PKR 并诱导其二聚化、磷酸化和真核翻译起始因子 2 $\alpha$  (eukaryotic initiation factor 2 $\alpha$ , eIF2 $\alpha$ )激酶的激活<sup>[107]</sup>,使细胞和病毒蛋白的翻译过程不能有效地进行,病毒感染或细胞应激也可以通过内源性基因产物 PKR 激活蛋白(PKR-activating protein, PACT),激活 PKR 从

而调控 NF- $\kappa$ B 的活化。

JAK 和 STAT 抑制策略都是转化医学靶向治疗方法之一,鲁索替尼(ruxolitinib)会抑制 JAK-STAT 信号传导途径,这是第一个被批准的 JAK1 和 JAK2 抑制剂<sup>[108]</sup>。最新的数据表明, COVID-19 的免疫特征为过度炎症,进入 ICU 的危重患者体内 IL-2、IL-7、IL-10、粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)、干扰素诱导蛋白 10 (interferon-inducible protein 10, IP-10)、单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)、巨噬细胞炎性蛋白 1A (macrophage inflammatory protein 1A, MIP-1A)和 TNF- $\alpha$  均呈现较高水平<sup>[109]</sup>。病毒感染引起的炎症反应一方面发挥抗病毒作用,而另一方面过度的炎症反应,如严重呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)和中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)等感染会产生“炎症因子风暴”<sup>[110]</sup>,巴瑞替尼(baricitinib)、托法替尼(tofacitinib)等 JAK 抑制剂治疗 COVID-19 引起的炎症因子风暴正处于临床研究<sup>[108]</sup>。乙酰转移酶 KAT5 被发现在 DNA 病毒感染后将 cGAS 的氨基端乙酰化,导致 cGAS 与病毒 DNA 的亲合力更强,促进抗病毒反应<sup>[111]</sup>。这些研究解释了抗病毒反应的微妙调控机制,操纵这些机制有助于开发治疗传染性和炎症性疾病的新疗法。总之,病毒在宿主细胞中的复制伴随着宿主与病毒相关组分之间广泛而复杂的相互作用,最终导致信号转导途径失衡,导致过度炎症反应,进一步加剧病情的发展。因此,炎症反应好似一把“双刃剑”,在抵抗病毒感染的同时,又可能给机体带来严重的病理损伤。

## 5 问题与展望

虽然目前对于炎症反应调控的研究已经取

得了巨大的进展,但对于调控网络信号如何影响炎症反应仍有很多需要探索,因为接头分子可能与不同的信号通路相互联系。因此,进一步证实更多机制的研究方法也显得更加迫切。对炎症反应的探索越来越清晰,新的技术将更精确地说明许多潜在机制之间的生物学相关性。这些工作需要仔细分析相关信号成分,并识别通路间或通路内需要的蛋白质功能和相互作用。例如,对 RIP1 作为支架蛋白和激酶的不同功能的描述,使得该蛋白在 NF- $\kappa$ B 和凋亡信号通路中的功能可以独立探索。其他蛋白质也有类似的多种功能,但对于它们功能和相互作用的探索仍需更多的研究进行验证。

人们对在不同病毒感染引起的炎症反应进行了广泛的研究,然而,对于相关基因如何特异性发挥其功能还只是刚刚开始。除了 I $\kappa$ B 和 NF- $\kappa$ B 亚基之间的功能差异, JAK-STAT 的激活, NLRP3 等炎症小体的组装之外,其他平行信号通路如 cGAS-STING 等同时通过多种机制促进炎症反应。特别是在动态启动子调控的研究中,转录因子的协同与拮抗作用,对炎症信号转导中的作用都是必要的。随着技术的进步,结合精确的遗传和生物学分析,可能为长期存在的基因如何调节多种细胞和生物体反应的问题提供开创性的答案。在过去大量科研工作的基础上,未来会有令人兴奋的新发现,进一步提高对炎症反应和其他关键的生理和疾病调节因子之间复杂相互作用的理解。

## 参考文献

- [1] Janeway CA, Jr. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 1989, 54: 1–13.
- [2] Jaeger M, Stappers MH, Joosten LA, Gyssens IC, Netea MG. Genetic variation in pattern recognition receptors: functional consequences and susceptibility to infectious disease. *Future Microbiology*, 2015, 10(6): 989–1008.
- [3] Brubaker SW, Bonham KS, Zanoni I, Kagan JC. Innate immune pattern recognition: a cell biological perspective. *Annual Review of Immunology*, 2015, 33: 257–290.
- [4] Yang Q, Shu HB. Deciphering the pathways to antiviral innate immunity and inflammation. *Advances in Immunology*, 2020, 145: 1–36.
- [5] Remi H, Janet AW, Gordon DB. PAMPs of the fungal cell wall and mammalian PRRs. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 2020, 425: 187–223.
- [6] Tao JL, Zhou X, Jiang ZF. cGAS-cGAMP-STING: the three musketeers of cytosolic DNA sensing and signaling. *IUBMB Life*, 2016, 68(11): 858–870.
- [7] Gaurav M, Zhou Y. Innate immune sensing of influenza A virus. *Viruses*, 2020, 12(7): 755.
- [8] Tatura AL, Whitmore A, Agnihotram S, Schäfer A, Katze MG, Heise MT, Baric RS. Toll-like receptor 3 signaling via TRIF contributes to a protective innate immune response to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *mBio*, 2015, 6(3): e00638–e00615.
- [9] Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Seminars in Immunopathology*, 2017, 39(5): 529–539.
- [10] Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clinica Chimica Acta*, 2020, 508: 254–266.
- [11] Dela Cruz CS, Kang MJ. Mitochondrial dysfunction and damage associated molecular patterns (DAMPs) in chronic inflammatory diseases. *Mitochondrion*, 2018, 41: 37–44.
- [12] DiDonato JA, Mercurio F, Karin M. NF- $\kappa$ B and the link between inflammation and cancer. *Immunological Reviews*, 2012, 246(1): 379–400.
- [13] Baldwin AS. The NF-kappa B and I kappa B proteins: new discoveries and insights. *Annual Review of Immunology*, 1996, 14: 649–683.
- [14] Zhu JJ, Yu BY, Fu CC, He MZ, Zhu JH, Chen BW, Zheng YH, Chen SQ, Fu XQ, Li PJ, Lin ZL. LXA4 protects against hypoxic-ischemic damage in neonatal rats by reducing the inflammatory response via the I $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B pathway. *International Immunopharmacology*, 2020, 89(B): 107095.
- [15] Kabacaoglu D, Ruess DA, Ai J, Algül H. NF- $\kappa$ B/Rel transcription factors in pancreatic cancer: focusing on

- RelA, c-Rel, and RelB. *Cancers*, 2019, 11(7): 937.
- [16] Jamal A, Husein A, Bihari C, Kumar V. Ubiquitin ligase TRUSS augments the expression of interleukin-10 via proteasomal processing of NF- $\kappa$ B/p105 to NF- $\kappa$ B/p50. *Cellular Signalling*, 2020, 75: 109766.
- [17] Beinke S, Ley SC. Functions of NF-kappaB1 and NF-kappaB2 in immune cell biology. *The Biochemical Journal*, 2004, 382(2): 393–409.
- [18] Trelle MB, Ramsey KM, Lee TC, Zheng W, Lamboy J, Wolynes PG, Deniz A, Komives EA. Binding of NF- $\kappa$ B appears to twist the ankyrin repeat domain of I $\kappa$ B $\alpha$ . *Biophysical Journal*, 2016, 110(4): 887–895.
- [19] Yatherajam G, Banerjee PP, McCorkell KA, Solt LA, Hanson EP, Madge LA, Kang S, Worley PF, Orange JS, May MJ. Cutting edge: association with I kappa B kinase beta regulates the subcellular localization of Homer3. *Journal of Immunology*, 2010, 185(5): 2665–2669.
- [20] Singh S, Singh TG. Role of nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) signalling in neurodegenerative diseases: a mechanistic approach. *Current Neuropharmacology*, 2020, 18(10): 918–935.
- [21] Wang LN, Feng WL, Yang X, Yang FF, Wang R, Ren Q, Zhu XF, Zheng GG. Fbxw11 promotes the proliferation of lymphocytic leukemia cells through the concomitant activation of NF- $\kappa$ B and  $\beta$ -catenin/TCF signaling pathways. *Cell Death & Disease*, 2018, 9(4): 427.
- [22] Kenneth NS, Mudie S, Rocha S. IKK and NF- $\kappa$ B-mediated regulation of claspin impacts on ATR checkpoint function. *The EMBO Journal*, 2010, 29(17): 2966–2978.
- [23] Zhao M, Li XD, Chen Z. CC2D1A, a DM14 and C2 domain protein, activates NF- $\kappa$ B through the canonical pathway. *Journal of Biological Chemistry*, 2010, 285(32): 24372–24380.
- [24] Niida M, Tanaka M, Kamitani T. Downregulation of active IKK beta by Ro52-mediated autophagy. *Molecular Immunology*, 2010, 47(14): 2378–2387.
- [25] Mulero MC, Huxford T, Ghosh G. NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B, and IKK: integral components of immune system signaling. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2019, 1172: 207–226.
- [26] Oeckinghaus A, Hayden MS, Ghosh S. Crosstalk in NF- $\kappa$ B signaling pathways. *Nature Immunology*, 2011, 12(8): 695–708.
- [27] Hayden MS, Ghosh S. NF- $\kappa$ B in immunobiology. *Cell Research*, 2011, 21(2): 223–244.
- [28] Riedlinger T, Haas J, Busch J, Van De Sluis B, Kracht M, Schmitz M L. The direct and indirect roles of NF- $\kappa$ B in cancer: lessons from oncogenic fusion proteins and knock-in mice. *Biomedicine*, 2018, 6(2): 57.
- [29] Lopes Fischer N, Naseer N, Shin S, Brodsky IE. Effector-triggered immunity and pathogen sensing in metazoans. *Nature Microbiology*, 2020, 5(1): 14–26.
- [30] Bellissimo DC, Chen CH, Zhu Q, Bagga S, Lee CT, He B, Wertheim GB, Jordan M, Tan K, Worthen GS, Gilliland DG, Speck NA. Runx1 negatively regulates inflammatory cytokine production by neutrophils in response to Toll-like receptor signaling. *Blood Advances*, 2020, 4(6): 1145–1158.
- [31] Deng L, Zeng Q, Wang M, Cheng A, Jia R, Chen S, Zhu D, Liu M, Yang Q, Wu Y, Zhao X, Zhang S, Liu Y, Yu Y, Zhang L, Chen X. Suppression of NF- $\kappa$ B activity: a viral immune evasion mechanism. *Viruses*, 2018, 10(8): 409.
- [32] Farabaugh KT, Krokowski D, Guan BJ, Gao Z, Gao XH, Wu J, Jobava R, Ray G, De Jesus TJ, Bianchi MG, Chukwurah E, Bussolati O, Kilberg M, Buchner DA, Sen GC, Cotton C, McDonald C, Longworth M, Ramakrishnan P, Hatzoglou M. PACT-mediated PKR activation acts as a hyperosmotic stress intensity sensor weakening osmoadaptation and enhancing inflammation. *eLife*, 2020, 9: e52241.
- [33] Gu LG, Ge ZM, Wang YM, Shen MQ, Zhao P, Chen WC. Double-stranded RNA-dependent kinase PKR activates NF- $\kappa$ B pathway in acute pancreatitis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2018, 503(3): 1563–1569.
- [34] Schneider WM, Chevillotte MD, Rice CM. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. *Annual Review of Immunology*, 2014, 32: 513–545.
- [35] Banerjee S, Biehl A, Gadina M, Hasni S, Schwartz DM. JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects. *Drugs*, 2017, 77(5): 521–546.
- [36] Owen KL, Brockwell NK, Parker BS. JAK-STAT signaling: a double-edged sword of immune regulation and cancer progression. *Cancers*, 2019, 11(12): 2002.
- [37] Satarker S, Tom AA, Shaji RA, Alosious A, Luvis M, Nampoothiri M. JAK-STAT pathway inhibition and their implications in COVID-19 therapy. *Postgraduate Medicine*, 2021, 133(5): 489–507.
- [38] Mazewski C, Perez RE, Fish EN, Platanius LC. Type I interferon (IFN)-regulated activation of canonical and non-canonical signaling pathways. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11: 606456.

- [39] Wang B, Thurmond S, Zhou K, Sánchez-Aparicio MT, Fang J, Lu J, Gao L, Ren W, Cui Y, Veit EC, Hong H, Evans MJ, O'Leary SE, García-Sastre A, Zhou ZH, Hai R, Song J. Structural basis for STAT2 suppression by flavivirus NS5. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2020, 27(10): 875–885.
- [40] Xie J, Wang M, Cheng A, Jia R, Zhu D, Liu M, Chen S, Zhao X, Yang Q, Wu Y, Zhang S, Luo Q, Wang Y, Xu Z, Chen Z, Zhu L, Liu Y, Yu Y, Zhang L, Chen X. The role of SOCS proteins in the development of virus-induced hepatocellular carcinoma. *Virology Journal*, 2021, 18(1): 74.
- [41] Yakass M B, Franco D, Quaye O. Yellow fever virus down-regulates mRNA expression of SOCS1 in the initial phase of infection in human cell lines. *Viruses*, 2020, 12(8): 802.
- [42] Lamkanfi M, Dixit VM. Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell*, 2014, 157(5): 1013–1022.
- [43] Sharif H, Wang L, Wang WL, Magupalli VG, Andreeva L, Qiao Q, Hauenstein AV, Wu ZL, Núñez G, Mao YD, Wu H. Structural mechanism for NEK7-licensed activation of NLRP3 inflammasome. *Nature*, 2019, 570(7761): 338–343.
- [44] Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nature Reviews Immunology*, 2019, 19(8): 477–489.
- [45] Bauernfeind F, Rieger A, Schildberg FA, Knolle PA, Schmid-Burgk JL, Hornung V. NLRP3 inflammasome activity is negatively controlled by miR-223. *Journal of Immunology*, 2012, 189(8): 4175–4181.
- [46] Juliana C, Fernandes-Alnemri T, Kang S, Farias A, Qin F, Alnemri ES. Non-transcriptional priming and deubiquitination regulate NLRP3 inflammasome activation. *Journal of Biological Chemistry*, 2012, 287(43): 36617–36622.
- [47] Zhen Y, Zhang H. NLRP3 inflammasome and inflammatory bowel disease. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 276.
- [48] Boucher D, Monteleone M, Coll RC, Chen KW, Ross CM, Teo JL, Gomez GA, Holley CL, Bierschenk D, Stacey KJ, Yap AS, Bezbradica JS, Schroder K. Caspase-1 self-cleavage is an intrinsic mechanism to terminate inflammasome activity. *The Journal of Experimental Medicine*, 2018, 215(3): 827–840.
- [49] He Y, Hara H, Núñez G. Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation. *Trends in Biochemical Sciences*, 2016, 41(12): 1012–1021.
- [50] Bauernfeind FG, Horvath G, Stutz A, Alnemri ES, MacDonald K, Speert D, Fernandes-Alnemri T, Wu JH, Monks BG, Fitzgerald KA, Hornung V, Latz E. Cutting edge: NF-kappaB activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression. *Journal of Immunology*, 2009, 183(2): 787–791.
- [51] Cai X, Chen JQ, Xu H, Liu SQ, Jiang QX, Halfmann R, Chen ZJ. Prion-like polymerization underlies signal transduction in antiviral immune defense and inflammasome activation. *Cell*, 2014, 156(6): 1207–1222.
- [52] Lu A, Magupalli VG, Ruan JB, Yin Q, Atianand MK, Vos MR, Schröder GF, Fitzgerald KA, Wu H, Egelman EH. Unified polymerization mechanism for the assembly of ASC-dependent inflammasomes. *Cell*, 2014, 156(6): 1193–1206.
- [53] He Y, Zeng MY, Yang DH, Motro B, Núñez G. NEK7 is an essential mediator of NLRP3 activation downstream of potassium efflux. *Nature*, 2016, 530(7590): 354–357.
- [54] Garcia-Sastre A, Egorov A, Matassov D, Brandt S, Levy DE, Durbin JE, Palese P, Muster T. Influenza A virus lacking the NS1 gene replicates in interferon-deficient systems. *Virology*, 1998, 252(2): 324–330.
- [55] Seesua W, Jittavisutthikul S, Sae-Lim N, Sookrun N, Sakolvaree Y, Chaicumpa W. Human transbodies that interfere with the functions of Ebola virus VP35 protein in genome replication and transcription and innate immune antagonism. *Emerging Microbes & Infections*, 2018, 7(1): 41.
- [56] Fernandez JC, Billecocq A, Durand JP, Cêtre-Sossah C, Cardinale E, Marianneau P, Pépin M, Tordo N, Bouloy M. The nonstructural protein NSs induces a variable antibody response in domestic ruminants naturally infected with Rift Valley fever virus. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2012, 19(1): 5–10.
- [57] Park MS, Shaw ML, Munoz-Jordan J, Cros JF, Nakaya T, Bouvier N, Palese P, Garcia-Sastre A, Basler CF. Newcastle disease virus (NDV)-based assay demonstrates interferon-antagonist activity for the NDV V protein and the Nipah virus V, W, and C proteins. *Journal of Virology*, 2003, 77(2): 1501–1511.
- [58] Hui XF, Zhang LL, Cao L, Huang K, Zhao Y, Zhang YF, Chen X, Lin X, Chen MZ, Jin ML. SARS-CoV-2 promote autophagy to suppress type I interferon response. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2021, 6(1): 180.
- [59] Wang WB, Hu DW, Wu CF, Feng YQ, Li AX, Liu WY, Wang YC, Chen KL, Tian MF, Xiao F, Zhang Q,

- Shereen MA, Chen WJ, Pan P, Wan P, Wu KL, Wu JG. STING promotes *NLRP3* localization in ER and facilitates *NLRP3* deubiquitination to activate the inflammasome upon HSV-1 infection. *PLoS Pathogens*, 2020, 16(3): e1008335.
- [60] Jiang ZM, Wei FH, Zhang YY, Wang T, Gao WH, Yu SF, Sun HL, Pu J, Sun YP, Wang MY, Tong Q, Gao CJ, Chang KC, Liu JH. IFI16 directly senses viral RNA and enhances RIG-I transcription and activation to restrict influenza virus infection. *Nature Microbiology*, 2021, 6(7): 932–945.
- [61] Zhang J, Liu H, Wei B. Immune response of T cells during herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection. *Journal of Zhejiang University Science B*, 2017, 18(4): 277–288.
- [62] Maruzuru Y, Ichinohe T, Sato R, Miyake K, Okano T, Suzuki T, Koshiba T, Koyanagi N, Tsuda S, Watanabe M, Arii J, Kato A, Kawaguchi Y. Herpes simplex virus 1 VP22 inhibits AIM2-dependent inflammasome activation to enable efficient viral replication. *Cell Host & Microbe*, 2018, 23(2): 254–265.
- [63] Coulon PG, Dhanushkodi N, Prakash S, Srivastava R, Roy S, Alomari NI, Nguyen AM, Warsi WR, Ye C, Carlos-Cruz EA, Mai UT, Cruel AC, Ekmekciyan KM, Pearlman E, BenMohamed L. *NLRP3*, *NLRP12*, and *IFI16* inflammasomes induction and caspase-1 activation triggered by virulent HSV-1 strains are associated with severe corneal inflammatory herpetic disease. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 1631.
- [64] Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, Cacoub P, Cazals-Hatem D, Babinet P, d'Agay MF, Clauvel JP, Raphael M, Degos L. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. *Blood*, 1995, 86(4): 1276–1280.
- [65] Lee HR, Amatya R, Jung JU. Multi-step regulation of innate immune signaling by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Virus Research*, 2015, 209: 39–44.
- [66] Kerur N, Veettil MV, Sharma-Walia N, Bottero V, Sadagopan S, Otageri P, Chandran B. IFI16 acts as a nuclear pathogen sensor to induce the inflammasome in response to Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection. *Cell Host & Microbe*, 2011, 9(5): 363–375.
- [67] Zhang Y, Dittmer DP, Mieczkowski PA, Host KM, Fusco WG, Duncan JA, Damania B. RIG-I detects Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus transcripts in a RNA polymerase III-independent manner. *mBio*, 2018, 9(4): e00823–18.
- [68] Abend JR, Ramalingam D, Kieffer-Kwon P, Uldrick TS, Yarchoan R, Ziegelbauer JM. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus microRNAs target IRAK1 and MYD88, two components of the Toll-like receptor/interleukin-1R signaling cascade, to reduce inflammatory-cytokine expression. *Journal of Virology*, 2012, 86(21): 11663–11674.
- [69] Broussard G, Damania B. KSHV: immune modulation and immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 3084.
- [70] Chen QZ, Luo F, Lu MX, Li N, Teng Y, Huang QL, Zhu N, Wang GY, Yue M, Zhang Y, Feng Y, Xiong HR, Hou W. HTNV-induced upregulation of miR-146a in HUVECs promotes viral infection by modulating pro-inflammatory cytokine release. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2017, 493(1): 807–813.
- [71] Wang KR, Ma HW, Liu H, Ye W, Li Z, Cheng LF, Zhang L, Lei YF, Shen LX, Zhang FL. The glycoprotein and nucleocapsid protein of hantaviruses manipulate autophagy flux to restrain host innate immune responses. *Cell Reports*, 2019, 27(7): 2075–2091.e5.
- [72] Yu H, Jiang W, Du H, Xing Y, Bai G, Zhang Y, Li Y, Jiang H, Zhang Y, Wang J, Wang P, Bai X. Involvement of the Akt/NF- $\kappa$ B pathways in the HTNV-mediated increase of IL-6, CCL5, ICAM-1, and VCAM-1 in HUVECs. *PLoS One*, 2014, 9(4): e93810.
- [73] Chen QZ, Wang X, Luo F, Li N, Zhu N, Lu S, Zan YX, Zhong CJ, Wang MR, Hu HT, Zhang YZ, Xiong HR, Hou W. HTNV sensitizes host toward TRAIL-mediated apoptosis—a pivotal anti-hantaviral role of TRAIL. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11: 1072.
- [74] Yu HT, Jiang H, Zhang Y, Nan XP, Li Y, Wang W, Jiang W, Yang DQ, Su WJ, Wang JP, Wang PZ, Bai XF. Hantaan virus triggers TLR4-dependent innate immune responses. *Viral Immunology*, 2012, 25(5): 387–393.
- [75] Musso D, Gubler DJ. Zika virus. *Clinical Microbiology Reviews*, 2016, 29(3): 487–524.
- [76] Song BH, Yun SI, Woolley M, Lee YM. Zika virus: history, epidemiology, transmission, and clinical presentation. *Journal of Neuroimmunology*, 2017, 308: 50–64.
- [77] Quicke KM, Bowen JR, Johnson EL, McDonald CE, Ma HL, O'Neal JT, Rajakumar A, Wrammert J, Rimawi BH, Pulendran B, Schinazi RF, Chakraborty R, Suthar MS. Zika virus infects human placental macrophages. *Cell Host & Microbe*, 2016, 20(1): 83–90.
- [78] Bayer A, Lennemann NJ, Ouyang YS, Bramley JC,



- Morosky S, Marques ET, Cherry S, Sadovsky Y, Coyne CB. Type III interferons produced by human placental trophoblasts confer protection against zika virus infection. *Cell Host & Microbe*, 2016, 19(5): 705–712.
- [79] Hamel R, Dejarnac O, Wichit S, Ekchariyawat P, Neyret A, Luplertlop N, Perera-Lecoin M, Surasombattana P, Talignani L, Thomas F, Cao-Lormeau VM, Choumet V, Briant L, Desprès P, Amara A, Yssel H, Missé D. Biology of zika virus infection in human skin cells. *Journal of Virology*, 2015, 89(17): 8880–8896.
- [80] Kumar A, Hou SM, Airo AM, Limonta D, Mancinelli V, Branton W, Power C, Hobman TC. Zika virus inhibits type-I interferon production and downstream signaling. *EMBO Reports*, 2016, 17(12): 1766–1775.
- [81] Colavita F, Bordoni V, Caglioti C, Biava M, Castilletti C, Bordi L, Quartu S, Iannetta M, Ippolito G, Agrati C, Capobianchi MR, Lalle E. ZIKV infection induces an inflammatory response but fails to activate types I, II, and III IFN response in human PBMC. *Mediators of Inflammation*, 2018, 2018: 2450540.
- [82] Chaudhary V, Yuen KS, Chan JF, Chan CP, Wang PH, Cai JP, Zhang S, Liang M, Kok KH, Chan CP, Yuen KY, Jin DY. Selective activation of type II interferon signaling by Zika virus NS5 protein. *Journal of Virology*, 2017, 91(14): e00163–17.
- [83] Tappe D, Pérez-Girón JV, Zammarchi L, Rissland J, Ferreira DF, Jaenisch T, Gómez-Medina S, Günther S, Bartoloni A, Muñoz-Fontela C, Schmidt-Chanasit J. Cytokine kinetics of Zika virus-infected patients from acute to convalescent phase. *Medical Microbiology and Immunology*, 2016, 205(3): 269–273.
- [84] Li H, Huang MH, Jiang JD, Peng ZG. Hepatitis C: from inflammatory pathogenesis to anti-inflammatory/hepatoprotective therapy. *World Journal of Gastroenterology*, 2018, 24(47): 5297–5311.
- [85] Zeremski M, Petrovic LM, Talal AH. The role of chemokines as inflammatory mediators in chronic hepatitis C virus infection. *Journal of Viral Hepatitis*, 2007, 14(10): 675–687.
- [86] Li K, Li NL, Wei D, Pfeffer SR, Fan M, Pfeffer LM. Activation of chemokine and inflammatory cytokine response in hepatitis C virus-infected hepatocytes depends on toll-like receptor 3 sensing of hepatitis C virus double-stranded RNA intermediates. *Hepatology*, 2012, 55(3): 666–675.
- [87] Negash AA, Ramos HJ, Crochet N, Lau DT, Doehle B, Papic N, Delker DA, Jo J, Bertoletti A, Hagedorn CH, Gale M Jr. IL-1 $\beta$  production through the NLRP3 inflammasome by hepatic macrophages links hepatitis C virus infection with liver inflammation and disease. *PLoS Pathogens*, 2013, 9(4): e1003330.
- [88] Dolganiuc A, Oak S, Kodys K, Golenbock DT, Finberg RW, Kurt-Jones E, Szabo G. Hepatitis C core and nonstructural 3 proteins trigger Toll-like receptor 2-mediated pathways and inflammatory activation. *Gastroenterology*, 2004, 127(5): 1513–1524.
- [89] Pirozyan MR, Nguyen N, Cameron B, Luciani F, Bull RA, Zekry A, Lloyd AR. Chemokine-regulated recruitment of antigen-specific T-cell subpopulations to the liver in acute and chronic hepatitis C infection. *The Journal of Infectious Diseases*, 2018, 219(9): 1430–1438.
- [90] Hammerstad SS, Blackard JT, Lombardi A, Owen RP, Concepcion E, Yi ZZ, Zhang WJ, Tomer Y. Hepatitis C virus infection of human thyrocytes: metabolic, hormonal, and immunological implications. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2019, 105(4): 1157–1168.
- [91] Yu GY, He GB, Li CY, Tang M, Grivennikov S, Tsai WT, Wu MS, Hsu CW, Tsai Y, Wang LH, Karin M. Hepatic expression of HCV RNA-dependent RNA polymerase triggers innate immune signaling and cytokine production. *Molecular Cell*, 2012, 48(2): 313–321.
- [92] Song Y, Yang X, Shen Y, Wang Y, Xia X, Zhang AM. STAT3 signaling pathway plays importantly genetic and functional roles in HCV infection. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 2019, 7(8): e821.
- [93] Lee PY, Liu CC, Wang SC, Chen KY, Lin TC, Liu PL, Chiu CC, Chen IC, Lai YH, Cheng WC, Chung WJ, Yeh HC, Huang CH, Su CC, Huang SP, Li CY. Mycotoxin zearalenone attenuates innate immune responses and suppresses NLRP3 inflammasome activation in LPS-activated macrophages. *Toxins*, 2021, 13(9): 593.
- [94] Rajan JV, Rodriguez D, Miao EA, Aderem A. The NLRP3 inflammasome detects encephalomyocarditis virus and vesicular stomatitis virus infection. *Journal of Virology*, 2011, 85(9): 4167–4172.
- [95] Komune N, Ichinohe T, Ito M, Yanagi Y. Measles virus V protein inhibits NLRP3 inflammasome-mediated interleukin-1 $\beta$  secretion. *Journal of Virology*, 2011, 85(24): 13019–13026.
- [96] Ramos HJ, Lanteri MC, Blahnik G, Negash A, Suthar MS, Brassil MM, Sodhi K, Treuting PM, Busch MP, Norris PJ, Gale M Jr. IL-1 $\beta$  signaling promotes

- CNS-intrinsic immune control of West Nile virus infection. *PLoS Pathogens*, 2012, 8(11): e1003039.
- [97] Lawrence TM, Hudacek AW, De Zoete MR, Flavell RA, Schnell MJ. Rabies virus is recognized by the NLRP3 inflammasome and activates interleukin-1 $\beta$  release in murine dendritic cells. *Journal of Virology*, 2013, 87(10): 5848–5857.
- [98] Hottz ED, Lopes JF, Freitas C, Valls-De-Souza R, Oliveira MF, Bozza MT, Da Poian AT, Weyrich AS, Zimmerman GA, Bozza FA, Bozza PT. Platelets mediate increased endothelium permeability in dengue through NLRP3-inflammasome activation. *Blood*, 2013, 122(20): 3405–3414.
- [99] Stojanovska V, Zenclussen AC. Innate and adaptive immune responses in HELLP syndrome. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11: 667.
- [100] Karaba AH, Figueroa A, Massaccesi G, Botto S, DeFilippis VR, Cox AL. Herpes simplex virus type 1 inflammasome activation in proinflammatory human macrophages is dependent on NLRP3, ASC, and caspase-1. *PLoS One*, 2020, 15(2): e0229570.
- [101] Zhou P, Hua F, Wang X, Huang JL. Therapeutic potential of IKK- $\beta$  inhibitors from natural phenolics for inflammation in cardiovascular diseases. *Inflammopharmacology*, 2020, 28(1): 19–37.
- [102] Acchioni C, Remoli AL, Marsili G, Acchioni M, Nardolillo I, Orsatti R, Farcomeni S, Palermo E, Perrotti E, Barreca ML, Sabatini S, Sandini S, Parolin C, Lin R, Borsetti A, Hiscott J, Sgarbanti M. Alternate NF- $\kappa$ B-independent signaling reactivation of latent HIV-1 provirus. *Journal of Virology*, 2019, 93(18): e00495–19.
- [103] Antonucci JM, St Gelais C, Wu L. The dynamic interplay between HIV-1, SAMHD1, and the innate antiviral response. *Frontiers in Immunology*, 2017, 8: 1541.
- [104] Chen SL, Bonifati S, Qin ZH, St Gelais C, Kodigepalli KM, Barrett BS, Kim SH, Antonucci JM, Ladner KJ, Buzovetsky O, Knecht KM, Xiong Y, Yount JS, Guttridge DC, Santiago ML, Wu L. SAMHD1 suppresses innate immune responses to viral infections and inflammatory stimuli by inhibiting the NF- $\kappa$ B and interferon pathways. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2018, 115(16): e3798–e3807.
- [105] Fischer KC, Daunt CP, Tremblay CS, Dias S, Vince JE, Jabbour AM. Deletion of IKK2 in haematopoietic cells of adult mice leads to elevated interleukin-6, neutrophilia and fatal gastrointestinal inflammation. *Cell Death & Disease*, 2021, 12(1): 28.
- [106] Monaco C, Andreacos E, Kiriakidis S, Mauri C, Bicknell C, Foxwell B, Cheshire N, Paleolog E, Feldmann M. Canonical pathway of nuclear factor kappaB activation selectively regulates proinflammatory and prothrombotic responses in human atherosclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, 101(15): 5634–5639.
- [107] Anderson P, Kedersha N. Stress granules: the Tao of RNA triage. *Trends in Biochemical Sciences*, 2008, 33(3): 141–150.
- [108] Goker BB, Biray AC. The potential of JAK-STAT pathway inhibition by ruxolitinib in the treatment of COVID-19. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2020, 54: 51–62.
- [109] Ruan QR, Yang K, Wang WX, Jiang LY, Song JX. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*, 2020, 46(5): 846–848.
- [110] Fara A, Mitrev Z, Rosalia RA, Assas BM. Cytokine storm and COVID-19: a chronicle of pro-inflammatory cytokines. *Open Biology*, 2020, 10(9): 200160.
- [111] Song ZM, Lin H, Yi XM, Guo W, Hu MM, Shu HB. KAT5 acetylates cGAS to promote innate immune response to DNA virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2020, 117(35): 21568–21575.

(本文责编 李磊)